

(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 1
C 12 N 15/09	(2006.01)
C 12 Q 1/68	(2006.01)
C 12 M 1/00	(2006.01)
C 12 N 5/09	(2010.01)
GO 1 N 33/68	(2006.01)
C 12 N	15/00
C 12 Q	1/68
C 12 M	1/00
C 12 N	5/00
GO 1 N	33/68
Z N A F	
A	
A	
202 U	

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) 國際出願番号	PCT/US2008/052540
(87) 國際公開番号	W02008/095050
(87) 國際公開日	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)

(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, クエスター ドライブ 858
(72) 発明者	バラスプラマニアン, 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

前置審査

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) フエノキシ) 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) フエノキシ) 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、DEF A 6 、ITGB 4 、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、DEF A 6 、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】

10

前記少なくとも 4 個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 3 、 S Y K 、 P P A P 2 C 、及び R A B 2 5 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、 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、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 m R N A 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つて、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子は、 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 G 、 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 および P K P 2 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】

【 0 0 0 1 】

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 (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。

40

【 0 0 0 2 】

(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な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

【0005】

30

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個のマーカー遺伝子は、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、DEF A 6、IT G B 4、TM 4 S F 3、SYK、PP 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、DEF A 6、IT G B 4、TM 4 S F 4、SYK、PP A P 2 C、R A B 2 5、HEPH、NOXO 1、TM 4 S F 4、PT P N 3、EPHA 2、FGFB P 1、ABCC 3、TP MT、IL 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、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、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。

【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H D A C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、PT P N 3、ABCC 3、S A R G、PP A P 2 C、N P D C 1、C T E N、R A B 2 5、HEPH、TP MT、PKP 3、G A L N T 5、C A L M L 4、G A L N T 1 2、T P K 1、DEF A 6、E P L I N、C L I C 5、P E R P、SYK、SLC 1 2 A 2、G U C Y 2 C、TM 4 S F 4、T G F A、FGFB P 1、PT K 6、E V A 1、EPHA 2、IT G A 6、TN F R S F 2 1、TM 4 S F 3、IL 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、IT G B 4、A N X A 3、C C L 1 5、D P E P 1、NOXO 1、I F I 2 7、C Y P 3 A 4 3、及びPKP 2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。

【0007】

幾つかの実施形態において、少なくとも4個のマーカー遺伝子の少なくとも1つは、DEF A 6、IT G B 4、TM 4 S F 4、SYK、PP A P 2 C、R A B 2 5、HEPH、NOXO 1、TM 4 S F 4、PT P N 3、EPHA 2、FGFB P 1、ABCC 3、TP MT、IL 1 8、及びD P E P 1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、DEF A 6、R A B 2 5、TM 4 S F 4、又はIL 1 8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、DEF A 6、IT G B 4、TM 4 S F 3、SYK、PP 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、DEF A 6、IT G B 4、TM 4 S F 4、SYK、PP A P 2 C、R A B 2 5、HEPH、NOXO 1、TM 4 S F 4、PT P N 3、EPHA 2、FGFB P 1、ABCC 3、TP MT、IL 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、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、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、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H D A C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。

【0008】

10

20

30

40

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。

【 0 0 0 9 】

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。

【 0 0 1 0 】

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。

【 0 0 1 1 】

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。

【 0 0 1 2 】

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 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

20

30

40

50

18、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。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H D A C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、H D A C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H D A C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、H D A C阻害剤化合物は、P C I - 2 4 7 8 1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、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、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。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H D A C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、H D A C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H D A C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、H D A C阻害剤化合物は、P C I - 2 4 7 8 1である。

【0014】

別の態様において、生体外でH D A C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、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H D A C阻害剤化合物は、P C I - 2 4 7 8 1である。幾つかの実施形態において、P C I - 2 4 7 8 1耐性ヒト癌細胞系は、少なくとも約1 μMのP C I - 2 4 7 8 1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、R 5 2 4 7 6 8 2 2 6 6、R 9 8 6 6 1 3 5 1 5 3、R 1 0 7 8 1 0 3 1 1 4、又はR 4 7 1 2 7 8 1 6 0 6である。

【0015】

さらなる態様において、H D A C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という指標を提供することか、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という指標を提供することからなり、少なくとも4個のバイオマーカ遺伝子は、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

