

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5670055号
(P5670055)

(45) 発行日 平成27年2月18日(2015.2.18)

(24) 登録日 平成26年12月26日(2014.12.26)

(51) Int.Cl.

F I

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/00 Z N A F

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 A

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

C 1 2 N 5/00 2 O 2 U

G O 1 N 33/68 (2006.01)

G O 1 N 33/68

請求項の数 9 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-548433 (P2009-548433)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月30日(2008.1.30)
 (65) 公表番号 特表2010-518811 (P2010-518811A)
 (43) 公表日 平成22年6月3日(2010.6.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/052540
 (87) 国際公開番号 W02008/095050
 (87) 国際公開日 平成20年8月7日(2008.8.7)
 審査請求日 平成23年1月27日(2011.1.27)
 (31) 優先権主張番号 60/887,318
 (32) 優先日 平成19年1月30日(2007.1.30)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/911,855
 (32) 優先日 平成19年4月13日(2007.4.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 509181220
 ファーマサイクリックス, インク.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 085, サニーベイル, イースト アーク
 エス アベニュー 995
 (74) 代理人 110000659
 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
 (72) 発明者 バギー, ジョセフ, ジェイ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 040, マウンテン ビュー, クエスタ
 ドライブ 858
 (72) 発明者 バラスブラマニアン, スリラム
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 070, サン カルロス, ハワード アベ
 ニュー 1623

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼ阻害剤に対する癌の耐性を決定する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (2 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミドに感受性を有する患者の癌を分類する方法であって、

(a) 前記癌内の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを決定すること、

(b) 前記癌内の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、該バイオマーカ遺伝子の発現レベル閾値のセットと比較すること、及び

(c) 前記バイオマーカ遺伝子の発現レベルが、前記発現レベル閾値のセットよりも低い場合には、前記癌が3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (2 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミドに感受性をもつことを示すこと、を含み、

前記少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子が、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF3、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEP1から選択される、方法。

【請求項2】

前記少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子が、DEFA6、RAB25、TM4SF4、又はIL18の少なくとも1つを含有する、請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子が、DEFA6、ITGB4、TM4SF3、SYK、PPAP2C、及びRAB25を含有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子が、DEFA6、RAB25、TM4SF4、及びIL18である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

1 以上の前記発現レベルはmRNA発現レベルである、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記癌が結腸癌である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 7】

患者中の癌の前記少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルが、先に 3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (2 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミドに感受性をもつことが決定された癌細胞に由来するバイオマーカ遺伝子の発現レベル閾値の第一又は第二の組の発現レベルよりも有意に低い場合に、該患者の癌が 3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (2 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミドに感受性をもつことを示す、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記バイオマーカ遺伝子の発現レベル閾値のセットは、先に 3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (2 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミドに感受性をもつことが決定された癌細胞に由来する、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 9】

高緊縮性ハイブリダイゼーション条件下で 4 から 50 個までのバイオマーカ遺伝子の核酸にハイブリダイズする核酸プローブを含んだ核酸ハイブリダイゼーションアレイであって、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子は、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPG、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPHA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、IFI27、CYP3A43およびPKP2から選択される、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の方法に用いられる核酸ハイブリダイゼーションアレイ。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、患者の癌を分類する方法に関する。より詳しくは、癌において発現された少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、バイオマーカ遺伝子発現レベル閾値と比較することによって患者の癌をヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDACi)化合物に耐性をもつか又は感受性をもつと分類することを含む。

40

【0002】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2007年1月30日付で出願された「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤に対する癌の耐性を決定する方法」という名称の米国仮特許出願第60/887,318号、及び2007年4月13日付で出願された「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤に対する癌の耐性を決定する方法」という名称の米国仮特許出願第60/911,855号の利益を請求し、これら両方の米国仮特許出願の内容は、その全体を参照することによって援用される。

50

【背景技術】

【0003】

種々の患者において所定の抗癌性化合物に対する同じタイプの癌（例えば、結腸癌）の極めて異質な反応は、現代医学の最も頭が痛くて悲劇的な問題である。化学療法に反応する変化の多くは、ヒトの遺伝的及び後成的多様性にあると広く考えられる。従って、ヒト個体群において、特定の治療剤に対する癌の耐性及び感受性の分子遺伝学的相関（すなわち、分子署名）を同定する継続的努力がある。このような努力は、医師が究極的に患者の癌を特定の抗癌性化合物を用いて効率的に治療できる可能性をあらかじめ方向付けることができるようにすることが期待される。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

患者の癌を分類する方法および組成物であって、(i)少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、第一の組のバイオマーカ遺伝子発現レベルの値（これは、HDACi化合物に耐性をもつことが知られている癌細胞において決定された）と比較することか、又は第二の組のバイオマーカ遺伝子発現レベルの値（これは、HDACi化合物に感受性をもつと知られている癌細胞において決定された）と比較することと、(ii)バイオマーカ遺伝子の発現レベルが第一の組の発現レベルの値よりも有意に低い場合には、癌がHDACi化合物に感受性をもつことを示すことか又はバイオマーカ遺伝子の発現レベルが第二の組の発現レベルの値よりも大きい場合には、癌がHDACi化合物に耐性をもつことを示すこととによって、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDACi）化合物に耐性をもつ又は感受性をもつと患者の癌を分類する方法および組成物が本明細書に記載される。前記のバイオマーカ遺伝子としては、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPHA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、IFI27、CYP3A43、及びPKP2が挙げられる。

20

30

【0005】

従って、一つの態様において、患者の癌を分類する方法であって、癌の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、バイオマーカ遺伝子の第一又は第二の組の発現レベル閾値までの発現レベルと比較することと、バイオマーカ遺伝子の発現レベルが第一の組の発現レベル閾値よりも低い場合には、癌がHDAC阻害剤に感受性をもつことを示すことか、又は発現レベルが第二の組の発現レベル閾値よりも大きい場合には、癌がHDAC阻害剤に耐性をもつことを示すこととを含み、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子が、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPHA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、IFI27、CYP3A43、及びPKP2から選択される患者の癌を分類する方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のマーカ遺伝子は、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEP1から選択される。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、RAB25、TM4SF4、又はIL18の少なくとも1つを含有する。幾つかの実施形態において

40

50

、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、ITGB4、TM4SF3、SYK、PPAP2C、及びRAB25を含有する。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEP1を含有する。幾つかの実施形態において、前記発現レベルの1つ又はそれ以上は、mRNA発現レベルである。幾つかの実施形態において、発現レベルの1つ又はそれ以上は、ポリペプチド発現レベルである。幾つかの実施形態において、患者の癌は、結腸癌である。幾つかの実施形態において、癌を分類する方法は、さらに、比較する工程に先立って癌の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現のレベルを決定することを含む。幾つかの実施形態において、前記のHDAC阻害剤は、PCI-24781である。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルが、第一の組及び第二の組のバイオマーカ遺伝子の発現レベル閾値と比較される。

10

【0006】

別の態様において、患者の癌を分類する方法であって、癌の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを調べ、癌の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、前記バイオマーカ遺伝子の第一又は第二の組の発現レベル閾値までの発現レベルと比較することと、前記バイオマーカ遺伝子の発現レベルが前記第一の組の発現レベル閾値よりも低い場合には、癌がHDAC阻害剤に感受性をもつことを示すことか、又は発現レベルが前記第二の組の発現レベル閾値よりも大きい場合には、癌がHDAC阻害剤に耐性をもつことを示すこととを含む、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子が、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPHA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、IFI27、CYP3A43、及びPKP2から選択される患者の癌を分類する方法が、本明細書において提供される。

20

【0007】

幾つかの実施形態において、少なくとも4個のマーカ遺伝子の少なくとも1つは、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEP1から選択される。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、RAB25、TM4SF4、又はIL18の少なくとも1つを含有する。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、ITGB4、TM4SF3、SYK、PPAP2C、及びRAB25を含有する。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEP1を含有する。幾つかの実施形態において、バイオマーカ遺伝子の発現レベルの1つ又はそれ以上は、mRNA発現レベルである。幾つかの実施形態において、発現レベルの1つ又はそれ以上は、ポリペプチド発現レベルである。幾つかの実施形態において、患者の癌は、結腸癌である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は、PCI-24781である。幾つかの実施形態において、方法は、さらに、バイオマーカ遺伝子の発現レベルの比較に基づいてHDAC阻害剤を患者に処方することか又は投与することを含む。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルは、第一の組及び第二の組のバイオマーカ遺伝子発現レベル閾値と比較される。

30

40

【0008】

50

別の態様において、癌細胞から誘導される複数の核酸を含む核酸の分離個体群であって、癌細胞がH D A C 阻害剤化合物に感受性をもつ癌細胞の一種である核酸の分離個体群が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、分離個体群は、R N A を含有する。幾つかの実施形態において、分離個体群は、c D N A を含有する。幾つかの実施形態において、前記H D A C 阻害剤は、P C I - 2 4 7 8 1 である。幾つかの実施形態において、前記癌細胞は、生体外で増殖させた細胞の個体群から分離された。幾つかの実施形態において、癌細胞は、結腸癌細胞である。幾つかの実施形態において、結腸癌細胞は、結腸癌 R 1 0 5 9 2 6 1 0 9 7、R 4 4 9 8 1 6 0 6 1 4、R 5 4 5 6 7 8 1 7 6 1、R 7 4 2 4 1 0 7 5 8 8、又はR 0 9 4 8 3 1 1 0 2 3 から誘導される。幾つかの実施形態において、D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 4、S Y K、P P A P 2 C、R A B 2 5、H E P H、N O X O 1、T M 4 S F 4、P T P N 3、E P H A 2、F G F B P 1、A B C C 3、T P M T、I L 1 8、又はD P E P 1 のうちの少なくとも4つのヌクレオチド配列が、分離個体群において示される。

10

【0009】

関連する態様において、癌細胞から誘導される複数の核酸を含む核酸の分離個体群であって、癌細胞がH D A C 阻害剤化合物に耐性をもつ癌細胞の一種である核酸の分離個体群が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、分離個体群は、R N A を含有する。幾つかの実施形態において、分離個体群は、c D N A を含有する。幾つかの実施形態において、前記H D A C 阻害剤は、P C I - 2 4 7 8 1 である。幾つかの実施形態において、前記の癌細胞は、生体外で増殖させた細胞の個体群から分離された。幾つかの実施形態において、癌細胞は、結腸癌細胞である。幾つかの実施形態において、結腸癌細胞は、結腸癌 R 1 0 5 9 2 6 1 0 9 7、R 4 4 9 8 1 6 0 6 1 4、R 5 4 5 6 7 8 1 7 6 1、R 7 4 2 4 1 0 7 5 8 8、又はR 0 9 4 8 3 1 1 0 2 3 から誘導される。幾つかの実施形態において、D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 4、S Y K、P P A P 2 C、R A B 2 5、H E P H、N O X O 1、T M 4 S F 4、P T P N 3、E P H A 2、F G F B P 1、A B C C 3、T P M T、I L 1 8、又はD P E P 1 のうちの少なくとも4つのヌクレオチド配列が、分離個体群において示される。

20

【0010】

幾つかの実施形態において、前記の核酸の分離個体群と、該個体群のバイオマーカ遺伝子の核酸レベルと該個体群の内部発現対照遺伝子の核酸レベルの比を示すインサートとを含むキットが、本明細書において提供される。

30

【0011】

幾つかの実施形態において、前記の核酸の分離個体群と、該個体群のバイオマーカ遺伝子の核酸レベルと癌細胞から誘導される核酸の個体群のバイオマーカ遺伝子の核酸レベルの比を示すインサートとを含むキットであって、癌細胞がH D A C 阻害剤化合物に感受性をもつ癌細胞の一種であるキットが、本明細書において提供される。

【0012】

別の実施形態において、癌細胞から核酸の分離個体群を誘導することを含む発現プロファイリングのための核酸の発現レベル基準個体群の作製方法であって、癌細胞がH D A C 阻害剤化合物に感受性をもつ癌細胞の一種である、核酸の発現レベル基準個体群の作製方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、分離個体群は、R N A を含有する。幾つかの実施形態において、分離個体群は、c D N A を含有する。幾つかの実施形態において、前記のH D A C 阻害剤は、P C I - 2 4 7 8 1 である。幾つかの実施形態において、癌細胞は、生検試料中に存在する。幾つかの実施形態において、細胞は、生体外で増殖させた細胞の個体群中に存在する。幾つかの実施形態において、癌細胞は、結腸癌細胞である。幾つかの実施形態において、癌細胞は、結腸癌細胞 R 1 0 5 9 2 6 1 0 9 7、R 4 4 9 8 1 6 0 6 1 4、R 5 4 5 6 7 8 1 7 6 1、R 7 4 2 4 1 0 7 5 8 8、又はR 0 9 4 8 3 1 1 0 2 3 から誘導される。幾つかの実施形態において、D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 4、S Y K、P P A P 2 C、R A B 2 5、H E P H、N O X O 1、T M 4 S F 4、P T P N 3、E P H A 2、F G F B P 1、A B C C 3、T P M T、I L

40

50

18、又はDPEP1のうちの少なくとも4つのヌクレオチド配列が、分離個体群において示される。幾つかの実施形態において、方法は、さらに、分離する工程に先立って、癌細胞の種類がHDAC阻害剤化合物に感受性をもつことを決定することを含む。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤化合物に感受性をもつと決定された癌細胞の種類は、生体外でHDAC阻害剤化合物に耐性をもつと決定される。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤化合物は、PCI-24781である。

【0013】

関連する態様において、癌細胞から核酸の分離個体群を誘導することを含む発現プロファイリングのための発現レベル基準試料の作製方法であって、癌細胞がHDAC阻害剤化合物に耐性をもつ癌細胞の一種である発現プロファイリングのための発現レベル基準個体群の作製方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、分離個体群は、RNAを含有する。幾つかの実施形態において、分離個体群は、cDNAを含有する。幾つかの実施形態において、前記HDAC阻害剤は、PCI-24781である。幾つかの実施形態において、癌細胞は、生検試料中に存在する。幾つかの実施形態において、癌細胞は、生体外で増殖させた細胞の個体群中に存在する。幾つかの実施形態において、癌細胞は、結腸癌細胞である。幾つかの実施形態において、癌細胞は、結腸癌細胞である。幾つかの実施形態において、結腸癌細胞は、結腸癌R1059261097、R4498160614、R5456781761、R7424107588、又はR0948311023から誘導される。幾つかの実施形態において、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、又はDPEP1のうちの少なくとも4つのヌクレオチド配列が、分離個体群において示される。幾つかの実施形態において、方法は、さらに、分離する工程に先立って、癌細胞の種類がHDAC阻害剤化合物に耐性をもつことを決定することを含む。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤化合物に耐性をもつと決定された癌細胞の種類は、生体外でHDAC阻害剤化合物に耐性をもつと決定される。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤化合物は、PCI-24781である。

【0014】

別の態様において、生体外でHDAC阻害剤化合物に耐性をもつヒト癌細胞系が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、ヒト細胞系は、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEP1を発現する。幾つかの実施形態において、前記のヒト癌細胞系が耐性をもつHDAC阻害剤化合物は、PCI-24781である。幾つかの実施形態において、PCI-24781耐性ヒト癌細胞系は、少なくとも約1μMのPCI-24781濃度に耐性をもつ。幾つかの実施形態において、ヒト癌細胞系は、結腸癌細胞系である。幾つかの実施形態において、結腸癌細胞系は、R5247682266、R9866135153、R1078103114、又はR4712781606である。

【0015】

さらなる態様において、HDAC阻害剤を用いて癌の治療効果のある治療の可能性を高める方法であって、患者の癌由来の試料中の少なくとも4個のバイオマーカー遺伝子の発現レベルが、4個のバイオマーカー遺伝子の発現レベル閾値よりも低い場合には、患者の癌がHDAC阻害剤を用いた治療に感受性をもつという指標を提供することか、又はバイオマーカー遺伝子の発現レベルが発現レベル閾値よりも高い場合には、癌がHDAC阻害剤を用いた治療に耐性をもつという指標を提供することとからなり、少なくとも4個のバイオマーカー遺伝子は、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPHA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、S

10

20

30

40

50

M P D L 3 B、T M P R S S 2、G D A、M S T 1 R、I T G B 4、A N X A 3、C C L 1 5、D P E P 1、N O X O 1、I F 1 2 7、C Y P 3 A 4 3、及び P K P 2 から選択され、それによって H D A C 阻害剤を用いた癌の治療効果のある治療の可能性が高められる、癌の治療効果のある治療の可能性を高める方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、指標は、デジタル媒体で提供される。幾つかの実施形態において、指標は、ハードコピー媒体で提供される。幾つかの実施形態において、指標は、生物医学公表文献である。幾つかの実施形態において、指標は、バイオマーカ遺伝子の少なくとも 2 つの発現レベルを指す。幾つかの実施形態において、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子は、D E F A 6、R A B 2 5、T M 4 S F 4、又は I L 1 8 を含有する。幾つかの実施形態において、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子は、D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 3、S Y K、P P A P 2 C、及び R A B 2 5 を含有する。幾つかの実施形態において、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子は、D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 4、S Y K、P P A P 2 C、R A B 2 5、H E P H、N O X O 1、T M 4 S F 4、P T P N 3、E P H A 2、F G F B P 1、A B C C 3、T P M T、I L 1 8、及び D P E P 1 を含有する。幾つかの実施形態において、癌は、結腸癌である。幾つかの実施形態において、H D A C 阻害剤は、P C I - 2 4 7 8 1 である。

10

【 0 0 1 6 】

さらに別の態様において、(i) その発現が抗癌剤に対する癌の耐性又は感受性と関連づけられる第一の組のバイオマーカ遺伝子を、その発現が H D A C 阻害剤化合物に対する耐性と関連づけられる第二の組のバイオマーカ遺伝子と比較することと、(i i) 第一の組のバイオマーカ遺伝子が第二の組のバイオマーカ遺伝子と異なる場合に、H D A C 阻害剤と組み合わせて癌を治療するための抗癌剤を選択することとによって、H D A C 阻害剤化合物と組み合わせて癌を治療するための抗癌剤の選択を最適化する方法であって、第二の組のバイオマーカ遺伝子が、D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 4、S Y K、P P A P 2 C、R A B 2 5、H E P H、N O X O 1、T M 4 S F 4、P T P N 3、E P H A 2、F G F B P 1、A B C C 3、T P M T、I L 1 8、及び D P E P 1 である、H D A C 阻害剤化合物と組み合わせて癌を治療するための抗癌剤の選択を最適化する方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、前記方法は、さらに、H D A C 阻害剤を第二の抗癌剤と一緒に用いて処理された複数の癌細胞において第二の組のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを比較することを含む。

20

30

【 0 0 1 7 】

さらに別の態様において、D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 4、S Y K、P P A P 2 C、R A B 2 5、H E P H、N O X O 1、T M 4 S F 4、P T P N 3、E P H A 2、F G F B P 1、A B C C 3、T P M T、I L 1 8、及び D P E P から選択される少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルの解釈を伝達する手段を含む、H D A C 阻害剤化合物を用いる癌の治療効果のある治療の可能性の指標が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、指標は、さらに、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを含む。幾つかの実施形態において、伝達する手段は、紙文書又は電子文書である。幾つかの実施形態において、解釈は、生物医学公表文献を含む。幾つかの実施形態において、解釈は、グラフを含む。幾つかの実施形態において、解釈は、患者の癌由来の試料のバイオマーカ遺伝子の発現レベルが 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベル閾値よりも低い場合には、患者の癌が H D A C 阻害剤を用いた治療に感受性をもつことを示す情報を含むか、又はバイオマーカ遺伝子の発現レベルが発現レベル閾値よりも高い場合には、癌が H D A C 阻害剤を用いた治療に耐性をもつことを示す情報を含む。

40

【 0 0 1 8 】

別の態様において、H D A C 阻害剤化合物を用いて患者の癌を効果的に治療する可能性を決定する方法であって、(i) 癌において D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 4、S Y K、P P A P 2 C、R A B 2 5、H E P H、N O X O 1、T M 4 S F 4、P T P N 3、E P H A 2、F G F B P 1、A B C C 3、T P M T、I L 1 8、及び D P E P から選択される少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを決定することと、(i i) 癌の

50

少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、HDAC阻害剤化合物に耐性をもつと先に決定された癌細胞から誘導される発現レベル基準試料の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルと比較することを含み、患者由来の癌の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルが発現レベル基準試料のバイオマーカ遺伝子の発現レベルよりも低い場合には、癌を効果的に治療する可能性がより高い、患者の癌を効果的に治療する可能性を決定する方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、前記方法は、さらに、癌を治療するためのHDAC阻害剤化合物以外の抗癌剤を選択することを含む。

【0019】

さらに別の態様において、患者の癌を分類する方法であって、癌の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、バイオマーカ遺伝子の第一又は第二の組の発現レベルの値と比較することと、それぞれの比較について、患者の癌がヒストンデアセチラーゼ阻害剤化合物に耐性をもつ確率をバイオマーカ遺伝子発現レベルに割り当てることとを含み、(i)第一の組の発現レベルの値が、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤化合物に耐性をもつと決定された癌細胞において測定された、(ii)第二の組の発現レベルの値が、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤化合物に感受性をもつと決定された癌細胞において測定された、(iii)割り当てられた可能性が、第一の組の発現レベルの値からのバイオマーカ遺伝子発現レベルの負の偏差に逆比例し、且つ第二の組の発現レベルの値からのバイオマーカ遺伝子発現レベルの正の偏差に直接に比例する、及び(iv)少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子が、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、EFI27、CYP3A43、及びPKP2から選択される、患者の癌を分類する方法が、本明細書において提供される。

【0020】

別の態様において、細胞の個体群を分類する方法であって、細胞の個体群の少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、バイオマーカ遺伝子の第一又は第二の組の発現レベル閾値と比較することと、バイオマーカ遺伝子の発現レベルが第一の組の発現レベル閾値よりも低い場合には、細胞の個体群がHDAC阻害剤に感受性をもつことを示すことか、又は発現レベルが第二の組の発現レベル閾値よりも大きい場合には、細胞の個体群がHDAC阻害剤に耐性をもつことを示すこととを含み、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子が、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、EFI27、CYP3A43、及びPKP2から選択される、細胞の個体群を分類する方法が、本明細書において提供される。

【0021】

別の態様において、HDAC阻害を生体内で決定する方法であって、被検者がHDAC阻害剤化合物を投与された後に、被検者から得られた生体試料中のHDAC阻害剤反応性バイオマーカ遺伝子の発現レベルを決定することを含み、HDAC阻害剤反応性バイオマーカ遺伝子が表5に記載の遺伝子のいずれかである、HDAC阻害を生体内で決定する方法が、本明細書において提供される。

【0022】

別の態様において、HDAC阻害剤に対して最も反応性のある組織及びそれから誘導さ

10

20

30

40

50

れる腫瘍を決定する方法であって、(i)第一の時点での第一の組織の組織型(血液を含む)と、最初の時点での適用可能な経路による第一の組織に対するH D A C阻害剤化合物の投与とを提供することと、(ii)第二の時点での第二の組織の組織型(血液を含む)と、第二の時点で適用可能な経路による第二の組織に対するH D A C阻害剤化合物の投与とを提供することと、(iii)表5に記載の遺伝子のいずれかについて第一の組織及び第二の組織における発現プロファイルを決定することとを含む、H D A C阻害剤に対して最も反応性のある組織及びそれから誘導される腫瘍を決定する方法が、本明細書において提供される。

【0023】

さらに別の態様において、1つ又はそれ以上の細胞を分類する方法であって、1つ又はそれ以上の細胞の4~50個以下のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを決定することを含み、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子が、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPHA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、IFI27、CYP3A43、及びPKP2から選択される、1つ又はそれ以上の細胞を分類する方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、方法は、さらに、4~50個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、バイオマーカ遺伝子の第一又は第二の組の発現レベル閾値と比較することと、バイオマーカ遺伝子の発現レベルが第一の組の発現レベル閾値よりも低い場合には、癌がH D A C阻害剤に感受性をもつことを示すことか、又は発現レベルが第二の組の発現レベル閾値よりも大きい場合には、癌がH D A C阻害剤に耐性をもつことを示すこととを含む。幾つかの実施形態において、1つ又はそれ以上の細胞は、癌細胞である。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEPから選択される。幾つかの実施形態において、方法は、4~20個以下のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを決定することを含む。幾つかの実施形態において、方法は、4個以下のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを決定することを含む。幾つかの実施形態において、4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、RAB25、TM4SF4、及びIL18からなる。

【0024】

さらに別の態様において、高緊縮性ハイブリダイゼーション条件下で4~50個以下のバイオマーカ遺伝子の核酸にハイブリダイズする核酸プローブを含有する核酸ハイブリダイゼーションアレイであって、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子が、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPHA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、IFI27、CYP3A43、及びPKP2から選択される、核酸ハイブリダイゼーションアレイが、本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、核酸ハイブリダイゼーションアレイは、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、DL18、及びDPEPから選択される少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子を含有する。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、RAB25、TM4SF4、及びIL18からなる。

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

【0025】

本明細書に記載の方法及び組成物は、本明細書に記載の特定の方法、プロトコール、細胞系、組立て体、及び試薬に限定されず、それ自体変化させ得ることが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することだけを目的とするものであり、本明細書に記載の方法及び組成物の範囲を限定することを意図するものではなく、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることも理解されるべきである。

【0026】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形は、特にその内容が明示しない限りは、複数形の照応を含む。

10

【0027】

「バイオマーカー遺伝子」という用語は、その発現又は活性が少なくとも1つの発現産物を生成する遺伝子を指し、その発現産物の量は、関心の表現型の状態（例えば、薬剤耐性、病理学）に定量的に関連づけられる。

【0028】

「検出可能な標識」という用語は、分析法、例えば以下に限定されないが、蛍光法、化学発光法、電子スピン共鳴法、紫外線/可視吸光度分光分析法、質量分析法、核磁気共鳴法、磁気共鳴法、及び電気化学的方法を使用して観察できる標識を指す。

【0029】

「差次的に発現された遺伝子」、「差次的遺伝子発現」という用語、及びこれらの同義語（これらは、同じ意味で使用される）は、発現が、第一の細胞集団において第二の細胞集団の同じ遺伝子の発現と比べてアップレギュレートされるか又はダウンレギュレートされる遺伝子を指す。このような相違は、mRNAレベルの変化、表面発現、分泌又はポリペプチドのその他の分配によって証明される。差次的遺伝子発現としては、幾つかの実施形態において、2つ以上の遺伝子又はこれらの遺伝子産物の間の発現の比較、あるいは2つ以上の遺伝子又はこれらの遺伝子産物の間の発現の割合の比較、あるいはさらに同じ遺伝子の2つの差次的に処理された産物の比較が挙げられ、これらは細胞の2つの集団の間で異なる。差次的発現としては、例えば、正常細胞及び異常細胞の間で、あるいは異なる疾患事象又は疾病状態を受けている細胞の間で、あるいはある種の治療薬に対して著しく感受性をもつか又は耐性をもつ細胞の間で遺伝子又はその発現産物の一時的又は細胞発現

20

30

【0030】

「フルオロフォア」という用語は、励起により光子を放出し、それによって蛍光を発する分子を指す。

【0031】

「遺伝子増幅」という語句は、遺伝子又は遺伝子断片の多数のコピーが特定の細胞又は細胞系で形成されるプロセスを指す。重複領域（増幅DNAの伸長）は、多くの場合、「単位複製配列」と呼ばれる。高い頻度で、産成したメッセンジャーRNA（mRNA）の量、すなわち遺伝子発現のレベルもまた、特定の遺伝子からなるコピーの数に比例して増大する。

40

【0032】

「遺伝子発現プロファイリング」という用語は、特に明記しない限りは、最も広い意味で使用され、生体試料中の遺伝子のmRNA又はそれから誘導される核酸、及び/又はタンパク質レベル又はそれから誘導されるペプチド及び/又はタンパク質機能の定量化の方法を包含する。

【0033】

「高緊縮性ハイブリダイゼーション」という用語は、68℃で1時間インキュベートし、次いで2×SSC及び0.1%SDS中で、それぞれ室温で20分間、3回洗浄し、0.1×SSC及び0.1%SDS中で、50℃で2回洗浄するハイブリダイゼーション条件、又は当該技術分野において認められている均等のハイブリダイゼーション条件を指す

50

。

【 0 0 3 4 】

「内部発現対照遺伝子」という用語は、発現レベルが1つ又はそれ以上の表現型において異なるか又は異なる実験処理に供されている細胞において極めて類似していることが知られているか又は予測される遺伝子を指す。例えば、遺伝子H D A C 3の発現は、H D A C i化合物を用いた処理に耐性をもつか又は感受性をもつ結腸癌細胞において極めて類似していることが明らかにされている。

【 0 0 3 5 】

「分離」という用語は、関心の成分を関心のない成分から分離し、取り出すことを指す。分離された物質は、場合により乾燥状態又は半乾燥状態にあるか、あるいは溶液、例えば限定されないが水溶液である。分離成分は、場合により均質な状態であってもよいし、又は分離成分は、場合により追加の製薬学的に許容し得る担体及び/又は賦形剤を含有する医薬組成物の一部であってもよい。純度及び均一性は、例えば分析化学技術、例えば、以下に限定されないが、ポリアクリルアミドゲル電気泳動又は高速液体クロマトグラフィーを使用して決定される。さらに、関心の成分が分離され及び調製物中に存在する主要な種である場合には、本明細書では、成分は実質的に精製されていると記載する。「精製された」という用語は、本明細書で使用されるように、少なくとも85%の純度である、少なくとも90%の純度である、少なくとも95%の純度である、少なくとも99%以上の純度である関心の成分を指す。単なる例として、核酸又はタンパク質は、このような核酸又はタンパク質が、自然状態において付随する少なくとも幾つかの細胞成分を含有していない場合に、あるいは核酸又はタンパク質がその生体内又は生体外での産生の濃度よりも大きいレベルまで濃縮されている場合に「分離される」。

【 0 0 3 6 】

「標識」という用語は、化合物に組み込まれ、容易に検出され、それによってその物理的分布が検出される及び/又は監視される物質を指す。

【 0 0 3 7 】

「マイクロアレイ」という用語は、支持体上のハイブリダイズすることができるアレイ要素、好ましくはポリヌクレオチドプローブの規則正しい配列を指す。

【 0 0 3 8 】

「核酸」又は「核酸プローブ」という用語は、単数で又は複数で使用される場合には、一般に、ポリリボヌクレオチド又はポリデオキシリボヌクレオチドを指し、未修飾RNA又はDNA、あるいは修飾RNA又はDNAを包含する。従って、例えば、本明細書で定義されるような核酸としては、限定されることなく、一本鎖及び二本鎖DNA、一本鎖及び二本鎖領域を含むDNA、一本鎖及び二本鎖RNA、並びに一本鎖及び二本鎖領域を含むRNA、場合により一本鎖であるか、又はさらに典型的には二本鎖であるかあるいは一本鎖及び二本鎖領域を含むDNAとRNAとを含む混成分子が挙げられる。また、本明細書で使用される「核酸」とは、RNA又はDNAを含むか、あるいはRNA及びDNAの両方を含む三本鎖領域を指す。このような領域の鎖は、場合により同じ分子又は異なる分子に由来するものであってもよい。この領域は、場合により1つ又はそれ以上の分子の全部を含有していてもよいが、さらに典型的には分子の幾つかの領域のみを含有する。三重らせん領域をもつ分子の一つは、多くの場合、オリゴヌクレオチドである。「核酸」という用語は、具体的には、cDNAを包含する。この用語は、1個又はそれ以上の修飾塩基を含有するDNA(cDNAを含む)及びRNAを包含する。従って、安定性又はその他の理由から修飾された主鎖を有するDNA又はRNAは、本明細書において言及される「核酸」である。非通常塩基、例えばイノシン、又は修飾塩基、例えばトリチウム化された塩基を含有するDNA又はRNAは、本明細書で定義される「核酸」という用語の範囲に包含される。一般的に、「核酸」という用語は、未修飾ポリヌクレオチドの全ての化学的に、酵素的に及び/又は代謝的に修飾された形態、並びにウイルス及び細胞、例えば単細胞型細胞及び複雑型細胞の特徴を示すDNA及びRNAの化学形態を包含する。

【 0 0 3 9 】

「オリゴヌクレオチド」という用語は、比較的短いポリヌクレオチド、例えば、限定されることなく、一本鎖デオキシリボヌクレオチド、一本鎖又は二本鎖リボヌクレオチド、RNA：DNAハイブリッド及び二本鎖DNAを指す。オリゴヌクレオチド、例えば一本鎖DNAプローブオリゴヌクレオチドは、多くの場合、化学的方法によって、例えば、市販の自動オリゴヌクレオチド合成装置を使用することによって合成される。しかし、オリゴヌクレオチドは、場合によっては、種々のその他の方法、例えば生体外組換えDNA介在法で及び細胞及び生物中でのDNAの発現で調製されてもよい。

【0040】

本明細書で使用される「予測」、「予測する」、「予後の」又は「予後」という用語は、患者が1つの薬剤(例えば、抗癌性化合物)又は組の薬剤に都合よく又は都合悪く反応する可能性、及びこれらの反応の程度を指す。本明細書に記載の予測方法は、癌を患う患者がHDA C阻害剤化合物治療計画単独又は別の治療剤(例えば、第二の抗癌性化合物)との併用に都合よく反応する可能性があるか否かを予測する際に有用なツールである。

10

【0041】

「被検者」又は「患者」という用語は、処置、観察又は実験の対象である動物を指す。単なる例として、被検者としては、以下に限定されないが、哺乳動物、例えば以下に限定されないがヒトが挙げられる。

【0042】

「実質的に精製された」という用語は、精製の前に、通常は関心の成分を伴うか又は関心の成分と相互作用する他の成分を実質的に又は本質的に含有しない関心の成分を指す。単なる例として、関心の成分は、関心の成分の調製物が汚染成分を約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、又は約1%未満(乾燥重量で)含有する場合に、「実質的に精製されている」。従って、関心の「実質的に精製された」成分は、場合により約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%又はそれよりも大きい純度レベルを有する。

20

【0043】

「治療有効量」という用語は、疾患、障害又は状態をすでに患っている患者に投与される組成物の量であって、治療される疾患、障害又は状態の1つ又はそれ以上の症状を治療するか、又は少なくとも部分的に阻止するか、又はある程度まで緩和するのに十分な量を指す。このような組成物の有効性は、種々の条件、例えば以下に限定されないが、疾患、障害又は状態の重症度及び経過、前の療法、患者の健康状態及び薬剤に対する反応、並びに治療する医師の判断に左右される。単なる例として、治療有効量は、方法、例えば以下に限定されないが用量増加臨床試験によって決定される。

30

【0044】

「治療する」、「治療中」又は「治療」という用語は、疾患又は状態の症状を軽減する、和らげる又は改善すること、更なる症状を予防すること、あるいは症状の原因となる代謝の原因を改善または予防すること、疾患又は状態を抑制すること、例えば疾患又は状態の発現を阻止すること、疾患または状態を緩和すること、疾患又は状態の退行を生じること、疾患又は状態によって引き起こされる状態を緩和すること、あるいは疾患又は状態の症状を停止させることを包含する。「治療する」、「治療中」又は「治療」という用語は、以下に限定されないが、予防的及び/又は治療的処置を包含する。

40

【0045】

「腫瘍」又は「癌」という用語は、悪性又は良性にかかわらず全ての新生細胞の成長及び増殖、及び全ての前癌性及び癌性の細胞及び組織を指す。

【0046】

特に明示しない限りは、細胞培養、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、例えば遺伝子増幅及びハイブリダイゼーション法、質量分析、及び薬理学の慣用の方法が用いられる。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 4 7 】

【図 1】遺伝子発現プロファイリングに基づいた癌細胞の H D A C i 化合物耐性についてバイオマーカ遺伝子を特定する方法及び特定されたバイオマーカ遺伝子の発現プロファイリング臨床応用を例示する概略のフロー図である。

【図 2】一連の結腸癌細胞系について H D A C i 化合物 P C I - 2 4 7 8 1 の濃度に対する細胞増殖の生体外阻止を表す例示的グラフである。

【図 3】マイクロアレイデータを解析して H D A C i 化合物に耐性をもつ癌細胞と該化合物に感受性の癌細胞の個体群において差次的に発現された遺伝子を同定する統計学的アプローチを例証する例示的フロー図である。

【図 4】H D A C i 化合物処理及び未処理癌細胞、並びに感受性及び耐性癌細胞における遺伝子発現マイクロアレイデータの主成分分析を例証する分散プロットである。

10

【図 5】P C I - 2 4 7 8 1 結腸癌細胞と対比した P C I - 2 4 7 8 1 耐性結腸癌細胞における一連の同定された H D A C i 化合物耐性バイオマーカ遺伝子についての m R N A 発現レベルの比を決定するためのマイクロアレイ法と T a q M a n (登録商標) 定量 R T - P C R 法との結果を比較する例示的棒グラフである。

【図 6】H D A C 阻害剤化合物に感受性をもつ癌細胞におけるバイオマーカ遺伝子の発現と対比した H D A C 阻害剤化合物 (P C I - 2 4 7 8 1) に耐性をもつ癌細胞における 4 個の H D A C i 化合物耐性バイオマーカ遺伝子の相対発現レベルを比較する例示的棒グラフである。

【図 7 (A)】H D A C 阻害剤化合物 P C I - 2 4 7 8 1 で処理したマウス由来の末梢血単核細胞におけるチューブリンアセチル化の時間経過を示す例示的棒グラフである。

20

【図 7 (B)】m R N A レベルがチューブリンアセチル化の変化と関係づけられる遺伝子の発現プロファイルの時間経過である。

【図 8】マイクロアレイ分析、定量 R T - P C R、及び免疫プロット法で決定された 2 つの H D A C 阻害剤反応性バイオマーカ遺伝子の発現プロファイルを例証する例示的組の 2 つの線グラフである。

【図 9】H D A C 阻害剤処理後 3 時間及び 8 時間での 5 つの H D A C 阻害剤反応性バイオマーカ遺伝子の種々の組織の平均生体内 m R N A レベルを示す例示的棒グラフである。

【図 10】示した腫瘍から誘導される腫瘍に対する H D A C 阻害剤 P C I - 2 4 7 8 1 の効果について例示する一連の用量応答曲線である。

30

【図 11 (A)】新たに診断された、投薬を受けていない結腸癌患者から誘導された原発性結腸腫瘍細胞の H D A C 阻害剤 P C I - 2 4 7 8 1 による生体外増殖阻止の量を例証する一連の線グラフである。

【図 11 (B)】進行性の転移性結腸腫瘍を有する患者から誘導された結腸癌細胞の H D A C 阻害剤 P C I - 2 4 7 8 1 による生体外増殖阻止の量を例証する一連の線グラフである。

【図 11 (C)】生体外で H D A C 阻害剤に耐性をもつ腫瘍細胞と、H D A C 耐性バイオマーカ遺伝子 D E F A 6 の m R N A 発現レベルとの間の相関関係を例証する棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

40

【 0 0 4 8 】

本明細書に記載の方法は、本明細書に記載のように、癌において発現された少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを、バイオマーカ遺伝子発現レベル閾値と比較することによって患者の癌をヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (H D A C i) 化合物に耐性をもつか又は感受性をもつと分類することを含む。少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルが発現レベル閾値よりも大きい場合には、癌は、H D A C i 化合物に耐性をもつと示される。反対に、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子の発現レベルが発現レベル閾値よりも低い場合には、癌は、H D A C i 化合物に感受性をもつと示される。

【 0 0 4 9 】

また、癌細胞から誘導される核酸の個体群であって、癌細胞が H D A C i 化合物に耐性

50

をもつ癌細胞の一種である核酸の個体群が、本明細書に記載される。さらにまた、癌細胞から誘導される核酸の個体群であって、癌細胞がHDA Ci化合物に感受性をもつ癌細胞の一種である核酸の個体群が、本明細書に記載される。また、これらの核酸の個体群を生成する方法が、本明細書に記載される。このような核酸の個体群は、場合により、本明細書に記載のようなバイオマーカ遺伝子発現閾値を設定するための発現レベル基準標準として使用される。さらに、HDA Ci化合物に耐性をもつと決定された細胞系が、本明細書に記載される。また、HDA Ci化合物に感受性をもつと決定された細胞系が、本明細書に記載される。

【0050】

また、本明細書に記載のバイオマーカ遺伝子の少なくとも4個の発現レベルがこれらのバイオマーカ遺伝子の発現レベル閾値よりも低い場合には、癌がHDA Ci化合物を用いた治療に感受性をもつという指標を提供することか、又は本明細書に記載のバイオマーカ遺伝子の少なくとも4個の発現レベルがこれらのバイオマーカ遺伝子の発現レベル閾値よりも高い場合には、癌がHDA Ci化合物を用いた治療に耐性をもつという指標を提供することによって、HDA Ci化合物を用いた癌の治療効果のある治療の可能性を高める方法が、本明細書に記載される。

【0051】

さらにまた、発現が抗癌剤に対する癌の耐性又は感受性と関連づけられる第一の組のバイオマーカ遺伝子を、発現がHDA Ci化合物に対する耐性と関連づけられる第二の組のバイオマーカ遺伝子と比較することと、次いで第一の組の中のバイオマーカ遺伝子の全部が第二の組のバイオマーカ遺伝子と異なる場合には、HDA C阻害剤のみと組み合わせて癌を治療するための抗がん剤を選択することによって、HDA C化合物と組み合わせて癌を治療するための抗がん剤の選択を最適化する方法が、本明細書に記載される。

【0052】

[HDA Ci化合物耐性バイオマーカ遺伝子(HDA Ci R - BG)の同定]

癌細胞における遺伝子発現レベルがHDA Ci化合物に対する細胞の耐性と有意に及び一貫して関連づけられる遺伝子を同定する方法が、本明細書に記載される。このような遺伝子は、HDA Ci化合物耐性バイオマーカ遺伝子(HDA Ci R - BG)と命名される。典型的な実施形態において、HDA Ci R - BGは、以下の通りに同定される。

【0053】

種々の患者由来の原発性腫瘍細胞(例えば、結腸癌細胞)のHDA C阻害剤に対する生体外反応を、種々の濃度のHDA Ci化合物の存在下で細胞を培養することによって決定する。

【0054】

HDA Ci化合物感受性を決定した後に、それぞれの患者からの癌細胞、mRNA発現プロファイルを、HDA Ci耐性及び感受性腫瘍について決定する。全RNAを分離し、蛍光プローブを調製し、製造業者の使用説明書に従って全ゲノムcDNAマイクロアレイ(例えば、~55,000ユニークプローブを含有するCodeLink Human Whole Genomeのオリゴヌクレオチドマイクロアレイ、GE Healthcare Bio-Sciences Corp., Piscataway, NJ)にハイブリダイズさせた。ハイブリダイゼーション後に、マイクロアレイをスキャンした(例えば、GenePix 4000Bスキャナで、Molecular Devices Corporation, Sunnyvale CA)。次いで、得られた画像を、CodeLinkソフトウェアを用いて処理して、データを中央値に正規化した。

【0055】

中央値正規化マイクロアレイデータを、主成分分析(PCA)及び階層的クラスタリング分析のためのマイクロアレイデータ分析プログラム(例えば、Agilent製のGeneSpringソフトウェア)に取り込む。多重分析法を用いて、mRNA発現分析においてさらなる信頼を得た。多重仮説補正について、誤検出率(FDR)についてのq値を、Storeyら、(2003), Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1

10

20

30

40

50

00:9440 - 9445に記載のように場合により使用する。場合により、第二の分析アプローチとして、Ishwaranら(2003), J. Amer. Stat. Assoc, 98:438 - 455に記載のベイズ(Bayesian)ANOVAアプローチを使用してもよい。

【0056】

ベイズANOVA法において、ANOVAモデルに対する無関連遺伝子の寄与は、全誤検出に対して全誤検出を釣り合わせるために選択的に圧縮される。アウトプットは、ANOVAモデルに対するその寄与が標準z - スコアよりも大きい遺伝子を同定するZcutスコアである。Ishwaranら、同書、及びbamarray.com.でのウェブサイトを参照。

10

【0057】

上記の方法及びその変法を、場合により、その他の特定の表現型の状態、例えばHDACi化合物以外の抗癌剤に対する耐性についてバイオマーカー遺伝子を同定するのに使用してもよい。

【0058】

上記の方法で同定されたHDACiR - BGとしては、表1に記載のものが挙げられる。表に記載の遺伝子のそれぞれのmRNAの配列を、本明細書において付属書に含める。

【0059】

【表1】

表1 HDACi化合物耐性バイオマーカー遺伝子(HDACiR-BG)			
遺伝子名	遺伝子記号	GenBank 受入れ番号	配列番号
PTPN3	PTPN3	AK096975	1
ATP結合カセット、サブファミリーC (CFTR/MRP)、メンバー3	ABCC3	NM_020037	2
特異的アンドロゲン調節タンパク質	SARG	NM_023938	3
ホスファチジン酸ホスファターゼ2C型	PPAP2C	NM_177526	4
神経増殖、分化及び制御、1	NPDC1	NM_015392	5
C-末端テンシン様	CTEN	NM_032865	6
RAB25、メンバー-RAS 癌遺伝子ファミリー	RAB25	NM_020387	7
ヘファエスチン	HEPH	NM_138737	8
チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ	TPMT	NM_000367	9
プラコフィリン3	PKP3	NM_007183	10
UDP-N-アセチル- α -D-ガラクト トサミン:ポリペプチド N-アセチルガ ラクトサミニルトランスフェラーゼ 5(GalNAc-T5)	GALNT5	NM_014568	11
カルモジュリン様4	CALML4	NM_033429	12

20

30

40

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ルトランスフェラーゼ 12 (GalNAc-T12)	GALNT12	AK024865	13
チアミンピロホスホキナーゼ1	TPK1	NM_022445	14
デフェンシン、 α 6、パネート細胞特異的	DEFA6	NM_001926	15
β 新生細胞内で喪失した上皮細胞タンパク質	EPLIN	NM_016357	16
細胞内塩素イオンチャンネル5	CLIC5	NM_016929	17
PERP、TP53アポトーシスエフェクタ	PERP	NM_022121	18
脾臓チロシンキナーゼ	SYK	NM_003177	19
溶質担体ファミリー12 (ナトリウム/カリウム/塩素トランスポーター)、メンバー2	SLC12A2	NM_001046	20
グアニル酸シクラーゼ2C (熱安定エンテロトキシンレセプター)	GUCY2C	NM_004963	21
貫膜4スーパーファミリーメンバー4	TM4SF4	NM_004617	22
形質転換成長因子、 α	TGFA	NM_003236	23
線維芽細胞増殖因子結合タンパク質1	FGFBP1	NM_005130	24
PTK6タンパク質チロシンキナーゼ6	PTK6	NM_005975	25
上皮性V様抗原1	EVA1	NM_005797	26
EPHレセプターA2	EPHA2	NM_004431	27
インテグリン、 α 6	ITGA6	NM_000210	28
表1(続き)			
遺伝子名	遺伝子記号	GenBank 受入れ番号 #	SEQ ID NO
腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー21	TNFRSF21	NM_014452	29
貫膜4スーパーファミリーメンバー3	TM4SF3	NM_004616	30
インターロイキン18 (インターフェロン γ 誘発因子)	IL18	NM_001562	31
骨形成タンパク質4	BMP4	NM_130850	32
スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ、酸様3B	SMPDL3B	NM_014474	33
貫膜プロテアーゼ、セリン2	TMPRSS2	NM_005656	34
グアニンデアミナーゼ	GDA	NM_004293	35
マクロファージ刺激1レセプター (c-met-関連チロシンキナーゼ)	MST1R	NM_002447	36

10

20

30

40

インテグリン、 $\beta 4$	ITGB4	NM_000213	37
アネキシンA3	ANXA3	NM_005139	38
ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド15	CCL15	NM_032965	39
ジペプチダーゼ1(腎臓)	DPEP1	NM_004413	40
NADPHオキシダーゼオルガナイザー1	NOXO1	NM_172167	41
インターフェロン、 α -誘発性タンパク質27	IFI27	NM_005532	42
シトクロムP450、ファミリー3、 サブファミリーA、ポリペプチド43	CYP3A43	NM_057095	43
プラコフィリン2	PKP2	NM_004572	44

10

【0060】

[HDACi化合物に耐性又は感受性をもつ個々の患者の癌の分類]

幾つかの実施形態において、遺伝子発現プロファイリングが、癌(例えば、結腸癌腫瘍)を患う個々の患者から得た生体試料について行われ、患者の癌をHDACi化合物に耐性をもつ又は感受性をもつと分類する。遺伝子発現プロファイリングは、本明細書に記載のようにして同定された表1に記載のHDACi化合物耐性バイオマーカ遺伝子(HDACiR-BG)の少なくとも1つの発現をプロファイリングすることを含む。