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。

【0016】

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、(ii) 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。

【0017】

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。

【0018】

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、(ii) 癌の

10

20

30

40

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、H D A C 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H D A C 阻害剤化合物以外の抗癌剤を選択することを含む。

【 0 0 1 9 】

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、(i i) 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、(i i i) 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(i v) 少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子が、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 、E F I 2 7 、C Y P 3 A 4 3 、及びP K P 2 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。

【 0 0 2 0 】

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、細胞の個体群がH D A C 阻害剤に耐性をもつことを示すことを含み、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子が、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、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。

【 0 0 2 1 】

別の態様において、H D A C 阻害を生体内で決定する方法であって、被検者がH D A C 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H D A C 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、H D A C 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、H D A C 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。

【 0 0 2 2 】

別の態様において、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

10

20

30

40

50

れる腫瘍を決定する方法であって、(i)第一の時間点での第一の組織の組織型(血液を含む)と、最初の時間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)第二の時間点での第二の組織の組織型(血液を含む)と、第二の時間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パターンにおける両方の定量的及び定性的な相違が挙げられる。

20

【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】

「遺伝子增幅」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（增幅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。

30

【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。

40

【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

。

【0034】

「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。

【0035】

「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」。

【0036】

「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。

【0037】

「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。

【0038】

「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、例えば単純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。

【0039】

10

20

30

40

50

「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 метод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介在法及び細胞及び生物中の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HDAC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、例えば遺伝子增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

【0047】

【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

【0048】

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。

【0049】

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H D A C i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、H D A C i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、H D A C i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。

【 0 0 5 0 】

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H D A C i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H D A C i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、H D A C i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。 10

【 0 0 5 1 】

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H D A C i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、H D A 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、H D A 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。 20

【 0 0 5 2 】

[H D A C i 化合物耐性バイオマーカ遺伝子 (H D A C i R - B G) の同定]

癌細胞における遺伝子発現レベルがH D A C i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、H D A C i 化合物耐性バイオマーカ遺伝子 (H D A C i R - B G) と命名される。典型的な実施形態において、H D A C i R - B G は、以下の通りに同定される。 30

【 0 0 5 3 】

種々の患者由来の原発性腫瘍細胞（例えば、結腸癌細胞）のH D A C 阻害剤に対する生体外反応を、種々の濃度のH D A C i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。

【 0 0 5 4 】

H D A C i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、m R N A 発現プロファイルを、H D A C i耐性及び感受性腫瘍について決定する。全R N A 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c D N Aマイクロアレイ（例えば、~55,000ユニクープローブを含有するC o d e l i n k H u m a n W h o l e G e n o m eのオリゴヌクレオチドマイクロアレイ、G E H e a l t h c a r e B i o - S c i e n c e s C o r p . 、P i s c a t a w a y 、N J ）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、G e n e P i x 4 0 0 0 Bスキャナで、M o l e c u l a r D e v i c e s C o r p o r a t i o n 、S u n n y v a l e C A ）。次いで、得られた画像を、C o d e l i n k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。 40

【 0 0 5 5 】

中央値正規化マイクロアレイデータを、主成分分析（P C A ）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、A g i l e n t 製のG e n e s p r i n g ソフトウェア）に取り込む。多重分析法を用いて、m R N A 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（F D R ）についてのq 値を、S t o r e y ら、(2 0 0 3) , P r o c . N a t . A c a d . S c i . U S A , 1 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. Ass. Soc., 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、全誤非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】

20

表1
HDACi化合物耐性バイオマーカ遺伝子(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	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5(GalNAc-T5)	GALNT5	NM_014568	11
カルモジュリン様4	CALML4	NM_033429	12

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ニ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、 パネット細胞特異的	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12(ナトリウム/ カリウム/塩素トランスポータ)、 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)	GUCY2C	NM_004963	21
貫膜4スーパーファミリメンバー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スупер- ファミリ、メンバー21	TNFRSF21	NM_014452	29
貫膜4スーパーファミリメンバー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 (c-met-関連チロシンキナーゼ)	MST1R	NM_002447	36

インテグリン、 β 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3、サブファミリ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】

[H DACi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H DACi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H DACi化合物耐性バイオマーカ遺伝子(H DACi R - 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、H DACi R - BGは、DEF A6、TM4SF4、TGF A、FGFBP1、EPHA2、TNFRSF2、TM4SF3、IL18、T M P R S S 2、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、H DACi R - 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H DACi R - BGのうちの少なくとも1つは、DEF A6、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H DACi R - BGの全ては、DEF A6、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、H DACi R - 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H DACi R - BGは、DEF A6、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H DACi R - BGは、DEF A6、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、H DACi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、肺癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及びCNS癌、乳癌、子宮頸癌、総毛癌、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（グラウイツツ腫瘍）、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、カボジ肉腫、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、固体組織試料、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、Bovala (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、DEFAG6、EPLIN、CLIC5、PERP、SYK

10

20

30

40

50

、 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、4～50個のバイオマーカは、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1個又はそれ以上の遺伝子を含有する。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H D A C 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H D A C 阻害剤に耐性をもつことを示すこととからなる。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、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。
。

【 0 0 6 9 】

[H D A C i R - B G 発現プロファイリング方法]

H D A C i R - B G 発現プロファイルは、2つの試料の間での差次の遺伝子発現を決定するのに都合のよい手段、例えばm R N A 、標識m R N A 、増幅m R N A 、c R N A などの定量ハイブリダイゼーション、定量P C R 、タンパク質定レベルなどのためのE L I S A などによって場合により作製される。

【 0 0 7 0 】

幾つかの実施形態において、H D A C i R - B G のm R N A レベル (c D N A コピー又はa R N A 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ー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な方法、例えば差次の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ールは、アレイに基づく遺伝子発現プロファイル作製プロトコールである。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、H D A C i R - B G 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。

【 0 0 7 1 】

本明細書に記載の方法で用いられるH D A C i R - B G 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W O 9 5 / 2 1 2 6 5号、同第W O 9 6 / 3 1 6 2 2号、同第W O 9 7 / 1 0 3 6 5号、同第W O 9 7 / 2 7 3 1 7号明細書、欧州特許第E P 3 7 3 2 0 3号、及び同第E P 7 8 5 2 8 0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

10

20

30

40

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。

【0072】

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 6,308,170 号及び同第 6,228,575 号明細書並びに米国特許出願第 10/858,867 号明細書が挙げられる。 10

【0073】

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、4～50 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、4～44 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、10 個、12 個、16 個、18 個、20 個、24 個、30 個、32 個、35 個、40 個、又は 4 個から 44 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、PTPN3、ABCC3、SARG、PPAP2C、NPDC1、CTEN、RAB25、HEPH、TPMT、PKP3、GALNT5、CALML4、GALNT12、TPK1、DEF A6、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。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、DEF A6、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、少なくとも 4 個のバイオマーカ遺伝子は、DEF A6、RAB25、TM4SF4、及びIL18 である。 20 30

【0074】

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 PCR などが用いられる。

【0075】

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 の発現プロファイルは、定量逆転写 PCR アッセイ (qRT-PCR) で行われる。この方法では、生体試料由来の RNA が、逆転写されて cDNA のセグメントを生成し、次いでこれは、遺伝子特異的定量 PCR で増幅される。特異的 PCR 産物の蓄積の割合は、元の試料中の対応する RNA 種の存在量と場合により相関させられ、それによって遺伝子発現レベルの指標を提供する。 40

【0076】

一つの実施形態において、qPCR アッセイは、TaqMan（商標）アッセイである。要するに、PCR 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するために Taq 又は Th 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、PCR 反応に特有の單 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。增幅反応の間、Taq DNAポリメラーゼ酵素は、鑄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HDAI-R-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

決定するべきH D A C i R - B G 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定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 10 3rd Edition Springer Verlag, NY、Janson and Ryden (1998) Protein Purification: Principles, High Resolution Methods and Applications, Second Edition Wiley-VCH, NY、及びSatinder 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) 20 に記載の方法が参照される。

【0085】

プロテオミック発現プロファイル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H D A C i R - B G タンパク質、例えばDEF A6、TM4SF4、TM4SF3.TGFA、FGFBP1、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H D A C i R - B G の発現プロファイルが、発現レベル基準試料中のH D A C i R - B G 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H D A C i 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H D A C i R - B G 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H D A C i R - B G 発現レベルの偏差は、生体試料が誘導された患者の癌がH D A C i 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、H D A C i R - B G 発現レベルの閾値は、発現レベル基準試料中のH D A C i R - B G 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 40 50