20

【0061】

幾つかの実施形態において、HDACiR-BGは、DEFA6、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、EPHA2、TNFRSF2、TM4SF3、IL18、TMPRSS2、及びCCL15の中から選択される。

【0062】

幾つかの実施形態において、HDACiR-BGの少なくとも4個が、発現プロファイルされる。幾つかの実施形態において、4個のHDACiR-BGのうちの少なくとも1つは、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF3、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、又はDPEP1の中から選択される。幾つかの実施形態において、少なくとも4個のHDACiR-BGの全ては、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF3、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、又はDPEP1の中から選択される。

30

【0063】

幾つかの実施形態において、HDACiR-BGの少なくとも16個の発現が、プロファイルされる。幾つかの実施形態において、少なくとも16個のHDACiR-BGは、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF3、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、又はDPEP1の1つ又はそれ以上を含む。幾つかの実施形態において、少なくとも16個のHDACiR-BGは、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF3、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、又はDPEP1を含む。

40

【0064】

種々の実施形態において、HDACi化合物に対する耐性又は感受性について場合により分類される癌及び腫瘍の種類(個々の患者から)としては、以下に限定されないが、結腸直腸癌、卵巣癌、膵癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及びCNS癌、乳癌、子宮頸癌、絨毛癌、結合組織癌、消化器系癌、子宮体癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌、上皮内癌、

50

腎臓癌、喉頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌（例えば、小細胞及び非小細胞）、リンパ腫、例えばホジキン及び非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、口腔癌（例えば、唇、舌、口、及び咽頭）、前立腺癌、網膜細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌、腎臓癌、呼吸器系の癌、肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、泌尿器系の癌、並びにその他の癌及び肉腫が挙げられる。

【0065】

種々の実施形態において場合により任意に分類される癌細胞の種類としては、以下に限定されないが、扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、基底細胞腫瘍、基底細胞癌、移行上皮乳頭腫、移行上皮癌、腺上皮腺腫、メラニン細胞グロムス腫瘍、メラニン細胞性母斑、悪性黒色腫、線維腫、線維肉腫、腺癌、ガストリノーマ、悪性ガストリノーマ、膨大細胞腫、胆管細胞腺腫、胆管細胞癌、肝細胞腺腫、肝細胞癌、腎尿細管腺腫、腎細胞癌（グラウィッツ腫瘍）、筋腫、粘液肉腫、脂肪腫、脂肪肉腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、良性奇形腫、悪性奇形腫、血管腫、血管肉腫、カポジ肉腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、骨腫、骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨腫、軟骨肉腫、髄膜腫、悪性髄膜腫、乏突起星細胞腫、上衣細胞腫、星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経芽細胞腫、シュワン細胞腫、網膜細胞腫、又は神経線維腫が挙げられる。別の種類の癌及び腫瘍としては、参考情報源、例えば「International Classification of Diseases for Oncology」, 3rd Edition, International Association of Cancer Registriesに記載のものが挙げられる。

【0066】

生体試料は、DNA、RNA又はタンパク質が場合により分離される細胞性材料を含む生体試料、例えば、固形組織試料、例えば生検標本あるいはそれから誘導される組織培養物又は細胞及びその子孫、血液及び生体起源のその他の液体試料、例えば、痰（唾液、口腔洗浄液、又は気管支擦過物）、糞便、精液、尿、腹水液、脳脊髄液、膀胱洗浄物、又は胸膜液である。「生体試料」という用語はまた、その入手後に任意の方法で、例えば試薬による処理、可溶化、又はある種の成分の濃縮によって操作されている試料を包含する。この用語は、臨床試料を包含し、また細胞培養物中の細胞、細胞上清、細胞溶解物、血清、血漿、生体液、及び組織試料、例えば新鮮な採取組織、凍結組織、保存組織、又は生体液をの包含する。

【0067】

幾つかの実施形態において、生体試料は、1つそれ以上の癌細胞を含有する腫瘍生検（例えば、コア生検、針生検、又は切除生検）である。一つの実施形態において、生体試料は、米国特許第6,040,139号明細書に記載のように腫瘍組織片からレーザ・キャプチャ切除によって得られる癌細胞の個体群である。発現プロファイリングのための組織試料調製及び処理を最適化する方法は、例えば、Bovara(2005), Method. Meds. Mol., 103:15-66を含む。

【0068】

幾つかの実施形態において、1つ又はそれ以上の細胞（例えば、培養癌細胞系から）は、本明細書に記載の4～50個以下のバイオマーカ遺伝子、例えば、5個、6個、7個、8個、9個、10個、12個、16個、18個、20個、24個、30個、32個、35個、40個、44個、45個、47個のバイオマーカ遺伝子、又は4個から50個までの任意のその他の数のバイオマーカ遺伝子の発現レベルを決定することによって分類される。幾つかの実施形態において、4～44個のバイオマーカ遺伝子が、表3から選択され、例えば、5個、6個、7個、8個、9個、10個、12個、16個、18個、20個、24個、30個、32個、35個、40個、又は4～44個までの任意のその他の数のバイオマーカ遺伝子が、表3から選択される。幾つかの実施形態において、バイオマーカ遺伝子の少なくとも4個は、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEFA6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK

10

20

30

40

50

、SLC12A2、GUCY2C、TM4SF4、TGFA、FGFBP1、PTK6、EVA1、EPHA2、ITGA6、TNFRSF21、TM4SF3、IL18、BMP4、SMPDL3B、TMPRSS2、GDA、MST1R、ITGB4、ANXA3、CCL15、DPEP1、NOXO1、IFI27、CYP3A43、及びPKP2から選択される。幾つかの実施形態において、4～50個のバイオマーカは、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEPから選択される1個又はそれ以上の遺伝子を含む。幾つかの実施形態において、細胞の分類は、決定した発現レベルを、バイオマーカ遺伝子の第一又は第二の組の発現レベル閾値と比較することと、バイオマーカ遺伝子の発現レベルが第一の組の発現レベル閾値よりも低い場合には、1つ又はそれ以上の細胞がHDAC阻害剤に感受性をもつことを示すことか、又はバイオマーカ遺伝子の発現レベルが第二の組の発現レベル閾値よりも大きい場合には、1つ又はそれ以上の細胞がHDAC阻害剤に耐性をもつことを示すことからなる。幾つかの実施形態において、4～12個以下のバイオマーカ遺伝子の発現が、決定される。幾つかの実施形態において、4個以下のバイオマーカ遺伝子の発現レベルが、決定される。幾つかの実施形態において、発現レベルが決定される4個のバイオマーカ遺伝子は、DEFA6、RAB25、TM4SF4、及びIL18である。

10

【0069】

[HDACiR - BG発現プロファイリング方法]

20

HDACiR - BG発現プロファイルは、2つの試料の間での差次的遺伝子発現を決定するのに都合のよい手段、例えばmRNA、標識mRNA、増幅mRNA、cRNAなどの定量ハイブリダイゼーション、定量PCR、タンパク質定レベルなどのためのELISAなどによって場合により作製される。

【0070】

幾つかの実施形態において、HDACiR - BGのmRNAレベル(cDNAコピー又はaRNAコピーを含む)が定量化される。発現プロファイルは、初期核酸試料から都合のよいプロトコルを使用して場合により作製される。発現プロファイルを作製する種々様々な方法、例えば差次的遺伝子発現分析の分野で用いられる方法が知られているが、発現プロファイルを作製するための一つの代表的な及び都合のよい種類のプロトコルは、アレイに基づく遺伝子発現プロファイル作製プロトコルである。このような用途は、作製されるべきプロファイルにおいてアッセイされる／プロファイルされるべき遺伝子のそれぞれについて「プローブ」核酸を示す核酸を用いるハイブリダイゼーションアッセイである。これらのアッセイにおいて、標的核酸の試料が、最初に、アッセイされる初期核酸試料から調製され、調製は、標的核酸を、標識、例えばシグナル生成系のメンバーを用いて標識することを場合により含む。標的核酸試料の調製後に、試料を、ハイブリダイゼーション条件下でアレイと接触させ、それによってアレイ表面に付着させたプローブ配列に相補的な標的核酸同士の間で複合体が形成される。次いで、HDACiR - BGハイブリダイゼーション複合体が検出され、定量化される。

30

【0071】

40

本明細書に記載の方法で用いられるHDACiR - BG発現プロファイルを作製するために場合により実施される具体的なハイブリダイゼーション技術としては、米国特許第5,143,854号、同第5,288,644号、同第5,324,633号、同第5,432,049号、同第5,470,710号、同第5,492,806号、同第5,503,980号、同第5,510,270号、同第5,525,464号、同第5,547,839号、同第5,580,732号、同第5,661,028号、同第5,800,992号明細書、並びに国際公開第WO95/21265号、同第WO96/31622号、同第WO97/10365号、同第WO97/27317号明細書、欧州特許第EP373203号、及び同第EP785280号明細書に記載の技術が挙げられる。これらの方法において、発現がアッセイされる表現型決定遺伝子のそれぞれについてプロ

50

ープを含む「プローブ」核酸のアレイを、前記のように標的核酸と接触させる。接触は、ハイブリダイゼーション条件、例えば、当該技術分野で実施されている条件のような緊縮ハイブリダイゼーション条件下で行われ、次いで未結合核酸が除去される。得られたハイブリダイズした核酸のパターンは、プローブされているH D A C i R - B Gのそれぞれの発現に関して定量的な情報を提供する。

【 0 0 7 2 】

発現値の相違の評価は、任意の都合のよい方法を使用して、例えば、発現プロファイルのデジタル画像を比較することによって、発現データのデータベースを比較することなどによって場合により行われる。発現プロファイルを比較する方法を記載している特許としては、以下に限定されないが、米国特許第 6 , 3 0 8 , 1 7 0 号及び同第 6 , 2 2 8 , 5 7 5 号明細書並びに米国特許出願第 1 0 / 8 5 8 , 8 6 7 号明細書が挙げられる。

10

【 0 0 7 3 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、高緊縮性ハイブリダイゼーション条件下で、4 ~ 5 0 個以下のバイオマーカ遺伝子、例えば、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、1 0 個、1 2 個、1 6 個、1 8 個、2 0 個、2 4 個、3 0 個、3 2 個、3 5 個、4 0 個、4 4 個、4 5 個、4 7 個のバイオマーカ遺伝子、又は4 個から5 0 個までの任意のその他の数のバイオマーカ遺伝子の核酸にハイブリダイズする核酸プローブを含有する核酸ハイブリダイゼーションアレイ上で行われる。幾つかの実施形態において、4 ~ 4 4 個のバイオマーカ遺伝子は、表 3 から選択される、例えば5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、1 0 個、1 2 個、1 6 個、1 8 個、2 0 個、2 4 個、3 0 個、3 2 個、3 5 個、4 0 個、又は4 個から4 4 個までの任意のその他の数のバイオマーカ遺伝子は、表 3 から選択される。幾つかの実施形態において、アレイプローブ用のバイオマーカ遺伝子の少なくとも4 個は、P T P N 3、A B C C 3、S A R G、P P A P 2 C、N P D C 1、C T E N、R A B 2 5、H E P H、T P M T、P K P 3、G A L N T 5、C A L M L 4、G A L N T 1 2、T P K 1、D E F A 6、E P L I N、C L I C 5、P E R P、S Y K、S L C 1 2 A 2、G U C Y 2 C、T M 4 S F 4、T G F A、F G F B P 1、P T K 6、E V A 1、E P H A 2、I T G A 6、T N F R S F 2 1、T M 4 S F 3、I L 1 8、B M P 4、S M P D L 3 B、T M P R S S 2、G D A、M S T 1 R、I T G B 4、A N X A 3、C C L 1 5、D P E P 1、N O X O 1、I F I 2 7、C Y P 3 A 4 3、及びP K P 2 から選択される。幾つかの実施形態において、少なくとも4 個のバイオマーカ遺伝子は、D E F A 6、I T G B 4、T M 4 S F 4、S Y K、P P A P 2 C、R A B 2 5、H E P H、N O X O 1、T M 4 S F 4、P T P N 3、E P H A 2、F G F B P 1、A B C C 3、T P M T、I L 1 8、及びD P E P から選択される。幾つかの実施形態において、少なくとも4 個のバイオマーカ遺伝子は、D E F A 6、R A B 2 5、T M 4 S F 4、及びI L 1 8 である。

20

30

【 0 0 7 4 】

あるいは、試料中の1 個又はそれ以上の核酸のレベルを定量するアレイに基づかない方法、例えば定量P C Rなどが用いられる。

【 0 0 7 5 】

幾つかの実施形態において、生体試料（例えば、腫瘍生検）において発現されるH D A C i R - B Gの発現プロファイリングは、定量逆転写P C Rアッセイ（q R T - P C R）で行われる。この方法では、生体試料由来のR N Aが、逆転写されてc D N Aのセグメントを生成し、次いでこれは、遺伝子特異的定量P C Rで増幅される。特異的P C R産物の蓄積の割合は、元の試料中の対応するR N A種の存在量と場合により関連させられ、それによって遺伝子発現レベルの指標を提供する。

40

【 0 0 7 6 】

一つの実施形態において、q P C Rアッセイは、T a q M a n（商標）アッセイである。要するに、P C Rは、典型的には、その標的単位複製配列に結合された蛍光標識ハイブリダイゼーションプローブを加水分解させるためにT a q又はT t hポリメラーゼの5'エキソヌクレアーゼ活性を利用するが、等価の5'エキソヌクレアーゼ活性を有する酵素が場合により使用される。2つのオリゴヌクレオチドプライマが、P C R反応に特有の単

50

位複製配列を作製するのに使用される。第三のオリゴヌクレオチド、又はプローブが、2つのPCRプライマの間に配置されたヌクレオチド配列にハイブリダイズするために設計される。プローブは、Taq DNAポリメラーゼ酵素では伸張することができず、リポータ蛍光色素で5'標識され且つ消光蛍光色素で3'標識される。リポータ色素からのレーザ誘導発光は、2つの色素がプローブ上にあるように互いに近くに配置される場合には、消光色素によって消光される。増幅反応の間、Taq DNAポリメラーゼ酵素は、鋳型に依存した方法でプローブを切断する。得られるプローブフラグメントが、溶液中で解離し、放出されたリポータ色素からのシグナルは、第二の発色団の消光効果を受けない。リポータ色素の1つの分子が、合成された新しい分子それぞれに対して遊離され、未消光リポータ色素の検出が、データの定量的解釈の基礎を提供する。

10

【0077】

qRT-PCRは、市販の装置、例えばABI PRISM 7900(商標)Sequence Detection System(商標)(Perkin-Elmer-Applied Biosystems、Foster City、CA)、又はLightCycler(商標)(Roche Molecular Biochemicals、Mannheim、Germany)を使用して場合により行われる。一つの実施形態において、5'エキソヌクレアーゼ手順は、リアルタイム定量PCR装置、例えばABI PRISM 7900(商標)Sequence Detection System(商標)又はこの装置のファミリの同様の装置の1つの上で操作される。この装置系は、サーモサイクラ、レーザ、電荷結合素子(CCD)、カメラ及びコンピュータからなる。この装置は、サーモサイクラ上で96ウェル又は384ウェルフォーマットで試料を増幅する。増幅中、レーザ誘導蛍光シグナルが、全ての反応ウェルについて光ファイバケーブルによってリアルタイムで採取され、CCDで検出される。この装置系は、装置を操作し且つデータを解析するソフトウェアを含む。

20

【0078】

エキソヌクレアーゼアッセイデータは、最初にC_t値(すなわち、蛍光シグナルが最初に統計的に有意であると最初に記録されるPCRサイクル)として表される。

【0079】

エラー及び試料ごとの変化の影響並びにプロセス変動を最小限に抑えるために、mRNAレベルの測定値は、一般的に内部発現対照遺伝子の発現レベルに正規化される。qPCRアッセイを正規化する方法としては、例えばウェブサイトnormalisation.gene-quantification.infoが参照される。理想的な内部発現対照遺伝子は、種々の患者又は被検者の間で比較的一定レベルで発現されるものであり、実験的な処理によって影響されない。

30

【0080】

幾つかの実施形態において、内部発現対照遺伝子は、RNAポリメラーゼII(GenBank受入れ番号X74870)である。

【0081】

別の実施形態において、内部発現対照遺伝子は、HDAC3(NM_003883)である。

40

【0082】

別の実施形態において、内部発現対照遺伝子は、ZNF217(NM_006526)である。

【0083】

幾つかの実施形態において、それぞれの試料についてのHDAC3-BGのmRNA発現レベルが、それぞれの試料中のRNAの全体量によって正規化される。試料中のRNAの量は、例えば、UV分光分析で又はRNA検出試薬、例えば、Invitrogen(Carlsbad、CA)から得られるRiboGreen(登録商標)を使用することによって場合により決定される。

【0084】

50

決定すべきHDACiR-BG発現プロファイルがタンパク質発現プロファイルである場合には、都合のよいタンパク質量プロトコールが場合により用いられ、アッセイ試料中の1つ又はそれ以上のタンパク質のレベルが決定される。代表的な方法としては、以下に限定されないが、プロテオミックスアレイ、質量分析、又は標準イムノアッセイ（例えば、RIA又はELISA）が挙げられる。例えば、R. Scopes, *Protein Purification*, Springer-Verlag, N.Y. (1982)、Sandana (1997) *Bioseparation of Proteins*, Academic Press, Inc., Bollagら (1996) *Protein Methods*, 2nd Edition Wiley-Liss, NY、Walker (1996) *The Protein Protocols Handbook* Humana Press, NJ, Harris and Angal (1990) *Protein Purification: Principles and Practice* 3rd Edition Springer Verlag, NY、Janson and Ryden (1998) *Protein Purification: Principles, High Resolution Methods and Applications*, Second Edition Wiley-VCH, NY、及びSattinder Ahuja ed., *Handbook of Bioseparations*, Academic Press (2000)、Harlowら、*Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 353-355 (1988)に記載の方法が参照される。

【0085】

プロテオミックス発現プロファイリング法検出法としては、種々の多次元電気泳動法（例えば、2-Dゲル電気泳動）、質量分析に基づいた方法（例えば、SELDI、MALDI、エレクトロスプレーなど）、又は表面プラズモン共鳴法が挙げられる。例えば、MALDIにおいては、試料は、通常、適切なマトリックスと混合され、プローブの表面に配置され、レーザ脱離/イオン化によって決定される。例えば、米国特許第5,045,694号、同第5,202,561号及び同第6,111,251号明細書参照。同様に、SELDIについては、第一のアリコート、を、固体支持体結合（例えば、基質結合）吸収剤と接触させる。基質は、典型的には、場合により気相イオン分光計と識別可能に配置されているプローブ（例えば、バイオチップ）である。SELDIは、診断プロテオミクスに応用されている。例えば、Issaqら (2003)、*Anal. Chem.* 75: 149A-155A参照。

【0086】

一つの実施形態において、上記のタンパク質検出法が、分泌タンパク質であることが知られている1つ又はそれ以上のHDACiR-BGタンパク質、例えばDEFA6、TM4SF4、TM4SF3、TGFA、GGFBP1、EPHA2、TNFRSF2、IL18、CCL15、又はTMPRSS2の発現レベルを決定するのに使用される。

[発現レベル基準試料]

幾つかの実施形態において、関心の生体試料（例えば、結腸癌生検）中のHDACiR-BGの発現プロファイルが、発現レベル基準試料中のHDACiR-BG発現プロファイルと比較される。発現レベル基準試料は、癌患者由来の生体試料であって、それについてHDACi化合物（例えば、PCI-24781）を用いた治療に対する感受性又は耐性が決定された特定の癌又は腫瘍を患っていると決定された1人又はそれ以上の癌患者由来の生体試料である。言い換えれば、発現レベル基準試料は、試験試料中のそれぞれのHDACiR-BGについての発現レベルの値を比較する標準として働く。基準試料中の発現レベルの値からのHDACiR-BG発現レベルの偏差は、生体試料が誘導された患者の癌がHDACi化合物を用いた治療に感受性をもつか又は耐性をもつか否かを示す。幾つかの実施形態において、HDACiR-BG発現レベルの閾値は、発現レベル基準試料中のHDACiR-BG発現レベルの値からの偏差について1つ又はそれ以上の統計的基

準、例えば、基準試料HDA Ci R - B G発現レベルの値から離れる2又はそれ以上のSDに基づいて場合により設定される。

【0087】

幾つかの実施形態において、発現レベル基準試料は、「陰性」基準試料、すなわちHDA Ci化合物に対して感受性をもつと決定された癌又は腫瘍を有する患者から誘導される試料である。従って、多数（例えば、少なくとも4個、5個、6個、8個、10個、12個、又は16個）のHDA Ci R - B Gの発現レベルが、陰性基準試料に基づいた発現レベル閾値よりも著しく大きい場合には、患者の癌は、HDA Ci化合物に耐性をもつとして示される。

【0088】

幾つかの実施形態において、発現レベル基準試料は、「陽性」基準試料、すなわちHDA Ci化合物に対して耐性をもつと決定された癌又は腫瘍を有する患者から誘導される試料である。従って、多数（例えば、少なくとも4個、5個、6個、8個、10個、12個、又は16個）のHDA Ci R - B Gの発現レベルが、陽性基準試料に基づいた発現レベル閾値よりも有意に低い場合には、患者の癌は、HDA Ci化合物に感受性をもつことが示される。

【0089】

幾つかの実施形態において、HDA Ci R - B G発現プロファイルは、陽性基準試料及び陰性基準試料の両方のHDA Ci R - B G発現プロファイルと比較される。

【0090】

幾つかの実施形態において、HDA Ci R - B G発現レベルの測定は、関心の生体試料及び（陽性又は陰性）発現レベル基準について並行して行われる。例えば、アレイハイブリダイゼーション法が使用される場合には、関心の生体試料及び発現レベル基準試料中のHDA Ci R - B GのmRNAレベルは、検出可能に異なる蛍光担体を用いてそれぞれから核酸個体群（例えば、mRNA、cDNA、aRNA個体群）を別々に標識することと、次いで蛍光標識された核酸を同じアレイにハイブリダイズすることによって同時に場合により測定される。

【0091】

幾つかの実施形態において、発現レベル基準試料は、癌生検試料から誘導される核酸（例えば、mRNA、aRNA、cDNA、又はaRNA）の個体群であり、その中で少なくとも4個のHDA Ci R - B Gの配列が表され、それについてHDA Ci化合物に対する感受性が決定される。幾つかの実施形態において、核酸の個体群は、培養物中で培養された患者腫瘍細胞から誘導される。別の実施形態において、前記個体群は、生検から細胞培養段階なしに直接に誘導される。

【0092】

幾つかの実施形態において、発現レベル基準試料として働く核酸の個体群は、次の通りに作製される。癌生検が、上記のようにして患者から得られ、その後、生存腫瘍細胞が、例えば、Kernら（1990）、J. Natl. Cancer Inst., 82: 582-588に記載のように分離され、培養物中で増殖される。癌細胞がHDA Ci化合物に感受性をもつかどうかを決定するために、次いで、腫瘍細胞は、一連の濃度、例えば（0～10 μM）のHDA Ci化合物の存在下で増殖され、細胞増殖が、多数の方法によって、例えばトリチウム化チミジン取り込みによって測定される。HDA Ci化合物による腫瘍細胞増殖の阻止は、化合物の不存在下（すなわち、非阻害）の腫瘍細胞増殖と比較して測定される。感受性をもつ又は耐性をもつかの癌の割り当ては、多数の細胞増殖基準に基づいて場合により決定される。例えば、試験癌細胞中のHDA Ci化合物のIC₅₀が、HDA Ci化合物に対して感受性をもつと知られている細胞について観察された値よりも有意に低い（例えば、2SDまで）場合には、癌は耐性をもつと特定される。従って、耐性癌から誘導された細胞（例えば、直接に又は培養における継代の後に）は、上記のようにHDA Ci R - B G発現レベル閾値を設定するのに使用された発現レベル（陽性）基準試料として働く核酸の個体群を作製するのに場合により使用される。反対に、HDA C

10

20

30

40

50

i化合物に感受性をもつと認められ腫瘍細胞は、発現レベル（陰性）基準試料として働く核酸の個体群を作製するのに場合により使用される。

【0093】

単一の細胞から直線状aRNA増幅を含む生体試料（例えば、組織又は細胞）からRNAを得る方法は、例えば、Luzzira（2005）、Methods Mol Biol., 293: 187-207を包含する。また、高品質RNA精製の種々のキットが市販されており、例えば、Qiagen（Valencia, CA）、Invitrogen（Carlsbad, CA）、Clontech（Palo Alto, CA）、及びStratagene（La Jolla, CA）から市販されている。

【0094】

幾つかの実施形態において、発現レベル基準試料は、1つ又はそれ以上のHDACi化合物耐性結腸癌細胞から分離されたRNA試料である。一つの実施形態において、細胞は、本明細書に記載の結腸癌生検R5247682266、R9866135153、R1078103114、又はR4712781606から誘導された。

【0095】

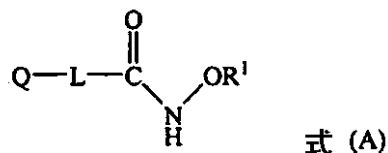
[HDACi阻害剤化合物]

別の実施形態において、癌耐性又は感受性に対するHDACi阻害剤腫瘍化合物としては、以下に限定されないが、カルボン酸エステル、短鎖脂肪酸、ヒドロキサム酸、求電子性ケトン、エポキシド、環状ペプチド、及びベンズアミドが挙げられる。別の実施形態において、癌耐性又は感受性に対するHDACi阻害剤腫瘍化合物としては、以下に限定され

ないが、式(A)：

【0096】

【化1】



(式中：

Qは、場合により置換されるC₅₋₁₂アリール又は場合により置換されるC₅₋₁₂ヘテロアリールであり、

Lは、少なくとも4個の原子を有するリンカであり、

R¹は、H又はアルキルである)

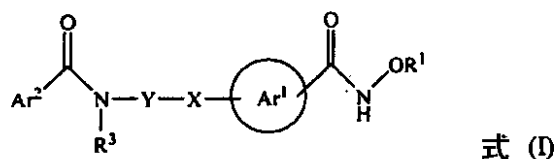
の構造を有するヒドロキサム酸及びその製薬学的に許容し得る塩、製薬学的に許容し得るN-オキシド、製薬学的に活性な代謝産物、製薬学的に許容し得るプロドラッグ、製薬学的に許容し得る溶媒和物が挙げられる。

【0097】

癌耐性又は感受性に対するHDACi阻害剤腫瘍化合物としては、以下に限定されないが、式(I)：

【0098】

【化2】



(式中：

R¹は、水素又はアルキルであり、

Xは、-O-、-NR²-、又は-S(O)_n（式中、nは0~2であり及びR²は水素又はアルキルである）であり、

10

20

30

40

50

Yは、場合により置換されるアルキレンであって、シクロアルキル、場合により置換されるフェニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、場合により置換されるフェニルアルキルチオ、場合により置換されるフェニルアルキルスルホニル、ヒドロキシ、又は場合により置換されるフェノキシで場合により置換されるアルキレンであり、

Ar¹は、フェニレン又はヘテロアリーレンであり、この場合に前記Ar¹はアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルから独立して選択される1個又は2個の基で場合により置換される、

R³は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、又は場合により置換されるフェニルであり、

Ar²は、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルである)

の構造を有する化合物及びその個々の立体異性体、個々の幾何異性体、又はこれらの混合物、あるいはこれらの製薬学的に許容し得る塩が挙げられる。

【0099】

別の実施形態において、癌耐性又は感受性に対するHDACi阻害剤腫瘍化合物としては、以下に限定されないが、PCI-24781が挙げられる。

【0100】

幾つかの実施形態において、患者は、本明細書に記載の方法に従ってHDAC阻害剤に感受性をもつ又は耐性をもつ患者の癌の分類に基づいて患者にHDAC阻害剤を処方又は投与される。

【0101】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、HDACi化合物と併用するための抗癌剤の選択を最適化するのに使用される。幾つかの実施形態において、第二の抗癌剤の最適化された選択は、HDACi化合物に対する耐性について既知のバイオマーカ遺伝子の組を、他の抗癌剤について同定されたバイオマーカ遺伝子の複数の組と比較することによって行われる。次いで、第二の抗癌剤は、耐性バイオマーカ遺伝子のそれぞれの組の最小の重複に基づいてHDACi化合物と併用するために選択される。

【0102】

場合によりHDACi化合物と併用される抗癌剤の例としては、以下に限定されないが、ゴシポール(gossypol)、ジェナセンス、ポリフェノールE、クロロフシン、全トランス-レチノイン酸(ATRA)、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発性リガンド(TRAIL)、5-アザ-2'-デオキシシチジン、全トランスレチノイン酸、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ(グリベック(登録商標))、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-AG)、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412、又はPD184352、タキソール(商標)(「パクリタキセル」とも呼ばれ、微小管形成を高め且つ安定化させることによって作用する抗癌剤である)、及びタキソール(商標)の類似物質、例えばタキソテル(商標)が挙げられる。共通の構造的特徴として基本タキサン骨格を有する化合物が、安定化された微小管に起因するG2期~M期において細胞を停止することができる能力を有することも明らかにされており、場合により本明細書に記載の化合物と組み合わせることで癌を治療するのに有用である。

【0103】

HDACi化合物と併用するための別の抗癌剤の例としては、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ワートマンニン、又はLY294002が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 4 】

場合によりH D A C i化合物と組み合わせて用いられる別の抗癌剤としては、アドリマ
 マイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシビ
 シン、アクラルピシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキ
 ン、アルトレタミン、アンボマイシン、酢酸アメントロン、アミノグルテチミド、アム
 サクリン、アナストゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザ
 シチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、パチマスタット、ベンゾデバ、ビカルタミド、塩
 酸ビスアントレン、ビスナフィドジメシラート、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキ
 ナールナトリウム、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カ
 ラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルピシン、カルゼレシ
 ン、セデフィンゴール、クロラムブシル、シロレマイシン、クラドリピン、メシル酸クリ
 スナトール、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、塩酸ダウノルピシン、デ
 シタビン、デキソルマプラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジコン、ド
 キソルピシン、塩酸ドキソルピシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プ
 ロピオン酸ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダトレキセート、塩酸エフロミチン
 、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロピジン、塩酸エピルピ
 シン、エルプロゾール、塩酸エソルピシン、エストラムスチン、リン酸エストラムスチン
 ナトリウム、エタニダゾール、エトボシド、リン酸エトボシド、エトプリン、塩酸ファド
 ロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フ
 ルオロウラシル、フルロシタラビン、ホスキドン、フォストリエシンナトリウム、ゲムシ
 タビン、塩酸ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、塩酸イダルピシン、イホスファミド、イル
 モホシン、インターロイキンI I (組換えインターロイキンI I、又はr I L 2を含む)
 、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン - n 1、
 インターフェロン - n 3、インターフェロン - 1 a、インターフェロン - 1 b、イ
 プロプラチン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド
 、塩酸リアロゾール、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン
 、マソプロコール、マイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレ
 ンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキセート、メ
 トトレキセートナトリウム、メトプリン、メツレデバ、ミチンドミド、マイトカルシン (
 m i t o c a r c i n)、マイトクロミン (m i t o c r o m i n)、マイトギリン (m
 i t o g i l l i n)、マイトマルシン (m i t o m a l c i n)、マイトマイシン、マ
 イトスパー (m i t o s p e r)、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸
 、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルマプラチン、オキシスラン、ペガスパルガーゼ、
 ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピボプロマ
 ン、ピボスルファン、塩酸ピロキサントロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィ
 マーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、塩酸プロカルバジン、ピュー
 ロマイシン、塩酸ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィ
 ンゴール、塩酸サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、スパルホセートナトリウム
 、スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、スト
 レプトニギリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、テコガランナトリ
 ウム、テガフル、塩酸テロキサントロン、テモボルフィン、テニボシド、テロキシロン
 、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミ
 ン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロ、リン酸トリシリピン、トリメトレキセート
 、グルクロン酸トリメトレキセート、トリプトレリン、塩酸ツプロゾール、ウラシルマス
 タード、ウレデバ、パブレオチド、ベルテボルフィン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンク
 リスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシネート、硫酸
 ピンロイロシン、酒石酸ピノレルピン、硫酸ピンロシジン、硫酸ビンゾリピン、ポロゾー
 ル、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ゾルピシンが挙げられる。

【 0 1 0 5 】

場合によりH D A C i化合物と組み合わせて用いられる他の抗癌剤としては、 2 0 - エ

10

20

30

40

50

ピ - 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D 3、5 - エチニルウラシル、アビラテロン、アク
 ラルピシン、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、A L
 L - T K アンタゴニスト、アルトレタミン、アンバムスチン、アミドックス、アミホスチ
 ン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストゾール、
 アンドログラホリド、血管新生阻害剤、アンタゴニスト D、アンタゴニスト G、アンタレ
 リックス、抗背側化形態形成タンパク質 - 1、抗アンドロゲン、前立腺癌、抗エストロゲ
 ン、抗新生物剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、グリシン酸アフィジコリン、アポト
 ーシス遺伝子モジュレータ、アポトーシス調節剤、脱プリン酸、a r a - C D P - D L -
 P T B A、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、ア
 キシナスタチン 1、アキシナスタチン 2、アキシナスタチン 3、アザセトロン、アザトキ
 シン、アザチロシン、バッカチン I I I 誘導体、バラノール、バチマスタット、B C R /
 A B L アンタゴニスト、ベンゾクロリン類、ベンゾイルスタウロスポリン、ラクタム誘
 導体、 - アレチン、ベタクラマイシン B、ベツリン酸、b F G F 阻害剤、ピカルタミド
 、ピサントレン、ピスアジリジニルスペルミン、ピスナフィド、ピストラテン A、ピゼレ
 シン、プレフレート、プロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルホキシイミン、カルシ
 ポトリオール、カルホスチン C、カンプトテシン誘導体、カナリア痘 I L - 2、カペシタ
 ピン、カルボキサミド - アミノ - トリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、C a R
 e s t M 3、C A R N 7 0 0、軟骨由来阻害剤、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻
 害剤 (I C O S)、カスタノスペルミン、セクロピン B、セトロレリックス、クロリン類
 、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、シス - ポルフィリン、クラドリビ
 ン、クロミフェン類縁体、クロトリマゾール、コリスマイシン A、コリスマイシン B、コ
 ンプレタスタチン A 4、コンプレタスタチン類縁体、コナゲニン、クランベシジン 8 1 6
 、クリスナトール、クリプトフィシン 8、クリプトフィシン A 誘導体、クラシン A、シク
 ロペンタアントラキノロン類、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビンオクホスファート、
 細胞溶解因子、サイトスタチン、ダクリキシマブ、デシタピン、デヒドロジデムニン
 B、デスロレリン、デキサメタゾン、デキシホスファミド、デクスラゾキサソ、デクスベ
 ラパミル、ジアジコン、ジデムニン B、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ
 - 5 - アザシチジン、9 - ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ドコサノール
 、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカルマ
 イシン S A、エブセレン、エコムスチン、エデルホシン、エドレコノマブ、エフロルニチ
 ン、エレメン、エミテフル、エピルピシン、エプリステリド、エストラムスチン類縁体
 、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エタニダゾール、リン酸エト
 ポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラ
 スチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、フルダ
 ラビン、塩酸フルオロダウノルニシン (f l u o r o d a u n o r u n i c i n h y d
 r o c h l o r i d e)、ホルフェニメックス、ホルメスタン、ホストリエシン、ホテム
 スチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝酸ガリウム、ガロシタピン、ガニレリックス、
 ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタピン、グルタチオン阻害剤、ヘブスルファム、ヘレグリン
 、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヘペリシン、イバンドロン酸、イダルピシン、イド
 キシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イロマスタット、イミダゾアクリドン類、
 イミキモド、免疫刺激ペプチド、インスリン様増殖因子 - 1 受容体阻害剤、インターフェ
 ロンアゴニスト、インターフェロン類、インターロイキン類、イオベンガアン、ヨード
 キソルピシン、4 - イボメアノール、イロブラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール
 、イソモハリコンドリリン B、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラリド F、ラメラ
 リン - N トリアセテート、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチ
 ナン、レプトルスタチン、レトロゾール、白血球阻害因子、白血球 インターフェロン、
 ロイプロリド + エストロゲン + プロゲステロン、ロイプロレリン、レバミゾール、リアロ
 ザール、線状ポリアミン類縁体、親油性ジサッカライドペプチド、親油性白金化合物、リ
 ソクリナミド 7、ロバプラチン、ロンブリシン、ロメトレキソール、ロニダミン、ロソキ
 サントロン、ロバスタチン、ロキソリピン、ルルトテカン、ルテチウムテキサフィリン、

10

20

30

40

50

リソフィリン、溶解性ペプチド、マイタンシン、マンノスタチンA、マリマスタット、マ
 ソプロコール、マスピン、マトリリシン阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害
 剤、メノガリル、メルパロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、M I F
 阻害剤、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミスマツチ二本鎖RNA、ミ
 トグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン類縁体、ミトナフィド、マイトトキシ線
 維芽細胞増殖因子 - サポリン、ミトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、モ
 ノクロナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、モノホスホリル脂質A + ミオバクテリウ
 ム (myobacterium) 細胞壁sk、モピダモール、多剤耐性遺伝子阻害剤、多
 重腫瘍サプレッサー1に基づいた療法、マスタード抗癌剤、ミカベルオキシドB、マイコ
 バクテリア細胞壁抽出物、ミリアボロン、N - アセチルジナリン、N - 置換ベンズアミド
 類、ナファレリン、ナグレスチップ、ナロキソン + ペンタゾシン、ナパビン、ナフテルピ
 ン、ナルトグラスチム、ネダブラチン、ネモルピシン、ネリドロロン酸、中性エンドペプチ
 ダーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、一酸化窒素モジュレータ、窒素酸化物酸化防止剤、
 ニトルリン、O 6 - ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチ
 ド、オナプリストン、オンダンセトロン、オンダンセトロン、オラシン、経口サイトカイン
 誘導物質、オルマブラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パ
 ラウアミン、パルミトイルリゾキシシン、パミドロロン酸、パナキシトリオール、パノミフェ
 ン、パラバクチン、パゼリブチン、ペガスパルガーゼ、ペルデシン、ペントサン多硫酸ナ
 トリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、パーフルブロン、ベルホスファミド、ペリ
 リルアルコール、フェナジノマイシン、酢酸フェニル、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニ
 ール、塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、ピリトレキシム、プラセチンA、プラセチンB
 、プラスミノゲン活性化因子阻害剤、白金錯体、白金化合物、白金 - トリアミン錯体、
 ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プロピルビス - アクリド
 ン、プロスタグランジンJ 2、プロテアソーム阻害剤、プロテインA系免疫モジュレータ
 、タンパク質キナーゼC阻害剤、タンパク質キナーゼC阻害剤類、マイクロアルガル、タン
 パク質チロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、ブル
 プリン類、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体
 、rafアンタゴニスト、ラルチトレキセド、ラモセトロン、rasファルネシルタンパ
 ク質トランスフェラーゼ阻害剤、ras阻害剤、ras - GAP阻害剤、脱メチル化レテ
 リブチン、エチドロロン酸レニウムRe 1 8 6、リゾキシシン、リボザイム、R I I レチナミ
 ド、ログレチミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメクス、ルビギノンB 1、ルボキシ
 ル、サフィンゴール、サイントピン、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモス
 チム、Sdi 1 模倣薬、セムスチン、老化由来阻害剤1、センスオリゴヌクレオチド、
 シグナル伝達阻害剤、シグナル伝達モジュレータ、一本鎖抗原結合タンパク質、シゾフィ
 ラン、ソブゾキサシン、ボロカブタートナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、ソルベロー
 ル、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スパルホス酸、スピカマイシンD、スピ
 ロムスチン、スプレノペンチン、スポンジスタチン1、スクアラミン、幹細胞阻害剤、幹
 細胞分裂阻害剤、スチピアミド、ストロメライシン阻害剤、スルフィノシン、超活性血管
 作用性腸管ペプチドアンタゴニスト、スラジスタ、スラミン、スワインソニン、合成グリ
 コサミノグリカン類、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザ
 ロテン、テコガランナトリウム、テガフル、テルラピリリウム、テロメラールゼ阻害剤、
 テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン
 、タリブラスチン、チオコラリン、トロンボボエチン、トロンボボエチン模倣薬、チマル
 ファシン、サイモボエチン受容体アンタゴニスト、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、スズ
 エチルエチオブルプリン、チラパザミン、二塩化チタノセン、トブセンチン、トレミフェ
 ン、分化全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルリジン、トリシリ
 ピン、トリメトレキセート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロステリド、チロシン
 キナーゼ阻害剤、チルホスチン類、UBC阻害剤、ウベニメクス、泌尿生殖洞由来増殖阻
 害因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バブレオチド、バリオリンB、ベクター系
 、赤血球遺伝子療法、ベラレソール、ベラミン、ベルジン類、ベルテポルフィン、ピノレ

10

20

30

40

50

ルビン、ピンキササルチン、ピタキシン、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラチン、ジラスコルビ、及びジノスタチンスチマラマーが挙げられる。

【0106】

場合によりHDA Ci化合物と組み合わせて用いられる他の抗癌剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗物質、天然物、又はホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、アルキルスルホン酸塩（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチンなど）、又はトリアゼン類（デカルバジンなど）が挙げられる。代謝拮抗物質の例としては、以下に限定されないが、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、又はピリミジン類似体（例えば、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が挙げられる。

10

【0107】

HDA Ci化合物との併用に有用な天然物の例としては、以下に限定されないが、ピンカアルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン）、エピボドフィロトキシン類（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、又は生体反応調節剤（例えば、インターフェロン）が挙げられる。

【0108】

場合によりHDA Ci化合物と組み合わせて使用されるアルキル化剤の例としては、以下に限定されないが、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミン及びメチルメラミン類（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、アルキルスルホン酸塩（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、又はトリアゼン類（デカルバジンなど）が挙げられる。代謝拮抗物質の例としては、以下に限定されないが、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、又はピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）が挙げられる。

20

【0109】

HDA Ci化合物との併用に有用なホルモン及びアンタゴニストの例としては、以下に限定されないが、副腎皮質コルチコステロイド類（例えば、プレドニゾン）、プロゲステロン類（例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン）、エストロゲン類（例えば、ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン）、アンドロゲン類（例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド）、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体（例えば、ロイプロリド）が挙げられる。癌の治療又は予防のために場合により本明細書に記載の方法及び組成物に使用される他の薬剤としては、白金配位錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン（carboplatin））、アントラセンジオール（例えば、ミトキサントロン）、置換尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制剤（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）が挙げられる。

30

40

【0110】

安定化された微小管によりG2～M期において細胞を停止させることによって作用し且つ場合によりHDA Ci化合物と併用される抗癌剤の例としては、限定されることなく、以下の市販されている薬剤及び開発中の薬剤、エルプロゾール（R-55104としても知られている）、ドラスタチン10（DLS-10及びNSC-376128としても知られている）、イセチオン酸ミボプリン（CI-980としても知られている）、ピンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモライド（NVP-XX-A-296としても知られている）、ABT-751（Abbot、E-7010としても知られている）、アルトヒルチン（例えば、アルトヒルチンA及びアルトヒルチンC）、スポンジスタチン（例えば、スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、ス

50

ポンジスタチン 4、スポンジスタチン 5、スポンジスタチン 6、スポンジスタチン 7、ス
 ポンジスタチン 8、及びスポンジスタチン 9)、塩酸セマドチン (LU - 103793 及
 び NSC - D - 669356 としても知られている)、エポチロン類 (例えば、エポチロ
 ン A、エポチロン B、エポチロン C (デスオキシエポチロン A 又は dEpoA としても知
 られている)、エポチロン D (KOS - 862、dEpoB、及びデスオキシエポチロン
 B としても知られている)、エポチロン E、エポチロン F、エポチロン B - N - オキシド
 、エポチロン A - N - オキシド、16 - アザ - エポチロン B、21 - アミノエポチロン B
 (BMS - 310705 としても知られている)、21 - ヒドロキシエポチロン D (デス
 オキシエポチロン F 及び dEpoF としても知られている)、26 - フルオロエポチロン
)、アウリスタチン PE (NSC - 654663 としても知られている)、ソリブドチン
 (TZT - 1027 としても知られている)、LS - 4559 - P (Pharmacia
 、LS - 4577 としても知られている)、LS - 4578 (Pharmacia、LS
 - 477 - P としても知られている)、LS - 4477 (Pharmacia)、LS -
 4559 (Pharmacia)、RPR - 112378 (Aventis)、硫酸ビン
 クリスチン、DZ - 3358 (第一製薬)、FR - 182877 (藤沢製薬、WS - 98
 85B としても知られている)、GS - 164 (武田薬品)、GS - 198 (武田薬品)
 、KAR - 2 (Hungarian Academy of Sciences)、BS
 F - 223651 (BASF、ILX - 651 及び LU - 22365 としても知られてい
 る)、SAH - 49960 (Lilly/Novartis)、SDZ - 268970 (Lilly/Novartis)、AM - 97 (Armad/協和発酵)、AM - 132
 (Armad)、AM - 138 (Armad/協和発酵)、IDN - 5005 (Inde
 na)、クリプトフィシン 52 (LY - 355703 としても知られている)、AC - 7
 739 (味の素、AVE - 8063A 及び CS - 39 . HCl としても知られている)、
 AC - 7700 (味の素、AVE - 8062、AVE - 8062A、CS - 39 - L - S
 er . HCl、及び RPR - 258062A としても知られている)、ビチレブアミド (V
 itilevuamide)、ツブリシン (Tubulysin) A、カナデンソール
 、センタウレイジン (NSC - 106969 としても知られている)、T - 138067
 (Tularik、T - 67、TL - 138067 及び TI - 138067 としても知ら
 れている)、COBRA - 1 (Parker Hughes Institute、DD
 E - 261 及び WHI - 261 としても知られている)、H10 (Kansas Sta
 te University)、H16 (Kansas State University)、Oncocidin A1 (BTO - 956 及び DIME としても知られている)
)、DDE - 313 (Parker Hughes Institute)、フィジアノ
 リド B、ラウリマライド、SPA - 2 (Parker Hughes Institut
 e)、SPA - 1 (Parker Hughes Institute、SPIKET -
 P としても知られている)、3 - IAABU (Cytoskeleton/Mt . Sinai School of Medicine、MF - 569 としても知られている)、
 ナルコシン (NSC - 5366 としても知られている)、ナスカビン、D - 24851 (Asta Medica)、A - 105972 (Abbott)、ヘミアステルリン、3
 - BAABU (Cytoskeleton/Mt . Sinai School of M
 edicine、MF - 191 としても知られている)、TMPN (Arizona S
 tate University)、アセチルアセト酢酸バンドセン、T - 138026
 (Tularik)、モンサトロール、イナノシン (NSC - 698666 としても知ら
 れている)、3 - IAABE (Cytoskeleton/Mt . Sinai Scho
 ol of Medicine)、A - 204197 (Abbott)、T - 607 (T
 uiarik、T - 900607 としても知られている)、RPR - 115781 (Av
 entis)、エロイテロピン類 (例えば、デスメチルエロイテロピン、デスアセチルエ
 ロイテロピン、イソエロイテロピン A、及び Z - エロイテロピン)、カリベオシド、カリ
 ベオリン、ハリコンドリリン B、D - 64131 (Asta Medica)、D - 681
 44 (Asta Medica)、A、A - 293620 (Abbott)、NPI - 2

10

20

30

40

50

350 (Nereus)、タッカロノリドA、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジオゾスタチン、(-)-フェニルアヒスチン (NSCL-96F037としても知られている)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、ミオセベリンB、D-43411 (Zentaris、D-81862としても知られている)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (SPA-110、トリフルオロ酢酸塩としても知られている) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、レベラストチンホスフェートナトリウム、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)、及びSSR-250411 (Sanofi) が挙げられる。

10

【0111】

[HDACiR-BGの応用]

本明細書に記載の方法及び組成物は、どの遺伝子がHDACiR-BGであるか及びHDACiR-BG発現レベル基準値 (例えば、発現レベル閾値) よりも上では恐らくはHDACi化合物耐性をもつ (すなわち、偶然による確率よりも大きい) 又はそれよりも下では恐らくはHDACi化合物感受性をもつという指標 (例えば、アナログ又はデジタル媒体における口頭又は書面による伝達によって) を提供することによって、HDACi化合物を用いた患者の癌の治療効果のある治療の可能性を高めるのに場合により使用される。