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

【 0 0 8 7 】

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 H D A C i 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 H D A C i 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、H D A C i 化合物に耐性をもつとして示される。

【 0 0 8 8 】

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 H D A C i 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 H D A C i 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、H D A C i 化合物に感受性をもつことが示される。

【 0 0 8 9 】

幾つかの実施形態において、H D A C i 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 H D A C i R - B G 発現プロファイルと比較される。

【 0 0 9 0 】

幾つかの実施形態において、H D A C i 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 H D A C i R - B G の m R N A 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、m R N A、c D N A、a R N A 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。

【 0 0 9 1 】

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、m R N A、a R N A、c D N A、又は a R N A）の個体群であり、その中で少なくとも 4 個の H D A C i R - B G の配列が表され、それについて H D A C i 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。

【 0 0 9 2 】

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、その後に、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 H D A C i 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 μ M）の H D A C i 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。H D A C i 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 H D A C i 化合物の I C₅₀ が、H D A C i 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、2 S D 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 H D A C i 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、H D A 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 RNA 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、Luzzil（2005），Methods Mol Biol. 293: 187-207を包含する。また、高品質 RNA 精製用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 R 5247682266、R 9866135153、R 1078103114、又は R 4712781606 から誘導された。

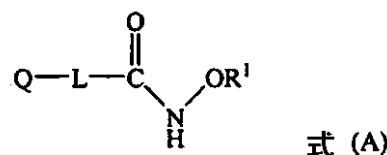
【0095】

[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 - 1,2 アリール又は場合により置換される C₅ - 1,2 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）

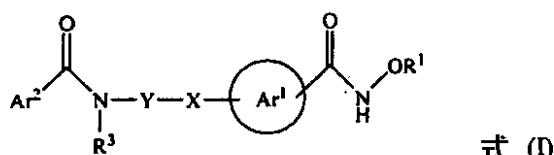
の構造を有するヒドロキサム酸及びその製薬学的に許容し得る塩、製薬学的に許容し得る N-オキシド、製薬学的に活性な代謝産物、製薬学的に許容し得るプロドラッグ、製薬学的に許容し得る溶媒和物が挙げられる。

【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、

A_r¹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A_r¹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、

A_r²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H D A C_i阻害剤腫瘍化合物としては、以下に限定されないが、P C I - 2 4 7 8 1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H D A C_i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H D A C_i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、H D A C_i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、H D A C_i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H D A C_i化合物と併用するために選択される。

【0102】

場合によりH D A C_i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)、ブリオスタチン、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、ドキソルビシン、ビンクリスチシン、エトポシド、ゲムシタビン、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-AAG)、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、例えばタキソテール(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て癌を治療するのに有用である。

【0103】

H D A C_i化合物と併用するための別の抗癌剤の例としては、マイトジエ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

【0104】

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、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ピンプラスチン、シスプラチン、アシビシン、アクラルビシン、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、酢酸アメンタトロン、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、アゼテバ、アゾトマイシン、バチマstattt、ベンゾデパ、ビカルタミド、塩酸ビサントレン、ビスナファイドジメシラート、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、ブロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルペチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルビシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロラムブシリ、シロレマイシン、クラドリビン、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、塩酸ダウノルビシン、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、ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、ブ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、塩酸エピルビシン、エルブロゾール、塩酸エソルビシン、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、エトポシド、リン酸エトポシド、エトブリン、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、塩酸イダルビシン、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、メトブリニン、メツレデパ、ミチンドミド、マイトカルシン (mitocarcin)、マイトクロミン (mitocromin)、マイトギリン (mitogillin)、マイトマルシン (mitomalcin)、マイトイシン、マイトスパー (mitosper)、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、ペントムスチン、硫酸ペブロマイシン、ペルホスファミド、ピポブロマン、ピポスルファン、塩酸ピロキサントロン、ブリカマイシン、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、リボブリニン、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、スバルホセートナトリウム、スバルソマイシン、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、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミブリン、チオグアニン、チオテバ、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、リン酸トリシリビン、トリメトレキセート、グルクロン酸トリメトレキセート、トリブトレリン、塩酸ツブロゾール、ウラシルマスター、ウレデパ、バブレオチド、ベルテボルフィン、硫酸ビンプラスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネビジン、硫酸ビングリシネット、硫酸ビンロイロシン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾリビン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ゾルビシンが挙げられる。