20

【0112】

幾つかの実施形態において、指標は、患者の癌がHDACi化合物を用いた治療に耐性をもつか又は感受性をもつという可能性について、表1から選択される少なくとも4種類のバイオマーカー遺伝子の発現レベルの解釈を有する文書を含む。

【0113】

幾つかの実施形態において、前記文書は、DEFA6、ITGB4、TM4SF4、SYK、PPAP2C、RAB25、HEPH、NOXO1、TM4SF4、PTPN3、EPHA2、FGFBP1、ABCC3、TPMT、IL18、及びDPEP1から選択される少なくとも1つのHDACiR-BGの発現レベルの解釈を含む。

【0114】

幾つかの実施形態において、指標は、1つ又はそれ以上のHDACiR-BG、例えば1つ又はそれ以上の発現レベル閾値であって本明細書に記載の方法のいずれかに従ってHDACi化合物に対する癌の耐性又は感受性に対するHDACiR-BG発現レベルの影響についての解釈を可能にする1つ又はそれ以上の発現レベル閾値、に関する情報を含む1つ又はそれ以上のデータベースにおいて提供される。このような発現レベル閾値は、例えば本明細書に記載のような発現レベル (陽性又は陰性) 基準試料において対応するHDACiR-BG発現レベルからの試験試料におけるHDACiR-BG発現レベルの偏差に基づいて設定された発現レベル閾値を含む。あるいは又はさらに、発現レベル閾値は、HDACiR-BGと、1つ又はそれ以上の内部発現対照遺伝子 (例えば、RNAポリメラーゼII、HDAC3、又はZNF217) との発現比の偏差に基づいて場合により設定される。例えば、本明細書に記載のように、HDACiR-BG DEFA6と内部発現対照遺伝子ZNF217との平均発現比 (Ta q M a n 蛍光強度に基づく) は、HDACi耐性結腸癌細胞では5.83であり、HDACi感受性結腸癌細胞では0.24である。

30

40

【0115】

幾つかの実施形態において、データベースは、1種又はそれ以上の種の癌について1つ又はそれ以上のHDACi化合物に対する耐性に関連するHDACiR-BG発現レベルプロファイル又は閾値を含む。

【0116】

データベース又はその他の種類の指標に場合によって含まれていてもよい他の情報とし

50

ては、以下に限定されないが、H D A C i R - B G 配列情報、個々の癌個体群における H D A C i R - B G 発現レベルの頻度分布、H D A C i R - B G 発現プロファイルについて分析される生体試料の臨床状態に関する記述的情報、又は試料が誘導される患者の臨床状態が挙げられる。データベースは、種々の部分、例えば、H D A C i R - B G リストデータベース、及び情報 H D A C i R - B G 発現プロファイルデータベース、例えば発現プロファイルが H D A C i 化合物に対する耐性に関連するという確率を記録するそれぞれの H D A C i R - B G 発現プロファイルに関連するデータベースを含むために場合により設計される。データベースの設定及び構築の方法は、広く利用することができ、例えば米国特許第 5, 9 5 3, 7 2 7 号明細書が参照される。

【 0 1 1 7 】

10

本明細書に記載のデータベースは、外部又は内部データベースに場合により接続される。幾つかの実施形態において、データベースは、外部データ源、例えばインターネットによる米国国立癌研究所又は全米バイオテクノロジー情報センターの開発治療薬プログラムのデータベースと場合により情報交換する。

【 0 1 1 8 】

適切なコンピュータプラットフォームが、本明細書に記載の方法による 1 つ又はそれ以上の H D A C i R - B G 発現プロファイルを解釈するための方法を実行するのに使用される。幾つかの実施形態において、コンピュータプラットフォームは、データベース、例えば本明細書に記載のデータベースの 1 つから入力データを直接受けつける。例えば、多数のコンピュータワークステーションが、種々の製造業者から入手可能であり、このような 20 コンピュータワークステーションは、S i l i c o n G r a p h i c s から入手可能なものを有する。クライアントサーバ環境、データベースサーバ及びネットワークもまた、広く利用でき、本明細書に記載のデータベースについて適切なプラットフォームである。

20

【 0 1 1 9 】

本明細書に記載のデータベースは、個人において組の H D A C i R - B G 発現プロファイルを特定する情報を提供するのに場合により使用され、このような提示は、本明細書に記載のように個人の発現プロファイルと H D A C i R - B G 発現レベル閾値との統計的比較に基づいて特定の H D A C i 化合物を用いた個人の癌の有効な治療剤治療の可能性を予測又は診断するのに場合により使用される。従って、人は、癌患者を、測定された H D A C i R - B G 発現の閾値でサブグループに分けることを選択し、この場合に、発現レベル 30 閾値が、H D A C i 化合物治療に耐性をもつ（すなわち、陽性基準試料）又は H D A C i 化合物治療に感受性をもつ（すなわち、陰性基準試料）と決定された癌における発現レベルに基づくかどうかに応じて、閾値を越える発現値を有する全ての患者は高い危険性を有する及び閾値よりも低い発現値を有する全ての患者は低い危険性を有するか、又は逆も同様である。あるいは、H D A C i R - B G 発現プロファイルは、確率の連続（p r o b a b i l i t y c o n t i n u u m）に基づいてランク付けられ、この場合に、H D A C i R - B G 発現レベルの、発現レベル陽性基準値からのマイナス偏差が大きい（すなわち、発現レベル陽性基準値よりも小さい）ほど、癌が H D A C i 化合物を用いた治療に感受性をもつ確率が高い。反対に、H D A C i R - B G 発現レベルの、発現レベル陰性基準値からのプラス偏差が大きい（すなわち、発現レベル陰性基準値よりも大きい）ほど、癌が 40 H D A C i 化合物を用いた治療に耐性をもつ確率が高い。

30

40

[実施例]

以下の具体的な実施例は、単なる例示として解釈されるべきであり、決して開示の残部を限定するものではない。さらに推敲することなく、当業者は、本明細書の記載に基づいて、本発明を最大限に利用することができると考えられる。

【実施例 1】

【 0 1 2 0 】

生体外での H D A C i 感受性及び耐性結腸直腸腫瘍細胞の m R N A 発現プロファイリング

本発明者らは、以前に、H D A C i 化合物（例えば、チューブリン又はヒストンアセチ

50

ル化、p 2 1 発現など) についての幾つかの薬力学的マーカーを開発した。しかし、利用できるこれらの薬剤に対する反応についての臨床的予測バイオマーカーは、現在は存在しない。この研究において、本発明者らは、原発性ヒト結腸直腸腫瘍におけるHDACi化合物PCI-24781についてこのようなバイオマーカーを同定する方法を開発した。

【0121】

この方法は、原発性ヒト腫瘍を培養物中でPCI-24781に曝露させる軟寒天化学的感受性アッセイを使用した。この場合に、トリチウム化チミジンアッセイ又はアラマーブルーアッセイのいずれかを使用して、PCI-24781に対する耐性の割合を評価した。例えば、トリチウム化チミジンアッセイでは、薬剤によって影響を受けた感受性腫瘍細胞は、分裂が少なく、従ってチミジンの取り込みが少ない。これに対して耐性腫瘍細胞は、増殖及び分裂を続け、従ってそのDNA中により多くのチミジンを取り込んだ。このアッセイの最適化条件下で、その腫瘍が所定の薬剤に対して耐性をもつと分類される患者は、臨床においてその薬剤にして<1%反応の確率を有することが病歴的に明らかにされている(臨床結果に対する公表された相関関係において、これらのアッセイは、固形癌において99%の精度及び血液癌において92%の精度で耐性を予測した)。例えば、最近の研究論文は、B細胞CLL患者におけるDISCアッセイにおいて、臨床結果(耐性の患者では平均生存率7.9ヶ月、これに対して感受性の患者で41.7ヶ月)と共に生体外でフルダラビンに対する感受性又は耐性を相互に関連付けた。同様のデータは、固体腫瘍についても公表されている。例えば、卵巣腫瘍におけるPtに対する感受性及び耐性、並びに乳房の腫瘍におけるCPX及びDOXに対する感受性及び耐性についても公表されている。

10

20

【0122】

それぞれの腫瘍についてPCI-24781に対する感受性又は耐性を生体外で決定した後に、腫瘍細胞から分離されたRNAをマイクロアレイ上でプロファイルし、マーカーセットをデータの統計的分析により同定した。このマーカーセットは、RT-PCR(TaqMan(商標))分析により確証した。臨床において患者の層別化に使用されるこのような薬理遺伝学的バイオマーカーは、PCI-24781の開発において競争的優位性を提供する。前記方法及びその臨床応用のグラフによる要約を、図1に例示する。

【0123】

本発明者らは、種々の患者由来の原発性結腸直腸腫瘍のHDAC阻害剤、PCI-24781に対する生体外反応を調べ、その後にHDACi処理に先立って感受性腫瘍細胞と耐性腫瘍細胞のmRNA発現プロファイルに大きな相違があるか否かを決定した。

30

【0124】

原発性結腸直腸癌(CRC)試料を、患者の生検から得た(表2)。生存腫瘍細胞を、Kernら(1990), J. Natl. Cancer Inst., 82:582-588に記載のように軟寒天に移植し、培養し、一連の濃度(0.01~2µM)のPCI-24781で処理した。薬剤に3日間曝露した後に、培養物にトリチウム化チミジンを加え、さらに2日後に細胞に取り込まれた放射能の量を定量化した。細胞増殖阻止率(%GI)を、処理細胞を対照細胞と比較することによって算出し、これらの増殖プロファイルから、腫瘍を、プロファイル中央値からの偏差に基づいて感受性又は耐性をもつと分類した。図2に示すように、原発性腫瘍は、試験したPCI-24781濃度(最大2µMまで)で、対照と比べて100%~0%の増殖阻止表現型のスペクトルを示した。

40

【0125】

【表 2】

調査ID	癌名	年齢	性別	部位	臨床診断	履歴	試料の種類
R1078103114	結腸癌	54	F	右卵巢	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R1105698672	結腸癌	72	F	回腸終末部	結腸癌	該当なし	固形腫瘍生検
R2163660366	結腸癌	58	F	子宮	直腸癌	該当なし	固形腫瘍生検
R4712781606	結腸癌	59	M	結腸切除	結腸癌	該当なし	固形腫瘍生検
R5247682266	結腸癌	51	F	肺上葉	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R5991015174	結腸癌	43	F	結腸	盲腸の癌	該当なし	固形腫瘍生検
R6173297194	結腸癌	65	M	網	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R7103644976	結腸癌	52	F	右卵管	結腸癌	該当なし	固形腫瘍生検
R9666135153	結腸癌	55	F	肝右葉	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R2881036089	結腸癌	79	F	結腸	結腸癌	癌腫、PD	固形腫瘍生検
R5492724373	結腸癌	55	F	盲腸	結腸癌	結腸癌	固形腫瘍生検
R8624442989	結腸癌	47	F	脳	結腸癌	該当なし	固形腫瘍生検
R0948311023	結腸癌	33	F	左肺下葉結節	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R1059261097	結腸癌	50	M	肝臓	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R2191729233	結腸癌	62	F	卵巢	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R4498160614	結腸癌	40	F	左卵巢	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R4891777011	結腸癌	53	F	右腹部側壁	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R5456781761	結腸癌	65	F	肝葉5&6	Met結腸癌から肝葉まで	該当なし	固形腫瘍生検
R5978110794	結腸癌	63	F	S状直腸	結腸癌	該当なし	固形腫瘍生検
R6269195776	結腸癌	56	M	肝臓	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R6324805249	結腸癌	55	F	卵巢	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R7424107588	結腸癌	48	M	腰椎／脊椎生検	結腸癌	該当なし	固形腫瘍生検
R8701041232	結腸癌	65	M	S状結腸	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R841848310	結腸癌	55	F	盲腸	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検

10

20

表2

【0126】

PCI-24781に対する腫瘍感受性を決定した後に、遺伝子発現プロファイルを、PCI-24781(2μM)で処理されたか又は処理されていない耐性及び感受性をもつ腫瘍について決定した。全RNAを、Qiagen手順(Qiagen、Inc.、Valencia、CA)を使用して分離し、蛍光プローブを調製し、~55,000ユニークプローブ(GE Healthcare Bio-Sciences Corp.、Piscataway、NJ)を含有するCodelink Human Whole Genomeオリゴヌクレオチドマイクロアレイに、製造業者の取扱説明書に従ってハイブリダイズした。マイクロアレイを、GenePix 4000Bスキャナ(Molecular Devices Corporation、Sunnyvale CA)でスキャンした。画像を、Codelinkソフトウェアを用いて処理し、エクスポートされたデータを以下の通り分析した。

30

【0127】

中央値正規化マイクロアレイデータを、Genespringソフトウェア(Agilent)にインポートし、主成分分析(PCA)及び階層的クラスタリング分析を行った。本発明者らは、多重分析法から矛盾のない結果を探して、発明者らの結果においてさらなる信頼性を得た。多重仮定補正のために、本発明者らは、Storeyら(2003)、Proc. Nat. Acad. Sci. USA、100:9440-9445に記載のような誤検出率(FDR)についてq値アプローチを使用した。第二の分析アプローチとして、本発明者らは、Ishwaranら(2003)、J. Amer. Stat. Assoc、98:438-455に記載のベイズANOVAアプローチを採用した。

40

【0128】

ベイズANOVA法において、ANOVAモデルに対する無関係遺伝子の寄与を、全ての誤非検出に対する全ての誤検出を釣り合わせるために選択的に圧縮した。アウトプットは、ANOVAモデルに対する寄与が標準zスコアよりも大きい遺伝子を同定するZcutスコアである。Ishwaranら、同書、及びウェブサイトbamarray.co

50

m. 参照。P C I - 2 4 7 8 1 耐性を予測するバイオマーカの同定のために、本発明者らは、前記のアッセイにおける感受性又は耐性との分類に基づいてプールに分けた未処理対照試料のみを使用した。この分析アプローチを、図 3 に要約する。

【 0 1 2 9 】

図 4 に示すように、主成分分析は、未処理細胞発現プロファイルと、処理細胞発現プロファイルとを明確に区別した。対照（矢印）は、相互により類似しており、処理試料から十分に分離された。主要成分 P C A 1 は、処理試料を対照試料から明確に分離する。興味深いことには、耐性細胞発現プロファイル（処理試料及び未処理試料の両方を丸で囲んだ）は、処理の前後に群がり、これに対して感受性試料は、P C I - 2 4 7 8 1 を用いた処理後にそのプロファイルにおいて広く変化した。これは、最も耐性を示す腫瘍を有する患者を特定し、感受性腫瘍を有する患者を特定することよりもむしろその患者を臨床試験から除外することがより容易であることを示唆した。

10

【 0 1 3 0 】

マイクロアレイ分析に基づいて、本発明者らは、遺伝子の発現のレベルが P C I - 2 4 7 8 1 感受性細胞（データは示さない）におけるよりも P C I - 2 4 7 8 1 耐性細胞において著しく高かった（3.5 よりも大きい z - スコア）全体で 4 4 個の遺伝子（表 3 参照）を同定した。同定されたバイオマーカ遺伝子の発現が P C I - 2 4 7 8 1 を用いた処理によって変化しなかったことは注目すべきである。

【 0 1 3 1 】

【表 3】

表3 マイクロアレイ分析:PCI-24781-耐性結腸直腸腫瘍細胞におけるアップレギュレートされた遺伝子				
遺伝子名	遺伝子記号	GenBank 受入れ番号 #	z-スコア	耐性/感受性 の発現差倍数
PTPN3	PTPN3	AK096975	14.19	2.58
ATP結合カセット、サブファミリーC (CFTR/MRP)、メンバー3	ABCC3	NM_020037	13.24	2.37
特異的アンドロゲン調節タンパク質	SARG	NM_023938	13.04	4.00
ホスファチジン酸ホスファターゼ 2C型	PPAP2C	NM_177526	12.95	4.75
神経増殖、分化及び制御、1	NPDC1	NM_015392	11.88	2.45
C-末端テンシン様	CTEN	NM_032865	11.32	3.83
RAB25、 メンバーRAS癌遺伝子ファミリー	RAB25	NM_020387	10.96	3.51
ヘファエスチン	HEPH	NM_138737	10.49	3.38
チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ	TPMT	NM_000367	9.97	2.56
ブラコフィリン3	PKP3	NM_007183	9.31	3.13
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 ラクトサミニルトランスフェラーゼ5 (GalNAc-T5)	GALNT5	NM_014568	9.31	2.54
カルモジュリン様4	CALML4	NM_033429	9.14	3.51
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 ラクトサミニルトランスフェラーゼ12 (GalNAc-T12)	GALNT12	AK024865	8.86	2.51
チアミンピロホスホキナーゼ1	TPK1	NM_022445	8.81	3.55
デフェンシン、 α 6、 パネート細胞特異的	DEFA6	NM_001926	8.58	12.92
β 新生細胞内で喪失した 上皮細胞タンパク質	EPLIN	NM_016357	8.49	2.33
細胞内塩素イオンチャンネル5	CLIC5	NM_016929	7.20	3.60
PERP、TP53アポトーシスエフェクタ	PERP	NM_022121	6.94	2.60
脾臓チロシンキナーゼ	SYK	NM_003177	6.90	3.59
溶質担体ファミリー12(ナトリウム/ カリウム/塩素トランスポーター)、 メンバー2	SLC12A2	NM_001046	6.75	4.85
グアニル酸シクラーゼ2C (熱安定エンテロトキシンレセプター)	GUCY2C	NM_004963	6.72	3.53
貫膜4スーパーファミリーメンバー4	TM4SF4	NM_004617	6.54	12.09
形質転換成長因子、 α	TGFA	NM_003236	6.44	3.11

線維芽細胞増殖因子結合 タンパク質1	FGFBP1	NM_005130	6.27	5.35
PTK6タンパク質チロシンキナーゼ6	PTK6	NM_005975	6.24	3.10
上皮性V様抗原1	EVA1	NM_005797	5.96	4.55
EPHレセプタA2	EPHA2	NM_004431	5.90	2.18
インテグリン、 $\alpha 6$	ITGA6	NM_000210	5.53	4.09
腫瘍壊死因子レセプタスーパーファミリ、 メンバー21	TNFRSF21	NM_014452	5.47	2.16
貫膜4スーパーファミリメンバー3	TM4SF3	NM_004616	5.32	3.75
インターロイキン18 (インターフェロン γ 誘発因子)	IL18	NM_001562	5.24	5.22
骨形成タンパク質4	BMP4	NM_130850	4.82	3.91
スフィンゴミエリンホスホジ エステラーゼ、酸様3B	SMPDL3B	NM_014474	4.62	5.49
貫膜プロテアーゼ、セリン2	TMPRSS2	NM_005656	4.62	3.51
グアニンデアミナーゼ	GDA	NM_004293	4.56	6.52
マクロファージ刺激1レセプタ (c-met-関連チロシンキナーゼ)	MST1R	NM_002447	4.49	4.52
インテグリン、 $\beta 4$	ITGB4	NM_000213	4.41	3.98
アネキシンA3	ANXA3	NM_005139	4.11	3.34
ケモカイン(C-Cモチーフ) リガンド15	CCL15	NM_032965	3.87	3.74
ジペプチダーゼ1(腎臓)	DPEP1	NM_004413	3.72	5.53
NADPHオキシダーゼオルガナイザー1	NOXO1	NM_172167	3.71	8.92
インターフェロン、 α -誘発性タンパク質27	IFI27	NM_005532	3.69	3.65
シトクロムP450、ファミリ3、 サブファミリA、ポリペプチド43	CYP3A43	NM_057095	3.65	3.40
プラコフィリン2	PKP2	NM_004572	3.54	3.45

【 0 1 3 2 】

これらの遺伝子に関連した生物学的経路の分析は、相同的組換え、ヌクレオチド切除修復、細胞周期、及びアポトーシスが、P C I - 2 4 7 8 1 に対する感受性に影響を及ぼすものの中にあったことを明らかにした。

【 0 1 3 3 】

マイクロアレイ分析によって同定されたそれぞれの耐性バイオマーカ遺伝子のより高い発現を確認するために、本発明者らは、以下に記載のようにしてT a q M a n (登録商標) 定量R T - P C R法でそれぞれのバイオマーカ遺伝子の発現を分析した。

【 0 1 3 4 】

選択した遺伝子についてのT a q M a n (登録商標) 遺伝子発現アッセイは、A p p l i e d B i o s y s t e m s (F o s t e r C i t y, C A) から得た。ワンステップR T - P C Rを、A B I P R I S M (登録商標) 7 9 0 0 H T 配列検出装置を用いて、それぞれの試料から2 5 n g の全R N A について三重反復で行った。それぞれの遺伝子についてのm R N A レベルは、R i b o g r e e n (I n v i t r o g e n, I n c., C a r l s b a d, C A) を使用して並行して測定されるように、ウェルのR N A の量に

10

20

30

40

50

正規化した。次いで、本発明者らは、耐性及び感受性試料（R/S）中のバイオマーカ遺伝子の発現レベルの割合を算出し、これらをマイクロアレイから得られた割合と比較した。表3に示した16個のバイオマーカ遺伝子についての比較分析を、表4に示す。本発明者らのマイクロアレイ分析のさらなる確証として本発明者らは、マイクロアレイハイブリダイゼーションによって測定されるような発現が、PCI-24781耐性と関連することが認められなかった3つの遺伝子（表3の最後の3つの遺伝子参照）についてTaqManアッセイを行った。

【0135】

【表4】

表4

PCI-24781-耐性及び感受性結腸直腸腫瘍細胞において
アップレギュレートされた遺伝子のマイクロアレイ及びTaqMan分析

遺伝子名	GeneCard	マイクロアレイ				TaqMan			
		Zcut	耐性 平均	感受性 平均	比ArR/S	感受性 平均	耐性 平均	感受性 平均	比 TaqR/S
デフェンシン、α6、β1-細胞特異的	DEFA6	8.58	8.57	0.65	12.92	37.20	1.34	0.06	23.94
インテグリン、β4	ITGB4	4.41	0.67	0.17	3.98	28.99	86.18	16.59	5.20
貫膜4スーパーファミリーメンバー3	TM4SF3	6.32	239.99	65.01	3.76	29.21	108.96	14.30	7.52
脾臓チロシンキナーゼ	SYK	6.90	5.16	1.48	3.59	35.45	1.50	0.19	7.90
ホスファチジン酸ホスファターゼ2C型	PPAP2C	12.98	5.35	1.14	4.76	36.45	1.26	0.09	13.31
RAB25、メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー	RAB25	10.86	55.31	15.92	3.51	32.56	16.97	1.40	12.10
ヘファエスチン	HEPH	10.49	8.11	2.46	3.38	32.90	4.34	1.11	3.93
NADPHオキシダーゼオルガナイザー1	NOXO1	3.71	0.98	0.11	8.92	35.41	4.60	0.19	23.76
貫膜4スーパーファミリーメンバー4	TM4SF4	6.84	2.06	0.18	12.09	40.00	0.22	0.01	27.22
PTPN3	PTPN3	14.19	5.45	2.16	2.68	30.71	6.60	5.04	1.31
EPH受容体A2	EPHA2	5.90	29.27	13.49	2.18	31.91	25.80	2.20	11.73
線維芽細胞増殖因子結合タンパク質1	FGFBP1	6.27	27.93	5.30	5.35	37.76	0.84	0.04	22.08
ATP結合カセットサブファミリーC、メンバー3	ABCC3	13.24	4.14	1.82	2.37	40.00	0.01	0.01	0.96
チオリンS-メチルトランスフェラーゼ	TPMT	9.97	26.21	10.11	2.66	40.00	0.01	0.01	0.96
インターロキン8（インターフェロンγ誘発因子）	IL18	6.24	26.57	5.04	6.22	40.00	0.62	0.01	77.06
ジベプチド1（直腸）	DPEP1	3.72	2.93	0.54	5.53	40.00	0.01	0.01	0.96
HDAC3	HDAC3		有意差なし				141.70	167.11	0.85
ジンカイリガンタンパク質znf217	ZNZF217		有意差なし				0.23	0.25	0.93
TSG101	TSG101		有意差なし				0.01	0.01	0.96

10

20

30

40

50

【0136】

マイクロアレイと結果の比較を、図2にグラフとして要約する。表4及び図2に示すように、マイクロアレイ法で著しくアップレギュレートされることが認められた遺伝子は、TaqMan法でアップレギュレートされることも認められたが、後者は一般に高いR/S比を生じた。同様に、発現がマイクロアレイ分析において有意に異ならなかった3つの遺伝子もまた、TaqManアッセイにおいて有意な差を示さなかった。

【0137】

興味深いことに、同定されたバイオマーカ遺伝子の幾つかは、癌、例えば、DEFA6、RAB25低分子量GTPアーゼ、MRP3(ABCC3)、及びTM4SF4に関連して以前に研究されている。また、多数の同定された遺伝子が、その細胞外ドメインを取り除いた分泌タンパク質又は貫膜タンパク質をコードする。分泌可能なタンパク質をコードする遺伝子としては、例えば、DEFA6(NM_001926)、TM4SF4(NM_004617)、TGFA(NM_003236)、FGFBP1(NM_005130)、EPHA2(NM_004431)、TNFRSF21(NM_014452)、TMF4SF3(NM_004616)、IL18(NM_001562)、TMPRSS2(NM_005656)、及びCCL15(NM_032965)が挙げられる。

【0138】

これらのデータに基づいて、本発明者らは、同定されたバイオマーカ遺伝子のサブセット(例えば、4個又はそれ以上)の発現パターンが、DAC阻害剤PCI-24781に耐性をもつか又は感受性をもつ結腸直腸腫瘍を確実に同定するのに場合により使用される「耐性シグネチャ」を提供すると結論付けた。

【0139】

確証実験において、本発明者らは、12人の新たに診断された未処置患者由来の生体外で培養された原発性結腸腫瘍が、HDAC阻害剤PCI-24781による増殖阻止に全て感受性を示したことを見出した(図11A)。一方、本発明者らは、多くの場合に、進行性の転移性結腸腫瘍細胞が、HDAC阻害剤PCI-24781による増殖阻止に耐性を示したこと(図11B)、及びDEFA6 mRNA発現レベルがHDAC感受性細胞よりもHDAC耐性細胞において高かったこと(図11C)を見出した。

【実施例2】

【0140】

HDAC阻害剤化合物について機能的バイオマーカの同定及び相互確証並びに臨床指標の選択

関連のある腫瘍の種類を調べ且つ臨床で有用な薬力学的(PD)マーカーを同定するために、本発明者らは、マウスにおけるHDAC阻害のバイオマーカを同定し、これらをHDACi「感受性」組織を同定するのに使用した。これは、HDACi処理マウスにおいて、そのmRNAレベルがアセチル化されたチューブリンレベル、すなわちHDAC阻止の指標と同じ時間経過を示した末梢血単核細胞(PBMC)中の遺伝子を同定することによって行った。次いで、これらのバイオマーカ遺伝子を使用して、HDACi反応性マウス組織を同定した。次いで、感受性組織に対応する原発性ヒト腫瘍を、PCI-24781を用いて生体外で試験し、より高い活性のレベルを示した組織由来の腫瘍がPCI-24781による阻害に対して感受性であり、従ってこの手法は感受性の腫瘍型を実施際に予測することを確証することを見出した。

【0141】

手短に言えば、雌性BALB/cマウスに、50mg/kgのPCI-24781又はビヒクルを静脈注射した。血液及び種々の組織を、投与後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間及び8時間で採取した。アセチル化されたヒストン及びチューブリン検出のために、臓器/組織を、それぞれビヒクル及び薬剤処理臓器群についてプールした。RNA及びタンパク質を、試料からPARISタンパク質及びRNA分離装置(Ambion)を用いて抽出した。アセチル化された及び全α-チューブリン及びヒストンのレベルを、免疫プロット法で評価した。

【 0 1 4 2 】

RNA発現プロファイルを、GE - Codelink Mouse Uniset 110オリゴヌクレオチドアレイを使用して二重反復で決定した。それぞれの処理試料を、対応するビヒクル対照に正規化した。

【 0 1 4 3 】

遺伝子発現アレイアッセイによって同定されたHDADi反応性遺伝子の発現プロファイルを確認するために、Taqman遺伝子発現アッセイを、Applied Biosystems Inc.アッセイを使用して行った。ワンステップRT-PCRを、ABI PRISM 7700装置でそれぞれの試料から25 ngの全RNAについて三重反復で行った。それぞれの遺伝子についての全mRNAレベルを、Ribogreen (Molecular Probes)を使用して並行して測定されるように、ウェル中のRNAの量に正規化した。次いで、処理試料を、その時間点でビヒクル対照に正規化した。

10

【 0 1 4 4 】

PBMCでの発現プロファイル(図7A)を厳密に追跡した組の16個の遺伝子(表5)は、HDAC阻害剤PCI-24781を用いて処理した後にチューブリンアセチル化量(図7B)を高める。

【 0 1 4 5 】

【表 5】

表5:HDAC阻害剤(HDACi)反応性バイオマーカー遺伝子

一般名	説明	機能
Sic9a3r1	溶質担体ファミリー9イン型レギュレーター1	イオン輸送
Ing1l	増殖阻害剤ファミリ、メンバー1様	細胞増殖及び分化
Gadd45g	増殖停止及びDNA損傷誘発45γ	細胞増殖及び分化;アポトーシス
Plaur	ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体	複数
EST	RIKEN cDNA 2810405O22遺伝子	不明
Ins16	インスリン様6	生物プロセス不明
Luc7l	Luc7ホモログ(サッカロマイセス・セレウシエ)様	RNA処理
Taf9	TAF9 RNAポリメラーゼII	mRNA転写
Gadd45b	増殖停止及びDNA損傷誘発45β	細胞増殖及び分化
Syng2	シナプトグリン2	不明
Polr2e	ポリメラーゼ(RNA)II(DNA指向)ポリペプチドE	mRNA転写
Kras2	マウス c-Ki-ras癌遺伝子	癌遺伝子
Hspa5	熱ショック70kDタンパク質5	ストレス反応
Fgf15	線維芽細胞増殖因子15	細胞増殖及び分化
Tuba4	チューブリン、α4	細胞構造
H2afz	H2Aヒストンファミリ、メンバーZ	クロマチン凝縮

【0146】

その後、本発明者らは、2つのHDACi反応性遺伝子、Fgf15及びSyng2の発現プロファイルを、定量RT-PCR及び免疫プロット法で検証した。図8に示すように、発現プロファイルは、相互に厳密に一致した3つの方法を得た。これはマイクロアレイ分析がHDACi反応性遺伝子を確実に同定したことを示唆する。

【0147】

次いで、本発明者らは、PCI-24781(50mg/kg)の投与後3時間又は8時間後に種々の組織の5つのHDACi反応性バイオマーカー遺伝子の生体内発現レベルを決定した。Taqqmanアッセイを行って、脳、結腸、腎臓、肝臓、肝、胃、卵巣、子宮、乳房、筋肉、心臓、肺、脾臓、及び膵臓のmRNA発現レベルを決定した。それぞれの

時間点でのそれぞれの組織の5つの遺伝子全部のmRNA発現レベルの平均及びSDを、図9に示す。問題の分布様式は、バイオマーカセット全体にわたり極めて再現可能であった。卵巢は、最も高い誘導のレベルを示し、次いで子宮であった。

【0148】

その後、原発性ヒト腫瘍試料を得、生存腫瘍細胞を、軟寒天に移植し、HDAC阻害剤PCI-24781で処理した。3日後にトリチウム化チミジンを加え、その2日後に、DNA中に取り込まれた放射能を定量化した。次いで、腫瘍を、中央値プロファイル(Oncotech, Inc. Tustin, CA)からの偏差に基づいて耐性(EDR: 極度の薬剤耐性)、感受性(LDR)又は中間(EDR)のいずれかとして分類した。HDACi反応性バイオマーカ遺伝子プロファイルに基づいて予測されるように、造血腫瘍は、最も低い割合の耐性(EDR)腫瘍を有し、且つ結腸腫瘍は最も高い割合の耐性腫瘍を有していた(38%)。図10及び表6参照。固体腫瘍の中で、卵巢は、この組織の高いHDACiバイオマーカ反応性と一致して、最も低い割合の耐性腫瘍を有していた。

【0149】

【表6】

表6: HDAC阻害剤PCI-24781に対する腫瘍の耐性

腫瘍 タイプ	耐性 EDR	中間 EDR	感受性 LDR	総計	耐性%
AML	1	4	5	10	10
多発性骨髄腫	2	0	4	6	33
卵巢腫瘍	3	4	5	12	25
グリア芽細胞腫	2	1	4	7	29
結腸	9	3	12	24	38

注: これらのアッセイデータからOncotechのアルゴリズムによって決定されたようなEDR/LDR状態

【0150】

上記の結果に基づいて、本発明者らは、オルソローガスヒトバイオマーカの発現プロファイルがヒト血液中でPCI-24781活性を反映し、臨床においてPDマーカーとし

て働くと結論付けた。また、HDACi-反応性バイオマーカ遺伝子の同定された組がHDAC阻害剤を用いた治療に対する腫瘍感受性を正確に予測する。

【0151】

【配列表】
HDACi化合物耐性バイオマーカ遺伝子のヌクレオチド配列

遺伝子名	遺伝子記号	GenBank 受入れ番号 #	配列番号
------	-------	-----------------------	------

10

遺伝子名	遺伝子記号	GenBank 受入れ番号 #	配列番号
PTPN3	PTPN3	AK096975	1

```

1 tgaatagttt gctggttagca agacggatga agacctatat gggagattct ttatctctag
61 agctagcata ttactttgca tactttgttt cttttccaca tggataatctt actgctaaat
121 ggcagaggtg ggagggagat gtcacacagt accataacct catattgaaa acaagaaacc
181 accagaaagt ttgcagctaa ggggcagggg attcagttcc tacgcccact cagcactaac
241 tacttgcggg cctggttgct tagaagctct acctctcttt cattatctgt aaaatagaaa
301 caatacttag gacttttagt ggaaacatgag gattgaataa gatcacgcta ttcattgtgac
361 tttttatcgg ctagaacagc aacagacact gctgtgggtg agttacttag aaaagtttag
421 ttatcagtga ttagcccaaa aacacatcag tcaaaaatag aatccactgg atttttgtct
481 ctcttttttag agacaggggc tcaactgtcg ccaggctgga gtacagtggc atgatcattg
541 ttcaactgcag cctcaaattc ctgggctcaa gcaatcctcg cactcagcg tcctgagtag
601 cgggactat aggcacatgc cactcacct ggcttggtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg
661 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg gagacaggat cttgatgtgt cgctaggct ggtctcaaac
721 tcctggcctc aagtgtatct cccacctcag cctccaaaac tgttgggatt ataggcgtga
781 gccactgtgc ccagcctaac tgggttttta tgagaggaaa atagaaaatg ctcttctaga
841 agagagagaa caagagcaca aaataatctg gactcacaaa aattcagcaa gctccaagaa
901 agggggatgg agggaaacgt ggcaaaaatt taaatgccat taggatattt agcaagttat
961 tactgttttg taaaaatgca tcatcacctt gtgtgcaaaa tgcttgcaaa gtagtctaaa
1021 tgtcttttga gatgggtgtt ttactgcttt tttccaaaaa caaattgttt attatggttg
1081 cagaaatgca gccattacgg tcacataaat ttctaaaaag cctaccaaaag gttgcaagca
1141 gtcttctgcc actgggcagg ccagcagttc agaccagcg aggttgccag gaacaaatcc
1201 aggaaatact gggaagaaca agacaagaga attacctaaa agagcaaaca attcaagtaa
1261 atcctgtagc tattaccact taaaatccgt agctcaagat tcctgtttca ccaccttata
1321 cacttaagca attatactta agcctttttt tagtcctaag tgaagaacta catcagaatc
1381 aggataagta ttttgccctg gaaatttggc tgcataatgaa tggagaagac atttacatcc
1441 tatgttcttg cactttctga aagatctaata taaacatgtt gatgtgccaa tttaatcaag
1501 atgagagatc cctgctgggtg tcacctcta gaacctgcac ttggtgtttt gactttccag
1561 aagaaaaaaa tgcaactttg gttagggggc agtgggttga tcacacagtt gtctttcgtt
1621 tcctaccaca gtaattcata tttaaatatg ctttttagatt agtgtggata ctattgctgc
1681 tgtgttgcta cctgaccttt ttctgggggg ggtacctcag aaatgagcat ttgagggcaa
1741 gcgaaaaagc cctcttcata ctccagaggc aacaaaagagg cagcagaaat ggggaaagat
1801 tgtgagaggc agggcttggg tctagacctg gacttaggca agatatgttg ccctcaacct
1861 tgagttttct tatatgtaaa aagggaaggt tgggctggac tagatgaggt caagatttgc
1921 cattctggga ggctgatatt ccagagaatc aaaattaatc ctaaaccaaa gctttatggc
1981 tgctacagag acatgtcaca tttctgagac ttgtcaccaa gagtttgtcc ctcagacttt
2041 ggcgctgttg aatgcaaaaga caaggatggc cactttctgg ttcttgccctg ttgtcctcag

```

20

30

40

2101 ctgagagcag tctcggtaaa ggtggcaaag attctgtgac ctcagaccgg ggaccaaagt
 2161 cttgggagtc tgatggccgg gctgggccac cattctcata gctctcattc tgtttggagc
 2221 aaccaaagga tttgtgtgaa gttatttgga aaaggacctt aactgagcag taatcttttt
 2281 tctgtatatt tggaatgttt ttcattctga cctgttctgt cagtgattct actgaaaaac
 2341 aatttaataca atataaaaaat gttcaagcta tgcaac

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
-----------	-------------	---------------------------	-----------

ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3	ABCC3	NM_020037	2
---	-------	-----------	---

10

1 ctccggcgcc cgctctgccc gccgctgggt ccgaccgcgc tcgdccttct tgcagccgcg
 61 cctcggcccc atggacgccc tgtgcgggtc cggggagctc ggctccaagt tctgggactc
 121 caacctgtct gtgcacacag aaaaccggga cctcactccc tgettccaga actccctgct
 181 ggccctgggtg cctgcatct acctgtgggt cgccttgccc tgetacttgc tctacctgcg
 241 gcaccattgt cgtggctaca tcatcctctc ccacctgtcc aagctcaaga tggctcctggg
 301 tgtcctgctg tgggtgcgtc cctgggcgga ccttttttac tccctccatg gcttgggtcca
 361 tggccggggc cctgcccctg ttttctttgt caccctcttg gtggtggggg tcaccatgct
 421 gctggccacc ctgctgatac agtatgagcg gctgcagggc gtacagtctt cgggggtcct
 481 cattatcttc tggttcctgt gtgtggtctg cgccatcgtc ccattccgct ccaagatcct
 541 ttttagccaag gcagaggggtg agatctcaga ccccttcgc ttcaccacct tctacatcca
 601 ctttgccctg gtactctcta cctcatctt ggctgcttc agggagaaac ctccattttt
 661 ctccgcaaag aatgtcgacc ctaacccta cctgagacc agcgtgggt tctctcccg
 721 cctgtttttc tgggtggtca caaagatggc catctatggc taccggcatc cctggaggga
 781 gaaggacctc tgggcccta aaggaagagga cagatcccag atggtggtgc agcagctgct
 841 ggaggcatgg aggaagcagg aaaagcagac ggcacgacac aaggcttcag cagcacctgg
 901 gaaaaatgcc tccggcgagg acgaggtgct gctgggtgcc cggcccaggc cccggaagcc
 961 ctcttctctg aaggccctgc tggccacctt cggctccagc ttctctatca gtgctgctt
 1021 caagcttate caggacctgc tctcttcat caatccacag ctgctcagca tctgatcag
 1081 gtttatctcc aaccccatgg cccctcctg gtggggcttc ctggtggctg ggctgatgtt
 1141 cctgtgctcc atgatgcagt cgctgatctt acaacactat taccactaca tctttgtgac
 1201 tggggtgaaag tttcgtactg ggatcatggg tgtcatctac aggaaggctc tggttatcac
 1261 caactcagtc aaacgtgct ccactgtggg ggaaattgtc aacctcatgt cagtggatgc
 1321 ccagcgcttc atggacctg ccccttctc caatctgctg tggtcagcac ccctgcagat
 1381 catcctggcg atctacttcc tctggcagaa cctaggtccc tctgtcctgg ctggagtgc
 1441 tttcatggtc ttgctgattc cactcaacgg agctgtggcc gtgaagatgc gcgcttcca
 1501 ggtaaagcaa atgaaattga aggactcgcg catcaagctg atgagtgaga tctgaacgg
 1561 catcaagggtg ctgaagctgt acgcctggga gccagcttc ctgaagcagg tggagggcat
 1621 caggcagggt gagctccagc tgctgcgcac ggccgacctac ctccacacca caaccacctt
 1681 cacctggatg tgcagccct tctggtgac cctgatcacc ctctgggtgt acgtgtacgt
 1741 ggacccaaac aatgtgctgg acgcccagaa ggctttgtg tctgtgtcct tgtttaatat
 1801 cttaagactt cccctcaaca tgctgcccc gttaatcagc aacctgactc aggcagtggt
 1861 gtctctgaaa cggatccagc aattcctgag ccaagaggaa cttgaccccc agagtgtgga
 1921 aagaaagacc atctcccag gctatgccat caccatacac agtggcacct tcacctgggc
 1981 ccaggacctg cccccactc tgcacagcct agacatccag gtcccgaag gggcactggg
 2041 ggccgtgggtg gggcctgtgg gctgtgggaa gtcctccctg gtgtctgccc tgctgggaga
 2101 gatggagaag ctagaaggca aagtgcacat gaagggtcc gtggcctatg tgcccagca
 2161 ggcattggatc cagaactgca ctcttcagga aaacgtgctt ttcggcaaag cctgaaccc

20

30

40

2221 caagcgctac cagcagactc tggaggcctg tgccttgcta gctgacctgg agatgctgcc
 2281 tgggtggggat cagacagaga ttggagagaa gggcattaac ctgtctgggg gccagcggca
 2341 gcgggtcagt ctggctcgag ctgtttacag tgatgccgat attttcttgc tggatgaccc
 2401 actgtccgcg gtggactctc atgtggccaa gcacatcttt gaccacgtca tccggccaga
 2461 aggcgtgctg gcaggcaaga cgcgagtgtt ggtgacgcac ggcattagct tccctgcccc
 2521 gacagacttc atcattgtgc tagctgatgg acaggtgtct gagatgggcc cgtaccagc
 2581 cctgctgcag cgcaacggct cctttgccaa ctttctctgc aactatggcc ccgatgagga
 2641 ccaagggcac ctggaggaca gctggaccgc gttggaaggt gcagaggata aggaggcact
 2701 gctgattgaa gacacactca gcaaccacac ggatctgaca gacaatgatc cagtcaacta
 2761 tgtggtccag aagcagttta tgagacagct gagtgccttg tccctcagatg gggaggggaca
 2821 gggctggccct gtaccccgga ggcacctggg tccatcagag aaggtgcagg tgacagaggc
 2881 gaaggcagat ggggcactga cccaggagga gaaagcagcc attggcactg tggagctcag
 2941 tgtgttctgg gattatgcca aggcctggg gctctgtacc acgctggcca tctgtctcct
 3001 gtatgtgggt caaagtgcgg ctgccattgg agccaatgtg tggctcagtg cctggacaaa
 3061 tgatgccatg gcagacagta gacagaacaa cacttccctg aggctgggcg tctatgctgc
 3121 tttaggaatt ctgcaagggt tcttgggtgat gctggcagcc atggccatgg cagcgggtgg
 3181 catccaggct gcccgtgtgt tgcaccaggc actgctgcac aacaagatac gctcgccaca
 3241 gtccctcttt gacaccacac catcaggccg catcctgaac tgcttctcca aggacatcta
 3301 tgtcgttgat gaggttctgg cccctgtcat cctcatgctg ctcaattctc tcttcaacgc
 3361 catctccact ctgttggtca tcatggccag cagccgctc ttcactgtgg tcatcctgcc
 3421 cctggctgtg ctctacacct tagtggcagc cttctatgca gccacatcac ggcaactgaa
 3481 gcggctggaa tcagtcagcc gctcacctat ctactccac ttttcggaga cagtactgg
 3541 tgccagtgtc atccgggcct acaaccgcag ccgggatttt gagatcatca gtgatactaa
 3601 ggtggatgcc aaccagagaa gctgetaccc ctacatcatc tccaaccggt cagaagccgc
 3661 ctcctcctct cctgctcct ccaggaatcc ccagcaggct ctctgggtgt cagggtcctt
 3721 gtccctcctt tcccctaagc agaaaactgg ccctgcccctg cccctgcccc atttccctct
 3781 catctgatcc cccataggcg gctgagcatc ggagtggagt tctgtgggaa ctgctgtgtg
 3841 ctctttgctg cactatttgc cgtcatcggg aggagcagcc tgaaccgggg gctgggtggg
 3901 ctttctgtgt cctactcctt gcagggtgaca tttgctctga actggatgat acgaatgatg
 3961 tcagatttgg aatctaact cgtggctgtg gagaggggtca aggagtactc caagacagag
 4021 acagaggcgc cctgggtggg ggaaggcagc cgccctcccg aaggttggcc cccactgtgg
 4081 gaggtggagt tccggaatta ttctgtgcgc tacgggcccgg gectagacct gctgtgaga
 4141 gacctgagtc tgcattgtga cgggtggcag aaggtgggga tctgtgggccc cactggggct
 4201 ggcaagtctt ccatgacct ttgctgttc cgcacccctg aggcggcaaa ggggtgaaatc
 4261 cgcattgatg gcctcaatgt ggcagacatc ggccctccatg acctgcgctc tcagctgacc
 4321 atcatcccg caggacccat cctgttctcg gggaccctgc gcatgaacct ggaccccttc
 4381 ggcagctact cagaggagga cattttggtg gctttggagc tgtcccacct gcacacgttt
 4441 gtgagctccc agccggcagg cctggacttc cagtgtcag agggcgggga gaatctcagc
 4501 gtgggcccaga ggcagctcgt gtgcctggcc cgagccctgc tccgcaagag ccgcatcctg
 4561 gtttttagac aggccacagc tgcctatgac ctggagactg acaacctcat ccaggctacc
 4621 atccgcaccc agtttgatac ctgcaactgt ctgacctcg cacaccggct taacactatc
 4681 atggactaca ccagggtcct ggtcctggac aaaggagtag tagctgaatt tgattctcca
 4741 gccaacctca ttgcagctag aggcactctt tacgggatgg ccagagatgc tggacttgcc
 4801 taaaatatat tcttgagatt tccctcctgg ctttccctgg tttcatcagg aaggaaatga
 4861 caccaaatat gtccgcagaa tggacttgat agcaaact gggggcacct taagattttg
 4921 cacctgtaaa gtgccttaca gggtaactgt gctgaatgct ttagatgagg aaatgatccc
 4981 caagtgggtga atgacacgcc taaggtcaca gctagtttga gccagttaga ctagtcccc
 5041 ggtctcccg tcccaactg agtggtattt gcacactgca ctgttttcaa ataacgattt
 5101 tatgaaatga cctctgtcct cctctgatt tttcatattt tccctaaagt tctgttctgt
 5161 tttttaataa aaagcttttt cctcctggaa cagaagacag ctgctgggtc agggcaccct
 5221 taggaactca gtccctgtact ctgggggtgt gcctgaatcc attaaaaatg ggagtactga
 5281 tgaaataaaa ctacatggtc aacagtaaaa

10

20

30

40

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
specifically androgen- regulated protein	SARG	NM_023938	3

1 gtggggggcca ggcagcacag atgaagcatt tacctatcta ggtaagtcag gaggagctca
 61 aaaggagaag aaaacagtag gaggcagggg aagcagcctc tgtctccatc tctgcccttt
 121 gaaacaaaag ggtattttctt ttctctcttc agcccccaac ccagtggagg cccggcttgg
 181 gacattgttc acttccccctc gcttccccctc tagaagcccc ctttgccatc cctgcacctt
 241 gtttcgggtg atgccccgaga gggagctgtg gccagcgggg actggctcag aaccctgac
 301 ccgtgtcggc agctgtgaca gcatgatgag cagcacctcc acccgtctctg gatctagtga
 361 tagcagctac gacttctctgt ccactgaaga gaaggagtgt ctgctcttcc tggaggagac
 421 cattggctca ctggacacgg aggtctgacag cggactgtcc actgacgagt ctgagccagc
 481 cacaactccc agagggtttcc gagcactgcc cataacccaa cccactcccc ggggaggtcc
 541 agaggagacc atcactcagc aaggacgaac gccaaaggaca gtaactgagt ccagctcatc
 601 ccaccctcct gagccccagg gcctaggcct caggtctggc tcctacagcc tcctaggaa
 661 tatccacatt gccagaagcc agaacttcag gaaaagcacc acccaggcta gcagtcacaa
 721 ccctggagaa ccggggaggc ttgcgccaga gcctgagaaa gaacaggta ggcagtcag
 781 ccaacccagg ccaggacctg ccagcccca ggaggctgcc cttgacttgg acgtgggtgt
 841 catccctcgg ccagaagctt tccgggacac ccagccagag cagtgtaggg aagccagcct
 901 gcccaggggg ccaggacagc agggccacac accccagctc cacacaccat ccagctccca
 961 ggaagagag cagactcctt cagaagccat gtcccaaaaa gccaaaggaaa cagtctcaac
 1021 caggtacaca caaccccagc ctctcctgc aggggtgcct cagaatgcaa gagctgaaga
 1081 tgctccccctc tcatcagggg aggacccaaa cagccgacta gctccccca caaccctaa
 1141 gccccggaag ctgccacctt atattgttct gaagagcagc cgaagcagtt tccacagtga
 1201 cccccagcac tggctgtccc gccacactga ggctgcccc ctgagattctg gcctgatctc
 1261 ctgttctactg caagagcaga gaaaagcacg taaagaagct ctagagaagc tggggctacc
 1321 ccaggatcaa gatgagcctg gactccactt aagtaagccc accagctcca tcagacccaa
 1381 ggagacacgg gcccagcatc tgtccccagc tcaggtctg gctcagcctg cagctccagc
 1441 ccaggcctca gcagctatct ctgctgctgg gaaggctctg gctcaagctc cggctccagc
 1501 tccaggtcca gctcagggac ctttgccaat gaagtctcca gctccaggca atgttgcagc
 1561 tagcaaatct atgccaattc ctatccctaa ggcccccaagg gcaaacagtg cctgactcc
 1621 accgaagcca gagtcagggc tgactctcca ggagagcaac acccctggcc tgagacagat
 1681 gaacttcaag tccaacactc tggagcgctc aggcgtggga ctgagcagct acctttcaac
 1741 tgagaaagat gccagcccca aaaccagcac ttctctggga aagggtcctt tcttggacaa
 1801 gatctcgccc agtgtcttac gtaattctcg gccccgccc gcctccctgg gcacggggaa
 1861 agattttgca ggtatccagg taggcaagct ggctgacctg gagcaggagc agagctccaa
 1921 ggcgctgtcc taccaaggac agagccgtga caagcttctc cccccccct gtgtcagtg
 1981 caagatctcc ccaaagggtg tccccaatga acacagaagg gaggcctga agaagctggg
 2041 actgttgaag gagtagactc tgcgaccagt acagaccctg tcctggctga acaagaagag
 2101 acacatgctc cacttgggag cctttgccac cagcgaactc agggctcaag atgaatggga
 2161 gggagagatt tgagtccaag catacattta tattcagtgt tgtgccattg agttcccatg
 2221 tggatcattc tgaaggatgat ctccacaaga ggggtgtgtg gtgtgtgtt gggtgtgtg
 2281 tggagggggg gccgctggat acatcactga agctattgat ataacacaat gagtcactgt
 2341 tcagaatttt gctcttgtta gatgtttct tacattgggt agagtccagc ctagttagag
 2401 ctgagtgaag gggctggcca tgctgagac aaaaagtcaa atgagacaat ggacgtgtca
 2461 atgacttgaa aaaaagtcac atccagcaaa tgcagggtca catgaaatat gggcctcctg
 2521 gaatccctac agtggatgga gactggctca taccttgcca gatccctctc tcagttccag
 2581 ccttctggac aaggcctggg ctaagaggag ctgattcggt atctcttcac ccactgccct
 2641 ctcagtatca ccagtcccaa agacaggata cgtccctgta acccaatctc tcggttgatt
 2701 gatagcagaa cagctcttgt tggctctgaga aggcaggata agtgaccaca tatttatgcc
 2761 actacctcca ccaggagag tccttctcca caggcttgat aaattcaatc accaactgtg
 2821 ctgtcgtccc tgactctgct actccgcttc ttctgtctt cctgtccgt atctcagtc
 2881 gcactgacct cagggtggg ctgacatcaa gatgggagcc cagccacgg gctttataaa
 2941 cacccaagaa ccgtttcaga tcttctctgt gctgatgcag gtagttttaa atttttctca

10

20

30

40

3001 gttccagtga tagaaaaccc acacaataca tcctctgcca gtcttaatag aatatcagag
 3061 gtaagagggg cctcagagaa gctctgacgc agtgctgctg gggaagggaa gtgactaacc
 3121 ccgggtcagc ctgccattta gggaaagagc tgagggtctt acccttggtg catgctgcca
 3181 cctctcctta gccagtgtc ttgtacatcc acacagcacc ctaaggagcc atagtcca
 3241 tcaaagactc aaccctaagg ccttcaaga tctcaaagtg ccttctgaag catcagagat
 3301 taaatattgt tcaaaactaat agttattgct gtggctttta attttatctt tggaagatag
 3361 ctatatggta actcatcatt aaccagaaca cctctcccct caaattccgt gaccaagttg
 3421 tgcagcttga gcaaatgccg aaagagggta ttatgggtgg gtggtgtggg cttgcaata
 3481 caagcttggg ggtgagacat ggccagacat gactcctgct tccccttagg aagtaaactt
 3541 tacttatggg tgtgaactgc ttggagtcca ggatgcccag atgtgagggg cagatgaagg
 3601 gaatgttgct ggaaaggtgc cttttaaggc tgctgagaat ttctggactg tgcctgatg
 3661 gacgcagcac catcaaagcc cagaatttct gaaaacgggtg acaagggttaa cataaggaca
 3721 acaaatactc caccctgtca tggtagtgga ggtgtgggtg tggcggtttc tgtgtacgtt
 3781 tgctcataca cgcacatcca aaagcctgtg cctcattcct ggccatgggt gaggacttgg
 3841 tctgtcacgg ctgatgagga ctcccacaac cggccaagtt atgtcttatt atacaccccc
 3901 agaaagagag aaagctgcct tctggaggac tgattccaca tgctatatcc agctgagttg
 3961 atttctgtgt ctatttcaac ccataacctg aagaatgatc acctatttcc ttattcatta
 4021 attttcttga ttaataggga aacttgggaa tagctataaa gtaaaacttg ggtggaaact
 4081 gggggccctg catcacacaa gtgtgattag gatgggtcaag gtcacagga gtacagccta
 4141 ttatattccc acatcctgag aaaggctcatt tctccacac acgacaaagt cacagacatc
 4201 ctgcacctgc cactaggcat cctcatccta ctgacatgcc catttctcca gttttcttaa
 4261 tctgagactc ccttcccttg ttttttaaag ataccgtgct tctccacatc ctcatccttc
 4321 aaggagcata ttttgcctct aggatggtct ttgggattca agaatagaat aataaatcca
 4381 aacttgggtc ttcccatttt gaagagatgc aagagggccc agtgaggaca tccgcctccc
 4441 tgaaagtggg gctagacaga gctgaggtca ttgtatctgt gtatccacat aggtatttct
 4501 ttaattcagc ttgaattgat ggggagggag gtaagagtag ggtcagagtt actcatccct
 4561 tttcaaagaa ttgtgggtgg aagtgtgtaa aggccattca tttgattttc aaaatcaaag
 4621 cgacagctct acttccactt ggccttagat ctctgctata ccctgccata gccttgatgc
 4681 cactgggacac aagccacctg ccaataacag gagtggcctc tcccagcctg gcatgatagg
 4741 ggggtctgtg ccctcagatg tgttgacagc tgctctcttg aattgccaca cctgtgctac
 4801 acttggaaat ctgtgctctg actctgcagg gtaggaccac gtgccatctc acacagaggt
 4861 caaccgatga gcccaactcac tctgacatgc cttcttccac agtgggaagc atgatctggc
 4921 agggggccgccc ctgtaggctg gggatgggct gctgtgtgaa tgttgacgtt cgtttcatgg
 4981 agaaaggggga ggtgaaagat tgaagagcag gttcctgtca atgttctgag ttccagctgg
 5041 aggtgtagat tgaatagtct acatggctctg tgagtgtgtg agatgaaccc ttccatcctt
 5101 tgacacctgg ttgtatgtgt aggctaagaa ggaaggaccc tcctgtcagt gtgcaaagct
 5161 gtaatctcat ggactagagg agagggggcc aaggggatgg acaggagaag tcatgcagaa
 5221 tctaagcagg aatgcagata gaacacatct aggtctcttt cccagggaga gtgatgatgg
 5281 agcatataga tctggctcaa attcagcctc catcacttac cagtccaggaa cctggcgat
 5341 atcaactttaa ctttctgaac ctccagagtct tcacctataa gacggggaaa ataataccac
 5401 cctttcaaga ttgttgagat aaataagtga tataaaacat gtaaagctta gttctggcca
 5461 cagtgtagct actcaataaa tgataatact

10

20

30

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
phosphatidic acid phosphatase type 2C	PPAP2C	NM_177526	4

1 ctctctccg cgcgggcgcc gctccgcgcc acgtgactcc gcggccgggc cgggacgcga
 61 cgggacgcgc tgggaccggc gtcgggggtc gcggggacca tgcagcggag cctccctgcc
 121 cttcgctatc ctgacgctgg tgaacgcccc gtacaagcga ggattttact gcggggatga
 181 ctccatccgg tacccctacc gtccagatac catcacccac gggctcatgg ctggggtcac
 241 catcacggcc accgtcatcc ttgtctcgcc cggggaagcc tacctgggtg acacagaccg
 301 gctctattct cgctcggact tcaacaacta cgtggctgct gtatacaagg tgctggggac

40

361 cttcctggtt ggggctgccg tgagccagtc tctgacagac ctggccaagt acatgattgg
 421 gcgtctgagg cccaacttcc tagccgtctg cgaccccgac tggagccggg tcaactgctc
 481 ggtctatgtg cagctggaga aggtgtgcag gggaaaccct gctgatgtca ccgaggccag
 541 gttgtctttc tactcgggac actcttcctt tgggatgtac tgcattggtt tcttggcgct
 601 gtatgtgcag gcacgactct gttggaagtg ggcacggctg ctgcgaccca cagtccagtt
 661 cttcctgggtg gcctttgccc tctacgtggg ctacacccgc gtgtctgatt acaaacacca
 721 ctggagcgat gtccttgttg gcctcctgca gggggcactg gtggctgccc tctactgtctg
 781 ctacatctca gacttcttca aagcccgacc cccacagcac tgtctgaagg agggaggagct
 841 ggaacggaag cccagcctgt cactgacgtt gaccctgggc gaggctgacc acaaccacta
 901 tggatacccg cactcctcct cctgaggccg gaccccgccc aggcaggag ctgctgtgag
 961 tccagctgag gcccacccag gtggctccctc cagccctggt taggcactga gggctctgga
 1021 cgggctccag gaaccctggg ctgatgggag cagtgagcgg gctccgctgc cccctgcccct
 1081 gcactggacc aggagtctgg agatgcctgg gtagccctca gcatttgagg gggaaacctgt
 1141 tcccgtcggg ccccaaatat ccccttcttt ttatgggggt aaggaaggga ccgagagatc
 1201 agatagttgc tgttttgtaa aatgtaatgt atatgtgggt tttagtaaaa tagggcacct
 1261 gtttcacaaa

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
neural proliferation, differentiation and control, 1	NPDC1	NM_015392	5

20

1 gcgcgcctcg ccggcgccctc catcccggat ccttgcctgca gcgtcagcgc cgcggcccgt
 61 gcctttcctc ttctcctcc tctccttgg catccgcctc ttcttctcc tgctcctcc
 121 ccgctgcct ccgtgctcc cgacgcggag cccggagccc gcgcgcgagc cctggcctcg
 181 ccgtgccaag ctgccccggc ggccggcgtg aaggatggcg acgcccgtgc ctccgcccctc
 241 ccgcgcgcac ctgcggctgc tgcggctgct gctctccggc ctgctcctcg gcgcgcgcct
 301 gcgtggagcc gccgcgggc acccgatgt agccgcctgt cccgggagcc tggactgtgc
 361 cctgaagagg cgggcaaggt gtcctcctgg tgcacatgcc tgtgggccc gccttcagcc
 421 cttccaggag gaccagcaag ggctctgtgt gcccaggatg cgcggccctc caggcggggg
 481 ccggcccccag cccagactgg aagatgagat tgacttctct gcccaggagc ttgcccggaa
 541 ggagtctgga cactcaactc cgcccctacc caaggaccga cagcggctcc cggagcctgc
 601 caccctgggc ttctcggcac gggggcaggg gctggagctg ggcctcccct ccactccagg
 661 aacccccacg cccacgcccc acacctccat gggctcccct gtgtcatccg acccggtgca
 721 catgtcgccc ctggagcccc ggggagggca aggcgacggc ctgcgccctg tgcgtatcct
 781 ggctgtctgt gtggccgggt cagccgcct ctccgtagcc tccctctgct ggtgcaggct
 841 gcactgtgag atccgcctga ctcagaaggc cgactacgcc actgcgaagg cccctggctc
 901 acctgcagct ccccgatct cgctgggga ccaacggctg gcacagagcg cggagatgta
 961 ccactaccag caccaacggc aacagatgct gtgcctggag cggcataaag agccacccaa
 1021 ggagctggac acggcctcct cggatgagga gaatgaggac ggagacttca cgggtgtacga
 1081 gtgcccgggc ctggccccga ccggggaaat ggaggtgctc aaccctctgt tcgaccacgc
 1141 cgcactgtcc gcgcccctgc cggcccccag ctcaccgcct gcactgccat gacctggagg
 1201 cagacagacg cccacctgct ccccgacctc gaggcccccg gggaggggca gggcctggag
 1261 cttcccacta aaaacatgtt ttgatgctgt gtgcttttgg ctgggcctcg ggctccaggc
 1321 cctgggaccc cttgccaggg agacccccga acctttgtgc caggacacct cctggtcccc
 1381 tgcacctctc ctgttcgggt tagaccccca aactggaggg ggcattggaga accgtagagc
 1441 gcaggaacgg gtgggtaatt ctagagacaa aagccaatta aagtcattt cagaaaaaaa

30

40

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
C-terminal tensin-like	CTEN	NM_032865	6

```

1  gggcaacagt ctgcccacct gtggacacca gatcctggga gtccttggtt agcaagtgag
61 atctctggga tgtcagttag gctggttgaa gaccagaggt aaactgcaga ggtcaccacc
121 cccaccatgt cccaggtgat gtccagccca ctgctggcag gaggccatgc tgtcagcttg
181 gcgccttgtg atgagcccag gaggaccctg caccagcac ccagccccag cctgcccacc
241 cagtgttctt actacaccac ggaaggctgg ggagcccagg cctgatggc ccccggtgcc
301 tgcattgggg cccctggccg actccagcaa gcccacagg tggaggccaa agccacctgc
361 ttcttgccgt cccctgggtg gaaggccttg gggaccccag aggaccttga ctctacatt
421 gactttctac tggagagcct caatcagatg atcctggaac tggaccccac cttccagctg
481 cttccccag ggactggggg ctcccaggct gagctggccc agagcaccat gtcaatgaga
541 aagaaggagg aatctgaagc cttggacata agtacatcg aggtgacctc cgccagatca
601 aggtgccacg attggcccca gcactgctcc agcccctctg tcaccccgcc cttcggtctc
661 cctcgtagtg gtggcctcct cctttccaga gacgtcccc gagagacacg aagcagcagt
721 gagagcctca tcttctctgg gaaccagggc agggggcacc agcgccctct gccccctca
781 gagggtctct cccctcgacc cccaaattcc ccagcatct caatcccttg catggggagc
841 aaggcctcga gccccatgg tttgggtctc ccgtggtgg cttctccaag actggagaag
901 cggtggggag gcctggcccc acagcggggc agcaggatct ctgtgctgtc agccagcccc
961 gtgtctgatg tcagctatat gtttggaaag agccagtccc tctgcactc cagcaactcc
1021 agccatcagt catcttccag atccttgga agtccagcca actcttctc cagcctccac
1081 agccttggct cagtgtccct gtgtacaaga ccagtgact tccaggctcc cagaaacccc
1141 accctaacca tgggccaacc cagaacaccc cactctccac cactggccaa agaactatgc
1201 agcatctgcc cccatccat caccaactcc atggtggaca taccattgt gctgatcaac
1261 ggctgccag aaccagggtc ttctccacc cagcggacc caggacacca gaactccgtt
1321 caacctggag ctgcttctcc cagcaacccc tgtccagcca ccaggagcaa cagccagacc
1381 ctgtcagatg cccctttac cacatgccc gagggteccg ccaggagcat gcagccacc
1441 atgaagtctg tgatggacac atctaaatac tggtttaagc caaacatcac ccgagagcaa
1501 gcaatcgagc tgctgaggaa ggaggagcca ggggcttttg tcataaggga cagctcttca
1561 taccgaggct ccttcggcct ggccctgaag gtgcaggagg ttcccgctc tgctcagaat
1621 cgaccagggt aggacagcaa tgacctcatc cgacacttcc tcacagagtc gtctgcaaaa
1681 ggagtgcata tcaaaggagc agatgaggag ccctactttg ggagcctctc tgccttcgtg
1741 tgccagcatt ccatcatggc cctggccctg ccctgcaaac tcaccatccc acagagagaa
1801 ctggggggtg cagatggggc ctgggactct acagacagcc cagcctcctg ccagaaagaaa
1861 tctgcgggct gccacaccct gtacctgagc tcagttagcg tggagacctt gactggagcc
1921 ctggccgtgc agaaaagccat ctccaccacc tttgagaggg acatcctccc cagccccacc
1981 gtggtccact tcgaagtcac agagcagggc atcactctga ctgatgtcca gaggaagggt
2041 tttttccggc gccattaccc actcaccacc ctccgcttct gtggtatgga ccctgagcaa
2101 cggaagtggc agaagtactg caaacctcc tggatctttg ggtttgtggc caagagccag
2161 acagagcctc aggagaacgt atgccacctc tttgcggagt atgacatggt ccagccagcc
2221 tcgcagggtc tggccttgt gactgctctg ctgcaggacg cagaaaggat gtaggggaga
2281 gactgcctgt gcacctaac aacacctcca ggggctcgct aaggagcccc cctccacccc
2341 ctgaatgggt gtggcttgtg gccatattga cagaccaatc tatgggacta gggggattgg
2401 catcaagttg acacccttga acctgctatg gccttcagca gtcaccatca tccagacccc
2461 cggggcctca gtttcctcaa tcatagaaga agaccaatag acaagatcag ctgttcttag
2521 atgctgggtg gcatttgaac tatgctctcc atgattctga agcatgcaca cctctgaaga
2581 cccctgcatg aaaataacct ccaaggaccc tctgacccca tcgacctggg cctgcccacc
2641 acaacagtct gagcaagaga cctgcagccc ctgtttctgt gcagacagca ggtgcctggc
2701 ggtgacccac ggggctcctg gcttgcaget ggtgatggtc aagaactgac tacaaaacag
2761 gaatggatag actctatttc cttccatata tttctctctg ttccttttcc cactttctgg
2821 gtggcttttt gggtcacccc agccaggatg ctgcaggcca agctgggtgt ggtatttagg
2881 gcagctcagc agggggaact tgtcccatg gtcagaggag acccagctgt cctgcacccc

```

10

20

30

40

2941 cttgcagatg agtatcacc cactctttct ttccacttgg tttttatttt tatttttttt
 3001 gagacagagt ctactgtca cccaggctga actgcagtgg tgtgatctag gctcactgca
 3061 acctccacct cccagggtca agcaattatc ctgcctcagg ctcccagta gctgggatta
 3121 caggcatgtg caactcacc agctaatttt gtatttttag tagagacagg gtttcacat
 3181 gttggccagg ctggtcttga actcctgacc gcaggtaatc cacctgcttc ggctcccaa
 3241 agtgctggga ttacaggcgc aagccacca gccagcttc tttccattcc ttgataggcg
 3301 agtattccaa agctggatc gtactgtccc taatgttgca tattaggcgg cgggggcaga
 3361 gataagggcc atctctctgt gattctgcct cagctcctgt cttgctgagc cctcccccac
 3421 cccacgctcc aacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca
 3481 caagcccttc tactgtctatg tggcttcaac cagcctcaca gccacacggg ggaagcagag
 3541 agtcaagaat gcaaagaggc cgcttcccta agaggcttgg aggagctggg ctctatccca
 3601 caccaccccc caccaccccc ccaccagcc tccagaagct ggaaccattt ctcccgcagg
 3661 cctgagttcc taaggaaacc accctaccgg ggtggaaggg agggtcaggg aagaaaccca
 3721 ctcttgctct acgaggagca agtgctgcc cctcccagc agccagccct gccaaagtgt
 3781 cattatcttt ggccaaggct gggcctgacg gttatgattt cagccctggg cctgcaggag
 3841 aggtgagat cagccacccc agccagtggc cgagcactgc cccgccgcca aagctgcag
 3901 aatgtgagat gaggttctca aggtcacagg cccagtcctc agcctggggg ctggcagagg
 3961 ccccatata ctctgtctaca gctcctatca tgaaaaataa aatgt

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
RAB25, member RAS oncogene family	RAB25	NM_020387	7

20

1 ctctgcttcc ttacagcacc cccacctgcc agagctgac cctccctaggc cctgcctaac
 61 cttgagttgg cccccaatcc ctctggctgc agaagtcctc ttacccccaa tgagaggagg
 121 ggcaggacca gatcttttga gagctgaggg ttgagggaat tgagccaaca
 cacagatttg
 181 tcgctctgt cccgaagac acctgcacc tccatgcgga gccaatgagg
 ggaatggaac
 241 tgaggaagat. tataactttg tcttcaagg ggtgctgac gccgaatcag
 gtgtggggaa
 301 gaccaatcta ctctcccgat tcacgcgcaa tgagttcagc cagcagacc
 gcaccacat
 361 cgggggttga ttctccacc gactgtgat gttgggcacc gctgctgtca
 aggtcagat
 421 ctgggacaca gctggcctgg agcggtaccg agccatcacc tcggcgtaet
 atcgtggtgc
 481 agtggggggc ctctgggtgt ttgacctaac caagcaccag acctatgctg
 tggaggagcg
 541 atggctgaag gagctctatg accatgctga agccacgac gtcgtcatgc
 tcgtgggtaa
 601 caaaagtgc ctcagccagg cccgggaagt gccactgag gaggcccgaa
 tgttcgctga
 661 aaacaatgga ctgctcttcc tggagacctc agccctggac tctaccaatg
 ttgagctagc
 721 ctttgagact gtctgaaag aaatctttgc gaagggtgtc aagcagagac
 agaacagcat
 781 ccggaccaat gccatcactc tgggcagtgc ccaggctgga caggagcctg
 gccctgggga
 841 gaagaggggc tgttgcatca gcctctgacc ttggccagca ccactgccc
 cactggctt
 901 tttggtgccc cttgtcccca cttcagcccc aggacctttc cttgcccttt
 ggttccagat

30

40

961 atcagactgt tccctgttca cagcaccctc agggctcttaa ggtcttcatg
 ccctatcaca
 1021 aatacctctt ttatctgtcc acccctcaca gactaggacc ctcaaataaa
 gctgttttat
 1081 atcaaaaaaa

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
hephaestin	HEPH	NM_138737	8

10

1 gccagcctg cctggagaaa agtgtctgct cctagccaag atctcctcat
 cacaaaagta
 61 atgtgggcca tggagtcagg ccacctcctc tgggctctgc tgttcatgca
 gtccttgtgg
 121 cctcaactga ctgatggagc cactcgagtc tactacctgg gcatccggga
 tgtgcagtgg
 181 aactatgctc ccaagggag aaatgtcatc acgaaccagc ctctggacag
 tgacatagtg
 241 gcttcagct tcttaaagtc tgacaagaac cggatagggg gaacctacaa
 gaagaccatc
 301 tataaagaat acaaggatga ctcatacaca gatgaagtgg ccagcctgctc
 ctggttgggc
 361 ttcttggggc cagtgttgca ggctgaagtg ggggatgtca ttcttattca
 cctgaagaat
 421 ttgcccctc gtccctatac catccaccct catggtgtct tctacgaga
 ggactctgaa
 481 ggctccctat acccagatgg ctccctctgg ccactgaaag ctgatgactc
 tgttccccg
 541 gggggcagcc atatctacaa ctggaccatt ccagaaggcc atgcaccac
 cgatgctgac
 601 ccagcgtgctc tcacctggat ctaccattct catgtagatg ctccacgaga
 cattgcaact
 661 ggctaattg ggctctctat cacctgtaaa agaggagccc tggatgggaa
 ctccctctct
 721 caacgccagg atgtagacca tgatttcttc ctccctctca gtgtggtaga
 tgagaacctc
 781 agctggcatc tcaatgagaa cattgccact tactgctcag atcctgcttc
 agtggacaaa
 841 gaagatgaga catttcaagg gagcaatagg atgcatgcaa tcaatggctt
 tgtttttggg
 901 aatttacctg agctgaacat gtgtgcacag aaacgtgtgg cctggcactt
 gtttggcatg
 961 ggcaatgaaa ttgatgtcca cacagcattt ttccatggac agatgctgac
 taccgtgga
 1021 caccacactg atgtggctaa catctttcca gccacctttg tgactgctga
 gatggtgccc
 1081 tgggaacctg gtacctgggt aattagctgc caagtgaaca gtcactttcg
 agatggcatg
 1141 caggcaactc acaaggtaaa gtcttgcctc atggccctc ctgtggacct
 gctcacaggc
 1201 aaagtctgac agtacttcat tgaggcccat gagattcaat gggactatgg
 ccgcatgggg

20

30

40

1261 catgatggga gtactgggaa gaatttgaga gagccaggca gtatctcaga
 taagtttttc
 1321 cagaagagct ccagccgaat tgggggcact tactggaaag tgcgatatga
 agcctttcaa
 1381 gatgagacat tccaagagaa gatgcatttg gaggaagata ggcattctgg
 aatcctgggg
 1441 ccagtgatcc gggctgaggt ggggtgacacc attcaggtgg tcttctacaa
 ccgtgcctcc
 1501 cagccattca gcatgcagcc ccatggggtc ttttatgaga aagactatga
 aggactgtg
 1561 tacaatgatg gtcattctta ccttggcttg gttgccaagc cctttgagaa
 agtaacatac
 1621 cgctggacag tccccctca tgccggctcc actgctcagg atcctgcttg
 tctcacttgg
 1681 atgtacttct ctgctgcaga tcccataaga gacacaaatt ctggcctggg
 gggcccgctg
 1741 ctggtgtgca gggctgggtgc cttgggtgca gatggcaagc agaaaggggt
 ggataaagaa
 1801 ttctttcttc tcttactgt gttggatgag aacaagagct ggtacagcaa
 tgccaatcaa
 1861 gcagctgcta tgttggtatt cgcactgctt tcagaggata ttgagggctt
 ccaagactcc
 1921 aatcggatgc atgccattaa tgggtttctg ttctctaacc tgcccaggct
 ggacatgtgc
 1981 aagggtgaca cagtggcctg gcacctgctc ggctgggca cagagactga
 tgtgcatgga
 2041 gtcatgttcc agggcaacac tgtgcagctt cagggcatga ggaaggggtg
 agctatgctc
 2101 tttctcata cctttgtcat ggccatcatg cagcctgaca accttgggac
 atttgagatt
 2161 tattgccagg caggcagcca tcgagaagca gggatgaggg caatctataa
 tgtctccag
 2221 tgtcctggcc accaagccac ccctcgccaa cgctaccaag ctgcaagaat
 ctactatatac
 2281 atggcagaag aagtagagtg ggactattgc cctgaccgga gctgggaacg
 ggaatggcac
 2341 aaccagtctg agaaggacag ttatgggtac attttctga gcaacaagga
 tgggtcctg
 2401 gggtccagat acaagaaagc tgtattcagg gaatacactg atggtacatt
 caggatccct
 2461 cggccaagga ctggaccaga agaacaactg ggaatcttgg gtccacttat
 caaaggtgaa
 2521 gttgggtgata tctgactgt ggtattcaag aataatgcca gccgccccta
 ctctgtgcat
 2581 gctcatggag tgctagaatc tactactgtc tggccactgg ctgctgagcc
 tgggtgaggtg
 2641 gtcatctatc agtggacat ccagagagg tctggcctg ggccaatga
 ctctgcttgc
 2701 gtttcttggg tctattatct tgcagtggat cccatcaagg acatgtatag
 tggcctgggtg
 2761 gggcccttgg ctatctgcca aaagggcato ctggagcccc atggaggacg
 gagtgacatg
 2821 gatcgggaat ttgcattggt gttcttgatt tttgatgaaa ataagtcttg
 gtatttggag

10

20

30

40

2881 gaaaatgtgg caacccatgg gtcccaggat ccaggcagta ttaacctaca
 ggatgaaact
 2941 ttcttggaga gcaataaaat gcatgcaatc aatgggaaac tctatgccaa
 ccttaggggt
 3001 cttaccatgt accaaggaga acgagtggcc tggtagatgc tggccatggg
 ccaagatgtg
 3061 gatctacaca ccatccactt tcatgcagag agcttcctct atcggaatgg
 cgagaactac.
 3121 cgggcagatg tggtagatct gttcccaggg acttttgagg ttgtggagat
 ggtggccagc
 3181 aacctggga catggctgat gcaatgccat gtgactgacc atgtccatgc
 tggcatggag
 3241 accctcttca ctgttttttc tcgaacagaa cacttaagcc ctctcaccgt
 catcaccaa
 3301 gagactgaaa aagcagtgcc cccagagac attgaagaag gcaatgtgaa
 gatgctgggc
 3361 atgcagatcc ccataaagaa tgttgagatg ctggcctctg ttttggttgc
 cattagtgtc
 3421 accctctctg tcgttgttct ggctcttggg ggagtgggtt .ggtaccaaca
 tcgacagaga
 3481 aagctacgac gcaataggag gtccatcctg gatgacagct tcaagcttct
 gtctttcaaa
 3541 cagtaacatc tggagcctgg agatatcctc aggaagcaca tctgtagtgc
 actcccagca
 3601 ggccatggac tagtcactaa cccacactc aaaggggcat ggggtggtgga
 gaagcagaag
 3661 gagcaatcaa gcttatctgg atatttcttt ctttatttat tttacatgga
 aataatatga
 3721 tttcactttt tcttttagttt ctttgcctca cgtgggcacc tggcactaag
 ggagtacctt
 3781 attatcctac atcgcaaatt tcaacagcta catttatatt ccttctgaca
 cttggaaggt
 3841 attgaaattt ctagaaatgt atccttctca caaagtagag accaagagaa
 aaactcattg
 3901 attgggtttc tacttctttc aaggactcag gaaatttcac tttgaactga
 ggccaagtga
 3961 gctgttaaga taacccacac ttaaaactaaa ggctaagaat ataggcttga
 tgggaaattg
 4021 aaggtaggct gagtattggg aatccaaatt gaattttgat tctccttggc
 agtgaactac
 4081 tttgaagaag tggatcaatg gttgttctg ccatgagcat gtacaacctc
 tggagctaga
 4141 agctcctcag gaaagccagt tctccaagtt cttaacctgt ggcaactgaaa
 ggaatgttga
 4201 gttacctctt catgttttag acagcaaacc ctatccatta aagtacttgt tagaacctg

10

20

30

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
thiopurine S-methyltransferase	TPMT	NM_000367	9

1 gcgggaggag gcggggcgcg gagaagtggc ggaggtggaa gcggaggcgt
 acccgcccct
 61 ggggacgtca ttggtggcgg aggcaatggc cggcaaccag ctgtaagcga
 ggcacggaag
 121 acatatgctt gtgagacaaa ggtgtctctg aaactatgga tggtaacaaga
 acttcacttg
 181 acattgaaga gtactcggat actgaggtac agaaaaacca agtactaact
 ctggaagaat
 241 ggcaagacaa gtgggtgaac ggcaagactg cttttcatca ggaacaagga
 catcagctat
 301 taaagaagca tttagatact ttccttaaag gcaagagtgg actgagggtg
 ttttttcctc
 361 tttgcggaaa agcgggttgag atgaaatggg ttgcagaccg gggacacagt
 gtagttgggtg
 421 tggaaatcag tgaacttggg atacaagaat tttttacaga gcagaatctt
 tcttactcag
 481 aagaaccaat caccgaaatt cctggaacca aagtatttaa gagttcttcg
 gggaacattt
 541 cattgtactg ttgcagtatt tttgatcttc ccaggacaaa tattggcaaa
 tttgacatga
 601 tttgggatag aggagcatta gttgccatca atccaggtga tcgcaaatgc
 tatgcagata
 661 caatgttttc cctcctggga aagaagtffc agtatctcct gtgtgttctt
 tcttatgatc
 721 caactaaaca tccaggtcca ccattttatg ttccacatgc tgaaattgaa
 aggttggttg
 781 gtaaaatatg caatatacgt tgtcttgaga aggttgatgc ttttgaagaa
 cgacataaaa
 841 gttggggaat tgactgtctt tttgaaaagt tataatctact tacagaaaag
 taaatgagac
 901 atagataaaa taaaatcaca ctgacatgtt tttgaggaat tgaaaattat
 gctaaagcct
 961 gaaaatgtaa tggatgaatt tttaaaattg tttataaatc atatgataga
 tctttactaa
 1021 aaatggcitt ttagtaaagc catttacttt ttctaataaa gttttagaag
 aaaaagatgt
 1081 aactaaactt ttaaagtagc tcctttggag aggagattat gatgtgaaag
 attatgccta
 1141 tgtgtcttgc agattgcaag atattttacc aatcagcatg tgttacctgt
 acaattaaaa
 1201 aaatatttca aaatgcaatg catattaaat ataatacaca cagaaaaact
 ggcattttatt
 1261 ttgttttatt tttttgagat ggagtttcgt tcttgttgcc caacctggag
 tgcaatgggtg
 1321 caatctcagc tcaactgcaac ctctgcctcc caggttcagg tgattctcct
 gcctcagcct
 1381 cctgagtagc tgggattaca ggtgtgcgcc accacgccca gctaattttt
 tgtattttta

10

20

30

40

1441 gtagagacag ggtttcacca tggtggtcag gctgatctcg agctcctgac
 ctcaggtgat
 1501 ctaccacact cggcctccca aagtgctggg attacaggcg tgagccactg
 cacctggcct
 1561 gacattcttt atgaaattta gaattgttga agaactataa catttcagta
 gggttcaagg
 1621 tggtcccaaa agttatataa aagattagtt tttactataa acccttgtct
 tttactcaga
 1681 tcctagcatc ccttttcaca tggtttctcc atgtatataa cagaatcaag
 aaacaaattt
 1741 taattaaaca atctgtaaca gaatcaagaa acaaatacat ttttaattaaa
 caatctatat
 1801 ggaacaaaca ttcccaaatt ctaagaataa atttttcttt aagttttctc
 tgagtttggc
 1861 aattgttgtt ttttataatt taatctgttt aaatcatcag gtcttataaa
 atataatgta
 1921 cttagagctg gattcatggc tgtttattat gaaagggttag atttctcagt
 tcttctttta
 1981 ccacattttg ttatatcaga cagtcctcta taactctgta ctaccaaca
 actaaatggc
 2041 ttagattgtt tagctcatgt taataggatg gttgtgtatt ataaaaaacg
 agttacgtgt
 2101 gtgtgtgcac gcacgcacgc acatgtgctg gcttaaaggc tgttaatgca
 aggtttgggg
 2161 tcccctttta cactggtgaa agctacggta ctctcccag agatatgtct
 tgtcagcctc
 2221 tctagttccc cttggcctgc atgtacaaac ttctacccta gaagctctct
 gccatcgatg
 2281 tattctaata gatttgtaag gctattaatt tgaagcaact ccttgctcac
 agtgattctt
 2341 gcttctctga gacctgctcc cagtcgatac tgtgggcttc agaagccatg
 actccccaac
 2401 tctgcctgta tcaccgggtg aatggacaac taaccgcagc tggaccaaca
 caattctctc
 2461 cagagacttt tgattttact tttatgtaga gacagggctc cactttgttg
 cccacgctga
 2521 tgttgaactt gacgtgaggc ctcaagcagt cctcctgtct tggccacca
 aagtgcagg
 2581 attacaggta tgagccattg cgctggccct ctccataggc ttttggactt
 gggaatagaa
 2641 aagcaacccc gtctctacta aaaatacaaa aaaattagcc aggcgtgggtg
 gcacgtgcct
 2701 gtaatcccag ctacttggga ggctgaggca ggagaatcac ttgaacctag
 gaggcggagg
 2761 ttgcagtgag ctgagatcat gccactgcac gcaagcctgg gcaacagagc
 aagactctgt
 2821 ctcaaaagaa agaaaaagaa aagaaaaaaa agaaaggcaa gttgactgct
 gaaaggggaa
 2881 tctgtgtacg cctgggagct gtggggcagc cacattccag cacatggatc
 tgagaaacag
 2941 aacgctgac tgcagaaaga gatgagaacc aaagagaggc cacctgcgtc
 ctgggtccat
 3001 tttcatctc cctgaagccc agctgcccag ggtggggaga aacaccctgt
 gtccatggga

10

20

30

40

3061 tagagtcctt tccgcttgca gttgtgcca aagaatctta aatacaaatg
 agatatcctt
 3121 aggtagttga tcatttatgt aatatgtgtc ttcactgggg aatactgact
 tcctaaaatc
 3181 tcaagatgga agatatacca catgtaaatt attttagagc aattaaattg
 ttttcaggat
 3241 tttccaaaaa

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
plakophilin 3	PKP3	NM_007183	10

10

1 ggcctcgagg gacaggacgt gaagatagtt gggtttggag gcggccgcca
 ggcccaggcc
 61 cggtagacct gccgccatgc aggacggtaa ctccctgctg tcggccctgc
 agcctgaggc
 121 cggcgtgtgc tccctggcgc tgccctctga cctgcagctg gaccgcccgg
 gcgcccaggc
 181 gccggaggcc gagcggctgc gggcagcccg cgtccaggag caggtccgcg
 cccgcctctt
 241 gcagctggga cagcagccgc ggcacaacgg ggcgctgag cccgagcctg
 aggccgagac
 301 tgccagaggc acatccaggc ggcagtacca caccctgcag gctggcttca
 gctctcgtc
 361 tcagggcctg agtggggaca agacctcggg ctccggccc atcgccaagc
 cggcctacag
 421 cccagcctcc tggctcctcc gctccgccc ggatctgagc tgcagtcgga
 ggctgagttc
 481 agcccacaac gggggcagcg cctttggggc cgctgggtac gggggtgccc
 agcccacccc
 541 tcccatgcc accaggcccc tgccttcca tgagcgcggt ggggttggga
 gccgggcca
 601 ctatgacaca ctctccctgc gctcgtgcg gctggggccc gggggcctgg
 accgacgcta
 661 cagcctggtg tctgagcagc tggagcccgc ggcacctcc acctacaggc
 cctttgcgta
 721 cgagcgccag gccagctcca gctccagccc ggcagggggg ctggactggc
 ccgaggccac
 781 tgaggtttcc ccgagccgga ccatccgtgc cctgcccgtg cggaccctgc
 agcgattcca
 841 gagcagccac cggagccgcg gggtaggcgg ggcagtgccg ggggcccgtcc
 tggagccagt
 901 ggctcgagcg ccatctgtgc gcagcctcag cctcagcctg gctgactcgg
 gccacctgcc
 961 ggacgtgcat gggttcaaca gctacggtag ccaccgaacc ctgcagagac
 tcagcagcgg
 1021 ttttgatgac attgacctgc cctcagcagt caagtacctc atggcttcag
 accccaacct
 1081 gcaggtgctg ggagcggcct acatccagca caagtgtac agcgatgcag
 ccgccaagaa
 1141 gcaggcccgc agccttcagg ccgtgcctag gctggtgaag ctcttcaacc
 acgccaacca

20

30

40

1201 ggaagtgcag cgccatgcc aaggtgccat gcgcaacctc atctacgaca
 acgctgacaa
 1261 caagctggcc ctggtggagg agaacgggat cttcgagctg ctgcggacac
 tgcgggagca
 1321 ggatgatgag cttcgcaaaa atgtcacagg gatcctgtgg aacctttcat
 ccagcgacca
 1381 cctgaaggac cgcctggcca gagacacgct ggagcagctc acagacctgg
 tgttgagccc
 1441 cctgtcgggg gctgggggtc cccccctcat ccagcagaac gcctcggagg
 cggagatctt
 1501 ctacaacgcc accggcttcc tcaggaacct cagctcagcc tctcaggcca
 ctcgccagaa
 1561 gatgcggggag tgccacgggc tgggtggacgc cctggtcacc tctatcaacc
 acgccctgga
 1621 cgcggggcaaa tgcgaggaca agagcgtgga gaacgcggtg tgcgtcctgc
 ggaacctgtc
 1681 ctaccgcctc tacgacgaga tgccgccgtc cgcgctgcag cggctggagg
 gtcgcggccg
 1741 cagggacctg gcggggggcg cgcggggaga ggtcgtgggc tgcttcacgc
 cgcagagccg
 1801 gcggctgcgc gagctgcccc tcgccgccga tgcgctcacc ttcgaggagg
 tgtccaagga
 1861 cccaagggc ctcgagtggc tgtggagccc ccagatcgtg gggctgtaca
 accggctgct
 1921 gcagcgtgc gagctcaacc ggcacacgac ggaggcggcc gccggggcg
 tgcagaacat
 1981 cacggcaggc gaccgcaggc gggcgggggt gctgagccgc ctggccctgg
 agcaggagcg
 2041 tattctgaac cccctgctag accgtgtcag gaccgccgac caccaccagc
 tgcgctcact
 2101 gactggcctc atccgaaacc tgtctcgga cgctaggaac aaggacgaga
 tgtccacgaa
 2161 ggtggtgagc cacctgatcg agaagctgcc gggcagcgtg ggtgagaagt
 cgccccagc
 2221 cgagggtgctg gtcaacatca tagctgtgct caacaacctg gtggtggcca
 gccccatcgc
 2281 tgcccagac ctgctgtatt ttgacggact ccgaaagctc atcttcatca
 agaagaagcg
 2341 ggacagcccc gacagtgaga agtcctcccg ggcagcatcc agcctcctgg
 ccaacctgtg
 2401 gcagtacaac aagctccacc gtgacttccg ggcgaagggc tatcggaagg
 aggacttcct
 2461 gggcccatag gtgaagcctt ctggaggaga aggtgacgtg gccagcgtc
 caagggacag
 2521 actcagctcc aggtgcttg gcagcccagc ctggaggaga aggctaata
 cggagggggc
 2581 cctcgtcggg gccctgtgt gcattcttga gggctcctgg ccaccaggag
 gggcagggc
 2641 ttatagctgg ggaacttggt tccgcagggc aggggggtgg gcagggctca
 aggtgctct
 2701 ggtgtatggg gtggtgacct agtcacattg gcagaggtgg gggttggctg
 tggcctggca
 2761 gtatcttggg atagccagca ctgggaataa agatggccat gaacagtcaa

10

20

30

40

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglactosaminyltransferase 5 (GalNAc-T5)	GALNT5	NM_014568	11

1 agtgtttatc agaacttagc cagggccagc caagcaggca cagatgctct
 gctatgaaat
 61 gccacgcagg cagagactga caagcggtag gaactgagct ttccccttgg
 actgctgctt
 121 cctgctgtgt tcaggggagg gggtcacttt ctggcaactc tgctgctgct
 gctgctgctg
 181 ctgctacttc agcttctctc ccactcaagg taagcaggct aaggaggaggc
 aggctgctag
 241 ggaaagcttt gtaccatgaa caggatccga aagtttttcc gaggaagtgg
 gcgagtcttg
 301 gcatttatct ttgtagcttc tgtcatctgg ctctcttttg acatggcagc
 tctccgcctc
 361 tcattcagtg agatcaacac tcgggtcatc aaggaagaca ttgtgaggag
 ggagcggata
 421 ggattcagag ttcagccaga ccaaggaaaa attttttaca gcagcataaa
 agagatgaaa
 481 cctcccctaa ggggacatgg gaaaggggca tggggcaaag agaatgttag
 aaaaactgag
 541 gagagtgtgc tcaagggtga ggtggacttg gaccaaacc agagggaag
 aaaaatgcag
 601 aatgcccttg gaaggggcaa ggttgtgccc ttgtggcatc ctgcacatct
 gcagaccctc
 661 cctgtgactc ctaacaagca gaagacagac gggagaggca ccaaactga
 agcctctctc
 721 caccagggga cacaaagca aacgacagct cagggggctc caaagacctc
 attcatagca
 781 gcaaaaggaa ctcaggtagt caaaatatca gtacacatgg gacgtgtcag
 tttaaaacag
 841 gagccccgga agagtcatag tcccagcagt gacacatcaa aactagcagc
 tgaaagggac
 901 ttgaatgtga ccatcagtct tagtactgat agaccaaagc agcgatcaca
 ggcagttagca
 961 aacgagaggg cacaccctgc cagcacagca gtgccgaagt ctggggaagc
 catggcctta
 1021 aacaaaacta agactcagag caaagaagtc aatgcaaata aacacaaagc
 caatacagat
 1081 ctctcttttc ctaagttcac tgtcaattca aatcgcttaa ggaagcaatc
 tattaatgag
 1141 acaccttttg gaagtttgc aaaggatgat ggagctagag gggctcatgg
 gaagaaactc
 1201 aatttctctg aaagccatct tgtgattata accaaagagg aagagcaaaa
 ggcagacccc
 1261 aaagaggtct ctaattctaa aacaaaaca atatttcta aagtattggg
 taaaagccaa
 1321 agtaaacaca tttccaggaa tagaagttag atgtcttctc cttcacttgc
 tccacataga
 1381 gtgccactgt cccaaactaa ccatgcttta actggagggc tagagccagc
 aaaaatcaac

10

20

30

40

1441 ataactgcca aagccccctc tacagaatac aaccagagtc atataaaagc
 cctttttacct
 1501 gaagacagtg gaacgcacca ggtggttaaga attgatgtga cacttttctcc
 aagggaacccc
 1561 aaagctccag ggcagtttgg gcgtcctgta gttgtccccc atggaaagga
 gaaggaggca
 1621 gaaagaagat ggaaagaagg aaacttcaat gtctacctta gcgatttgat
 cccagtggat
 1681 agagccattg aagacaccag acctgctgga tgtgcagagc agctagtcca
 caataacctc
 1741 ccaaccacca gtgtcatcat gtgctttgtg gatgaagtgt ggtccactct
 cctgagatct
 1801 gttcacagtg tcatcaatcg ctctcctcca cacctcatca aggagattct
 gctggtagat
 1861 gacttcagca ccaaagacta tctaaaagat aatttgata aatacatgtc
 ccagtttcca
 1921 aaagttcggg ttcttcgcct caaagagaga catggcttaa taagggccag
 gctggcagga
 1981 gcacagaatg caacaggtga tgtgttgaca ttttttagatt ctcatgtgga
 atgtaacgtt
 2041 ggttggttgg aacctcttct ggaaagagtt tattttaagta gaaagaaagt
 ggctgtcca
 2101 gtaatcgaag tcatcaatga taaggatatg agttacatga cagtggataa
 ctttcaaaga
 2161 ggcattctttg tgtggcccat gaactttggt tggagaacaa ttctccaga
 tgtcattgca
 2221 aaaaacagaa ttaaagaaac tgatacaata aggtgccttg tcatggctgg
 tggattgttt
 2281 tctattgaca aaagttactt ttttgaactt ggaacatacg acctggcct
 tgatgtttgg
 2341 ggtggggaaa atatggagct ctcatccaag gtgtggatgt gtggtggtga
 aattgagatc
 2401 attccctgct ccgagtgagg ccatatattc agaaatgaca atccatattc
 ctccccaaa
 2461 gaccggatga agacagtgga gcggaacttg gtgcgggttg ccgaggtctg
 gctggatgag
 2521 tataaggagc tgttctatgg ccacggagac cacctcatcg accaagggtc
 agatgttggc
 2581 aacctcacc cagcaaaggga gctgcgaaag aaactgaagt gcaaaagttt
 caaatggtac
 2641 ttggagaatg tctttctga cttaagggtc cccattgtga gagctagtgg
 tgtgcttatt
 2701 aatgtggctt tgggtaaatg catttccatt gaaaacacta cagtcatctc
 ggaagactgc
 2761 gatgggagca aagagcttca acaatttaac tacacctggt taagacttat
 taaatgtgga
 2821 gaatggtgta tagcccccac cctgataaa ggagccgtaa ggctgcacc
 ttgtgataac
 2881 agaaacaaag ggctaaaatg gctgcataaa tcaacatcag tctttcatcc
 agaactggtg
 2941 aatcacattg tttttgaaaa caatcagcaa ttattatgct tgggaaggaaa
 tttttctcaa
 3001 aagatcctga aagtagctgc ctgtgaccca gtgaagccat atcaaaagtg
 gaaatttgaa

10

20

30

40

3061 aaatattatg aagcctgaag tgtaactgat gtttttatat agtaaaccga
 ttaaatactg
 3121 tgaaaataac a

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
calmodulin-like 4	CALML4	NM_033429	12

1 ggggctgagg gtggagagag gaaggaagg aagaaaagg gagccttcct
 ggccagggtg
 61 accggcacta agaggcctca ctccaagccc ccgaggagcc tgtgggtggg
 ctggagaccc
 121 ggctcaggcc cctccaccac ccttaaagtc ctcagaaggt gggaactgaa
 ctggcacagg
 181 atgggaaccg gctgtgctgt ggccacttga ttttgccagc tgccctgtaa
 ttcagctggg
 241 gaggaactg aggcacagac tgaggtagaa tgattcgcca gtcactcagc
 aagtcagcag
 301 acggggagga ctgaatccca gcctgagagc accgaagctt gtatccctgc
 aataccgagc
 361 cccaagcctg cgagccccgg tgcccattctc tgagttaggc cgtcttggaa
 gggttccctt
 421 cctcctacaa gatggtgtgt gaggagcctt caatacgacc cggggtgtaa
 agtgtccaac
 481 tctagtaggg gcctgatggc atccccgccg agtcccagga gagagagaga
 agacccttc
 541 ctggagtcca gggctcccg gaagaaacac tggcatttgt ccttttgcct
 cggcttctgg
 601 aggcagagac tctgagccca gggagagcct tctgcagccc catttcctca
 aaaatccaac
 661 ctgcccagggt ggcgggtcat gagctgtgct caggaagctg gaatctgacc
 ctggtggcgt
 721 cgggcccagt ctccatggca gccgagcatt tattaccgg gcctccaccc
 agcttggcag
 781 actttagact tgaggctgga ggaaagggaa ctgaacgcgg tcttgggagc
 agcaagccca
 841 cgggtagcag ccgaggcccc agaatggcca agtttcttcc ccaagaccaa
 attaatgagt
 901 acaaggaatg cttctccctg tatgacaagc agcagagggg gaagataaaa
 gccaccgacc
 961 tcatggtggc catgaggtgc ctgggggcca gcccgacgc aggggaggtg
 cagcggcacc
 1021 tgcagaccca cgggatagac ggaaatggag agctggattt ctccactttt
 ctgaccatta
 1081 tgcacatgca aataaaacaa gaagacccaa agaaagaaat tcttctagcc
 atgttgatgg
 1141 tggacaagga gaagaaagg tactgtcatgg cgtccgacct gcggtcaaaa
 ctcacgagtc
 1201 tgggggagaa gctcaccac aaggaagtgg atgatctctt caggaagca
 gatatcgaac
 1261 ccaatggcaa agtgaagtat gatgaattta tccacaagat cacccttcct
 ggacgggact

10

20

30

40

1321 attgaaggag gagaatggga gaggcctccc tgggcctgaa aacttggagc
 aattaatttt
 1381 ttttaaaaaag tgttcttttc acttgggaga gatggcaaac acagtggcaa
 gacaacatta
 1441 cccaactata gaagagaggc taactagcaa caataataga tgatttcagc
 catgggtatga
 1501 gtagatcttt aataaaagat ttgtattgat tttattaact accgtgagtc
 cggccctttc
 1561 aagcatggaa ggagcctgag gtttggagtc tggcctgggt tccagtcctg
 gctctgctgc
 1621 ttcccactgt gactttgggc aaatcatttc actcctcaa gccccccac
 acaagctgga
 1681 ttcccacttc ttacctcatg gaggcctgtg aggaaggatt gagctgatga
 ctttaaggga
 1741 atctaccaag agacttattc tgtatttggg ggctagaacc atcttcata
 tttccaagat
 1801 tttccaagat gaagccagt ctagctgaga agcagcaatg aacagaaagc
 tgtaacactt
 1861 atgacaacaa ttcttgcatg gccagaggcc catttacaaa ttctcatttc
 catctcaaca
 1921 gatatagtga catagctcag gctattcatt cataaacaca gagtgtagag
 tgaacacact
 1981 agagtgaaaa cacatgctac aatgaggcag catcagctga gagcaggaag
 agcgatctac
 2041 ttacacccc acaccaaagg aaaccagatg tgagctgcta aattgactgg
 ccttgcaag
 2101 ctcaagaagg gggcttccaa tgctgtgaga attccgagct gttccctggg
 ctctgttaac
 2161 aggcagagag gttccgggat ggtctgctca agtggccac actggtcatt
 gccttaagcc
 2221 acctcccgag gacttacgga gagaaataag gggatgtaac cagcaatggc
 cagggtacaa
 2281 cagccctgga aaacagtagt aggagcacta ggctttctgg gagtccatcc
 agctggagtg
 2341 gctttgagtg agttacacag ctagaagggt ccagggttgg gctgccagag
 attcagaggt
 2401 gccatacact tgtcaaactt ggatcattcg tagtgccagc acagtccata
 aagggtgga
 2461 gtaccacacc aacacaggta ggggtgcagg gcttcaagta caaagatttg
 catccatgta
 2521 tgtatcaaaa gtgggttctc tgggctgtgg ctttgtctag tagtaccaca
 gtggctaaag
 2581 tagaagaaaa ccaaatcaaa tgggatgtgt cttttgggag gatgtacaag
 acacaaatct
 2641 ttactaggc accgggcaca gggaaaactg cagggaacaa gagttgtagt
 gttagtga
 2701 ctgtctcaac gatgctgtgt ggcttcagac ccaacaagg ccctgaggaa
 ggagactctc
 2761 atttcccaa gcataactgc aaggagagga ggaattccta ggagccaaag
 agttttgtgg
 2821 ggtgagggt aataaatggc ccaaatgcca actaggtgaa gttgtgacca
 tctggctggg
 2881 aagcccaggt ccacacagt taggagcaga tgttttgtgg ggtctgaggt
 ttacgagatt

10

20

30

40

2941 tggctgcctt aagaatacaa aaacagaaat gcagaatttc tggggctgct
 cctaggacca
 3001 gaacaagtga agggctcctgg tgcttaaact tcattacctt catggtaaat
 ccaccagagg
 3061 gccgggttaga tgctggcccc gccgagagaa ctgctgtcac tttcaggcaa
 agctcaaagg
 3121 tcctaggccc acagttcttt tgagctccag tcatggacat taggaagtaa
 atcctgcaca
 3181 gccaacctgg aataccaaag attagatggg agatagatac caatgattta
 gatggcacag
 3241 gaagagcaag ttctggatat aataaatgag ggtactttcc gtcaaagctt
 ttctatgtct
 3301 atatttatca ctgaatagtc ccagtatggg tttaaagcaa gttttatgaa
 tctcatttgc
 3361 ctaacaggaa tctgaaatat aacttgccaa aaacacacag ttggtgtgga
 atggtcatta
 3421 gaacctgggg ctccctcttca cggactccct gctcattaag ggattcagtg
 gtccagagtc
 3481 taagatccta ttaagtgttt gattcaaacc tctacccgag gaagggtgtg
 taccttactc
 3541 ctggctcctgg tttcaagctc attcctgaaa ttccagctgg tttctctagc
 acctagtgtt
 3601 gtttacaaga aggccacggg gctcttagca ttcaaactgc agatactaaa
 cagatgctgt
 3661 gatttattaa agagttagcc atattttcaac aagaaagggg aatgatggct
 atattcatta
 3721 cttacctcaa agcatgctgc aagaaaatta gttagtact tgtcatgctt
 tgaaatctct
 3781 ggatgaaagg tgctttggaa gcacaaaacca ttatcacttg tctcataggg
 attgtcccc
 3841 tgaacatcca gcagtgttat ttacagaag acaaattaac tgaaggcttt
 tcttttatta
 3901 catctaaaga gctctacata aacaggtaac attcaatagg taacaattt
 ttttccaatg
 3961 catgtaataa atattttcac ttggtacttt tatacaaaact gacattgtct
 actatacatt
 4021 tttaaaagcc attttactgg tttggcatgc ggtatggaaa ttctaagaga
 gaaagtttta
 4081 aggcaatgaa tcacagattt aagttcatgg aatttatggg aactttatct
 gtttatgtac
 4141 attttccctt ttgttaaaca attaacagca gcacactctg ggaccaccag
 ctattttccc
 4201 tctctttctg aaatctaagc tttgtattta attaaaaaac agaattcaac
 atctattgat
 4261 aaaacaaaat tcttactaaa ataatttcaa atgtgcttta aaaagtctctg
 aagatcttga
 4321 aagttttatg tgtttaaaat tgaaattgtc taaaaaaatg ctctttccac
 attaathtag
 4381 ttaggatata ttttactccc atttcagaca cttgactcaa aggaaaatct
 gccaaagaat
 4441 ccgatttttc agagcttacg tgaatctttc ctgagtaaag atacagaatt
 gtgatcatgt
 4501 ctaaataatt agtaaagcaa ttttaagtct caaaatagtc aaccaagtat
 ggcattggtc

10

20

30

40

4561 tgggttcagat tttttttttt taagatgtat ccaataacac tcacgaagta
 attaaaagcc
 4621 actttaaccc tgctaaaaaa

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase 12 (GalNAc-T12)	GALNT12	AK024865	13

10

1 cattttataa tgaagcctgg tcaactctcc ttcggacagt ttacagtgtc
 cttgagacat
 61 ccccgatgat cctgctagaa gaagtgatcc ttgtagatga ctacagtgat
 agagagcacc
 121 tgaaggagcg cttggccaat gagctttcgg gactgcccac ggtgcgccctg
 atccgcgcca
 181 acaagagaga gggcctgggtg cgagcccggc tgctgggggc gtctgcggcg
 aggggagatg
 241 ttctgacctt cctggactgt cactgtgagt gccacgaagg gtggctggag
 ccgctgctgc
 301 agaggatcca tgaagaggag tcggcagtgg tgtgcccggt gattgatgtg
 atcgactgga
 361 acaccttcga atacctgggg aactccgggg agccccagat cggcggtttc
 gactggaggg
 421 tgggtgtcac gtggcacaca gttcctgaga gggagaggat acggatgcaa
 tccccgctcg
 481 atgtcatcag gtctccaaca atggctgggtg ggctgtttgc tgtgagtaag
 aaatatatttg
 541 aatatctggg gtcttatgat acaggaatgg aagtttgggg aggagaaaac
 ctggaatttt
 601 ccttttaggat ctggcagtgt ggtgggggttc tggaaacaca cccatgttcc
 catgttggcc
 661 atgttttccc caagcaagct ccctactccc gcaacaaggc tctggccaac
 agtgttcgtg
 721 cagctgaagt atggatggat gaatttaaag agctctacta ccacgcaac
 ccccgctgcc
 781 gcttggaaac ttttggggat gtgacagaga ggaagcagct cggggacaag
 ctccagtgtg
 841 aagacttcaa gtggttcttg gagactgtgt atccagaact gcatgtgcct
 gaggacaggc
 901 ctggcttctt cgggatgctc cagaacaaag gactaacaga ctactgcttt
 gactataacc
 961 ctcccgatga aaaccagatt gtgggacacc aggtcattct gtacctctgt
 catgggatgg
 1021 gccagaatca gtttttcgag tacacgtccc agaaagaaat acgctataac
 acccaccagc
 1081 ctgagggctg cattgctgtg gaagcaggaa tggataccct tatcatgcat
 ctctgcgaag
 1141 aaactgcccc agagaatcag aagttcatct tgcaggagga tggatcttta
 tttcacgaac

20

30

40

1201 agtccaagaa atgtgtccag gctgcgagga aggagtcgag tgacagtttc
 gttccactct
 1261 tacgagactg caccaactcg gatcatcaga aatgggttctt caaagagcgc
 atgttatgaa
 1321 gccttcgtgta tcaaggagcc catcgaagga gactgtggag ccaggactct
 gcccaacaaa
 1381 gacttagcta agcagtgacc agaaccacc aaaaactagg ctgcattgct
 ttgaagaggc
 1441 aatcattttg ccatttgtga aagtgtgtt ggatttagta aaaatgtgaa
 taagctttgt
 1501 acttattttg agaacttttt aatgttcca aaatacccta ttttcaaagg
 gtaatcgtaa
 1561 gatgttaacc cttgggtattt agaaaattaa aaccttataa ttttttcta
 tcaagatgta
 1621 ttttttacag tcgtgccttt tactctcatt agcaaaaaag ataaagattt
 tttttggta
 1681 tttaacaagaa ttcccaggta cgaagatata tgcattgggtg gaaatcaggc
 tcaagcaacg
 1741 tactttgcat taactgataa tacctcagct gcgggggttaa agttttccca
 gtatagagag
 1801 actgtcacta ggaacattgt attgatttat tcaggtcatt gagatcttct
 agatgtattt
 1861 taaaaagaat gcttttttgt tatgtgttgc taccacagtt aacactccat
 aatgttcatg
 1921 tcagccaaag aggactaacc aaagctgaaa tctcagagaa caatttgctt
 tactaagctg
 1981 agtcaacttg agagcgaact tctaacaatg ccgcactgta gtgtggctgg
 ttctaccact
 2041 atgactttta aacatgttta tatcattttt aatttttatg atacggtagt
 gtcagggaga
 2101 aatgtaatgt tctatatgaa attccttttt caagtttggt cattaataac
 agttattaat
 2161 ttaaatcagc gtttagagttt gtgtgctgc aactgctgtg aaaatttctc
 tgagtaattc
 2221 tgatttgtga atgatcccag accaaccctg agattttgtc aacctgatta
 agtcaatatg
 2281 aatgattaaa aagatgtgag

10

20

30

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
thiamin pyrophosphokinase 1	TPK1	NM_022445	14

1 aaggctcctc agccgagcgc cgagcggctg atcgccgtag ctcccgcagc
 ctgcatctc
 61 cagtctgtgg ctctaccag ccattgtagg ccaataatcc gttatggagc
 atgcctttac
 121 cccgttggag cccctgcttt ccaactgggaa tttgaagtac tgccttgtaa
 ttcttaatca
 181 gcctttggac aactattttc gtcactcttg gaacaaagct cttttaagag
 cctgtgccga
 241 tggaggtgcc aaccgcttat atgatatcac cgaaggagag agagaaagct
 ttttgctga

40

301 attcatcaat ggagactttg attctattag gcctgaagtc agagaatact
 atgctactaa
 361 gggatgtgag ctcatctcaa ctctgatca agaccacact gactttacta
 agtgccttaa
 421 aatgctccaa aagaagatag aagaaaaaga cttaaagggt gatgtgatcg
 tgacactggg
 481 aggccttgct. gggcgttttg accagattat ggcctctgtg aataccttgt
 tccaagcgac
 541 tcacatcact ccttttccaa ttataataat ccaagaggaa tcgctgatct
 acctgctcca
 601 accaggaaag cacaggttgc atgtagacac tggaatggag ggtgattggt
 gtggccttat
 661 tcctgttggg cagccttgta tgcaggttac aaccacaggc ctcaagtggg
 acctcacaaa
 721 tgatgtgctt gcttttggaa cattggtcag tacttccaat acctacgacg
 ggtctgggtg
 781 tgtgactgtg gaaactgacc accactcct ctggaccatg gccatcaaaa
 gctaacctgt
 841 tgactggcat ccataagtgt gcctctgctt tatctcattt ctcaacagtt
 cattgctcaa
 901 caagaacgat tcacctgggt ttgcaagaat ctaaacctct ctagggggag
 cccactgggt
 961 ttaaagatgt tagtgtttag ataatacagg taacattata aatgacagat
 ctcaatttta
 1021 tagtagtggg aaagatacat gctaagaaag caaataagct ctattatatt
 cggttgggac
 1081 ctaatgggaa. tcattccact atacaattca gtactgatta ttcttcttac
 attattaatc
 1141 attccattta tcttagaaaa ttgtttttta tttgaatcag agaaaactgt
 tgaggttcct
 1201 cttggagtct agaacatct taaatgtcta acaacaaggg ctacctctga
 gtacctttta
 1261 gtattagttt tctgtatatg atatatatta tcttatactg aaaaaaatt
 cctttcagat
 1321 tgggggtgta gaagtgcacc aggtcactct gaacctatta ctgtctttgg
 tattgtctta
 1381 aataaatcaa gaatcattga cctaattggt aaatttaaaa ataggtagtt
 agcaatagg
 1441 ggaaagagaa atgatgtgaa agataaatga tgattcgtgg agccctactc
 acacattaac
 1501 ccccaaattc aaaagtaaga atgcaaaagt ctagaggggg taacagtctg
 catcatcatc
 1561 acaacctaaa tggagaaagc tgtgcagagg aaacttaagc ataaaaattg
 aattcgtttc
 1621 tgacatacct tagactgaaa aactgttgggt tcatccagaa gtgtattcat
 attaccagaa
 1681 aatgagtttg tctatggggg tacatgaact tcatatacta aggagcctaa
 ctccaaagcc
 1741 tgcgttctca tcccagtctg atattcacct aagtttccgg acccttttcc
 ttagctgtaa
 1801 aatggaagcg gttggactga tgggtgtctga ggttctttcc cacactgaaa
 ttctaaatat
 1861 tgacacttag cagtcatagg gctgataata cacacagtta ctgacttagc
 ctaaacaacc

10

20

30

40

1921 tgggtgcatcg aaatgtattc acctttcttt tgtaaagaga ccatcttcta
 tcttctttcc
 1981 acctttctct gttttatgaa accaactggt gacatacaaa ccatgattga
 aggagaacct
 2041 gtccaacatg ttttatgtac acaaatccct atgttgctat aagaaaagtg
 aaagtaactg
 2101 ttttcttctt ggtgctatga cagtgtgaga ctgaggttgt ctgtagagaa
 tgaaaggagc
 2161 agtggcccg cgtgattgtgg catttaagga gcagtggccc atgtgactgt
 ggcattttcg
 2221 gcacttttca ttactttctg cttgaccgga agttgaggct tagctatgtt
 tccatcttca
 2281 gtttctgaag actagttata tattccttac tagaaatata ttcataatat
 ataaaagaaa
 2341 tatatctgtg attttaaaat tttgctacca aagaatgcat gttctgtgtg
 cctgaaaat
 2401 gttaccagtg ttaataaatg gatacttacc aaaaaagaaa

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
defensin, alpha 6, Paneth cell-specific	DEFA6	NM_001926	15

20

1 acacatctgc tctgtctctc tctcctccag ogacctagc catgagaacc
 ctcaccatcc
 61 tcaactgctgt tctcctcgtg gccctccagg ccaaggctga gccactccaa
 gctgaggatg
 121 atccactgca ggcaaaagct tatgaggctg atgcccagga gcagcgtggg
 gcaaatgacc
 181 aggactttgc cgtctccttt gcagaggatg caagctcaag tcttagagct
 ttgggctcaa
 241 caagggcttt cacttgccat tgcagaaggc cctgttattc aacagaatat
 tcttatggga
 301 cctgcactgt catgggtatt aaccacagat tctgctgcct ctgagggatg
 agaacagaga
 361 gaaatatatt cataatttac tttatgacct agaaggaaac tgtcgtgtgt
 cccatacatt
 421 gccatcaact ttgtttctc atctcaaata aagtcctttc agcaaaaaaa aaaaa

30

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
epithelial protein lost in neoplasm beta	EPLIN	NM_016357	16

1 gcgctaggta gagcgccggg acctgtgaca gggctggtag cagcgagag
 gaaaggcggc
 61 ttttagccag gtatttcagt gtctgtagac aagatggaat catctccatt
 taatagacgg
 121 caatggacct cactatcatt gagggtaaca gccaaagaac tttctcttgt
 caacaagaac
 181 aagtcacggt ctattgtgga aatattctcc aagtaccaga aagcagctga
 agaaacaaac
 241 atggagaaga agagaagtaa caccgaaaat ctctcccagc actttagaaa
 ggggaccctg
 301 actgtgttaa agaagaagtg ggagaacca gggctgggag cagagtctca
 cacagactct
 361 ctacggaaca gcagcactga gattaggcac agagcagacc atcctcctgc
 tgaagtgaca
 421 agccacgctg cttctggagc caaagctgac caagaagaac aaatccaccc
 cagatctaga
 481 ctccaggtcac ctctgaagc cctcgttcag ggtcgatata cccacatcaa
 ggacgggtgag
 541 gatcttaaag accactcaac agaaagtaaa aaaatggaaa attgtctagg
 agaatccagg
 601 catgaagtag aaaaatcaga aatcagtga aacacagatg cttcgggcaa
 aatagagaaa
 661 tataatgttc cgctgaacag gcttaagatg atgtttgaga aagggtgaacc
 aactcaaact
 721 aagattctcc gggcccaaag ccgaagtga agtggaagga agatctctga
 aaacagctat
 781 tctctagatg acctggaaat aggcccaggt cagttgtcat cttctacatt
 tgactcggag
 841 aaaaatgaga gtagacgaaa tctggaactt ccacgcctct cagaaacctc
 tataaaggat
 901 cgaatggcca agtaccaggc agctgtgtcc aaacaaagca gctcaaccaa
 ctatacaaat
 961 gagctgaaag ccagtgggtg cgaaatcaaa attcataaaa tggagcaaaa
 ggagaatgtg
 1021 cccccaggtc ctgaggtctg catcaccat caggaagggg aaaagatttc
 tgcaaagtga
 1081 aatagcctgg cagtcggttc caccctgcc gaagatgact cccgtgactc
 ccagggttaag
 1141 agtgagggtc aacagcctgt ccatoccaa cactaagtc cagattccag
 agcctccagt
 1201 cttctgaaa gttctcctcc caaagcaatg aagaagtttc aggcacctgc
 aagagagacc
 1261 tgcgtggaat gtcagaagac agtctatcca atggagcgtc tcttggccaa
 ccagcagggtg
 1321 tttcacatca gctgcttccg ttgctcctat tgcaacaaca aactcagctc
 aggaacatat
 1381 gcatctttac atggaagaat ctattgtaag cctcacttca atcaactctt
 taaatctaag

10

20

30

40

3061 aaataagctt ttgtatctgc cagtgaattt actgtactcc aaatgattgc
 tttcttttct
 3121 ggtgatatct gtgcttctca taattactga aagctgcaat attttagtaa
 taccttcggg
 3181 atcactgtcc cccatcttcc gtgttagagc aaagtgaaga gtttaaagga
 ggaagaagaa
 3241 agaactgtct tacaccactt gagctcagac ctctaaaccc tgtatttccc
 ttatgatgtc
 3301 ccctttttga gacactaatt tttaaatact tactagctct gaaatatatt
 gatttttatc
 3361 acagtattct caggggtgaaa ttaaaccaac tataggcctt tttcttgagg
 tgatttttcta
 3421 gtcttaaggt ttggggacat tataaacttg agtacatttg ttgtacacag
 ttgatattcc
 3481 aaattgtatg gatgggaggg agaggtgtct taagctgtag gcttttcttt
 gtactgcatt
 3541 tatagagatt tagctttaat atttttttaga gatgtaaac attctgcttt
 cttagtctta
 3601 cctagtctga aacattttta ttcaataaag attttaatta aaatttgaaa

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
chloride intracellular channel 5	CLIC5	NM_016929	17

20

1 gacagtcgcg gatcctgtga cacctccggg cagcccgga cttgttgctc
 ccacgacctg
 61 ttgtcattcc cttaaccggt ctttccccgt ggccccccgc ctctcccg
 cttcgtcct
 121 tttcatgtga gcatctggga cactgatctc tcagaccccg ctgctcgggc
 tggagaatag
 181 atggttttgt gaaaaattaa acaccgcct gaagaggagc cccgctgggc
 agcggcagga
 241 gcgcagagtg ctggcccagg tgctgcagag gtggcgctc cccggcccg
 gacggtagcc
 301 ccgggcgcca acggcatgac agactcggcg acagctaacg gggacgacag
 ggaccccgag
 361 atcgagctct ttgtgaaggc tggaatcgat ggagaaagca tcggcaactg
 tcctttctct
 421 cagcgctct tcatgatcct ctggctgaaa ggagtcgtgt tcaatgtcac
 cactgtggat
 481 ctgaaaagaa agccagctga cctgcacaac ctacccccg gcacgcaccc
 gcccttctg
 541 accttcaacg gggacgtgaa gacagacgtc aataagatcg aggagttcct
 ggaggagacc
 601 ttgaccctg aaaagtaccc caaactggct gcaaacacc gggaatccaa
 cacagcgggc
 661 atcgacatct tttccaagtt ttctgcctac atcaaaaata ccaagcagca
 gaacaatgct
 721 gctcttgaaa gaggcctaac caaggtctta aagaaattgg atgactacct
 gaacacccct

30

40

781 ctaccagagg agattgacgc caacacttgt ggggaagaca aggggtcccg
 gcgcaagttc
 841 ctggatggg atgagctgac cctggctgac tgcaatctgt tgcccaagct
 ccatgtggtc
 901 aagattgtgg ccaagaaata ccgcaactat gatatcccgg ctgagatgac
 aggcctgtgg
 961 cggtaacctca agaacgccta tgcccgtgat gagttcacca acacctgtgc
 agctgacagt
 1021 gagatcgagt tggcctacgc tgatgtcgcc aaacgcctca gccgatcctg
 agcacagcca
 1081 ttttgcacca tccccgctgc agaaggactc aaccactccc ctaagactcc
 agcttcatag
 1141 actcctctgt atcaactgct tgaggcgac tttttataat caagcctcat
 cttgctggta
 1201 tcatgggaac tccagcctgc tatctttcat gaaggtcagc accatccctg
 gcctcctcac
 1261 ataggaatct agcagaaatg atagacacag tccacctttc ggccggccag
 cctgatctgg
 1321 gctcagcatg tttggggctca gtcagtgttg gagagcccac atatgggatt
 gccactagct
 1381 tcttctgcca atatcaaat accttctcag atgctttaga aacatgcaac
 accaactcct
 1441 tttctacctt cctctccgtc cctacctaça aggccaaagga caaacgccat
 cttcatcctt
 1501 cttagaaaga gatctattac cctattaggg gagacagaga gagtgaatgg
 aggagtaccg
 1561 agctggctat ggacttgggt gtctggcaaa cacagcttca gtctcactac
 ttctgacact
 1621 ctggttattg ggcactaagg gccagactgg aaagtcaact gagacacatt
 ctcaagttgt
 1681 tgcagtgcc aagaatgctgc gctgctgctg ctgcgcacct ggcccatgct
 gtccttggct
 1741 tccatgccgt ccaggccctg ccagaaaagg aaattggcat gcaattctaa
 actgcagtga
 1801 ctgggatggg aggggagggg agcagtgttg atgcaaaaat acccacgggg
 tctaccagcc
 1861 atgggggttg cttgcttagg agtagttgtt tcagaggtga ttacaggcct
 gggtttgact
 1921 gtgcttacca atgagtgggt tttgagctat gagaaagtgg atgggagtgg
 gaggaggaga
 1981 gatgggtgaa gacaaaagag ttctttatga gcctcgatgt tccttggtaa
 acttttataa
 2041 aggccttctc tcatgatcta agtcttggac tgggtggcatc atgtaactgc
 taaccttaca
 2101 gtaaaaaccc aagaatgggt caaaaatgtc ttcccagttt ctccaagctg
 cttctggaat
 2161 gcaggtctgt cggtgggtg ctctocagca gctgctcctg cctgattcaa
 ctgtagcctg
 2221 taatgggtaa aagccacatt taggaggtgg tctgatcata gaacacctta
 ggaagaaagt
 2281 ccatgagact ttctgactag gaaacatgt gggttgaact tgaagaaaaa
 tgtagacca
 2341 tctgggttaa ttttctaca atctgactca actgccaggt gaaaaaaaaa
 aggaaaaatt

10

20

30

40

2401 tttaagctaa tatttcactc ttttgtcatt ctccttaagt ttcattctcct
 aaaaagctta
 2461 cccagcctga gcttggggac ctgtgcagag gaaactaaga aaaatgcact
 catcaactcc
 2521 ttctcccagt gaacgcccgg tgagaaaatc catttgccac aggcccttac
 cttcaacaat
 2581 cccccttcta tagtggtcgc tggtaaaggg tgaggctccc aagtgtctga
 aagcccctgg
 2641 acttggtcga tttctcagca agggcaggat agcacgggtc ctttccatag
 aaatatcaac
 2701 aaattctaac ccaagcaatc cctggaccta cctgcctcca gggatctctg
 aagaaaaaaa
 2761 gtaacccatt gatcaaatca gaggagagga agcaggaggt ctcctagagc
 ccattgagga
 2821 agaggaactt tctcagtagg acactttata agcctgagaa agctttgaaa
 aggcggaatg
 2881 agttgattca tttccacctc aaaaggaacc tttccaggtc cccctggaaa
 ttgtgccctg
 2941 gagatgttta acaaggagaa ctgggtgagga aagagtcctt ttttactgta
 gggaaaagcc
 3001 ccaaactggc ctcctggggg atgagggctg aaatgatccc gaaggccttt
 taattagtgt
 3061 gaaatcctgc tgtactcaga aatccttccc cgaatttaca gcacaggcag
 gatgacctaa
 3121 gaggcagttt acttccctga gaccacagt tgggctgttc tggaaacaca
 tctgtgaatc
 3181 atagccaatt gccacagaga aaacagaacc aagcctccgg tgaggccact
 ccaccccaga
 3241 gaagtctgca gaattccaag gactcggatt ggatgttcag aattcagcaa
 ctggaaaagtc
 3301 cttaaaaaca aacaggccaa accaaatcaa tattgtctgtt tctagatgtc
 ccttctgtgg
 3361 ttgagctagt tttacagaga taaatatatt aagacaagga ggtgggggtg
 ttatatgac
 3421 aatgatagcc atttgaaaga gaggaggag tacagaagga aggcacttct
 gggacttaa
 3481 ttcagaaatt tctttatatt tcagcactgg attatcatat aatgcaagtg
 actatggact
 3541 aagagttagt tatgggtgtc tatgactaga tttattatgg tatattaaag
 taacaataat
 3601 attaatatta ccttcctttt ttttttgtt tcaaaagaga tctttctcca
 gatgcttcag
 3661 cctgtctggc cttcttatca tatgtgcagc acatcatgtc tcagcaacag
 tgtggtgagg
 3721 tccttaggtg tcccäagaac aactcagga gcacgggagg gtctgcagtt
 gggacccac
 3781 aactatacag ctatagggtg ggaggcttcc ttttcattgg tcctgaatga
 atacaaatcg
 3841 ctcaaaaagc attttggtgg cacagaaagg ggatgtatct gtgttgagat
 cttattttat
 3901 tttgtattta tttatcttct ttgacttgca cagcactatt gggggtgggg
 gaagcaggg
 3961 agtgggagac gaaggcagaa gcaagagtca aactcagaat gactgagttg
 aattcactgt

10

20

30

40

4021 ctagtcagca atgcctgctt ctgagtttgg cccagagaga aggtattgag
 taagatttta
 4081 ataactgtaa aaagtaagct ggataagtaa aatcatgatg gatccaaagc
 acagtttctt
 4141 catctcctga taaagaaagt caaatgcttg ataaattcag agtcacagat
 gtgagcatag
 4201 ctatattctt ttaaacgaga ggtagagtga cctagcacta agcaaagtga
 ctgaaatgtc
 4261 ggaaacagag tccatcagct tttttggcca cagcatccca aactagtttt
 atcttgggaa
 4321 atggccctgt cctcagcatt cctttcttgt gctgggtggg ccagtgaagt
 cttgatctta
 4381 tcagaaaaag gccacaccaa gtgcgagttt tcccaggctg actttccagg
 cccttatcaa
 4441 atgaaacaac agaagctctt cacagttctg tgcccatgg ccactccaca
 gacagacaat
 4501 accaagcatc ttagaactgt cataagatag gtcatgctg aaatagatct
 tgaccatag
 4561 agagtccag aaatcagcaa ggccctggaca aatagaacta agagagaggc
 agaggcagga
 4621 agctgctgggt ctatcttcta aagagtttag catcactgtg agagtgtgtg
 tctaaaatta
 4681 aattaaacta gaagcagcag gtgagtattt ggtaagtact tctgtgactc
 gcctcaattc
 4741 ccactggcca gggggccatct caactgcacg gtgaatcaag atgctgggtg
 catctctctt
 4801 ggaaaaagga aatgttaact catgggttaa actaagtaca atgattccca
 agggatcact
 4861 ttcttatttt tttaaatgac attaaggaga atcttaagaa agcatcagag
 aaagacatgt
 4921 gcatgtgaag caccctgatt ctgatgttag gaaaacttaa gcgaacagga
 cctgctgcac
 4981 acagcccat tgtcttctat ccatttctct ttatcattca aatcaagcaa
 catgtgcctt
 5041 cctcatcaac acacattctt cccctttgtc agtatgcac tcccagctta
 gtgtcaggat
 5101 actttcgatt cataattatg tatgatccaa agtgtgcata atttcattta
 acgttaaaga
 5161 aatagatcca attcctttct tgcaaccaa aataaataaa atagttgcc
 tcaatataag
 5221 gtttgggcta ttctgtgtt ctatagaagc aatctgtttt tggtaaaatg
 tacttttaag
 5281 gatccagtca tctgaagtat tttatgtaga gttagagatt tcacaatatt
 gactatacat
 5341 atatttaaaa tataaattat ccagctgatg tttgaatttg tcttactttc
 ctggccacct
 5401 cgttgtctta ttttataagc tggggagtta actagcttaa caaaagatgc
 ttagcttttg
 5461 taaaagaaca agtgtttcat tttacaaaga cactocaaat gatagttact
 tgattttctc
 5521 gagaccttta actatggtga tgaataacag gacttgcctt caagccttaa
 taaatgtaaa
 5581 atgcctttta atgaagatac agctgagtgt tttctcatg aatctgaacc
 aattaccaat

10

20

30

40

5641 ttgtgttcca gtcttgattg gtattgactg attcaaataa agttgggtta
 ttttcaaata
 5701 tta

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
PERP, TP53 apoptosis effector	PERP	NM_022121	18

1 gcttttgtgg cggcgcccgc gctcgcaggc cactctctgc tgcgcccgt
 cccgcgcgct
 61 cctccgaccc gctccgctcc gctccgctcg gccccgcgcc gcccgtaac
 atgatccgct
 121 gcggcctggc ctgcgagcgc tgccgctgga tcctgcccct gtcctactc
 agcgccatcg
 181 ccttcgacat catcgcgctg gccggccgcg gctgggttga gtctagcgac
 cacggccaga
 241 cgctcctcgt gtggtggaaa tgcctccaag agggcggcgg cagcgggtcc
 tacgaggagg
 301 gctgtcagag cctcatggag tacgcgtggg gtagagcagc ggctgccatg
 ctcttctgtg
 361 gcttcatcat cctggtgatc tgtttcatcc tctccttctt cgccctctgt
 ggaccccaga
 421 tgcttgtctt cctgagagtg attggaggtc tccttgccct ggctgctgtg
 ttccagatca
 481 tctccctggg aatttaccct gtgaagtaca ccagacctt cacccttcat
 gccaacctg
 541 ctgtcactta catctataac tgggcctacg gctttgggtg ggagccacg
 attatcctga
 601 ttggctgtgc cttcttcttc tgctgcctcc ccaactacga agatgacctt
 ctgggcaatg
 661 ccaagcccag gtacttctac acatctgcct aacttgggaa tgaatgtggg
 agaaaatcgc
 721 tgctgctgag atggactcca gaagaagaaa ctgtttctcc aggcgacttt
 gaaccattt
 781 tttggcagtg ttcattattat taaactagtc aaaaatgcta aaataatttg
 ggagaaaata
 841 ttttttaagt agtgttatag tttcatgttt atcttttatt atgttttgtg
 aagttgtgtc
 901 ttttactaa ttacctatac tatgccaaata tttcctatct atccataaca
 tttatactac
 961 atttgtaaga gaatatgcac gtgaaactta acactttata aggtaaaaat
 gaggtttcca
 1021 agatttaata atctgatcaa gttcttggtta tttccaaata gaatggactc
 ggtctgttaa
 1081 gggctaagga gaagaggaag ataaggttaa aagttgttaa tgaccaaaca
 ttctaaaaga
 1141 aatgcaaaaa aaaagtttat tttcaagcct tcgaactatt taaggaaagc
 aaaatcattt
 1201 cctaaatgca tatcatttgt gagaatttct cattaatatc ctgaatcatt
 cattttagct
 1261 aaggcttcat gttgactcga tatgtcatct aggaaagtac tatttcatgg
 tccaaacctg

10

20

30

40

1321 ttgccatagt tggtaaggct ttcctttaag tgtgaaatat ttagatgaaa
 ttttctcttt
 1381 taaagttctt tatagggtta ggggtgtggga aaatgctata ttaataaatc
 tgtagtgttt
 1441 tgtgtttata tgttcagaac cagagtagac tggattgaaa gatggactgg
 gtctaattta
 1501 tcatgactga tagatctgtt aagttgtgta gtaaagcatt aggaggggtca
 ttcttgtcac
 1561 aaaagtgcc ctaaacagc ctcaggagaa taaatgactt gcttttctaa
 atctcagggt
 1621 tatctgggct ctatcatata gacaggcttc tgatagtttg caactgtaag
 cagaaacct
 1681 catatagtta aaatcctggc ctttcttggc aaacagattt taaatgtctg
 atataaaaca
 1741 tgccacagga gaattcgggg atttgagttt ctctgaatag catatatatg
 atgcatcgga
 1801 taggtcatta tgatttttta ccatttcgac ttacataatg aaaaccaatt
 cattttaaat
 1861 atcagattat tattttgtaa gttgtggaaa aagctaattg tagttttcat
 tatgaagttt
 1921 tcccaataaa ccagggtattc t

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
spleen tyrosine kinase	SYK	NM_003177	19

20

1 aggaagagcc gcgggcccg cggctgaggc cccccggcg gcggtggag
 agcgaggagg
 61 agcggtggc cccgcgtgc gccgcctc gcctcacctg ggcaggtgg
 acacctgccc
 121 aggtgtgtgc cctccggccc ctgaagcatg gccagcagcg gcatggctga
 cagcgccaac
 181 cacctgcct tcttttctgg caacatcacc cgggaggagg cagaagatta
 cctggccag
 241 gggggcatga gtgatgggt ttatttgctg cgccagagcc gcaactacct
 ggggtggcttc
 301 gccctgtccg tggccacag gaggaaggca caccactaca ccacgagcg
 ggagctgaat
 361 ggcacctacg ccacgcggc tggcaggacc catgccagcc ccgcccacct
 ctgccactac
 421 cactcccagg agtctgatgg cctggctctgc ctctcaaga agcccttcaa
 ccggcccaa
 481 ggggtgcagc ccaagactgg gccctttgag gatttgaagg aaaacctcat
 cagggaatat
 541 gtgaagcaga catggaacct gcagggtcag gctctggagc aggcacatcat
 cagtcagaag
 601 cctcagctgg agaagctgat cgctaccaca gcccatgaaa aaatgccttg
 gttccatgga
 661 aaaatctctc gggaagaatc tgagcaaatt gtctgatag gatcaaagac
 aaatggaaag
 721 ttctgatcc gagccagaga caacaacggc tctacgccc tgtgctgct
 gcacgaagg

30

40

781 aagggtgctgc actatcgcat cgacaaagac aagacagggga agctctccat
 ccccgagggga
 841 aagaagttcg acacgctctg gcagctagtc gagcattatt cttataaagc
 agatgggtttg
 901 ttaagagttc ttactgtccc atgtcaaaaa atcggcacac agggaaatgt
 taattttgga
 961 ggccgtccac aacttccagg ttcccatcct gcgacttggg cagcgggtgg
 aataatctca
 1021 agaatcaaat catactcctt cccaaagcct ggccacagaa agtcctcccc
 tgcccaaggg
 1081 aaccggcaag agagtactgt gtcattcaat ccgtatgagc cagaacttgc
 accctggggt
 1141 gcagacaaag gccccagag agaagcccta cccatggaca cagaggtgta
 cgagagcccc
 1201 tacgcgacc ctgaggagat caggcccaag gaggtttacc tggaccgaaa
 gctgctgacg
 1261 ctggaagaca aagaactggg ctctggtaat tttggaactg tgaaaaaggg
 ctactaccaa
 1321 atgaaaaaag ttgtgaaaac cgtggctgtg aaaatactga aaaacgaggg
 caatgacccc
 1381 gctcttaaag atgagttatt agcagaagca aatgtcatgc agcagctgga
 caaccgtac
 1441 atcgtgcgca tgatcgggat atgcgaggcc gagtcctgga tgctagttat
 ggagatggca
 1501 gaacttggtc cctcaataa gtatttgcag cagaacagac atgtcaagga
 taagaacatc
 1561 atagaactgg ttcatcaggt ttccatgggc atgaagtact tggaggagag
 caattttgtg
 1621 cacagagatc tggctgcaag aaatgtgttg ctagttaacc aacattatgc
 caagatcagt
 1681 gatttcggac tctccaaagc actgcgtgct gatgaaaact actacaaggg
 ccagacccat
 1741 ggaaagtggc ctgtcaagtg gtacgctccg gaatgcatca actactacaa
 gttctccagc
 1801 aaaagcgatg tctggagctt tggagtgttg atgtgggaag cattctccta
 tgggcagaag
 1861 ccatatcgag ggatgaaagg aagtgaagtc accgctatgt tagagaaagg
 agagcggatg
 1921 ggggtgccctg cagggtgtcc aagagagatg tacgatctca tgaatctgtg
 ctggacatac
 1981 gatgtggaag acaggcccgg attgcagca gtggaactgc ggctgcgcaa
 ttactactat
 2041 gacgtggtga actaaccgct ccgcacctg tcgggtggctg cctttgatca
 caggagcaat
 2101 cacaggaaaa tgtatccaga ggaattgatt gtcagccacc tccctctgcc
 agtcggggaga
 2161 gccaggcttg gatggaacat gccacaact tgtcacccaa agcctgtccc
 aggactcacc
 2221 ctccacaaag caaaggcagt cccgggagaa aagacggatg gcaggatcca
 aggggctagc
 2281 tggatttggt tgttttcttg tctgtgtgat tttcatacag gttattttta
 cgatctgttt
 2341 ccaaaccct ttcattgtct tccacttctc tgggtcccgg ggtgcatttg
 ttactcatcg

10

20

30

40

2401 ggcccagggg cattgcagag tggcctagag cactctcacc ccaagcggcc
 ttttccaaat
 2461 gcccagggat gccttagcat gtgactcctg aaggggaaggc aaaggcagag
 gaatttggct
 2521 gcttctacgg ccatgagact gatccctggc cactgaaaag ctttctgac
 aataaaaatg
 2581 ttttgaggct ttaaaaagaa aatcaagttt gaccagtgcg gtttctaagc
 atgtagccag
 2641 ttaaggaaaag aaagaaaaaa

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporters), member 2	SLC12A2	NM_001046	20

1 ggtggcctct gtggccgtcc aggctagcgg cggcccgcag gcggcgggga
 gaaagactct
 61 ctcacctggg cttgcggctg tggccaccgc cggccagggg tgtggagggc
 gtgctgccgg
 121 agacgtccgc cgggctctgc agttccgccc ggggtcgggc agctatggag
 ccgcggccca
 181 cggcgccctc ctccggcgcc ccgggactgg ccggggtcgg ggagacgccg
 tcagccgctg
 241 cgctggccgc agccagggtg gaactgcccc gcacggctgt gccctcggtg
 ccggaggatg
 301 ctgcgcccgc gagccgggac ggcggcgggg tccgcgatga gggccccgcg
 gcggccgggg
 361 acgggctggg cagacccttg gggcccaccc cgagccagag ccgtttccag
 gtggacctgg
 421 tttccgagaa cgccggggcg gccgctgctg cggcggcggc ggcggcgggc
 gcagcggcgg
 481 cggctggtgc tggggcgggg gccaagcaga ccccgcgga cggggaagcc
 agcggcgaga
 541 gcgagccggc taaaggcagc gaggaagcca agggccgctt ccgcgtgaac
 ttcgtggacc
 601 cagctgcctc ctcgctcggt gaagacagcc tgtcagatgc tgccggggtc
 ggagtcgacg
 661 ggcccaacgt gagcttcag aacggcgggg acacggtgct gagcgagggc
 agcagcctgc
 721 actccggcgg cggcggcggc agtgggcacc accagcacta ctattatgat
 acccacacca
 781 acacctacta cctgcgcacc ttcggccaca acaccatgga cgctgtgccc
 aggatcgatc
 841 actaccggca cacagccgcg cagctgggcg agaagctgct ccggcctagc
 ctggcggagc
 901 tccacgacga gctggaaaag gaaccttttg aggatggctt tgcaaatggg
 gaagaaagta
 961 ctccaaccag agatgctgtg gtcacgtata ctgcagaaag taaaggagtc
 gtgaagtttg
 1021 gctggatcaa ggggtgtatta gtacgttgta tgttaaacad ttgggggtgtg
 atgcttttca

20

30

40

1081 ttagattgtc atggattgtg ggtcaagctg gaataggctc atcagtcctt
 gtaataatga
 1141 tggccactgt tgtgacaact atcacaggat tgtctacttc agcaatagca
 actaatggat
 1201 ttgtaagagg aggaggagca tattatttaa tatctagaag tctagggcca
 gaatttggtg
 1261 gtgcaattgg tctaactctc gcccttgcca acgctgttgc agttgctatg
 tatgtggttg
 1321 gatttgcaga aaccgtggtg gagttgctta aggaacattc cataactatg
 atagatgaaa
 1381 tcaatgatat ccgaattatt ggagccatta cagtcgtgat tcttttaggt
 atctcagtag
 1441 ctggaatgga gtgggaagca aaagctcaga ttgttctttt ggtgatccta
 cttcttgcta
 1501 ttggtgattt cgtcatagga acatttatcc cactggagag caagaagcca
 aaagggtttt
 1561 ttggttataa atctgaaata tttaatgaga actttgggcc cgattttcga
 gaggaagaga
 1621 ctttcttttc tgtatttgcc atcttttttc ctgctgcaac tggattctg
 gctggagcaa
 1681 atatctcagg tgatcttgca gactctcagt cagccatacc caaaggaaca
 ctctagcca
 1741 ttttaattac tacattgggt tacgtaggaa ttgcagtatc ttaggttctt
 tgtgttggtc
 1801 gagatgccac tggaaacgtt aatgacacta tcgtaacaga gctaacaaac
 tgtacttctg
 1861 cagcctgcaa attaaacttt gatttttcat cttgtgaaag cagtccttgt
 tctatggcc
 1921 taatgaacaa cttccaggta atgagtatgg tgtcaggatt tacaccacta
 atttctgcag
 1981 gtatattttc agccactctt tcttcagcat tagcatccct agtgagtgtc
 cccaaaatat
 2041 ttcaggctct atgtaaggac aacatctacc cagctttcca gatgtttgct
 aaaggttatg
 2101 ggaaaaataa tgaacctctt cgtggctaca tcttaacatt ctttaattgca
 cttggattca
 2161 tcttaattgc tgaactgaat gttattgcac caattatctc aaacttcttc
 cttgcatcat
 2221 atgcattgat caatttttca gtattccatg catcacttgc aaaatctcca
 ggatggcgtc
 2281 ctgcattcaa atactacaac atgtggatat cacttcttgg agcaattctt
 tgttgcatag
 2341 taatgttctg cattaactgg tgggctgcat tgctaacata tgtgatagtc
 cttgggctgt
 2401 atatttatgt tacctacaaa aaaccagatg tgaattgggg atcctctaca
 caagcctga
 2461 cttacctgaa tgcactgcag cattcaattc gtctttctgg agtggaagac
 cacgtgaaaa
 2521 actttaggcc acagtgtctt gttatgacag gtgctccaaa ctcacgtcca
 gctttacttc
 2581 atcttggtca tgatttcaca aaaaatgttg gtttgatgat ctgtggccat
 gtacatatgg
 2641 gtctctgaag acaagccatg aaagagatgt ccatcgatca agccaaatat
 cagcgatggc

10

20

30

40

2701 ttattaagaa caaaatgaag gcattttatg ctccagtaca tgcagatgac
 ttgagagaag
 2761 gtgcacagta tttgatgcag gctgctgggc ttggctcgtat gaagccaaac
 acacttgccc
 2821 ttggatttaa gaaagattgg ttgcaagcag atatgagggg tgtggatatg
 tatataaact
 2881 tatttcatga tgcttttgac atacaatatg gagtagtggt tattcgecta
 aaagaaggtc
 2941 tggatatatc tcatcttcaa ggacaagaag aattattgtc atcacaagag
 aaatctcctg
 3001 gcaccaagga tgtggtagta agtgtggaat atagtaaaaa gtccgattta
 gataacttcca
 3061 aaccactcag tgaaaaacca attacacaca aagttgagga agaggatggc
 aagactgcaa
 3121 ctcaaccact gttgaaaaaa gaatccaaag gccctattgt gcccttaaat
 gtagctgacc
 3181 aaaagcttct tgaagctagt acacagtttc agaaaaaaca aggaaagaat
 actattgatg
 3241 tctgggtggc ttttgatgat ggagggttga ccttattgat accttacctt
 ctgacgacca
 3301 agaaaaaatg gaaagactgt aagatcagag tattcattgg tggaaagata
 aacagaatag
 3361 accatgaccg gagagcgatg gctactttgc ttagcaagtt ccggatagac
 ttttctgata
 3421 tcatgggttct aggagatatc aataccaaac caaagaaaga aaatattata
 gcttttgagg
 3481 aaatcattga gccatacaga cttcatgaag atgataaaga gcaagatatt
 gcagataaaa
 3541 tgaagaaga tgaaccatgg cgaataacag ataatgagct tgaactttat
 aagaccaaga
 3601 cataccggca gatcagggtta aatgagttat taaaggaaca ttcaagcaca
 gctaattata
 3661 ttgtcatgag tctcccagtt gcacgaaaag gtgctgtgtc tagtgctctc
 tacatggcat
 3721 ggtagaagc tctatctaag gaactaccac caatcctcct agttcgtggg
 aatcatcaga
 3781 gtgtccttac cttctattca taaatgttct atacagtggg cagccctcca
 gaatgggtact
 3841 tcagtgccta gtgtagtaac tgaaatcttc aatgacacat taacatcaca
 atggcgaatg
 3901 gtgacttttc tttcacgatt tcattaattt gaaagcacac aggaaagttg
 ctccattgat
 3961 aacgtgtatg gagacttcgg ttttagtcaa ttccatatct caatcttaat
 ggtgattctt
 4021 ctctgttgaa ctgaagtttg tgagagttagt tttcctttgc tacttgaata
 gcaataaaaag
 4081 cgtgttaact ttttgattga tgaaagaagt acaaaaagcc tttagccttg
 aggtgccttc
 4141 tgaaattaac caaatttcat ccatatatcc tcttttataa acttatagaa
 tgtcaaactt
 4201 tgccctcaac tgtttttatt tctagtctct tccactttaa aacaaaatga
 acactgcttg
 4261 tcttcttcca ttgaccattt agtggttagt actgtatgtg ttttgttaat
 tctataaagg

10

20

30

40

4321 tatctgttag atattaaagg tgagaattag ggcagggttaa tcaaaaatgg
 ggaaggggaa
 4381 atggtaacca aaaagtaacc ccatggtaag gtttatatga gtatatgtga
 atatagagct
 4441 aggaaaaaaa gcccccccaa ataccttttt aaccctctcg attggctatt
 attactatat
 4501 ttattattat ttattgaaac cttaggaag attgaagatt catcccatc
 ttctatatac
 4561 catgcttaaa aatcacgtca ttctttaaac aaaaatactc aagatcattt
 atatttattt
 4621 ggagagaaaa ctgtcctaatt ttagaatttc cctcaaactc gagggacttt
 taagaaatgc
 4681 taacagattt ttctggagga aatttagaca aaacaatgtc atttagtaga
 atatttcagt
 4741 atttaagtgg aatttcagta tactgtacta tcctttataa gtcattaaaa
 taatgtttca
 4801 tcaaatgggt aaatggacca ctggtttctt agagaaatgt ttttaggctt
 aattcattca
 4861 attgtcaagt acacttagtc ttaatacact caggtttgaa cagattatc
 tgaatattaa
 4921 aatttaaatcc attcttaata ttttaaaact tttgttaaga aaaactgcc
 gtttgctgctt
 4981 ttgaaatgtc tgttttgaca tcatagtcta gtaaaatttt gacagtgc
 atgtactgtt
 5041 actaaaagct ttatatgaaa ttattaatgt gaagtttttc atttataatt
 caaggaagga
 5101 ttctctgaaa acatttcaag ggatttatgt ctacataatt gtgtgtgtgt
 gtgtatatat
 5161 atgtaatatg catacacaga tgcataatgt tatatataat gaaatttatg
 ttgctgggtat
 5221 ttgcatTTTT aaagtgatca agattcatta ggcaaacttt ggtttaagta
 aacatatgtt
 5281 caaaatcaga ttaacagata caggtttcat agagaacaaa ggtgatcatt
 tgaagggcat
 5341 gctgtaattt cacacaattt tccagttcaa aaatggagaa tacttcgcct
 aaaatactgt
 5401 taagtgggtt aattgataca agtttctgtg gtggaaaatt tatgcaggtt
 ttcacgaatc
 5461 cttttttttt tttttttttt tttttgagac ggagtcttgc tctgttgcca
 cgctggaatg
 5521 cagtaacgtg atcttggtc actgcgacct ccacctcccc agttcaagcg
 attctcctgc
 5581 ctacagctcc ctagttagctg ggactacggg tgcacgccac catgccagc
 taatttttgt
 5641 attttgagta gagacagggg ttcaccgtgt tggctaggat ggtgtctatc
 tcttgacctt
 5701 gtgateccac cgcctcagcc tcccagagtg ctgggattac aggtgcgagc
 cactgcgcct
 5761 ggctgggttt catgaatctt gatagacatc tataacgtta ttattttcag
 tgggtgtgcg
 5821 catttttgct tcatgagtat gacctaggta tagagatctg ataacttgaa
 ttcagaatat
 5881 taagaaaatg aagtaactga ttttctaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatttc
 tacattataa

10

20

30

40

5941 ctcacagcat tgttccattg caggttttgc aatgtttggg ggtaaagaca
 gtagaaatat
 6001 tattcagtaa acaataatgt gtgaactttt aagatggata atagggcatg
 gactgagtgc
 6061 tgctatcttg aaatgtgcac aggtacactt accttttttt tttttttttt
 taagtttttc
 6121 ccattcagga aaacaacatt gtgatctgta ctacaggaac caaatgtcat
 gcgtcataca
 6181 tgtgggtata aagtacataa aatatatcta actattcata atgtggggtg
 ggtaatactg
 6241 tctgtgaaat aatgtaagaa gcttttctact taaaaaaaaat gcattacttt
 cacttaacac
 6301 tagacaccag gtcgaaaatt ttcaaggcta tagtacttat ttcaacaatt
 cttagagatg
 6361 ctagttagtg ttgaagctaa aaatagcttt atttatgctg aattgtgatt
 tttttatgcc
 6421 aaattttttt tagttctaatt cattgatgat agcttggaaa taaataatta
 tgccatggca
 6481 tttgacagtt cattattcct ataagaatta aattgagttt agagagaatg
 gtgggtgtga
 6541 gctgattatt aacagttact gaaatcaaatt atttatttgc tacattattc
 catttgattt
 6601 ttaggtttcc ttttacattc tttttatatg cattctgaca ttacatattt
 ttttaagacta
 6661 tggaaataat ttaaagattt aagctctggg ggatgattat ctgctaagta
 agtctgaaaa
 6721 tgtaataatt tgataatact gtaatatacc tgtcacacaa atgcttttct
 aatgttttaa
 6781 ccttgagtat tgcagttgct gctttgtaca gaggttactg caataaagga
 agtggattca
 6841 ttaaacctat ttaatgtcca

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
guanylate cyclase 2C (heat stable enterotoxin receptor)	GUCY2C	NM_004963	21

30

1 cgcaaagcaa gtgggcacaa ggagtatggt tctaactgta ttgggggtcat
 gaagacgttg
 61 ctgttggaact tggctttgtg gtcactgctc ttccagcccg ggtggctgtc
 ctttagttcc
 121 caggtgagtc agaactgccca caatggcagc tatgaaatca gcgtcctgat
 gatgggcaac
 181 tcagcctttg cagagcccct gaaaaacttg gaagatgcgg tgaatgaggg
 gctggaaata
 241 gtgagaggac gtctgcaaaa tgctggccta aatgtgactg tgaacgctac
 tttcatgtat
 301 tcggatggtc tgattcataa ctcaggcgac tgccggagta gcacctgtga
 aggcctcgac
 361 ctactcagga aaatttcaaa tgcacaacgg atgggctgtg tcctcatagg
 gccctcatgt
 421 acatactcca ccttccagat gtaccttgac acagaattga gctaccccat
 gatctcagct

40

481 ggaagttttg gattgtcatg tgactataaa gaaaccttaa ccaggctgat
 gtctccagct
 541 agaaagtga tgtacttctt ggttaacttt tggaaaacca acgatctgcc
 cttcaaaact
 601 tattcctgga gcacttcgta tgtttacaag aatggtacag aaactgagga
 ctgtttcttg
 661 taccttaatg ctctggaggc tagcgtttcc tatttctccc acgaactcgg
 ctttaagggtg
 721 gtgtaagac aagataagga gtttcaggat atcttaatgg accacaacag
 gaaaagcaat
 781 gtgattatta tgtgtggtgg tccagagttc ctctacaagc tgaaggggtga
 ccgagcagtg
 841 gctgaagaca ttgtcattat tctagtggat cttttcaatg accagtactt
 ggaggacaat
 901 gtcacagccc ctgactatat gaaaaatgtc cttgttctga cgctgtctcc
 tgggaattcc
 961 cttctaata gctctttctc caggaatcta tcaccaaaa aacgagactt
 tgctcttgcc
 1021 tatttgaatg gaatcctgct ctttggacat atgctgaaga tatttcttga
 aaatggagaa
 1081 aatattacca ccccaaatt tgctcatgct ttcaggaatc tcacttttga
 agggatatgac
 1141 ggtccagtga ccttggatga ctggggggat gttgacagta ccatgggtgct
 tctgtatacc
 1201 tctgtggaca ccaagaaata caaggttctt ttgacctatg ataccacgt
 aaataagacc
 1261 tatcctgtgg atatgagccc cacattcact tggaagaact ctaaacttcc
 taatgatatt
 1321 acaggccggg gccctcagat cctgatgatt gcagtcttca cctcactgg
 agctgtggtg
 1381 ctgctcctgc tgcgcgtct cctgatgctc agaaaatata gaaaagatta
 tgaacttcgt
 1441 cagaaaaaat ggcccacat tctcctgaa aatatcttcc ctctggagac
 caatgagacc
 1501 aatcatgtta gcctcaagat cgatgatgac aaaagacgag atacaatcca
 gagactacga
 1561 cagtgcgaat acgacaaaaa gcgagtgatt ctcaaagatc tcaagcacia
 tgatggtaat
 1621 ttactgaaa aacagaagat agaattgaac aagttgcttc agattgacta
 ttacaacctg
 1681 accaagttct acggcacagt gaaacttgat accatgatct tcgggggtgat
 agaatactgt
 1741 gagagaggat cctccggga agttttaaat gacacaattt cctaccctga
 tggcacattc
 1801 atggattggg agtttaagat ctctgtcttg tatgacattg ctaagggat
 gtcatatctg
 1861 cactccagta agacagaagt ccatggctgt ctgaaatcta ccaactgcgt
 agtggacagt
 1921 agaatggtgg tgaagatcac tgattttggc tgcaattcca ttttacctcc
 aaaaaaggac
 1981 ctgtggacag ctccagagca cctccgcaa gccaacatct ctcaaaaagg
 agatgtgtac
 2041 agctatggga tcatcgaca ggagatcatt ctgcggaaag aaaccttcta
 cactttgagc

10

20

30

40

2101 tgtcgggacc ggaatgagaa gatttttcaga gtggaaaatt ccaatggaat
 gaaacccttc
 2161 cgcccagatt tattcttggg aacagcagag gaaaaagagc tagaagtgtg
 cctacttgta
 2221 aaaaactggt gggaggaaga tccagaaaag agaccagatt tcaaaaaaat
 tgagactaca
 2281 cttgccaaaga tatttggact ttttcatgac caaaaaaatg aaagctatat
 ggataccttg
 2341 atccgacgtc tacagctata ttctcgaaac ctggaacatc tggtagagga
 aaggacacag
 2401 ctgtacaagg cagagagggg cagggctgac agacttaact ttatgttgct
 tccaaggcta
 2461 gtggttaaagt ctctgaagga gaaaggcttt gtggagccgg aactatatga
 ggaagttaca
 2521 atctacttca gtgacattgt aggtttcact actatctgca aatacagcac
 ccccatggaa
 2581 gtggtggaca tgettaatga catctataag agttttgacc acattgttga
 tcatcatgat
 2641 gtctacaagg tggaaacat cgggtgatgcg tacatggtgg ctagtggttt
 gcctaagaga
 2701 aatggcaatc ggcattgcaat agacattgcc aagatggcct tggaaatcct
 cagcttcatg
 2761 gggacctttg agctggagca tcttctgggc ctcccaatat ggattcgcat
 tggagtccac
 2821 tctgggtccct gtgctgctgg agttgtggga atcaagatgc ctggttattg
 tctatttggg
 2881 gatacgggtc acacagcctc taggatggaa tccactggcc tccctttgag
 aattcacgtg
 2941 agtggctcca ccatagccat cctgaagaga actgagtgcc agttccttta
 tgaagtgaga
 3001 ggagaaacat acttaaaggg aagaggaaat gagactacct actggctgac
 tgggatgaag
 3061 gaccagaaat tcaacctgcc aacctctcct actgtggaga atcaacagcg
 tttgcaagca
 3121 gaattttcag acatgattgc caactcttta cagaaaagac aggcagcagg
 gataagaagc
 3181 caaaaaccca gacgggtagc cagctataaa aaaggcactc tggataactt
 gcagctgaat
 3241 accacagaca aggagagcac ctatttttaa acctaaatga ggtataagga
 ctcacacaaa
 3301 ttaaaataca gctgcactga ggcagcgacc tcaagtgtcc tgaaagctta
 cattttcctg
 3361 agacctcaat gaagcagaaa tgtacttagg cttggctgcc ctgtctggaa
 catggacttt
 3421 cttgcatgaa tcagatgtgt gttctcagtg aaataactac cttccactct
 ggaaccttat
 3481 tccagcagtt gttccagggg gcttctacct ggaaaagaaa agaaatgaat
 agactatcta
 3541 gaacttgaga agattttatt cttatttcat ttatTTTTTg tttgtttatt
 tttatcgttt
 3601 ttgtttactg gctttccttc tgtattcata agatttttta aattgtcata
 attatatatt
 3661 aaatacccat cttcattaaa gtatatTTaa ctcataattt ttgcagaaaa
 tatgctatat
 3721 attaggcaag aataaaagct aaagg

10

20

30

40

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
transmembrane 4 superfamily member 4	TM4SF4	NM_004617	22

1 cttcagggtca gggagaatgt ataaatgtcc attgccatcg aggttctgct
 atttttgaga
 61 agctgaagca actccaagga cacagttcac agaaatttgg ttctcagccc
 caaaatactg
 121 attgaattgg agacaattac aaggactctc tggccaaaaa cccttgaaga
 ggccccgtga
 181 aggaggcagt gaggagcttt tgattgctga cctgtgtcgt accaccccag
 aatgtgcact
 241 gggggctgtg ccagatgcct gggggggacc ctcatcctcc ttgctttttt
 tggcttcctg
 301 gctaacatcc tgttattttt tcctggagga aaagtgatag atgacaacga
 ccacctttcc
 361 caagagatct ggtttttcgg aggaatatta ggaagcgggtg tcttgatgat
 cttccctgcg
 421 ctgggtgttct tgggcctgaa gaacaatgac tgctgtgggt gctgcggcaa
 cgagggtgtg
 481 gggaagcgat ttgcgatgtt cacctccacg atatttgctg tggttggatt
 cttgggagct
 541 ggatactcgt ttatcatctc agccatttca atcaacaagg gtcctaaatg
 cctcatggcc
 601 aatagtagat ggggctaccc cttccacgac ggggattatc tcaatgatga
 ggccttatgg
 661 aacaagtgcc gagagcctct caatgtgggt ccctggaatc tgaccctctt
 ctccatcctg
 721 ctgggtcgtag gaggaatcca gatggttctc tgcgccatcc aggtgggtcaa
 tggcctcctg
 781 gggaccctct gtggggactg ccagtgttgt ggctgctgtg ggggagatgg
 acccgtttaa
 841 acctccgaga tgagctgctc agactctaca gcatgacgac tacaatttct
 tttcataaaa
 901 cttcttctct tcttgggaatt attaatcctc atctgcttcc tagctgataa
 agcttagaaa
 961 aggcagttat tcttcttttc caaccagctt tgctcgagtt agaattttgt
 tattttcaaa
 1021 taaaaaatag tttggccact taacaaattt gatttataaa tctttcaaat
 tagttccttt
 1081 ttagaattta ccaacagggt caaagcatat ttttcatgat tttttatta
 caaatgtaaa
 1141 atgtataaag tcacatgtac tgccatacta cttcttttga tataaagatg
 tttatatctt
 1201 tggaagtttt acataaatca aaggaagaaa gcacatttaa aatgagaaac
 taagaccaat
 1261 ttctgttttt aagaggaaaa agaattgatt atgtatccta agtattgtta
 tttgttgtct
 1321 ttttttgctg ccttgcttga gttgcttgct actgatcttt tgaggctgtc
 atcatggcta
 1381 gggttctttt atgtatgtta aattaaaacc tgaattcaga ggtaacgt

10

20

30

40

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
transforming growth factor, alpha	TGFA	NM_003236	23

1 ctggagagcc tgcctccccg ccgcccgtaa aatgggtcccc tcggctggac
 agctcgccct
 61 gttegtctctg ggtatttgtt tggctgctgt ccaggccttg gagaacagca
 cgteccccgt
 121 gagtgcagac ccgcccggtg ctgcagcagt ggtgtcccat tttaatgact
 gccagattc
 181 ccacactcag ttctgtctcc atggaacctg cagggtttttg gtgcaggagg
 acaagccagc
 241 atgtgtctgc cattctgggt acgttggtgc acgtgtgag catgcggacc
 tctggccgt
 301 ggtggctgcc agccagaaga agcaggccat caccgccttg gtgggtggtc
 ccatcggtgc
 361 cctggctgtc cttatcatca catgtgtgtc gatacactgc tgccagggtc
 gaaaacactg
 421 tgagtgggtgc cgggcccctca tctgccggca cgagaagccc agcgccctcc
 tgaagggaag
 481 aaccgcttgc tgccactcag aaacagtggc ctgaagagcc cagaggagga
 gtttggccag
 541 gtggactgtg gcagatcaat aaagaaaggc ttcttcagga cagcactgcc
 agagatgcct
 601 ggggtgtgcca cagaccttcc tacttggcct gtaatcacct gtgcagcctt
 ttgtggcct
 661 tcaaaactct gtcaagaact ccgtctgctt ggggttatcc agtgtgacct
 agagaagaaa
 721 tcagcggacc acgatttcaa gacttggtta aaaagaactg caaagagacg
 gactcctgtt
 781 cacctaggtg aggtgtgtgc agcagttggc gtctgagtc acatgtgtgc
 agttgtcttc
 841 tgccagccat ggattccagg ctatatattt ctttttaatt ggccacctcc
 ccacaacaga
 901 attctgcccc acacaggaga ttctctatagt tattgttttc tgcatttgc
 ctactgggga
 961 agaaagtga ggaggggaaa ctgtttaata tcacatgaag accctagctt
 taagagaagc
 1021 tgtatcctct aaccacgaga ctctcaacca gcccaacatc ttccatggac
 acatgacatt
 1081 gaagaccatc ccaagctatc gccacccttg gagatgatgt cttatttatt
 agatggataa
 1141 tggttttatt tttaatctct taagtcaatg taaaaagtat aaaaccctt
 cagacttcta
 1201 cattaatgat gtatgtgttg ctgactgaaa agctatactg attagaaatg
 tctggcctct
 1261 tcaagacagc taaggcttgg gaaaagtctt ccagggtgct gagatggaac
 cagaggctgg
 1321 gttactggta ggaataaagg taggggttca gaaatggtgc cattgaagcc
 acaaagccgg
 1381 taaatgcctc aatacgttct gggagaaaac ttagcaaacc catcagcagg
 gatctgtccc

10

20

30

40

1441 ctctgttggg gagagaggaa gagtgtgtgt gtctacacag gataaaccca
 atacatatatg
 1501 tactgtctcag tgattaaatg ggttcacttc ctctgtgagcc ctcggttaagt
 atgttttagaa
 1561 atagaacatt agccacgagc cataggcatt tcaggccaaa tccatgaaag
 ggggaccagt
 1621 catttatttt ccattttgtt gcttggttgg tttgttgctt tatttttaaa
 aggagaagtt
 1681 taactttgct atttattttc gagcactagg aaaactattc cagtaatttt
 tttttcctca
 1741 tttccattca ggatgccggc tttattaaca aaaactctaa caagtcacct
 ccactatgtg
 1801 ggtcttctct tcccccaag agaaggagca attgttcccc tgacatctgg
 gtccatctga
 1861 cccatggggc ctgcctgtga gaaacagtgg gtcccttcaa atacatagtg
 gatagctcat
 1921 cccataggaat tttcattaaa atttggaaac agagtaatga agaaataata
 tataaactcc
 1981 ttatgtgagg aaatgctact aatatctgaa aagtgaaga tttctatgta
 ttaactctta
 2041 agtgcaccta gcttattaca tcgtgaaagg tacatttaaa atatgttaaa
 ttggcttgaa
 2101 attttcagag aattttgtct tcccccaatt cttcttctt ggtctggaag
 aacaatttct
 2161 atgaattttc tctttatttt tttttataa ttcagacaat tctatgacct
 gtgtcttcat
 2221 ttttggcact cttatttaac aatgccacac ctgaagcact tggatctggt
 cagagctgac
 2281 cccctagcaa cgtagttgac acagctccag gtttttaaat tactaaaata
 agttcaagtt
 2341 tacatccctt gggccagata tgtgggttga ggcttgactg tagcatcctg
 cttagagacc
 2401 aatcaatgga cactggtttt tagacctcta tcaatcagta gttagcatcc
 aagagacttt
 2461 gcagaggcgt aggaatgagg ctggacagat ggcggaacga gaggttccct
 gcgaagactt
 2521 gagatttagt gtctgtgaat gttctagtct ctagggtccag caagtcacac
 ctgccagtgc
 2581 cctcatcctt atgcctgtaa cacacatgca gtgagaggcc tcacatatac
 gcctccctag
 2641 aagtgccttc caagtcagtc ctttggaaac cagcaggtct gaaaaagagg
 ctgcatcaat
 2701 gcaagcctgg ttggaccatt gtccatgcct caggatagaa cagcctggct
 tatttgggga
 2761 tttttcttct agaaatcaaa tgactgataa gcattggctc cctctgccat
 ttaatggcaa
 2821 tggtagtctt tggttagctg caaaaatact ccatttcaag ttaaaaatgc
 atcttcta
 2881 ccactctctg aagctccctg tgtttccttg ccctttagaa aatgaattgt
 tcactacaat
 2941 tagagaatca tttaacatcc tgacctggta agctgccaca cacctggcag
 tggggagcat
 3001 cgctgtttcc aatggctcag gagacaatga aaagcccca tttaaaaaa
 taacaaacat

10

20

30

40

3061 tttttaaaag gcctccaata ctottatgga gcctggattt ttcccactgc
 tctacaggct
 3121 gtgacttttt ttaagcatcc tgacaggaaa tgtttttctt tacatggaaa
 gatagacagc
 3181 agccaacctt gatctggaag acagggcccc ggctggacac acgtggaacc
 aagccaggga
 3241 tgggctggcc atttgtgtcc cgcaggagag atgggcagaa tggccctaga
 gttcttttcc
 3301 ctgagaaagg agaaaaagat gggattgcca ctccccacc cacactggta
 agggaggaga
 3361 atttgtgctt ctggagcttc tcaagggatt gtgttttgca ggtacagaaa
 actgcctgtt
 3421 atcttcaagc caggttttcg agggcacatg ggtcaccagt tgctttttca
 gtcaatttgg
 3481 ccgggatgga ctaatgaggc tctaactctg ctccaggagac ccttgccttc
 tagttgggtc
 3541 tgggctttga totcttccaa cctgccagct cacagaagga ggaatgactc
 aaatgcccc
 3601 aaccaagaac acattgcaga agtaagacaa acatgtatat ttttaaatgt
 tctaacataa
 3661 gacctgttct ctctagccat tgatttacca ggctttctga aagatctagt
 ggttcacaca
 3721 gagagagaga gagtactgaa aaagcaactc ctctcttag tottaataat
 ttactaaaat
 3781 ggtcaacttt tcattatctt tattataata aacctgatgc ttttttttag
 aactccttac
 3841 tctgatgtct gtatatgttg cactgaaaag gttaatattt aatgttttaa
 tttattttgt
 3901 gtggtaagtt aattttgatt tctgtaatgt gttaatgtga ttagcagtta
 ttttccttaa
 3961 tatctgaatt atacttaaag agtagtgagc aatataagac gcaatttgtt
 ttttcagtaa
 4021 tgtgcattgt tattgagttg tactgtacct tatttggaag gatgaaggaa
 tgaacctttt
 4081 tttcctaaaa

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
fibroblast growth factor binding protein 1	FGFBP1	NM_005130	24

30

1 gaatagtcta ccccccttgc actctadctg acacagctgc agcctgcaat
 tcaactgcac
 61 tgccctgggat tgcactggat ccgtgtgtctc agaacaaggt gaacgcccag
 ctgcagccat
 121 gaagatctgt agcctcaacc tgctctcctt cctcctactg gctgctcagg
 tgctcctggc
 181 ggaggggaaa aaaaaagtga agaattggact tcacagcaaa gtggtctcag
 aacaaaagga
 241 cactctgggc aacaccaga ttaagcagaa aagcaggccc gggaacaaag
 gcaagtttgt
 301 caccaaagac caagccaact gcagatgggc tgctactgag caggaggagg
 gcattctctt

40

361 caagggttgag tgcactcaat tggaccatga attttctgt gtctttgctg
 gcaatccaac
 421 ctcatgccta aagctcaagg atgagagagt ctattggaaa caagttgccc
 ggaatctgcg
 481 ctcacagaaa gacatctgta gatattccaa gacagctgtg aaaaccagag
 tgtgcagaaa
 541 ggattttcca gaatccagtc ttaagctagt cagctccact ctatttggga
 acacaaagcc
 601 caggaaggag aaaacagaga tgtccccag ggagcacatc aaaggcaaag
 agaccacccc
 661 ctctagccta gcagtgaccc agaccatggc caccaaagct cccgagtgtg
 tggaggaccc
 721 agatatggca aaccagagga agactgccct ggagttctgt ggagagactt
 ggagctctct
 781 ctgcacattc ttcctcagca tagtgcagga cacgtcatgc taatgaggtc
 aaaagagaac
 841 gggttccctt aagagatgtc atgtcgtaag tccctctgta tactttaaag
 ctctctacag
 901 tcccccaaaa atatgaactt ttgtgcttag tgagtgaac gaaatattta
 aacaagtttt
 961 gtattttttg cttttgtgtt ttggaatttg ccttattttt cttggatgcg
 atgttcagag
 1021 gctgttttct gcagcatgta tttccatggc ccacacagct atgtgtttga
 gcagcgaaga
 1081 gtctttgagc tgaatgagcc agagtataa tttcagtgc acgaactttc
 tgctgaatta
 1141 atggtaataa aactctgggt gtttttcaga aatacattca

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
PTK6 protein tyrosine kinase 6	PTK6	NM_005975	25

1 gctggggccac agcctggtcc tgccgctgcg cccgcccgc atggtgtccc
 gggaccaggc
 61 tcacctgggc cccaagtatg tgggcctctg ggacttcaag tcccggacgg
 acgaggagct
 121 gagcttccgc gcgggggacg tcttcacgt ggccaggaag gaggagcagt
 ggtggtgggc
 181 cacgtctgtg gacgaggcgg gtggggccgt ggcccagggc tatgtgcccc
 acaactacct
 241 ggccgagagg gagacggtgg agtcggaacc gtggttcttt ggctgcatct
 cccgctcgga
 301 agctgtgctg cggctgcagg ccgagggcaa cgccacgggc gccttctga
 tcagggtcag
 361 cgagaagccg agtgccgact acgtcctgtc ggtgcgggac acgcaggctg
 tgcggcacta
 421 caagatctgg cggcgtgccg ggggcccgt gcacctgaac gaggcgggtg
 ccttctcag
 481 cctgcccag cttgtgaact accacagggc ccagagcctg tcccacggcc
 tgcggctggc
 541 cgcgccctgc cggaagcacg agcctgagcc cctgcccctat tgggatgact
 gggagaggcc

30

40

601 gagggaggag ttcacgctct gcaggaagct ggggtccggc tactttgggg
 aggtcttcga
 661 ggggctctgg aaagaccggg tccaggtggc cattaaggtg atttctcgag
 acaacctcct
 721 gcaccagcag atgctgcagt cggagatcca ggccatgaag aagctgcggc
 acaaacacat
 781 cctggcgctg tacgccgtgg tgtccgtggg ggaccccggtg tacatcatca
 cggagctcat
 841 ggccaagggc agcctgctgg agctgctccg cgactctgat gagaaagtcc
 tgcccgtttc
 901 ggagctgctg gacatcgctt ggcaggtggc tgaggggcatg tgttacctgg
 agtcgcagaa
 961 ttacatccac cgggacctgg ccgccaggaa catcctcgtc ggggaaaaca
 cctctgcaa
 1021 agttggggac ttcgggttag ccaggcttat caaggaggac gtctacctct
 cccatgacca
 1081 caatatcccc tacaagtggg cggccctga agcgtctcc cgaggccatt
 actccaccaa
 1141 atccgacgtc tggctctttg ggattctcct gcctgagatg ttcagcaggg
 gtcaggtgcc
 1201 ctaccagggc atgtccaacc atgaggcctt cctgaggggtg gacgccggct
 accgcatgcc
 1261 ctgccctctg gagtgcctgc ccagcgtgca caagctgatg ctgacatgct
 ggtgcagggg
 1321 ccccgagcag agaccctgct tcaaggccct gcgggagagg ctctccagct
 tcaccagcta
 1381 cgagaacccg acctgagctg ctgtggagcg ggcattggccg ggccctgctg
 aggagggggc
 1441 tgggcagagg gcctggacct gggatcaagg ccacgcgct tccttgggg
 ttactgaggt
 1501 gatgggtgca ggaaagggtc acaaatgtgg agtgtctgctg tccaatacac
 gcgtgtgctc
 1561 ctctccttac tccatcgctg gtgccttggg tctcagctgc tgacacgcag
 cctgctctgg
 1621 agcctgcaga tgagatccgg gagactgaca cgaagccagc agaggtcaga
 ggggactctg
 1681 accacagccc gctctctggc tgtctgtctg cagtgcccg ctgaggggtg
 gaggcaaaca
 1741 cgcttgggtc ctgctcttcc cagttcagct tgggtggaga aagtcattcg
 cgtggctcgg
 1801 gacgctcatg taaatttggg tttgggtgctc aagggttctt tctcccagg
 ggcaggtgtt
 1861 tctttctctg ttgtcttctg tcttgagagc ttggccttat gaccagttag
 aactctctcc
 1921 ctggctctctg ccagcccaag catcactgcc cgaggcgcca gctcagtttc
 accgtccacg
 1981 tccacaaggg gcttttccca ccttcacctt tgtcgctggg tcagtgcctg
 aaagcgcccc
 2041 tcaactctgc gctgacaagg gcccttctct actgtctgtg ggggtgggtcc
 gggctggggg
 2101 ggctgcctcc tttgcacctg attttgaagg tgtctcttcc atccatgggt
 aagtcataaa
 2161 aagcttattg gttttgggtt tgactcacct gaaagttttt ttgggtttaa
 agaagaatag

10

20

30

40

2221 gcggggcacg gtgggtcatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag
 gcagggtggat
 2281 cagcaggtca ggagatcgac accatcctgg ctaacacggg gaaaccccg
 ctctactaaa
 2341 aaatacaaaa aattagctgg gtgtgggtgg ggggggtggg gcctgtagtc
 ccagctacgt
 2401 gggaggctga ggcagcagac tgggtgtgaac ccggggagggt gagcttgtag
 tgagccgaga
 2461 tcgcgccact gcactccagc ctggggcgaca gagcgagact ccatctcaaa

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
epithelial V-like antigen 1	EVA1	NM_005797	26

10

1 acaggcacag gtgaggaact caactcaaac tcctctctct gggaaaacgc
 ggtgcttgc
 61 cctcccgag tggccttggc aggggtgttg agccctcggt ctgccccgtc
 cggctctctg
 121 ggccaaggct gggtttcct catgtatggc aagagctcta ctggtgcggt
 gcttctctc
 181 cttggcatac agctcacagc tctttggcct atagcagctg tggaaattta
 tacctcccg
 241 gtgctggagg ctgttaatgg gacagatgct cggttaaaat gcactttctc
 cagctttgac
 301 cctgtgggtg atgctctaac agtgacctgg aattttcgct ctctagacgg
 gggacctgag
 361 cagtttgtat tctactacca catagatccc ttccaacca tgagtgggag
 gtttaaggac
 421 cgggtgtctt gggatgggaa tcctgagcgg tacgatgcct ccactctct
 ctggaaactg
 481 cagttcgacg acaatgggac atacacctgc cagggtgaaga acccacctga
 tgttgatggg
 541 gtgatagggg agatccggct cagcgtcgtg cacactgtac gcttctctga
 gatccactc
 601 ctggtctctg ccattggctc tgctgtgca ctgatgatca taatagtaat
 tgtagtggc
 661 ctcttccagc attaccggaa aaagcgatgg gccgaaagag ctcataaagt
 ggtggagata
 721 aaatcaaaaag aagaggaaaag gctcaaccaa gagaaaaagg tctctgttta
 tttagaagac
 781 acagactaac aatttttagat ggaagctgag atgatttcca agaacaagaa
 ccctagtatt
 841 tcttgaagtt aatggaaact tttctttggc ttttccagtt gtgacctgtt
 ttccaaccag
 901 ttctgcagca tattagattc tagacaagca acacccctct ggagccagca
 cagtgtcct
 961 ccatatcacc agtcatacac agcctcatta ttaaggctct atttaatttc
 agagtgtaaa
 1021 ttttttcaag tgctcattag gttttataaa caagaagcta catttttgcc
 cttaagacac
 1081 tacttacagt gttatgactt gtatacacat atattgggtat caaaagggt
 aaaagccaat

20

30

40

1141 ttgtctgtta catttccttt cacgtatttc ttttagcagc acttctgcta
 ctaaagttaa
 1201 tgtgtttact ctctttcctt cccacattct caattaaaag gtgagctaag
 cctcctcggg
 1261 gtttctgatt aacagtaaatt cctaaattca aactgttaaa tgacattttt
 atttttatgt
 1321 ctctccttaa ctatgagaca catcttggtt tactgaattt ctttcaatat
 tccaggtgat
 1381 agatttttgt tgttttggtta attaatccaa gatttacaat agcacaacgc
 taaatcacac
 1441 agtaactaca aaagggttaca tagatatgaa aagattggca gaggccattg
 caggatgaat
 1501 cacttgctac ttttcttctg tgctgggaaa aataatcaac aatgtgggtc
 tttcatgagc
 1561 agtgacggat agtttagctt actatgtttc cccccaatt caatgatcta
 taacaacaga
 1621 gcaaagtcta tgctcatttg cagactggaa tcattaagta atttaataaa
 aaaattgtga
 1681 aacagcatat tacaagtttg aaaattcagg gctggtgaaa aaaatcaact
 cttaatgatg
 1741 ataattttgt acagttttat ataaaactct gagaactaga agaaattatt
 aacttttttt
 1801 cttttttaat tctaattcac ttgtttattt tgggggagga agactttggg
 atggagcaaa
 1861 gaaataccaa aactacttta aatggaataa aaccaacttt attctttttt
 tccccatac
 1921 tggtagataa agcaaacttt ataagtgggc tattgaaaga aaagttacaa
 gcttaagata
 1981 cagaagcatt tgttcaaagg atagaaagca tctaaaagtt taggctcaag
 atcaatcttt
 2041 acagattgat attttcagtt tttaatcgac tggactgcag atgttttttc
 ttttaacaaa
 2101 ctggaatttt caaacagatt atctgtattt aaatgtatag acctgatat
 ttttccaata
 2161 ctatttttta aaaaattgta tgatttacat atgaacctca gttctgaaat
 tcattacata
 2221 tctgtctcat tctgcctttt atactgtcta aaaaagcaaa gttttaaaagt
 gcaattttta
 2281 aactgtaaat tacatctgaa ggctatatat cctttaatca cattttatat
 ttttcttca
 2341 caattctaac ctttgaaaat attataactg gatatttctt caaacagatg
 tcttgatga
 2401 tgggtccataa gaataatgaa gaagtagtta aaaatgtatg gacagttttt
 ccggcaaaat
 2461 ttgtagctta tgtcttggct aaatagtcaa ggggtaatat gggcctgttg
 tttagtgtct
 2521 ccttcctaaa gagcactttt gtattgtaat ttatttttta ttatgcttta
 aacactatgt
 2581 aaataaacct ttagtaataa agaattatca gttataaaaa

10

20

30

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
EPH receptor A2	EPHA2	NM_004431	27

1 attaaggact cggggcagga ggggcagaag ttgcgcgcag gccggcgggc
 gggagcggac
 61 accgaggccg gcgtgcaggc gtgcgggtgt gcgggagccg ggctcggggg
 gatcggaccg
 121 agagcgagaa gcgcggcatg gagctccagg cagcccgccg ctgcttcgcc
 ctgctgtggg
 181 gctgtgcgct ggccgcggcc gcggcggcgc agggcaagga agtgggtactg
 ctggactttg
 241 ctgcagctgg aggggagctc ggctggctca cacacccgta tggcaaaggg
 tgggacctga
 301 tgcagaacat catgaatgac atgccgatct acatgtactc cgtgtgcaac
 gtgatgtctg
 361 gcgaccagga caactggctc cgcaccaact ggggtgtaccg aggagaggct
 gacgtatct
 421 tcattgagct caagtttact gtacgtgact gcaacagctt ccctgggtggc
 gccagctcct
 481 gcaaggagac tttcaacctc tactatgccg agtcggacct ggactacggc
 accaacttcc
 541 agaagcgctt gttcaccaag attgacacca ttgcgcccga tgagatcacc
 gtcagcagcg
 601 acttcgaggc acgccacgtg aagctgaacg tggaggagcg ctccgtgggg
 ccgctcacc
 661 gcaaaggctt ctacctggcc ttccaggata tcgggtgectg tgtggcgctg
 ctctccgtcc
 721 gtgtctacta caagaagtgc cccgagctgc tgcagggcct ggcccacttc
 cctgagacca
 781 tcgccggctc tgatgcacct tccctggcca ctgtggccgg cacctgtgtg
 gacctgccg
 841 tggtgccacc ggggggtgaa gagccccgta tgcactgtgc agtggatggc
 gagtggctgg
 901 tgccattgg gcagtgcctg tgccaggcag gctacgagaa ggtggaggat
 gcctgccagg
 961 cctgctcgcc tggatttttt aagtttgagg catctgagag ccctgcttg
 gagtgcctg
 1021 agcacacgct gccatccctt gagggtgcca cctcctgcga gtgtgaggaa
 ggcttcttcc
 1081 gggcacctca ggaccacgcg tcgatgcctt gcacacgacc cccctccgcc
 ccacactacc
 1141 tcacagccgt gggcatgggt gccaaagggtg agctgcgctg gacgccccct
 caggacagcg
 1201 ggggcccgca ggacattgtc tacagcgtca cctgcgaaca gtgtggccc
 gagtctgggg
 1261 aatgcgggcc gtgtgaggcc agtgtgcgct actcggagcc tctcaccgga
 ctgaccgca
 1321 ccagtgtgac agtgagcgac ctggagcccc acatgaacta caccttcacc
 gtggaggccc
 1381 gcaatggcgt ctcaggcctg gtaaccagcc gcagcttccg tactgccagt
 gtcagcatca

10

20

30

40

1441 accagacaga gccccccaag gtgaggctgg agggccgcag caccacctcg
 cttagcgtct
 1501 cctggagcat cccccgcgcg cagcagagcc gagtgtggaa gtacgaggtc
 acttaccgca
 1561 agaagggaga ctccaacagc tacaatgtgc gccgcaccga gggtttctcc
 gtgaccctgg
 1621 acgacctggc cccagacacc acctacctgg tccaggtgca ggcactgaog
 caggaggggc
 1681 agggggccgg cagcaagggtg cacgaattcc agacgctgtc cccggaggga
 tctggcaact
 1741 tggcggtgat tggcgcggtg gctgtcgggtg tggteotgct tctgggtgctg
 gcaggagttg
 1801 gcttctttat ccaccgcagg aggaagaacc agcgtgcccg ccagtccccg
 gaggacgttt
 1861 acttctccaa gtcagaacaa ctgaagcccc tgaagacata cgtggacccc
 cacacatatg
 1921 aggaccccaa ccaggctgtg ttgaagttca ctaccgagat ccctccatcc
 tgtgtcactc
 1981 ggcagaaggt gatcggagca ggagagtttg gggagggtgta caagggcag
 ctgaagacat
 2041 cctcggggaa gaaggaggtg ccggtggcca tcaagacgct gaaagccggc
 tacacagaga
 2101 agcagcgagt ggacttctct ggcgaggccg geatcatggg ccagttcagc
 caccacaaca
 2161 tcatccgcct agaggggcgtc atctccaaat acaagcccat gatgatcatc
 actgagtaca
 2221 tggagaatgg ggccctggac aagttccttc gggagaagga tggcgagttc
 agcgtgctgc
 2281 agctgggtgg catgctgcgg ggcacgcag ctggcatgaa gtacctggcc
 aacatgaact
 2341 atgtgcaccg tgacctggct gcccgcaaca tctcgtcaa cagcaacctg
 gtctgcaagg
 2401 tgtctgaact tggcctgtcc cgcgtgctgg aggaagaccc cgaggccacc
 tacaccacca
 2461 gtggcggcaa gatccccatc cgctggaccg ccccgagggc catttctac
 cggaagttca
 2521 cctctgccag cgacgtgtgg agctttggca ttgtcatgtg ggagggtgatg
 acctatggcg
 2581 agcggcccta ctgggagttg tccaaccacg aggtgatgaa agccatcaat
 gatggcttcc
 2641 ggctccccac acctatggac tgccctcccg ccactacca gctcatgatg
 cagtgtggc
 2701 agcaggagcg tgcccgccgc cccaagttcg ctgacatcgt cagcatcctg
 gacaagctca
 2761 ttctgtcccc tgactccctc aagacctggg ctgactttga ccccgcggtg
 tctatccggc
 2821 tccccagcac gagcggctcg gagggggtgc ccttccgcac ggtgtccgag
 tggtggagt
 2881 ccatcaagat gcagcagtat acggagcact tcatggcggc cggctacact
 gccatcgaga
 2941 aggtggtgca gatgaccaac gacgacatca agaggattgg ggtgcggctg
 cccggccacc
 3001 agaagcgcac cgctacagc ctgctgggac tcaaggacca ggtgaacact
 gtggggatcc

10

20

30

40

3061 ccatctgagc ctcgacaggg cctggagccc catcgccaa gaatacttga
 agaaacagag
 3121 tggcctccct gctgtgcat gctgggccac tggggacttt atttatttct
 agttctttcc
 3181 tccccctgca acttccgctg aggggtctcg gatgacaccc tggcctgaac
 tgaggagatg
 3241 accagggatg ctgggctggg ccctctttcc ctgcgagacg cacacagctg
 agcacttagc
 3301 aggcaccgcc acgtcccagc atccctggag caggagcccc gccacagcct
 tcggacagac
 3361 atataggata ttcccaagcc gaccttccct cgccttctc ccacatgagg
 ccatctcagg
 3421 agatggaggg cttggcccag cgccaagtaa acagggtaac tcaagcccca
 tttctcaca
 3481 ctaagagggc agactgtgaa cttgactggg tgagaccxaa agcggctcct
 gtccctctag
 3541 tgccttcttt agaccctcg gcccacccat catccctgac tggccaaacc
 cttgctttcc
 3601 tgggcctttg caagatgctt ggttgtgttg aggtttttaa atatatattt
 tgtactttgt
 3661 ggagagaatg tgtgtgtgtg gcagggggcc ccgccagggc tggggacaga
 ggggtgtcaa
 3721 cattcgtgag ctggggactc agggaccggt gctgcaggag tgtcctgccc
 atgccccagt
 3781 cggccccatc tctcatcctt ttggataagt ttctattctg tcagtgttaa
 agattttgtt
 3841 ttgttgga tttttttoga atottaattt attatttttt ttatatattat
 tgtagaaaa
 3901 tgacttattt ctgctctgga ataaagtgc agatgattca aaccgaaaaa

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
Integrin, alpha 6	ITGA6	NM_000210	28

1 aacgggctca ttcagcggtc gcgagctgcc cgcgaggggg agcggccgga
 cggagagcgc
 61 gaccctgccc ggggggtgggg ccgggcgcag cggcgagagg aggcgaaggt
 ggctgcggta
 121 gcagcagcgc ggcagcctcg gaccagccc ggagcgcagg gcggccgctg
 caggctccccg
 181 ctccccctcc cgtgcgtccg cccatggccg ccgcccggca gctgtgcttg
 ctctacctgt
 241 cggcggggct cctgtcccgg ctccggcgag ccttcaactt ggacactcgg
 gaggacaacg
 301 tgatccggaa atatggagac dccgggagcc tcttcggctt ctgctggcc
 atgcactggc
 361 aactgcagcc cgaggacaag cggctgttgc tcgtgggggc ccgcccggca
 gaagcgcttc
 421 cactgcagag agccaacaga acgggagggc tgtacagctg cgacatcacc
 gcccgggggc
 481 catgcacgcg gatcgagttt gataacgatg ctgacccac gtcagaaagc
 aaggaagatc

30

40

541 agtggatggg ggtcaccgtc cagagccaag gtccaggggg caaggctcgtg
 acatgtgctc
 601 accgatatga aaaaaggcag catgttaata cgaagcagga atcccagagac
 atctttgggc
 661 ggtggtatgt cctgagtcag aatctcagga ttgaagacga tatggatggg
 ggagattgga
 721 gcttttgtga tgggcgattg agaggccatg agaaatttgg ctcttgccag
 caagggtgtg
 781 cagctacttt tactaaagac tttcattaca ttgtatttgg agccccgggt
 acttataact
 841 ggaaagggat tgttcgtgta gagcaaaaga ataacacttt ttttgacatg
 aacatctttg
 901 aagatggggc ttatgaagtt ggtggagaga ctgagcatga tgaaagtctc
 gttcctgttc
 961 ctgctaacag ttacttaggt ttttctttgg actcagggaa aggtattggt
 tctaaagatg
 1021 agatcacttt tgtatctggg gtcccagag ccaatcacag tggagccgtg
 gttttgctga
 1081 agagagacat gaagtctgca catctctctc ctgagcacat attcgatgga
 gaaggctctg
 1141 cctcttcatt tggctatgat gtggcggtgg tggacctcaa caaggatggg
 tggcaagata
 1201 tagttattgg agccccacag ttttttgata gagatggaga agttggaggt
 gcagtgtatg
 1261 tctacatgaa ccagcaaggc agatggaata atgtgaagcc aattcgtctt
 aatggaacca
 1321 aagattctat gtttggcatt gcagtaaaaa atattggaga tattaatcaa
 gatggctacc
 1381 cagatattgc agttggagct ccgtatgatg acttgggaaa ggtttttatc
 tatcatggat
 1441 ctgcaaattg aataaatacc aaaccaacac aggttctcaa gggatatca
 ccttattttg
 1501 gatattcaat tgcctggaaac atggaccttg atcgaaattc ctacctgat
 gttgctgttg
 1561 gttccctctc agattcagta actattttca gatcccgcc tgtgattaat
 attcagaaaa
 1621 ccacacagt aactcctaac agaattgacc tccgccagaa aacagcgtgt
 ggggcgccta
 1681 gtgggatatg cctccagggt aaatcctgtt ttgaatatac tgctaaccoc
 gctggttata
 1741 atccttcaat atcaattgtg ggcacacttg aagctgaaaa agaaagaaga
 aaatctgggc
 1801 tatcctcaag agttcagttt cgaaaccaag gttctgagcc caaatatact
 caagaactaa
 1861 ctctgaagag gcagaaacag aaagtgtgca tggaggaaac cctgtggcta
 caggataata
 1921 tcagagataa actgcgtccc attcccataa ctgcctcagt ggagatccaa
 gagccaagct
 1981 ctctgtaggc agtgaattca ctccagaag ttcttccaat tctgaattca
 gatgaacca
 2041 agacagctca tattgatgtt cacttcttaa aagagggatg tggagacgac
 aatgtatgta
 2101 acagcaacct taaactagaa tataaatttt gcacccgaga aggaaatcaa
 gacaaatttt

10

20

30

40

2161 cttattttacc aattcaaaaa ggtgtaccag aactagttct aaaagatcag
 aaggatattg
 2221 ctttagaaat aacagtgaca aacagccctt ccaacccaag gaatcccaca
 aaagatggcg
 2281 atgacgocca tgaggctaaa ctgattgcaa cgtttccaga cactttaacc
 tattctgcat
 2341 atagagaact gagggctttc cctgagaaac agttgagttg tgttgccaac
 cagaatggct
 2401 cgcaagctga ctgtgagctc ggaaatcctt ttaaaagaaa ttcaaatgtc
 actttttatt
 2461 tggttttaag tacaactgaa gtcacctttg acaccccaga tctggatatt
 aatctgaagt
 2521 tagaaacaac aagcaatcaa gataatttgg ctccaattac agctaaagca
 aaagtgggta
 2581 ttgaactgct tttatcggtc tcgggagttg ctaaaccttc ccagggtgat
 tttggaggta
 2641 cagttgttgg cgagcaagct atgaaatctg aagatgaagt ggggaagtta
 atagagtatg
 2701 aattcagggt aataaactta ggtaaacttc ttacaaacct cggcacagca
 acctgaaca
 2761 ttcagtggcc aaaagaaatt agcaatggga aatgggttgc ttatttgggtg
 aaagtagaat
 2821 ccaaaggatt ggaaaaggta acttgtgagc cacaaaagga gataaactcc
 ctgaacctaa
 2881 cggagtctca caactcaaga aagaaacggg aaattactga aaaacagata
 gatgataaca
 2941 gaaaattttc tttatttgcg gaaagaaaat accagactct taactgtagc
 gtgaacgtga
 3001 actgtgtgaa catcagatgc ccgctgcggg ggctggacag caaggcgtct
 cttattttgc
 3061 gctcgagggt atggaacagc acatttctag aggaatattc caaactgaac
 tacttgga
 3121 ttctcatgcg agccttcatt gatgtgactg ctgctgccga aaatatcagg
 ctgccaaatg
 3181 caggcactca ggttcgagtg actgtgtttc cctcaaagac tgtagctcag
 tattcgggag
 3241 taccttgggt gatcatccta gtggctattc tcgctgggat cttgatgctt
 gctttattag
 3301 tgtttatact atggaagtgt ggtttcttca agagaaataa gaaagatcat
 tatgatgcca
 3361 catatcacia ggctgagatc catgctcagc catctgataa agagaggctt
 acttctgatg
 3421 catagtattg atctacttct gtaattgtgt ggattcttta aacgctctag
 gtacgatgac
 3481 agtgtttccc gataccatgc tgtaaggatc cggaaagaag agcgagagat
 caaagatgaa
 3541 aagtatatgtg ataaccttga aaaaaaacag tggatcacia agtggaaacga
 aaatgaaagc
 3601 tactcatagc gggggcctaa aaaaaaaaag cttcacagta cccaaactgc
 tttttccaac
 3661 tcagaaattc aatttggatt taaaagcctg ctcaatccct gaggactgat
 ttcagagtga
 3721 ctacacacag tacgaaccta cagttttaac tgtggatatt gttacgtagc
 ctaaggctcc

10

20

30

40

3781 tgttttgcac agccaaattt aaaactgttg gaatggattt ttctttaact
 gccgtaattt
 3841 aactttctgg gttgccttta tttttggcgt ggctgactta catcatgtgt
 tggggaaggg
 3901 cctgccagtg tgcaactcagg tgacatcctc cagatagtgt agctgaggag
 gcacctacac
 3961 tcacctgcac taacagagtg gccgtcctaa cctcgggcct gctgcgcaga
 cgtccatcac
 4021 gttagctgtc ccacatcaca agactatgcc attggggtag ttgtgtttca
 acggaaagtg
 4081 ctgtcttaaa ctaaagtgtg aatagaaggt gatgttgcca tctaccgtc
 ttttctgtt
 4141 tctagctgt gtgaatacct gctcacgtca aatgcataca agtttcattc
 tccctttcac
 4201 taaaacacac aggtgcaaca gacttgaatg ctagttatac ttatttgtat
 atggtattta
 4261 ttttttcttt tctttacaaa ccattttgtt attgactaac aggccaaaga
 gtctccagtt
 4321 tacccttcag gttgggttaa tcaatcagaa ttagagcatg ggaggtcatc
 actttgacct
 4381 aaattattta ctgcaaaaag aaaatcttta taaatgtacc agagagagtt
 gttttaataa
 4441 cttatctata aactataacc tctccttcac gacagcctcc accccacaac
 ccaaaagggt
 4501 taagaaatag aattataact gtaaagatgt ttatttcagg cattggatat
 tttttacttt
 4561 agaagcctgc ataatgtttc tggatttcac actgtaacat tcaggaattc
 ttggagaaaa
 4621 tgggtttatt cactgaactc tagtgcggtt tactcactgc tgcaaatact
 gtatattcag
 4681 gacttgaaag aaatggtgaa tgccatgggt ggatccaaac tgatccagta
 taagactact
 4741 gaatctgcta ccaaaacagt taatcagtga gtcgatgttc tattttttgt
 tttgtttcct
 4801 cccctatctg tattcccaaa aattactttg gggctaattt aacaagaact
 ttaaattgtg
 4861 ttttaattgt aaaaatggca gggggtggaa ttattactct atacattcaa
 cagagactga
 4921 atagatatga aagctgattt tttttaatta ccatgcttca caatgttaag
 ttatatgggg
 4981 agcaacagca aacaggtgct aatttgtttt ggatatagta taagcagtgt
 ctgtgttttg
 5041 aaagaataga acacagtttg tagtgccact gttgttttgg gggggctttt
 ttcttttcgg
 5101 aaatcttaaa ccttaagata ctaaggacgt tgttttgggt gtactttgga
 attcttagtc
 5161 acaaaatata ttttgtttac aaaaatttct gtaaaacagg ttataacagt
 gtttaaagtc
 5221 tcagtttctt gcttggggaa cttgtgtccc taatgtgttt agattgctag
 attgctaagg
 5281 agctgatact ttgacagtgt ttttagacct gtgttactaa aaaaaagatg
 aatgtcctga
 5341 aaagggtgtt gggagggtgg ttcaacaaag aaacaaagat gttatggtgt
 ttagatttat

10

20

30

40

5401 gggtgttaaa aatgtcatct caagtcaagt cactgggtctg tttgcatttg
 atacattttt
 5461 gtactaacta gcattgtaaa attatttcat gattagaaat tacctgtgga
 tatttgtata
 5521 aaagtgtgaa ataaattttt tataaaagtg ttcattgttt cgtaacacag
 cattgtatat
 5581 gtgaagcaaa ctctaaaatt ataaatgaca acctgaatta tctatttcat
 caaaccaaag
 5641 ttcagtgttt ttatttttgg tgtctcatgt aatctcagat cagccaaaga
 tactagtgc
 5701 aaagcaatgg gattcggggg ttttttctgt tttcgtctta tgtagggtgat
 cctcaagtct
 5761 ttcattttcc ttctttatga ttaaaagaaa cctacaggta tttacaacc

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
tumor necrosis factor receptor superfamily, member 21	TNFRSF21	NM_014452	29

1 gccaccacgt gtgtccctgc gcccggtggc caccgactca gtccctcgcc
 gaccagtctg
 61 ggcagcggag gagggtggtt ggcagtggct ggaagcttcg ctatgggaag
 ttgttccttt
 121 gctctctcgc gcccagtcct cctccctggt tctctcagc cgctgtcgga
 ggagagcacc
 181 cggagacgcg ggctgcagtc gcggcggttt ctccccgcct gggcgccgc
 gccgtgggc
 241 aggtgctgag cgcctctaga gcctcccttg ccgcctccct cctctgccc
 gccgcagcag
 301 tgcacatggg gtgttgagg tagatgggct cccggcccg gaggcggcgg
 tggatgcggc
 361 getgggcaga agcagccgcc gattccagct gcccgcgcg ccccgggcgc
 cctgcagct
 421 ccccggttca gccatgggga cctctccgag cagcagcacc gccctgcct
 cctgcagccg
 481 catcgccccc cgagccacag ccacgatgat cgcgggctcc cttctcctgc
 ttggattcct
 541 tagcaccacc acagctcagc cagaacagaa ggccctcgaat ctcatggga
 cataccgcca
 601 tgttgaccgt gccaccggcc aggtgctaac ctgtgacaag tgtccagcag
 gaacctatgt
 661 ctctgagcat tgtaccaaca caagcctgcg cgtctgcagc agttgccctg
 tggggacctt
 721 taccaggcat gagaatggca tagagaaatg ccatgactgt agtcagccat
 gcccatggcc
 781 aatgattgag aaattacctt gtgctgcctt gactgaccga gaatgcactt
 gccacctgg
 841 catgttccag tctaacgcta cctgtgcccc ccatacgggtg tgcctgtgg
 gttgggggtg
 901 gcggaagaaa gggacagaga ctgaggatgt gcggtgtaag cagtgtgctc
 ggggtacctt
 961 ctcatagtg ccttctagt tgatgaaatg caaagcatat acagactgtc
 tgagtcagaa

20

30

40

1021 cctgggtggtg atcaagccgg ggaccaagga gacagacaac gtctgtggca
 cactcccgtc
 1081 cttctccagc tccacctcac cttcccctgg cacagccatc tttccacgcc
 ctgagcacat
 1141 ggaaacccat gaagtccctt cctccactta tgttcccaaa ggcatgaact
 caacagaatc
 1201 caactcttct gcctctgtta gaccaaaggt actgagtagc atccaggaag
 ggacagtccc
 1261 tgacaacaca agctcagcaa gggggaagga agacgtgaac aagaccctcc
 caaaccttca
 1321 ggtagtcaac caccagcaag gccccacca cagacacatc ctgaagctgc
 tgccgtccat
 1381 ggaggccact gggggcgaga agtccagcac gcccatcaag gggccaaga
 ggggacatcc
 1441 tagacagaac ctacacaagc attttgacat caatgagcat ttgccctgga
 tgattgtgct
 1501 tttcttctgt ctggtgcttg tgggtgattgt ggtgtgcagt atccggaaaa
 gctcgaggac
 1561 tctgaaaaag gggccccggc aggatcccag tgccattgtg gaaaaggcag
 ggctgaagaa
 1621 atccatgact ccaaccaga accgggagaa atggatctac tactgcaatg
 gccatggtat
 1681 cgatatcctg aagcttgtag cagcccaagt gggagccag tggaaagata
 tctatcagtt
 1741 tctttgcaat gccagtgaga gggagggttg tgctttctcc aatgggtaca
 cagccgacca
 1801 cgagcggggc tacgcagctc tgcagcactg gaccatccgg gggcccgagg
 ccagcctcgc
 1861 ccagctaatt agcgccctgc gccagcaccg gagaaacgat gttgtggaga
 agattcgtgg
 1921 gctgatggaa gacaccacc agctggaaac tgacaaacta gctctcccga
 tgagccccag
 1981 cccgcttagc ccgagcccca tcccagccc caacgcgaaa cttgagaatt
 ccgctctcct
 2041 gacgggtggag ccttccccac aggacaagaa caagggttc ttcgtggatg
 agtcggagcc
 2101 ccttctccgc tgtgactcta catccagcgg ctctccgcg ctgagcagga
 acggttcctt
 2161 tattacaaa gaaaagaagg acacagtgtt gcggcaggta cgcctggacc
 cctgtgactt
 2221 gcagcctatc tttgatgaca tgctccactt tctaaatcct gaggagctgc
 ggggtgattga
 2281 agagattccc caggctgagg acaaaactaga ccggtattc gaaattattg
 gagtcaagag
 2341 ccaggaagcc agccagacc tcttggaactc tgtttatagc catcttctctg
 acctgctgta
 2401 gaacataggg atactgcatt ctggaaatta ctcaatttag tggcaggggtg
 gttttttaat
 2461 tttcttctgt ttctgatttt tgttgtttgg ggtgtgtgtg tgtgtttgtg
 tgtgtgtgtg
 2521 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tttaacagag aatatggcca gtgcttgagt
 tctttctcct
 2581 tctctctctc tctttttttt ttaaataact cttctgggaa gttgggtttat
 aagcctttgc

10

20

30

40

2641 cagggtgaac tgttgtgaaa taccaccac taaagtttt taagttccat
 attttctcca
 2701 ttttgccctt ttatgtat ttcaagattat tctgtgcact ttaaatttac
 ttaacttacc
 2761 ataaatgcag tgtgactttt cccacacact ggattgtgag gctcttaact
 tcttaaaagt
 2821 ataattggcat ctttgtgaat ctataagcag tctttatgtc tottaacatt
 cacactact
 2881 ttttaaaaac aaatattatt actattttta ttattgtttg tctttataa
 attttcttaa
 2941 agattaagaa aatttaagac ccattgagt tactgtaatg caattcaact
 ttgagttatc
 3001 ttttaaatat gtcttgtata gttcatattc atggtgaaa cttgaccaca
 ctattgctga
 3061 ttgtatggtt ttcacctgga caccgtgtag aatgcttgat tacttgtact
 cttcttatgc
 3121 taatatgctc tgggctggag aaatgaaatc ctcaagccat caggatttgc
 tatttaagt
 3181 gcttgacaac tgggccacca aagaacttga acttcacctt ttaggatttg
 agctgtctg
 3241 gaacacattg ctgcactttg gaaagtcaaa atcaagtgcc agtggcgccc
 tttccataga
 3301 gaatttgccc agctttgctt taaaagatgt cttgtttttt atatacacat
 aatcaatagg
 3361 tccaatctgc tctcaaggcc ttggctctgg tgggattcct tcaccaatta
 ctttaattaa
 3421 aaatggctgc aactgtaaga acccttgtct gatataattg caactatgct
 cccatttaca
 3481 aatgtacctt ctaatgctca gttgccaggt tccaatgcaa aggtggcgtg
 gactccctt
 3541 gtgtgggtgg ggtttgtggg tagtggtgaa ggaccgatat cagaaaaatg
 cttcaagt
 3601 tactaattta ttaataaaca ttaggtgttt gttaaaaaaa

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
transmembrane 4 superfamily member 3	TM4SF3	NM_004616	30

30

1 agtgcgccag gagctatgac aagcaaagga acatacttgc ctggagatag
 cctttgcgat
 61 atttaaatgt ccgtggatac agaaatctct gcaggcaagt tgctccagag
 catattgcag
 121 gacaagctg taacgaatag ttaaattcac ggcactctga ttccaatcc
 ttttccgaaa
 181 tggcaggtgt gactgcctgt ataaaatatt ctatgtttac cttcaacttc
 ttgttctggc
 241 tatgtgggtat cttgatccta gcattagcaa tatgggtacg agtaagcaat
 gactctcaag
 301 caatttttgg ttctgaagat gtaggctcta gctcctacgt tgctgtggac
 atattgattg
 361 ctgtagggtgc catcatcatg attctgggct tctgggatg ctgcggtgct
 ataaaagaaa
 421 gtcgtgcgat gcttctgttg tttttcatag gcttgcttct gatcctgctc
 ctgcaggtgg

40

481 cgacaggat cctaggagct gttttcaaat ctaagtctga tcgcattgtg
 aatgaaactc
 541 tctatgaaaa cacaaagctt ttgagcgcca caggggaaag tgaaaaacaa
 ttccagggaag
 601 ccataattgt gtttcaagaa gagtttaa at gctgcgggtt ggtcaatgga
 gctgctgatt
 661 ggggaaataa ttttcaacac tatcctgaat tatgtgcttg tctagataag
 cagagaccat
 721 gccaaagcta taatggaaaa caagtttaca aagagacctg tattttcttc
 ataaaagact
 781 tcttggcaaa aaatttgatt atagttattg gaatatcatt tggactggca
 gttattgaga
 841 tactgggttt ggtgttttct atggctcctg attgccagat cgggaacaaa
 tgaatctgtg
 901 gatgcataca cctatcgtca gtcaaaccct tttaaaatgt tgctttggct
 ttgtaaattt
 961 aaatatgtaa gtgctatata agtcaggagc agctgtcttt ttaaaatgtc
 tcggctagct
 1021 agaccacaga tatcttctag acatattgaa cacatttaag atttgaggga
 tataaggga
 1081 aatgatatga atgtgtattt ttactcaaaa taaagtaac tgtttacgtt

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
interleukin 18 (interferon-gamma- inducing factor)	IL18	NM_001562	31

20

1 attctctccc cagcttgctg agccctttgc tcccctggcg actgcctgga
 cagtcagcaa
 61 ggaattgtct cccagtgc at tttgccctcc tggctgccaa ctctggctgc
 taaagcggct
 121 gccacctgct gcagtctaca cagcttcggg aagaggaaag gaacctcaga
 ccttccagat
 181 cgcttctctc cgcaacaaac tatttgctgc aggaataaag atggctgctg
 aaccagtaga
 241 agacaattgc atcaactttg tggcaatgaa atttattgac aatacgcttt
 actttatagc
 301 tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag cttgaatcta
 aattatcagt
 361 cataagaaat ttgaatgacc aagttctctt cattgaccaa ggaaatcggc
 ctctatttga
 421 agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccg accatattta
 ttataagtat
 481 gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc totgtgaagt
 gtgagaaaat
 541 ttcaactctc tctgtgaga acaaaattat ttcctttaag gaaatgaatc
 ctctgataa
 601 catcaaggat acaaaaagt acatcatatt ctttcagaga agtgtcccag
 gacatgataa
 661 taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt cttagcttggtg
 aaaaagagag

30

40

721 agaccttttt aaactcattt tgaaaaaaga ggatgaattg ggggatagat
 ctataatggt
 781 cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgagtg
 gctcagcct
 841 gtaatcccag ccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggtcag
 gtgttcaaga
 901 ccagcctgac caacatgggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaa
 ttagctgagt
 961 gtagtgacgc atgccctcaa tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag
 aatcacttgc
 1021 actccggagg tagaggttgt ggtgagccga gattgcacca ttgcgctcta
 gcctgggcaa
 1081 caacagcaaa actccatctc aaaaaataaa ataaataaat aaacaaataa
 aaaattcata
 1141 atgtg

10

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
bone morphogenetic protein 4	BMP4	NM_130850	32

20

1 gaggaggagg cgcgcgggga agaggaggag gaaggaaaga aagaaagcga
 gggagggaaa
 61 gaggaggaag gaagatgcga gaaggcagag gaggaggagg ggagggaagg
 agcgcggagc
 121 ccggcccgga agctaggagc cattccgtag tgccatcccg agcaacgcac
 tgctgeagct
 181 tccctgagcc tttccagcaa gtttgttcaa gattggctgt caagaatcat
 ggactgttat
 241 tatatgcctt gttttctgtc aagacaccat gattcctggt aaccgaatgc
 tgatggtcgt
 301 tttattatgc caagtctgc taggaggcgc gagccatgct agtttgatac
 ctgagacggg
 361 gaagaaaaaa gtcgccgaga ttcagggccca cgcgggagga cgcgcctcag
 ggcagagcca
 421 tgagctcctg cgggaacttc aggcgacact tctgcagatg tttgggctgc
 gcgcgcgcc
 481 gcagcctagc aagagtgcgc tcattccgga ctacatgcgg gatctttacc
 ggcttcagtc
 541 tggggaggag gaggaagagc agatccacag cactggtctt gagtatcctg
 agcgcgcggc
 601 cagccggggc aacaccgtga ggagcttcca ccaögaagaa catctggaga
 acatcccagg
 661 gaccagtga aactctgctt ttcgtttcct ctttaacctc agcagcatcc
 ctgagaacga
 721 ggcatctcc tctgcagagc ttcggctctt ccgggagcag gtggaccagg
 gccctgattg
 781 ggaaaggggc ttccaccgta taaacattta tgaggttatg aagccccag
 cagaagtgg
 841 gcctgggcac ctcatcacac gactactgga cagagactg gtccaccaca
 atgtgacag

30

40

901 gtgggaaact tttgatgtga gccctgcggt ccttcgctgg acccgggaga
 agcagccaaa
 961 ctatgggcta gccattgagg tgactcacct ccatcagact cggaccacac
 agggccagca
 1021 tgtcaggatt agccgatcgt tacctcaagg gagtgggaat tgggcccagc
 tccggccctt
 1081 cctggtcacc tttggccatg atggccgggg ccatgccttg acccgacgcc
 ggagggccaa
 1141 gcgtagccct aagcatcact cacagcgggc caggaagaag aataagaact
 gccggcgcca
 1201 ctcgctctat gtggacttca gcgatgtggg ctggaatgac tggattgtgg
 ccccaccagg
 1261 ctaccaggcc ttctactgcc atggggactg cccctttcca ctggctgacc
 acctcaactc
 1321 aaccaaccat gccattgtgc agaccctggt caattctgtc aattccagta
 tcccaaaagc
 1381 ctgttggtg cccactgaac tgagtccat ctccatgctg tacctggatg
 agtatgataa
 1441 ggtggtactg aaaaattatc aggagatggt agtagagggg tgtgggtgcc
 gctgagatca
 1501 ggcagtcctt gaggatagac agatatacac accacacaca cacaccacat
 acaccacaca
 1561 cacacgttcc catccactca cccacacact acacagactg cttcettata
 gctggacttt
 1621 tattttaaaaa aaaaaaataaa aaaatggaaa aaatccctaa acattcacct
 tgaccttatt
 1681 tatgacttta cgtgcaaagt ttttgaccat attgatcata tattttgaca
 aaatatattt
 1741 ataactacgt attaaaagaa aaaaataaaa tgagtcatta ttttaaagggt

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
sphingomyelin phosphodiesterase, acid-like 3B	SMPDL3B	NM_014474	33

30

1 ccagatcata ccctgctggg caaaggagga agagccagag gatccagacg
 ccttgaggga
 61 cttggaacac ctgtaacagg acaaggagtt ctgctcaggc acgtggccac
 agaaaactac
 121 ttaggaagcc tgtggtgaga acaacaacag tgccctgagaa tcccacggct
 ctggggaagt
 181 gagccccgag gatgaggctg ctgcctgggc tgattttcct ggctaactgg
 ggaggtgcc
 241 gggctgaacc aggggaagttc tggcacatcg ctgacctgca ccttgacctt
 gactacaagg
 301 tatccaaaga ccccttccag gtgtgcccac cagctggatc ccagccagtg
 cccgacgcag
 361 gccctggggg tgactacctc tgtgattctc cctgggcccct catcaactcc
 tccatctatg

40

421 ccatgaagga gattgagcca gagccagact tcattctctg gactgggtgat
 gacacgcctc
 481 atgtgcccga tgagaaactg ggagaggcag ctgtactgga aattgtggaa
 cgctgacca
 541 agctcatcag agaggtcttt ccagatacta aagtctatgc tgctttggga
 aatcatgatt
 601 ttcaccccaa aaaccagttc ccagctggaa gtaacaaacat ctacaatcag
 atagcagaac
 661 tatggaaacc ctggcttagt aatgagcca tcgctctctt caaaaaaggt
 gccttctact
 721 gtgagaagct gccgggtccc agcggggctg ggagaattgt ggtcctcaac
 accaatctgt
 781 actataccag caatgcgctg acagcagaca tggcggaccc tggccagcag
 ttccagtggc
 841 tggaagatgt gctgaccgat gcatccaaag ctggggacat ggtgtacatt
 gtcggccacg
 901 tgcccccggt gttctttgag aagacgcaa acaaggcatg gttccgggag
 ggcttcaatg
 961 aaaaatacct gaaggtggtc cggagcctc atcgcgtcat agcagggcag
 ttcttcgggc
 1021 accaccacac cgacagcttt cggatgctct atgatgatgc aggtgtcccc
 ataagcgcca
 1081 tgttcatcac acctggagtc acccatgga aaaccacatt acctggagtg
 gtcaatgggg
 1141 ccaacaatcc agccatccgg gtgttcgaat atgaccgagc cacactgagc
 ctgaaggaca
 1201 tggtgaccta ctcatgaac ctgagccagg cgaatgctca ggggaacgacg
 cgctgggagc
 1261 tcagtagcca gctgaccgag gcctatgggg tgccggacgc cagcgccac
 tccatgcaca
 1321 cagtgtgga ccgcctcgtt ggcgaccaga gcacactgca gcgtactac
 gtctataact
 1381 cagtcagcta ctctgctggg gtctgcgacg aggcctgcag catgcagcac
 gtgtgtgcca
 1441 tgcgccaggt ggacattgac gcttacacca cctgtctgta tgctctggc
 accacgcccg
 1501 tgccccagct ccgctgctg ctgatggccc tgctgggctt gtgcacgctc
 gtgctgtgac
 1561 ctgccaggt caccttcttc ctggtaacgg gtaacggggg cagcgcccag
 gatcaccag
 1621 agctgggctt tccaccattt cctccgcgcc tgaggagtga actgaaatag
 gacaaccgaa
 1681 tcaggaagcg aagccccagg agctgcagcc atccgtgatc gcgccactgc
 actccagcct
 1741 gggcgacaaa gccagactct ctccaaaaac aaaccagaaa cagaaaagaa
 atgacgaccc
 1801 aagaccccc tacaagcata cttcttttgc gtattatgtt ttactcaca
 aacaaagctc
 1861 atcatgcgtt tgaaaaaaaa

10

20

30

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
transmembrane protease, serine 2	TMPRSS2	NM_005656	34

1 cgcgagctaa gcaggaggcg gaggcggagg cggagggcga ggggcgggga
 ggcgcgcctg
 61 gagcgcgga ggtcatattg aacattccag atacctatca ttactcgatg
 ctgttgataa
 121 cagcaagatg gctttgaact cagggtcacc accagctatt ggaccttact
 atgaaaacca
 181 tggataccaa ccgaaaaacc cctatcccg cagacccact gtggteccca
 ctgtctacga
 241 ggtgcatccg gctcagtact acccgcccc cgtgccccag tacgccccga
 gggtcctgac
 301 gcaggcttcc aaccccgctg tctgcacgca gcccaaatac ccatccggga
 cagtgtgcac
 361 ctcaaagact aagaaagcac tgtgcatcac cttgacctg gggaccttcc
 tcgtgggagc
 421 tgcgctggcc gctggcctac tctggaagt catgggcagc aagtgtctca
 actctgggat
 481 agagtgcgac tcttcaggta cctgcatcaa cccctctaac tgggtgtgatg
 gcgtgtcaca
 541 ctgccccggc ggggaggacg agaatcgggtg tgttcgcctc tacggaccaa
 acttcactcc
 601 tcagatgtac tcatctcaga ggaagtcctg gcacctgtg tgccaagacg
 actggaacga
 661 gaactacggg cgggcggcct gcaggacat gggctataag aataattttt
 actctagcca
 721 aggaatagtg gatgacagcg gatccaccag ctttatgaaa ctgaacacaa
 gtgcccggca
 781 tgtcgatata tataaaaaac tgtaccacag tgatgcctgt tcttcaaaag
 cagtggtttc
 841 ttacgctgt atagcctgcg gggccaactt gaactcaagc cgccagagca
 ggatcgtggg
 901 cggtgagagc gcgctcccg gggcctggcc ctggcaggtc agcctgcacg
 tccagaacgt
 961 ccacgtgtgc ggaggctcca tcatcaccac cgagtggatc gtgacagccg
 cccactgcgt
 1021 ggaaaaacct cttacaatc catggcattg gacggcattt gcggggattt
 tgagacaatc
 1081 tttcatgttc tatggagccg gataccaagt agaaaaagt atttctcatc
 caaattatga
 1141 ctccaagacc aagaacaatg acattgcgct gatgaagctg cagaagcctc
 tgactttcaa
 1201 cgacctagt aaaccagtgt gtctgcccc cccaggcatg atgctgcagc
 cagaacagct
 1261 ctgctggatt tccgggtggg gggccaccga ggagaaagg aagacctcag
 aagtgtgaa
 1321 cgctgccaag gtgcttctca ttgagacaca gagatgcaac agcagatatg
 tctatgacaa

10

20

30

40

1381 cctgatcaca ccagccatga tctgtgccgg cttcctgcag gggaaacgtcg
 attccttgcca
 1441 ggggtgacagt ggagggcctc tggtcacttc gaagaacaat atctgggtggc
 tgatagggga
 1501 tacaagctgg ggttctggct gtgccaaagc ttacagacca ggagtgtacg
 ggaatgtgat
 1561 ggtattcacg gactggattt atcgacaaat gagggcagac ggctaatacca
 catggtcttc
 1621 gtccttgacg tcgttttaca agaaaacaat ggggctgggt ttgcttcccc
 gtgcatgatt
 1681 tactcttaga gatgattcag aggtcacttc atttttatta aacagtgaac
 ttgtctggct
 1741 ttggcactct ctgccattct gtgcaggctg cagtggctcc cctgcccagc
 ctgctctccc
 1801 taacccttg tccgcaagggt gtgatggccg gctgggtgtg ggcactggcg
 gtcaagtgtg
 1861 gaggagaggg gtggaggctg cccattgag atcttctgc tgagtccttt
 ccaggggcca
 1921 attttgatg agcatggagc tgtcacctct cagctgctgg atgacttgag
 atgaaaaagg
 1981 agagacatgg aaagggagac agccagggtg cacctgcagc ggctgccctc
 tggggcact
 2041 tggtagtgtc cccagcctac ctctccacaa ggggattttg ctgatgggtt
 cttagagcct
 2101 tagcagccct ggatggtggc cagaaataaa gggaccagcc cttcatgggt
 ggtgacgtg
 2161 tagtcacttg taaggggaac agaaacattt ttgttcttat ggggtgagaa
 tatagacagt
 2221 gcccttggtg cgagggaagc aattgaaaag gaacttgccc tgagcactcc
 tgggtgcagg
 2281 ctccacctgc acattgggtg gggctcctgg gagggagact cagccttctc
 cctcatcctc
 2341 cctgaccctg ctccatgac cctggagagt gcacatgcc cttggtcctg
 gcagggcgcc
 2401 aagtctggca ccatgttggc ctcttcaggc ctgctagtca ctggaaattg
 aggtccatgg
 2461 gggaaatcaa ggatgctcag tttaaggtag actgtttcca tgttatgttt
 ctacacattg
 2521 ctacctcagt gctcctggaa acttagcttt tgatgtctcc aagtagtcca
 ccttcattta
 2581 actctttgaa actgtatcac ctttgccaag taagagtggg ggcctatttc
 agctgctttg
 2641 acaaaatgac tggctcctga cttaacgttc tataaatgaa tgtgctgaag
 caaagtgcc
 2701 atggtggcgg cgaagaagag aaagatgtgt tttgttttgg actctctgtg
 gtcccttcca
 2761 atgctgtggg tttccaacca ggggaagggt cccttttgca ttgccaagt
 ccataaccat
 2821 gagcactact ctaccatggt tctgcctcct ggccaagcag gctgggttgc
 aagaatgaaa
 2881 tgaatgattc tacagctagg acttaacctt gaaatggaaa gtcttgcaat
 ccatttgca
 2941 ggatccgtct gtgcacatgc ctctgtagag agcagcatte ccagggacct
 tggaaaacagt

10

20

30

40

3001 tggcaactgta aggtgcttgc tcccccaagac acatcctaaa aggtgttgta
 atggtgaaaa
 3061 cgtcttccctt ctttattgcc ccttcttatt tatgtgaaca actgtttgtc
 tttttttgta
 3121 tccttttttaa actgtaaagt tcaattgtga aaatgaatat catgcaaata
 aattatgcga
 3181 tttttttttc aaagcaaaaa

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
guanine deaminase	GDA	NM_004293	35

10

1 gtagggagcc agcccttggg cgcggectgc aggggtaccgg caaccgcccg
 ggtaagcggg
 61 ggcaggacaa ggcgggagcc tgtgtccgcc cggcagccgc ccgcagctgc
 agagagtccc
 121 gctgcgtctc cgccgcgtgc gccctcctcg accagcagac ccgcgctgcg
 ctccgccgct
 181 gacatgtgtg ccgctcagat gccgcccctg gcgcacatct tccgagggac
 gttcgtccac
 241 tccaactgga cctgccccat ggaggtgctg cgggatcacc tccctggcgt
 gagcgacagc
 301 ggcaaaatag tgtttttaga agaagcatct caacaggaaa aactggccaa
 agaatgggtg
 361 ttcaagccgt gtgaaataag agaactgagc caccatgagt tcttcatgcc
 tgggctgggt
 421 gatacacaca tccatgcctc tcagtattcc tttgctggaa gtagcataga
 cctgccactc
 481 ttggagtggc tgaccaagta cacatttcct gcagaacaca gattocagaa
 catcgacttt
 541 gcagaagaag tatataccag agttgtcagg agaactactaa agaatggaac
 aaccacagct
 601 tgttactttg caacaattca cactgactca tctctgctcc ttgccgacat
 tacagataaa
 661 tttggacagc gggcatttgt gggcaaagtt tgcattggatt tgaatgacac
 ttttccagaa
 721 tacaaggaga ccaactgagga atcgatcaag gaaactgaga gatttgtgtc
 agaaatgctc
 781 caaaagaact attctagagt gaagcccata gtgacaccac gtttttccct
 ctctgctct
 841 gagactttga tgggtgaact gggcaacatt gctaaaaccc gtgatttgca
 cattcagagc
 901 catataagtg aaaatcgtga tgaagttgaa gctgtgaaaa acttataccc
 cagttataaa
 961 aactacacat ctgtgtatga taaaaacaat cttttgacaa ataagacagt
 gatggcacac
 1021 ggctgctacc tctctgcaga agaactgaac gtattccatg aacgaggagc
 atccatcgca
 1081 cactgtccca attctaattt atcgtcagc agtggatttc taaatgtgct
 agaagtccg
 1141 aaacatgaag tcaagatagg gctgggtaca gacgtggctg gtggctattc
 atattccatg

20

30

40

1201 cttgatgcaa tcagaagagc agtgatgggt tccaatatcc ttttaattaa
 taaggtaaat
 1261 gagaaaagcc tcaccctcaa agaagtcttc agactagcta ctcttgagg
 aagccaagcc
 1321 ctggggctgg atggtgagat tggaaacttt gaagtgggca aggaatttga
 tgccatcctg
 1381 atcaacccca aagcatccga ctctcccatt gacctgtttt atggggactt
 ttttggtgat
 1441 atttctgagg ctgttatcca gaagttcctc tatctaggag atgacgaaa
 tattgaagag
 1501 gtttatgtgg gcggaaagca ggtggttccg ttttccagct cagtgtgaaga
 ccctcgggcg
 1561 tctacaaagt tctcctggga tttagcgtggt tctgcatctc ccttgtgccc
 aggtggagtt
 1621 agaaagtcaa aaaatagtag cttgttcttg ggatgactat ccctttctgt
 gtctagttac
 1681 agtattcact tgacaaatag ttccaaggaa gttgcactaa ttctcaactc
 tgggtgagag
 1741 gggtcataaa tttcatgaaa atatctccct ttggagctgc tcagacttac
 ttttaagctca
 1801 aacagaaggg aatgctatta ctgggtggtg tccacggta agacttaage
 aaagcctttt
 1861 tcatatttga aaatgtggaa agaaaagatg ttcttaaaag gttagatatt
 ttgagctaatt
 1921 aattgcaaaa attagaagac tgaaaatgga cccatgagag tatattttta
 tgagggagca
 1981 aaagttagac tgagaacaaa cgttagaaaa tcaattcaga ttgtgtttga
 aaattatata
 2041 ctgagcatat taatttaaaa agagaacttg ttgaaattta aaacgtgttt
 ctaggttgac
 2101 cttgtgtttt agaaatttgc acttaatgga atttgcattt cagagatgtg
 ttagtgttgt
 2161 gctttgcctt ctttggcgat gaatgtcaga aattgaatgc cacatgcttt
 cataatatag
 2221 ttttgtgctt caaagtgttt gacagaagtt ggggtattaaa gatttaaagt
 ctcttaggaa
 2281 tattattcat gtaactccat ggcataaata gttgtatttt tgtgtacttt
 aaaatcaact
 2341 tataactgtg agatgttatt gcttccattt tattagaaga gaaacaaatt
 ccatgcttta
 2401 tgggaatttat gtagactgga gtcttcgtga actggggcaa atgctggcat
 ccaggagccg
 2461 ccaatactaa caggacaggt tccattgcca tggcctattc caccacaaac
 atatgttgta
 2521 gtttctggaa attccatact cagatatcag tctgctagaa ctttaaaatg
 aaggacaaat
 2581 cctgttaaag aaatattggt aaaaatcttt aaacctgtg tattgaaagc
 actctatttt
 2641 ctaattttat ccagttttct gtttaactcc ttataatggt taggatatta
 aaattttagg
 2701 ataatgaaga gtacataatg tcctacttaa tatttatggt aataggactt
 aattcttact
 2761 agacatctag gaacattaca aagcaaagac tatttttatg cttccataac
 ctagaattaa

10

20

30

40

2821 aaccaaatta tgaccttatg ataaatcttt aagtattggt gtgaatgtta
 tttaaattct
 2881 atatttttct tatttaatta caaatactat aaatgagcaa ggaaaaggaa
 tagactttct
 2941 taatatatta taacactcat tcctagagct taggggtgac tctttaatat
 taccttatag
 3001 tagaaacttt atgtaatata gctaactccg tatttacaga acaaaaaaac
 acagttcccc
 3061 ctctgttagt ataaatttta ttttcacata cttagcta attagcagtaa
 ttggcccagt
 3121 tttttcccta atagaaatac ttttagattt gattatgtat acatgacacc
 taaagaggga
 3181 acaaaagtta gttttatttt ttttaataaac aacagagttt gttttgtgag
 ataagtatct
 3241 tagtaaacc aatttccagt cttagtctgt atttccaata tttctaattc
 ctgagccacg
 3301 tcaaagatgc cttgccaaat ttctcccat ttctctacgg ggctagcaaa
 aatcttcagc
 3361 tttatcactc aacctctgcc aaaggaaactt gattacatgg tgtctaacca
 atgagcagg
 3421 cttagggaatt tagatgagat gtgtaagatt cacttacagg cagtagctgc
 ttctagcatt
 3481 tgcaagatcc tacactttta ccttctttaa ggggtgtacat tttgatgttg
 aacatcagtt
 3541 ttcattgtaga cttaggactc atgtgcagta aatataaata agtgtagcat
 cagaagcagt
 3601 aggaatggcc gtatacaacc atcctgttaa acatttaa attagctctga
 tagtgtgtta
 3661 agacctgaat atctttcccta gtaaaaaatag gatgtgttga aatatttata
 tgtactttga
 3721 tctctccaca tcacttataa cttatgtgtt ttatttctcc aagtgcggtg
 ttctgaatg
 3781 tttatgtatgc ttttttttct gtaccacagg cattatctat acctggggcc
 agattttctg
 3841 cactttgaaa tgttgccctt gcctaattga ggttgacttt ctgaattgtg
 gagaggcact
 3901 tttccaagcc aatcttattt gtcacttttt gttttaatat cttgctctct
 gacaggaaag
 3961 aaacaattca cttaccagcc tcctcaccac atcctccacc atttccttaa
 tgttccatgg
 4021 tattttcaac ggaatacact ttgaaaggta aaaacaattc aaaagtatcg
 attatcataa
 4081 attcacaaaa tatttttgca accagaacac aaaagcaggc tagtcagcta
 aggtaaattt
 4141 cattttcaaa cgagagggaa acatgggaag taaaagatta ggatgtgaaa
 gggtgtccta
 4201 aacagaccaa ggagactgtt ccctaattta ttctcttggc tggttctctc
 attgaattat
 4261 cagaccccaa gaggagatat tggaacaggc tcccttcctg ccaagggctc
 ttctaagtta
 4321 atactgtgag cattgagccc ccattaaaac tcttttttac ttcagaaaga
 attttacagg
 4381 ttaaagggaa agaaatgggtg ggaaactctc cccgtaatgc ttagccaact
 ttaaagtga

10

20

30

40

4441 ccccttcaata tccccattgg caactgcagc tgagatctta gagaggaaat
 ataaccgggtg
 4501 tgagatctag caatgcattt tgaatcttca ctccctacca ggctcttctt
 atttttaate
 4561 tcttcacctc agaactagac atatggagag ctttaaaggc aagctggaag
 gcacattgta
 4621 tcaattctac cttgtgctat acgtaggaga gatccaaaat ttggatgctt
 ctggagactc
 4681 ttagacatct tttcattggt gtccattttt aaagttgatg attgctggaa
 acattcacac
 4741 gcttaaaagc aatgggtgtga gttattaatg ggtaaaactaa gaagtgttat
 aggcaatgac
 4801 ttgaaatggt ttttaaattg tatggattgt taagaattgt tgaaaaaaaa
 tttttttttt
 4861 ttggacagct tcaaggagat gttagcaatt tcagatatac tagccagttt
 aggtatgact
 4921 ttggaagtgc agaaacagaa ggatactggt agaaaatcct aacattgggc
 tccgtgcatg
 4981 tgttcacacc tgggtctact gcctttcctt cccacagacc tgagtgtgaa
 agactgagag
 5041 ttgaggagtt actttgtgga tcttgtccaa atttagtgaa atgtggaagt
 caaccagacc
 5101 aatgatggaa ttaaattgaa attccaagag ggctttcaca gtccacaggg
 ttcaaatgac
 5161 ttgggtaaca gaagttattc ttagcttacc tgttatgtga cagtgattta
 cctgtccatt
 5221 tccaacccaa aagcctgtca gaaagcattc tttagagaaa accactttac
 atttgttgtt
 5281 aaactcctga tcgtactct taagaatata catgtatgta ttcataggaa
 cattttttct
 5341 caatatttgt atgattcgct tactgttatt gtgctgagtg agctcctgtg
 tgcttcagac
 5401 aaaaataaat gagactttgt gtttacgtta

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
macrophage stimulating 1 receptor (c-met-related tyrosine kinase)	MST1R	NM_002447	36

30

1 ggatcctcta ggggtcccagc tcgcctcgat ggagctcctc ccgccgctgc
 ctcaagtcctt
 61 cctggttctg ctgctgttgc ctgccaagcc cgcggcgggc gaggactggc
 agtgcccgcg
 121 caccacctac gcggcctctc gcgactttga cgtgaagtac gtggtgcccc
 gcttctccgc
 181 cggaggcctg gtacaggcca tggtgaccta cgagggcgac agaaatgaga
 gtgctgtgtt

40

241 tgtagccata cgcaatcgcc tgcattgtgct tgggcctgac ctgaagtctg
 tccagagcct
 301 ggccacgggc cctgctggag accctggctg ccagacgtgt gcagcctgtg
 gccagggacc
 361 ccacggccct cccggtgaca cagacacaaa ggtgctggtg ctggatcccc
 cgctgcctgc
 421 gctgggtcagt tgtggctcca gcctgcaggg ccgctgcttc ctgcatgacc
 tagagcccca
 481 agggacagcc gtgcatctgg cagcgccagc ctgcctcttc tcagccccc
 ataaccggcc
 541 cgatgactgc cccgactgtg tggccagccc attgggcacc cgtgtaactg
 tgggttagca
 601 agggcaggcc tcctatttct acgtggcatt ctactggac gcagccgtgg
 ctggcagctt
 661 cagcccacgc tcagtgtcta tcaggcgtct caaggctgac gcctcgggat
 tcgcaccggg
 721 ctttgtggcg ttgtcagtgc tgcccaagca tcttgtctcc tacagtattg
 aatacgtgca
 781 cagcttccac acgggagcct tcgtatactt cctgactgta cagccggcca
 gcgtgacaga
 841 tgatccctagt gccctgcaca cagcctggc acggcttagc gccactgagc
 cagagttggg
 901 tgactatcgg gagctggtcc tcgactgcag atttgctcca aaacgcaggc
 gccggggggc
 961 ccagaaggc ggacagccct accctgtgct gcagggtggc cactccgctc
 cagtgggtgc
 1021 ccaacttgcc actgagctga gcacgcgga gggccaggaa gtactatttg
 gggctcttgt
 1081 gactggcaag gatgggtggtc ctggcgtggg ccccaactct gtcgtctgtg
 ccttccccat
 1141 tgactgctg gacacactaa ttgatgaggg tgtggagcgc tgttgtgaat
 cccagtcaca
 1201 tccaggcctc cggcgaggcc tcgacttctt ccagtcgccc agtttttgcc
 ccaaccggcc
 1261 tggcctggaa gccctcagcc ccaacaccag ctgccgccac ttccctctgc
 tggtcagtag
 1321 cagcttctca cgtgtggacc tattcaatgg gctgttggga ccagtacagg
 tcaactgcatt
 1381 gtatgtgaca cgccttgaca acgtcacagt ggcacacatg ggcacaatgg
 atgggcgtat
 1441 cctgcagggtg gagctggtca ggtcactaaa ctacttgctg tatgtgtcca
 acttctcact
 1501 gggtgacagt gggcagcccg tgcagcggga tgtcagtcgt cttggggacc
 acctactctt
 1561 tgcctctggg gaccagggtt tccagggtacc tatccgaggc cctggctgcc
 gccacttct
 1621 gacctgtggg cgttgccctaa gggcatggca tttcatgggc tgtggctggt
 gtgggaacat
 1681 gtgcggccag cagaaggagt gtccctggctc ctggcaacag gaccactgcc
 cacctaagct
 1741 tactgagttc cccccacaca gtggacctct aaggggcagt acaaggctga
 cctgtgtgg
 1801 ctccaacttc taccttcacc cttctggtct ggtgcctgag ggaacccatc
 aggtcactgt

10

20

30

40

1861 gggccaaagt ccctgccggc cactgcccac ggacagctca aaactcagac
 cagtgcctcc
 1921 gaaagacttt gtagaggagt ttgagtgtga actggagccc ttgggcaccc
 aggcagtggg
 1981 gcctaccaac gtcagcctca ccgtgactaa catgccaccg ggcaagcact
 tccgggtaga
 2041 cggcacctcc gtgctgagag gcttctcttt catggagcca gtgctgatag
 cagtgcaacc
 2101 cctctttggc ccacgggcag gaggcacctg tctcactctt gaaggccaga
 gtctgtctgt
 2161 aggcaccagc cgggctgtgc tgggtcaatgg gactgagtgt ctgctagcac
 gggtcagtga
 2221 ggggcagctt ttatgtgcc aacccctgg gccacgggtg gccagtgtcc
 cccttagcct
 2281 gcaggtgggg ggtgccagg tacctgggtc ctggaccttc cagtacagag
 aagaccctgt
 2341 cgtgctaagc atcagcccca actgtggcta catcaactcc cacatcacca
 tctgtggcca
 2401 gcatctaact tcagcatggc acttagtgct gtcattccat gacgggctta
 gggcagtggg
 2461 aagcaggtgt gagaggcagc ttccagagca gcagctgtgc cgccttctg
 aatatgtggt
 2521 ccgagacccc cagggatggg tggcaggga tctgagtgc cgaggggatg
 gagctgctgg
 2581 ctttacactg cctggcttcc gcttctacc cccaccccat ccaccagtg
 ccaacctagt
 2641 tccactgaag cctgaggagc atgcattaa gtttgagtat attgggctgg
 gcgctgtggc
 2701 tgactgtgtg ggtatcaacg tgaccgtggg tggtagagag tgcagcacg
 agttccgggg
 2761 ggacatgggt gtctgcccc tgcacctc cctgcagctt ggccaggatg
 gtgccccatt
 2821 gcaggtctgc gtagatgggt aatgtcatat cctgggtaga gtggtgcggc
 cagggccaga
 2881 tggggctcca cagagcacgc tccttgggtat cctgctgcct ttgctgctgc
 ttgtggctgc
 2941 actggcgact gactgggtct tcagctactg gtggcgagg aagcagctag
 ttcttctcc
 3001 caacctgaat gacctggcat ccctggacca gactgctgga gccacaccc
 tgctattct
 3061 gtactcgggc tctgactaca gaagtggcct tgactccct gccattgatg
 gtctggattc
 3121 caccacttgt gtccatggag catccttctc cgatagtga gatgaatcct
 gtgtgccact
 3181 gctgcggaaa gactccatcc agctaaggga cctggactct gcgctcttgg
 ctgaggtcaa
 3241 ggatgtgctg attcccatg agcgggtggg caccacagt gaccgagtca
 ttggcaaagg
 3301 ccacttttga gttgtctacc acggagaata catagaccag gccagaatc
 gaatccaatg
 3361 tgccatcaag tctaagtc gcatcacaga gatgcagcag gtggaggcct
 tctgcgaga
 3421 ggggtgctc atgcgtggcc tgaaccacc gaatgtgctg gctctcattg
 gtatcatgtt

10

20

30

40

3481 gccacctgag ggcctgcccc atgtgctgct gccctatatg tgccacgggtg
 acctgctcca
 3541 gttcatccgc tcacctcagc ggaacccac cgtgaaggac ctcatcagct
 ttggcctgca
 3601 ggtagcccg gcctggagt acctggcaga gcagaagttt gtgcacaggg
 acctggctgc
 3661 gcggaactgc atgctggacg agtcattcac agtcaagggtg gctgactttg
 gtttgcccg
 3721 cgacatcctg gacagggagt actatagtgt tcaacagcat cgccacgctc
 gcctacctgt
 3781 gaagtggatg gcgctggaga gcctgcagac ctatagattt accaccaagt
 ctgatgtgtg
 3841 gtcatttggt gtgctgctgt gggaaactgct gacacgggggt gcccaccat
 accgccacat
 3901 tgacctttt gaccttaccg acttcctggc ccagggtcgg cgcctgcccc
 agcctgagta
 3961 ttgcctgat tctctgtacc aagtgatgca gcaatgctgg gaggcagacc
 cagcagtgcg
 4021 acccaccttc agagtactag tgggggaggt ggagcagata gtgtctgcac
 tgcttgggga
 4081 ccattatgtg cagctgccag caacctacat gaacttgggc ccagcacct
 cgcctgagat
 4141 gaatgtgctt ccagaacagc cgcagttctc acccatgcca gggaaatgtac
 gccggcccg
 4201 gcactctca gagcctctc ggccacttg acttagttct tgggctggac
 ctgcttagct
 4261 gccttgagct aaccccaagg ctgcctctgg gccatgccag gccagagcag
 tggcctcca
 4321 ccttgctcct gccctttaac ttccagaggc aataggtaaa tgggcccatt
 aggtccctca
 4381 ctccacagag tgagccagtg agggcagtc tgcaacatgt atttatggag
 tgctgctgt
 4441 ggacctgct ttctgggcac agtggactca gcagtacca caccaacact
 gaccttgaa
 4501 ccaataaagg aacaaatgac tattaaagca caaaaaaaa a.

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
integrin, beta 4	ITGB4	NM_000213	37

1 gcgctgccc cctcgtcccc acccccccaa cccccgcgcc cgccctcgga
 cagtcctgc
 61 tcgcccgcgc gctgcagccc catctcctag cggcagccca ggcgcggagg
 gagcgagtcc
 121 gccccgaggt aggtccagga cgggcgcaca gcagcagccg aggctggccg
 ggagagggag
 181 gaagaggatg gcagggccac gccccagccc atgggcccagg ctgctcctgg
 cagccttgat
 241 cagcgtcagc ctctctggga ccttggaaca ccgctgcaag aaggccccag
 tgaagagctg
 301 cacggagtgt gtccgtgtgg ataaggactg cgctactgc acagacgaga
 tgttcaggga
 361 ccggcgctgc aacacccagg cggagctgct ggccgcgggc tgccagcggg
 agagcatcgt
 421 ggtcatggag agcagcttcc aaatcacaga ggagaccag attgacaaca
 ccctgcggcg
 481 cagccagatg tcccccaag gcctgcgggt ccgtctgcgg ccggtgagg
 agcggcattt
 541 tgagctggag gtgtttgagc cactggagag ccccgaggac ctgtacatcc
 tcatggactt
 601 ctccaactcc atgtccgatg atctggacaa cctcaagaag atggggcaga
 acctggctcg
 661 ggtcctgagc cagctcacca gegactacac tattggattt ggcaagtttg
 tggacaaagt
 721 cagcgtcccg cagacggaca tgaggcctga gaagctgaag gagccctggc
 ccaacagtga
 781 ccccccttc tccctcaaga acgtcatcag cctgacagaa gatgtggatg
 agttccggaa
 841 taaactgcag ggagagcggg tctcaggcaa cctggatgct cctgagggcg
 gcttcgatgc
 901 catcctgcag acagctgtgt gcacgagggg cattggctgg cgcgcggaca
 gcacccacct
 961 gctggctcttc tccaccgagt cagccttcca ctatgaggct gatggcgcca
 acgtgctggc
 1021 tggcatcatg agccgcaacg atgaacgggtg ccacctggac accacgggca
 cctacacca
 1081 gtacaggaca caggactacc cgtcgggtgcc caccctgggt cgctgctcg
 ccaagcaca
 1141 catcatcccc atctttgctg tcaccaacta ctctatagc tactacgaga
 agcttcacac
 1201 ctatttcctt gtctctcac tgggggtgct gcaggaggac tcgtccaaca
 tcgtggagct
 1261 gctggaggag gccttcaatc ggatccgctc caacctggac atccggggcc
 tagacagccc
 1321 ccgaggcctt cggacagagg tcacctcaa gatgttccag aagacgagga
 ctgggtcctt
 1381 tcacatccgg cggggggaag tgggtatata ccaggtgcag ctgcggggcc
 ttgagcacgt

10

20

30

40

1441 ggatgggacg cacgtgtgcc agctgccgga ggaccagaag ggcaacatcc
 atctgaaacc
 1501 ttccttctcc gacggcctca agatggacgc gggcatcatc tgtgatgtgt
 gcacctgcga
 1561 gctgcaaaaa gaggtgcggt cagctcgctg cagcttcaac ggagacttcg
 tgtgcggaca
 1621 gtgtgtgtgc agcgagggct ggagtggcca gacctgcaac tgctccaccg
 gctctctgag
 1681 tgacattcag ccctgcctgc gggagggcga ggacaagcgg tgctccggcc
 gtggggagtg
 1741 ccagtgcggg cactgtgtgt gctacggcga aggccgctac gagggtcagt
 tctgcgagta
 1801 tgacaacttc cagtgtcccc gcacttccgg gtctctctgc aatgaccgag
 gacgctgctc
 1861 catggggccag tgtgtgtgtg agcctgggtg gacaggccca agctgtgact
 gtccccctcag
 1921 caatgccacc tgcacgaca gcaatggggg catctgtaat ggacgtggcc
 actgtgagtg
 1981 tggccgctgc cactgccacc agcagtcgct ctacacggac accatctgcg
 agatcaacta
 2041 ctccggcgatc caccggggcc tctgcgagga cctacgctcc tgcgtgcagt
 gccaggcgtg
 2101 gggcaccggc gagaagaagg ggcgacgtg tgaggaatgc aacttcaagg
 tcaagatggg
 2161 ggacgagctt aagagagccg aggaggtggg ggtgcgctgc tccttccggg
 acgaggatga
 2221 cgactgcacc tacagctaca ccatggaagg tgacggcgcc cctgggcccc
 acagcactgt
 2281 cctgggtgcac aagaagaagg actgccctcc gggctccttc tgggtggctca
 tccccctgct
 2341 cctcctcctc ctgccgctcc tggccctgct actgctgcta tgctggaagt
 actgtgcctg
 2401 ctgcaaggcc tgcctggcac ttctcccggt ctgcaaccga ggtcacatgg
 tgggctttaa
 2461 ggaagaccac tacatgctgc gggagaacct gatggcctct gaccacttgg
 acacgcccac
 2521 gctgcgcagc gggaaacctc agggccgtga cgtgggtccg tggaaaggta
 ccaacaacat
 2581 gcagcggcct ggctttgcca ctcatgccgc cagcatcaac cccacagagc
 tgggtgcccta
 2641 cgggctgtcc ttgcgcctgg cccgcctttg caccgagaac ctgctgaagc
 ctgacactcg
 2701 ggagtgcgcc cagctgcgcc aggaggtgga ggagaacctg aacgaggtct
 acaggcagat
 2761 ctccggtgta cacaagctcc agcagaccaa gttccggcag cagcccaatg
 ccgggaaaaa
 2821 gcaagaaccac accattgtgg acacagtgtc gatggcgccc cgctcggcca
 agccggccct
 2881 gctgaagctt acagagaagc aggtggaaca gagggccttc caccacctca
 aggtggcccc
 2941 cggtactac accctcactg cagaccagga cggccggggc atgggtggagt
 tccaggaggg
 3001 cgtggagctg gtggacgtac ggggtgcccct ctttatccgg cctgaggatg
 acgacgagaa

10

20

30

40

3061 gcagctgctg gtggaggcca tcgacgtgcc cgcaggcact gccaccctcg
 gccgccgct
 3121 ggtaaaccatc accatcatca aggagcaagc cagagacgtg gtgtcctttg
 agcagcctga
 3181 gttctcggtc agccgcgggg accagggtggc ccgcatccct gtcacccggc
 gtgtcctgga
 3241 cggcggggaag tcccaggctc cctaccgcac acaggatggc accgcgcagg
 gcaaccggga
 3301 ctacatcccc gtggagggtg agctgctgtt ccagcctggg gaggcctgga
 aagagctgca
 3361 ggtgaagctc ctggagctgc aagaagttga ctccctcctg cggggccgcc
 aggtccgccc
 3421 tttccacgtc cagctcagca accctaagtt tggggccac ctgggcccagc
 cccactccac
 3481 caccatcatc atcagggacc cagatgaact ggaccggagc ttcacgagtc
 agatgttgtc
 3541 atcacagcca cccctcacg gcgacctggg cggcccgag aacccaatg
 ctaaggccgc
 3601 tgggtccagg aagatccatt tcaactggct gccccttct ggcaagccaa
 tgggggtacag
 3661 ggtaaagtac tggattcagg gtgactccga atccgaagcc cacctgctcg
 acagcaaggt
 3721 gccctcagtg gagctcacca acctgtacc gtattgcgac tatgagatga
 aggtgtgcgc
 3781 ctacggggct cagggcgagg gacctacag ctccctgggt tctgcccga
 cccaccagga
 3841 agtgcaccgc gagccagggc gtctggcctt caatgtcgtc tctccacgg
 tgaccagct
 3901 gagctgggct gagccggctg agaccaacgg tgagatcaca gcctacgagg
 tctgctatgg
 3961 cctgggtcaac gatgacaacc gacctattgg gcccatgaag aaagtgtctg
 ttgacaaccc
 4021 taagaaccgg atgctgctta ttgagaacct tcgggagtcc cagccctacc
 gctacacggt
 4081 gaaggcgcg cagggggccg gctgggggccc tgagcgggag gccatcatea
 acctggccac
 4141 ccagcccaag aggcccatgt ccatcccat catccctgac atccctatcg
 tggacgccc
 4201 gagcggggag gactacgaca gcttccttat gtacagcgat gacgttctac
 gctctccatc
 4261 gggcagccag aggccagcg tctccgatga cactggctgc ggctggaagt
 tcgagcccct
 4321 gctgggggag gagctggacc tgcggcgctg cacgtggcgg ctgccccgg
 agctcatccc
 4381 gcgcctgtcg gccagcagcg ggcgctcctc cgacgcccag gcgccccacg
 ggcccccgga
 4441 cgacggcgcg gcgggcggga agggcggcag cctgccccgc agtgcgacac
 ccgggcccc
 4501 cggagagcac ctggtgaatg gccggatgga ctttgccctc ccgggcagca
 ccaactccct
 4561 gcacaggatg accacgacca gtgctgctgc ctatggcacc cacctgagcc
 cacacgtgc
 4621 ccaccgctg ctaagcacat cctccacct cacacgggac tacaactcac
 tgaccgctc

10

20

30

40

4681 agaacactca cactcgacca cactgcccag ggactactcc accctcacct
 ccgtctcctc
 4741 ccacgactct cgctgactg ctggtgtgcc cgacacgccc acccgctgg
 tgttctctgc
 4801 cctggggccc acatctctca gagtgagctg gcaggagccg cgggtgcgagc
 ggccgctgca
 4861 gggctacagt gtggagtacc agctgctgaa cggcggtgag ctgcatcggc
 tcaacatccc
 4921 caaccctgcc cagacctcgg tgggtggtgga agacctcctg cccaaccact
 cctacgtggt
 4981 ccgctgtcgg gccagagcc aggaaggctg gggccgagag cgtgaggggtg
 tcatcaccat
 5041 tgaatcccag gtgcacccgc agagcccact gtgtcccctg ccaggctccg
 ccttcacttt
 5101 gagcactccc agtgccccag gcccgctggt gttcactgcc ctgagcccag
 actcgctgca
 5161 gctgagctgg gagcggccac ggaggcccaa tggggatatc gtcggctacc
 tggtagacctg
 5221 tgagatggcc caaggaggag ggccagccac cgcattccgg gtggatggag
 acagccccga
 5281 gagccggctg accgtgccgg gcctcagcga gaacgtgccc tacaagttca
 aggtgcaggc
 5341 caggaccact gagggtctcg ggccagagcg cgagggcac atcaccatag
 agtcccagga
 5401 tggaggaccc ttcccgcagc tgggcagccg tgccgggctc ttccagcacc
 cgctgcaaa
 5461 cgagtacagc agcatcacca ccaccacac cagcgccacc gagcccttcc
 tagtggatgg
 5521 gctgaccctg ggggcccagc acctggaggc aggcggctcc ctcaccgggc
 atgtgaccea
 5581 ggagtttgtg agccggacac tgaccaccag cggaaccctt agcaccaca
 tggaccaaca
 5641 gttcttccaa acttgaccgc acctgcccc acccccgcca cgtcccacta
 ggcgtcctcc
 5701 cgactcctct cccggagcct cctcagctac tccatccttg caccctggg
 ggcccagccc
 5761 acccgcatgc acagagcagg ggctaggtgt ctctggggag gcatgaaggg
 ggcaaggctc
 5821 gtcctctgtg ggcccaaacc tatttgaac caaagagctg ggagcagcac
 aaggaccag
 5881 cctttgttct gcacttaata aatggttttg ctactgctaa

10

20

30

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
annexin A3	ANXA3	NM_005139	38

1 ggggtggggaa gcttagagac cgggtgagga gcagagctgg ggcgcctgtg
 tacagggata
 61 gagcccgccg gcagcagggc gcggcttccc tttcccgagg cctggggccg
 caatcaggtg
 121 gagtcgagag gccggaggag gggcaggagg aaggggtgcg gtcgcatcc
 ggacccggag
 181 ccagcgcgga gcacctgcgc ccgcggctga caccttcgct cgcagtttgt
 tcgcagttta
 241 ctgcacacac agttttccccc accgcgcttt ggattagtgt gatctcagct
 caaggcaaaag
 301 gtgggatata atggcatcta tctgggttgg acaccgagga acagtaagag
 attatccaga
 361 ctttagccca tcagtggatg ctgaagctat tcagaaagca atcagaggaa
 ttggaactga
 421 tgagaaaatg ctcatcagca ttctgactga gaggtcaaata gcacagcggc
 agctgattgt
 481 taagggaatat caagcagcat atggaaagga gctgaaagat gacttgaagg
 gtgatctctc
 541 tggccacttt gagcatctca tgggtggccct agtgactcca ccagcagtct
 ttgatgcaaa
 601 gcagctaaaag aaatccatga agggcgccgg aacaaacgaa gatgccttga
 ttgaaatctt
 661 aactaccagg acaagcaggc aaatgaagga tatctctcaa gcctattata
 cagtatacaa
 721 gaagagtctt ggagatgaca ttagttccga aacatctggt gacttccgga
 aagctctggt
 781 gactttggca gatggcagaa gagatgaaag tctgaaagtg gatgagcatc
 tggccaaaca
 841 agatgccagc attctctata aagctggtga gaacagatgg ggcacggatg
 aagacaaatt
 901 cactgagatc ctgtgtttta ggagctttcc tcaattaaaa ctaacatttg
 atgaatacag
 961 aaatatcagc caaaaaggac ttgtggacag cataaaaagga gaattatctg
 ggcattttga
 1021 agacttactg ttggccatag ttaattgtgt gaggaacacg ccggcctttt
 tagccgaaag
 1081 actgcatcga gccttgaagg gtattggaac tgatgagttt actctgaacc
 gaataatggt
 1141 gtccagatca gaaattgacc ttttggacat tcgaacagag ttcaagaagc
 attatggcta
 1201 ttccctatat tcagcaatta aatcggatac ttctggagac tatgaaatca
 cactcttaaa
 1261 aatctgtggt ggagatgact gaaccaagaa gataatctcc aaaggtccac
 gatgggcttt
 1321 cccaacagct ccaccttact tcttctcata ctatttaaga gaacaagcaa
 atataaacag
 1381 caacttgtgt tcctaacagg aattttcatt gttctataac aacaacaaca
 aaagcgatta

10

20

30

40

1441 ttatttttaga gcatctcatt tataatgtag cagtcataa atgaaattga
 aaatggtatt
 1501 aaagatctgc aactactatc caacttatat ttctgcttcc aaagttaaga
 atctttatag
 1561 ttctactoca ttaaataataa agcaagataa taaaaattgt tgcttttggt aaaagtaaaa

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
chemokine (C-C motif) ligand 15	CCL15	NM_032965	39

10

1 tgcagactga tatggattca ccactgctaa cactctctgg ttggaactac
 aggaatagaa

61 ctggaaaggg aaaaaaggca gcattcacca catcccaatc ctgaatccaa
 gagtctaaga

121 tagtccccca ctcttatctc aggottagag gattagatta atctctgga
 ggaagactc

181 ttctttgaaa cttttttttt tatctgcttg tagctattgg gataattcgg
 gaaatccaca

241 gggacagttc aagtcattct tgtctctac tttctgttgc actctcagcc
 ttgttctctt

301 tttagaaact gcattggaac tatttatatag cttaaagaaga gcattctgac
 ctctgccttg

361 ggaattcttg gatctctctc ttcttataaa tacaagggca gagctgggtat
 cccggggagc

421 caggaagcag tgagcccagg agtctctggc cagccctgcc tgcccaccag
 gaggatgaag

481 gtctccgtgg ctgcctctct ctgcctcatg cttgttgctg tcttggatc
 ccaggcccag

541 ttcataaatg atgcagagac agagttaatg atgtcaaagc ttccactgga
 aaatccagta

601 gttctgaaca gctttcactt tgetgctgac tgetgcacct cctacatctc
 acaaagcatc

661 ccgtgttcac tcatgaaaag ttattttgaa acgagcagcg agtgctccaa
 gccagggtgc

721 atattctctca ccaagaaggg ggggcaagtc tgtgccaaac ccagtgggtcc
 gggagttcag

781 gattgcatga aaaagctgaa gccctactca atataataat aaagagacaa
 aagaggccag

841 ccaccacact ccaacacctc ctgtgagttt cttggtctga aatacttaaa
 aaatatatat

901 attgttgtgt ctggtaatga aagtaatgca tctaataaag agtattcaat ttttt

20

30

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
dipeptidase 1 (renal)	DPEP1	NM_004413	40

1 cgggggggta ctgtgcgagc cctcaaggag gtggctgttc tgtagctgga
 gagctccgtg
 61 ggtggcagga ctgaacttga acaccagaaa caacccccaa gccttgtgac
 ctgggaggca
 121 ggaggcgggt ctgtctccct gggacttggg tggctgagcc gaggtactcg
 ggaccctgtc
 181 ccgcgcgatg cagagtggct cctcacagcc tgaagctcat ccttctgcac
 gggccagcca
 241 ggccagcaca gaggcaccag ggcagcagtg cacacaggtc cccggggacc
 ccaccatgtg
 301 gagcggatgg tggctgtggc cccttgtggc cgtctgcaact gcagacttct
 ttcgggacga
 361 ggcagagagg atcatgaggg actcccctgt cattgatggg cacaatgacc
 tcccctggca
 421 gctgctggat atgttcaaca accggtgca ggacgagagg gccaacctga
 ccaccttggc
 481 cggcacacac accaaccatcc ccaagctgag ggcgggcttt gtgggaggcc
 agttctggtc
 541 cgtgtacacg ccctgcgaca ccagaacaa agacgccgtg cggaggacgc
 tggagcagat
 601 ggacgtggtc caccgcatgt gccggatgta cccggagacc ttctgtatg
 tcaccagcag
 661 tgcaggcatt cggcaggcct tccgggaagg gaagggtggc agcctgatcg
 gcgtggaggg
 721 cgccactcc attgacagca gtttgggcgt cctgcgggca ctctatcagc
 tgggcatgcg
 781 gtacctgacc ctacccaca gctgcaacac gccctgggct gacaactggc
 tgggtggacac
 841 gggagacagc gagccccaga gccaaaggctt gtcaacccttt gggcagcgtg
 tggatgaagg
 901 gctgaaccgt ctgggggtcc tcatcgactt ggcacagtg tctgtggcca
 ccatgaaggc
 961 caccctgcag ctgtccagag ccccggtcat cttcagccac tctcggcct
 acagcgtgtg
 1021 cgcaagccgg cgcaacgtgc ctgacgacgt cctgaggctg gtgaaacaga
 cagacagcct
 1081 ggtgatgggt aacttctaca acaattacat ttctgcacc aacaaggcca
 acctgtccca
 1141 agtggccgac catctggatc acatcaagga ggtggcagga gccagagccg
 tgggttttgg
 1201 tggggacttt gatggtgttc caagggtccc tgaggggctg gaggacgtct
 ccaagtatcc
 1261 agacctgac gctgagctgc tcaggaggaa ctggacggag gcggaggtea
 agggcgact
 1321 ggctgacaac ctgctgaggg tottcgaggg tgtggaacag gccagcaacc
 tcacacaggc
 1381 tcccgaggag gagcccatcc cgtgggacca gctgggtggc tctgcagga
 cccattacgg

10

20

30

40

1441 ctactcctct ggggcttcca gctccatcg ccactggggg ctctgctgg
 cctccctcgc
 1501 tcccctggtc ctctgtctgt ctctcctgtg aaacctggga gaccagagtc
 cccttttaggg
 1561 ttcccggagc tccgggaaga cccgccatc ccaggactcc agatgccagg
 agccctgctg
 1621 cccacatgca aggaccagca tctcctgaga ggacgcctgg gcttacctgg
 ggggcaggat
 1681 gcctggggac agttcaggac acacacacag tagggccgca ataaaagcaa caccctt

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
NADPH oxidase organizer 1	NOXO1	NM_172167	41

10

1 agccatggca ggccccgat acccagtttc agtgcaaggg gcagccctgg
 tgcagatcaa
 61 gaggtccaa acgtttgcct tctctgtgcg ctggtcagac ggcagcgaca
 ccttcgtgcg
 121 caggagtgg gacgaattca ggcagctcaa gaagaccctc aaggagacct
 tcccgtgga
 181 ggcgggcctg ctgcggagat ctgaccgctg tctcccaaag cttctcgatg
 caccactgtt
 241 gggacgcgtg gggcgacga gccgcggcct ggcgcgctg cagctgttgg
 aaacctattc
 301 tgggagctg ctggcgactg cagagcgctg ggcacggagc ccgacgatca
 ctggcttctt
 361 cgcaccgcaa ccctggacc tggagcccgc gctgccaccg ggcagccggg
 tgatcctgcc
 421 cccccagag gacgagctc tttctcgcg tgcgggcgc ctctccatcc
 acagtctgga
 481 ggctcagagc ctgcgctgct tgcagccctt ctgtaccag gacacgcggg
 ataggcctt
 541 tcaggcgag gccaggaga gcctggacgt gctgctgcg caccctcag
 gctgggtggc
 601 ggtggagaac gaagaccggc agaccgctg gtttcagcg ccctacctgg
 aggaggcggc
 661 cccggggcaa ggccgggagg gaggcccgct cctagggagc agcggctccc
 agttctgtgc
 721 ttccgcgccc tacgagagca gccgcgcaga tgagctgtcc gtgcccgcgg
 gggcgcgct
 781 gcgctgtttg gaaacgtcag accgcggctg gtggtatgc aggtacggcg
 accgggcggg
 841 cctactcccc gcggtgctgc tgcggccgga agggctgggc gctctcctga
 gcgggacggg
 901 gttccgtgga ggagacgacc cggcggtgga ggccggggc ttccctgaac
 cctccaggc
 961 caccgcccct cccccaccg tgcccaccg accttcgccg ggcgccatcc
 agagccgctg
 1021 ctgcaccgtc acacgcaggg cctggagcg gcgccacgg cgcaggggcc
 gccctcgagg
 1081 gtgcgtggac tctgtgccgc accccacgac ggagcagtga gcgcgaggat cc

20

30

40

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
interferon, alpha-inducible protein 27	IFI27	NM_005532	42

1 gggaacacat ccaagcttaa gacggtgagg tcagcttcac attctcagga
 actctccttc
 61 tttgggtctg gctgaagttg aggatctctt actctctagg ccacggaatt
 aaccgagca
 121 ggcatggagg cctctgctct cacctcatca gcagtgaaca gtgtggccaa
 agtggtcagg
 181 gtggcctctg gctctgccgt agttttgccc ctggccagga ttgctacagt
 tgtgattgga
 241 ggagttgtgg ctgtgcccac ggtgetcagt gccatgggct tcaactgcggc
 gggaatcgcc
 301 tcgtcctcca tagcagccaa gatgatgtcc gcggcggcca ttgccaatgg
 ggggtggagt
 361 gcctcgggca gccttgtggc tactctgcag tcaactggag caactggact
 ctccgattg
 421 accaagttca tcctgggctc cattgggtct gccattgcgg ctgtcattgc
 gaggttctac
 481 tagctccttg cccctcgccc tgcagagaag agaaccatgc caggggagaa
 ggcacccagc
 541 catcctgacc cagcgaggag ccaactatcc caaatatacc tggggtgaaa
 tataccaaat
 601 tctgcatctc cagaggaaaa taagaaataa agatgaattg ttgcaactct tcaaaa

10

20

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 43	CYP3A43	NM_057095	43

30

1 acctctgggc agagaaacaa agctctatat gcacagccca gcaaagagca
 gcacacagct
 61 gaaagaaaaa ctgagaagac agagctgaaa aagaaaactg gtgatggatc
 tcattccaaa
 121 ctttgccatg gaaacatggg ttcttgtggc taccagcctg gtactcctct
 atatttatgg
 181 gaccattca cataaacttt ttaagaagct gggaattcct gggccaaccc
 ctctgccttt
 241 tctgggaact attttgttct accttagggg tctttggaat tttgacagag
 aatgtaatga
 301 aaaatacgga gaaatgtggg ggctgtatga ggggcaacag cccatgctgg
 tcatcatgga
 361 tcccgacatg atcaaaacag tgtagtgaa agaatgttac tctgtcttca
 caaacagat

40

421 gccttttaggt ccaatgggat ttctgaaaag tgccttaagt ttgctgaag
 atgaagaatg
 481 gaagagaata cgaacattgc tatctccagc ttccaccagt gtaaaattca
 aggaaatggt
 541 ccccatcatt tcccaatgtg gagatatgtt ggtgagaagc ctgaggcagg
 aagcagagaa
 601 cagcaagtec atcaacttga aagatttctt tggggcctac accatggatg
 taatcactgg
 661 cacattatct ggagtgaact tggattctct caacaatcca caagatccct
 ttctgaaaaa
 721 tatgaagaag cttttaaaat tggatttttt ggatcccttt ttactcttaa
 tatcactctt
 781 tccatttctt accccagttt ttgaagccct aaatatcggg ttgtttccaa
 aagatgttac
 841 ccatttttta aaaaattcca ttgaaaggat gaaagaaagt cgctcaaag
 ataaacaaaa
 901 gcacgagta gatttcttcc aacagatgat cgactcccag aattccaaag
 aaacaaagtc
 961 ccataaagct ctgtctgate tggagcttgg ggcccagtc attatcatca
 tttttgctgc
 1021 ctatgacaca actagcacca ctctcccctt cattatgtat gaactggcca
 ctccacctga
 1081 tgtccagcag aaactgcagg aggagattga cgcagtttta cccaataagg
 cacctgtcac
 1141 ctacgatgcc ctggtacaga tggagtacct tgacatgggt gtgaatgaaa
 cgctcagatt
 1201 attcccagtt gttagtagag ttacgagagt ctgcaagaaa gatattgaaa
 tcaatggagt
 1261 gttcattccc aaagggtag cagtgatggg tccaatctat gctcttcacc
 atgacccaaa
 1321 gtactggaca gagcctgaga agttctgccc tgaaagggtc agtaagaaga
 acaaggacag
 1381 catagatctt tacagataca taccttttgg agctggaccc cgaaactgca
 ttggcatgag
 1441 gtttgctctc acaaacataa aacttgcgtg cattagagca ctgcagaact
 tctccttcaa
 1501 accttgtaaa gagactcaga tccactgaa attagacaat ctaccaattc
 ttcaaccaga
 1561 aaaacctatt gttctaaaag tgcacttaag agatgggatt acaagtggac
 cctgactttc
 1621 cctaaggact tccactttgt tcaagaaagc tgtatcccag aacactagac
 acttcaaatt
 1681 gttttgtgaa taaaactcag aaatgaagat gagcttaatt aacctagtat
 actgggtgaa
 1741 taattagaaa ttctctacat tcattgagct ctcatgtct gggtagagta
 ttacacgttg
 1801 catactacaa agcaggtgac aaatcaatgc caaataagta cagtcatctt
 ctctagttct
 1861 cataagacta tctccccgcc acctatagtt agtaccctca agtctctctg
 agctgtgatc
 1921 agagaataaa catttctcaa caattttacc aacaattttt aatgaaaagg
 aaaattatac
 1981 ttgtgattct cgtagtgaac tttatattac atgttccatt tgtgatattc
 tataataagt

10

20

30

40

2041 attatattga gaaagtcaac aagcacctct ttacaaaact gttatctgat
gtcttcctgc
2101 atattaagga tgaatctaca gaattagatc aataaggatc aacaaataaa
tatttttggg
2161 catt

Gene Name	Gene Symbol	GenBank Accession #	SEQ ID NO
plakophilin 2	PKP2	NM_004572	44

1 gtggcggcctt cgcccgag tccagaggca ggcgagcagc tcggtcgccc ccaccggccc
61 catggcagcc cccggcgccc cagctgagta cggctacatc cggaccgtcc
tgggccagca
121 gatcctggga caactggaca gctccagcct ggcgctgccc tccgaggcca
agctgaagct
181 ggccggggagc agcggccgcg gcggccagac agtcaagagc ctgcggatcc
aggagcaggc
241 gcagcagacc ctgcgccgga agggccgcag ctccgtgggc aacggaaatc
ttaccgaac
301 cagcagtgtt cctgagtatg tctacaacct acacttggtt gaaaatgatt
ttgttgaggg
361 ccgttccctt gttcctaaaa cctatgacat gctaaaggct ggcacaactg
ccacttatga
421 aggtcgctgg ggaagaggaa cagcacagta cagctccag aagtcctgtg
aagaaaggtc
481 cttgaggcat cctctgagga gactggagat ttctcctgac agcagcccgg
agagggctca
541 ctacacgcac agcgattacc agtacagcca gagaagccag gctgggcaca
ccctgcacca
601 ccaagaaagc aggcgggccc cctcctagt gccaccgaga tatgctcgtt
ccgagatcgt
661 ggggggtcagc cgtgctggca ccacaagcag gcagcgccac tttgacacat
accacagaca
721 gtaccagcat ggctctgtta gcgacaccgt ttttgacagc atccctgcca
accggccct
781 gctcacgtac ccaggccag ggaccagccg cagcatgggc aacctcttgg
agaaggagaa
841 ctacctgacg gcagggctca ctgtcgggca ggtcaggccg ctggtgcccc
tgcagcccgt
901 cactcagaac agggcttcca ggtcctcctg gcacagagc tccttcaca
gcaccgcac
961 gctgagggaa gctgggcccga gtgtcgccgt ggattccagc gggaggagag
cgacttgac
1021 tgtcgccag gcggccgcag ggggaagtgg gaatctgctc actgagagaa
gcactttcac
1081 tgactccag ctggggaatg cagacatgga gatgactctg gagcgagcag
tgagtatgct
1141 cgaggcagac cacatgccgc catccaggat ttctgctgca gctactttca
tacagcacga
1201 gtgcttccag aaatctgaag ctcggaagag ggttaaccag ctctgtggca
tctcaagct
1261 tctgcagctc ctaaaagttc agaatgaaga cgttcagoga gctgtgtgtg
gggccttgag

10

20

30

40

1321 aaacttagta tttgaagaca atgacaacaa attggaggtg gctgaactaa
 atgggggtacc
 1381 tgggtgctc caggtgctga agcaaaccag agacttggag actaaaaaac
 aaataacaga
 1441 ccatacagtc aatttaagaa gtaggaatgg ctggccgggc ggggtggctc
 acgcctgtaa
 1501 tcccagcact ttgggaggcc aaggcgggcg gatcacgagg tcaggagttc
 gagaccagcc
 1561 tgaccaacat ggtttgctgt ggaatttgct atctaataac aaactcaaga
 atctcatgat
 1621 aacagaagca ttgcttacgc tgacggagaa tatcatcacc cccttttctg
 ggtggcctga
 1681 aggagactac ccaaaagcaa atggtttgct cgattttgac atattctaca
 acgtcactgg
 1741 atgcctaaga aacatgagtt ctgctggcgc tgatgggaga aaagcgatga
 gaagatgtga
 1801 cggactcatt gactcactgg tccattatgt cagaggaacc attgcagatt
 accagccaga
 1861 tgacaaggcc acggagaatt gtgtgtgcat tcttcataac ctctcctacc
 agctggaggc
 1921 agagctccca gagaaatatt ccagaatat ctatattcaa aaccggaata
 tccagactga
 1981 caacaacaaa agtattggat gttttggcag tcgaagcagg aaagtaaaag
 agcaatacca
 2041 ggacgtgccg atgccggagg aaaagagcaa ccccaagggc gtggagtggc
 tgtggcattc
 2101 cattgttata aggatgtatc tgtccttgat cgccaaaagt gtccgcaact
 acacacaaga
 2161 agcatcctta ggagctctgc agaacctcac ggccggaagt ggaccaatgc
 cgacatcagt
 2221 ggctcagaca gttgtccaga aggaaagtgg cctgcagcac acccgaaaga
 tgctgcatgt
 2281 tgggtgacca agtgtgaaaa agacagccat ctgctgctg aggaatctgt
 cccggaatct
 2341 ttctctgcag aatgaaattg ccaaagaaac tctcctgat ttggtttcca
 tcattcctga
 2401 cacagtcccg agtactgacc ttctcattga aactacagcc tctgctgtt
 acacattgaa
 2461 caacataatc caaaacagtt accagaatgc acgcgacctt ctaaaccaccg
 ggggcatcca
 2521 gaaaattatg gccattagtg caggcgatgc ctatgcctcc aacaaagcaa
 gtaaagctgc
 2581 ttccgtcctt ctgtattctc tgtgggcaca cacggaactg catcatgcct
 acaagaaggc
 2641 tcagtttaag aagacagatt ttgtcaacag ccggactgcc aaagcctacc
 actcccttaa
 2701 agactgagga aaatgacaaa gtattctcgg ctgcaaaaat ccccaaagga
 aaacacctat
 2761 ttttctacta ccagcccaa gaaacctcaa aagcatgcct tgtttctatc
 cttctctatt
 2821 tccgtgggtc cctgaatoca gaaaacaaat agaacataat tttatgagtc
 ttccagaaga
 2881 cctttgcaag tttgcbacca gtagataccg gccacaggct cgacaaatag
 tggctttgt

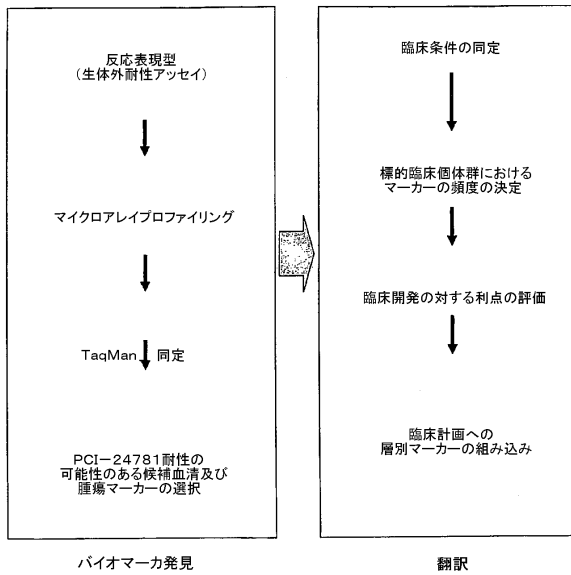
10

20

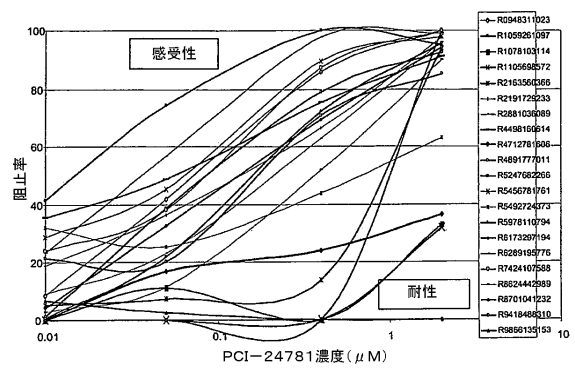
30

40

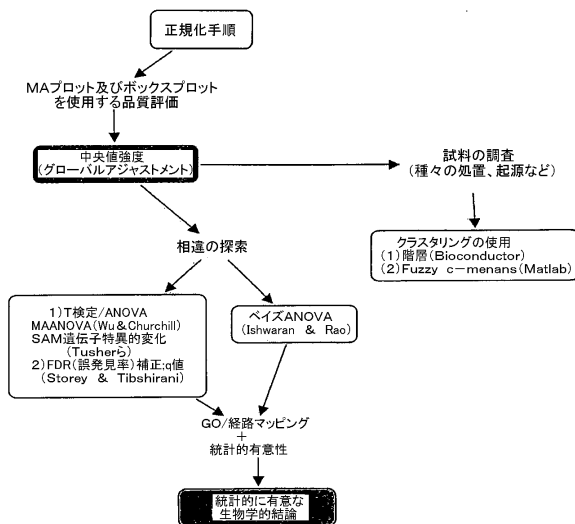
【図 1】



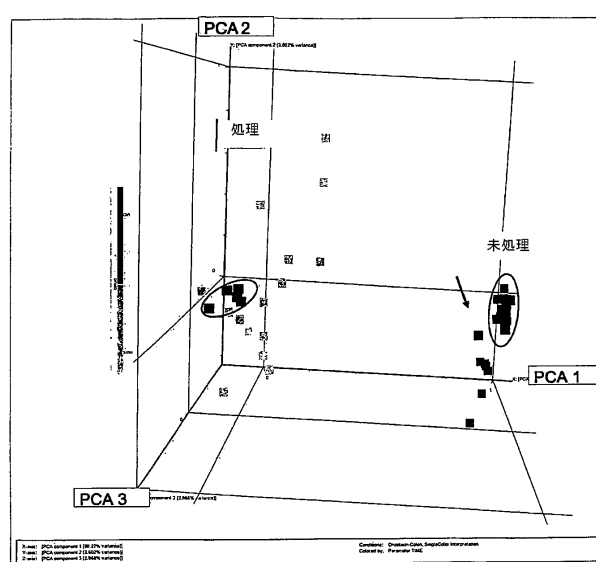
【図 2】



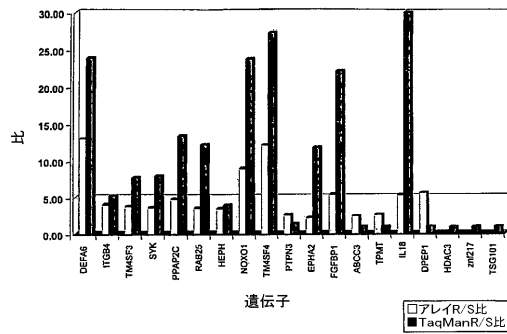
【図 3】



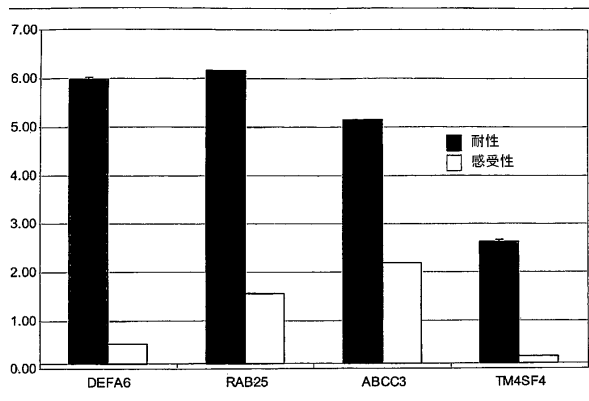
【図 4】



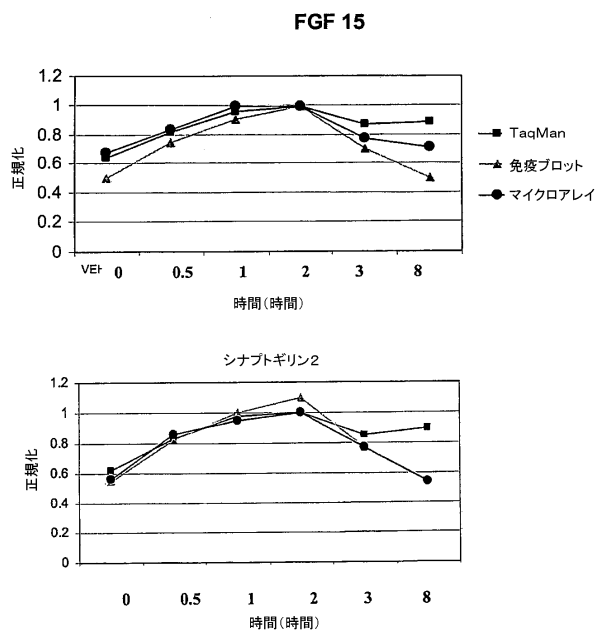
【図5】



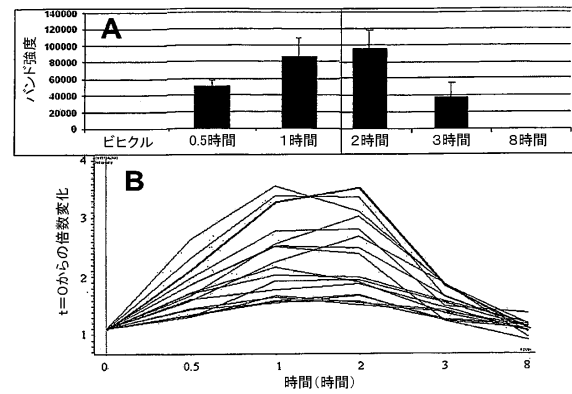
【図6】



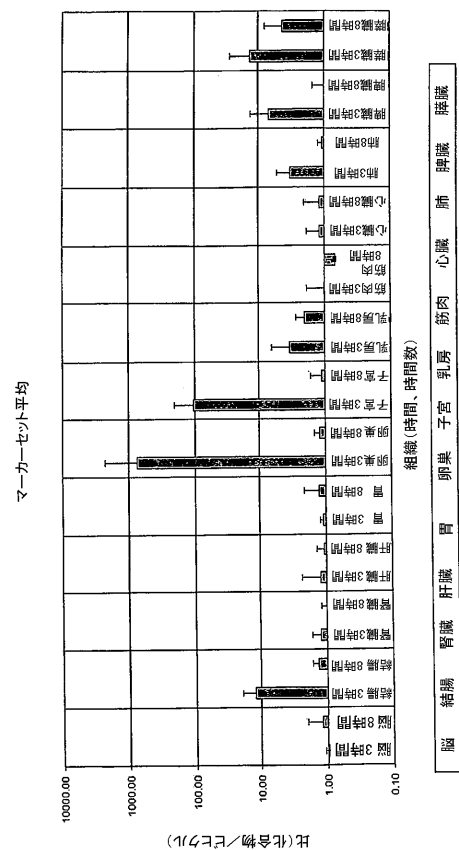
【図8】



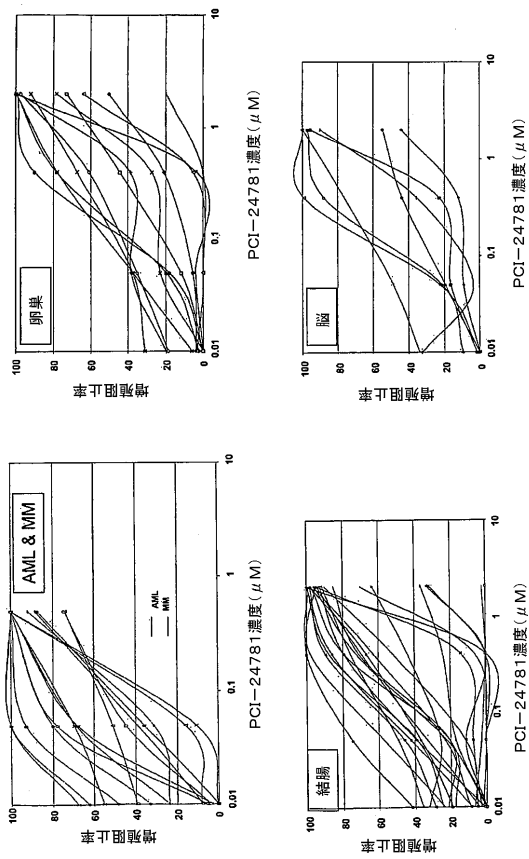
【図7】



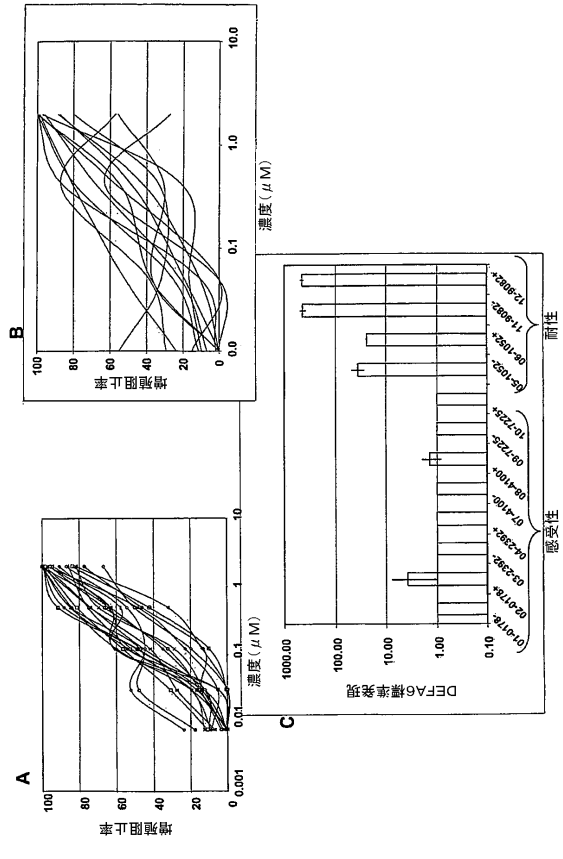
【図9】



【図 10】



【図 11】



【配列表】

0005670055000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
G 0 1 N 33/15 (2006.01)		G 0 1 N 33/15			Z
G 0 1 N 33/50 (2006.01)		G 0 1 N 33/50			Z

審査官 小暮 道明

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 0 7 4 4 7 8 (WO , A 1)
PHARMACOGENOMICS, 5[5](2004) p.487-502
Biochem. Pharmacol., 69(2005) p.603-616
Mol. Cancer Ther., 5[5](2006) p.1309-1317
Blood, 103[12](2004) p.4636-4643

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 1 2 N 1 5 /
C 1 2 Q 1 /
C A p l u s / M E D L I N E / W P I D S / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)