【0105】

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、20 - エ

10

20

30

40

50

ピ-1, 25-ジヒドロキシビタミンD3、5-エチニルウラシル、アビラテロン、アクラルビシン、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、アミノレブリン酸、アムルビシン、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、抗エステロゲン、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、脱ブリン酸、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statt、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ボリン、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、ビカルタミド、ビサントレン、ビスアジリジニルスペルミン、ビスナフィド、ビストラテンA、ビゼレシン、ブレフレート、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、カペシタビン、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、コンブレタスタチンA 4、コンブ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、デシタビン、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、デクスラゾキサン、デクスペラパミル、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、エピルビシン、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、ガロシタビン、ガニレリックス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタビン、グルタチオン阻害剤、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヒペリシン、イバンドロン酸、イダルビシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イロマstatt、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、イオベングアン、ヨードドキソルビシン、4-イポメアノール、イロプラクト、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、白血病阻害因子、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、リアロゾール、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、ロキソリビン、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statt、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、メルバロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、MIF阻害剤、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミスマッチ二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトイシン類縁体、ミトナフィド、マイトイシン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、モノクロナール抗体、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、マスター抗癌剤、ミカペルオキシドB、マイコバクテリア細胞壁抽出物、ミリアポロン、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+ペントゾシン、ナバピン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルビシン、ネリドロン酸、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、O6-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、オンドンセトロン、オンドンセトロン、オラシン、経口サイトカイン誘導物質、オルマプラチン、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、パルミトイリゾキシン、パミドロン酸、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、ペガスバルガーゼ、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、ペルホスファミド、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、ピラルビシン、ピリトレキシム、プラセチンA、プラセチンB、プラスミノー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、プロスタグラジンJ2、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、ミクロアルガル、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、脱メチル化レトリブチン、エチドロン酸レニウムRe186、リゾキシン、リボザイム、RII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B1、ルボキシル、サフィンゴール、サントピン、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、Sdi1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、スバルホス酸、スピカマイシンD、スピロムスチン、スプレノベンチン、スpon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、タリプラスチン、チオコラリン、トロンボポエチン、トロンボポエチン模倣薬、チマルファシン、サイモポエチン受容体アゴニスト、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、スズエチルエチオプルプリン、チラバザミン、二塩化チタノセン、トプセンチン、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、トリシリビン、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、チルホスチム類、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、ビノレ

10

20

30

40

50

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

【0106】

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、アルキル化剤、代謝拮抗物質、天然物、又はホルモン、例えば、ナイトロジエンマスター (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、葉酸類縁体 (例え ば、メトトレキセート) 、又はピリミジン類縁体 (例え ば、シタラビン) 、プリン類縁体 (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】

H D A C i 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、ピンプラスチン、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H D A C i 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、ナイトロジエンマスター (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、チオテバ) 、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、メトトレキセート) 、又はピリミジン類縁体 (例え ば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン) 、プリン類縁体 (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】

H D A C i 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) 、プロゲスチン類 (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縁体 (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 (carbo b o b l a t i n)) 、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

【0110】

安定化された微小管によりG 2 ~ 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H D A C i 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 (D L S - 10 及び N S C - 376128 としても知られている) 、イセチオノ酸ミボプリン (C I - 980 としても知られている) 、ピンクリスチン、N S C - 639829 、ディスコデルモライド (N V P - X X - A - 296 としても知られている) 、A B T - 751 (A b b o t t 、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ponジスタチン (例え ば、スponジスタチン1、スponジスタチン2、スponジスタチン3、ス

40

50

ポンジスタチン4、ポンジスタチン5、ポンジスタチン6、ポンジスタチン7、ポンジスタチン8、及びポンジスタチン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-P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-9885B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)、BSF-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(Indena)、クリプトフィシン52(LY-355703としても知られている)、AC-7739(味の素、AVE-8063A及びCS-39.HC1としても知られている)、AC-7700(味の素、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HC1、及びRPR-258062Aとしても知られている)、ビチレブアミド(Vitilevuamide)、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、DDE-261及びWHI-261としても知られている)、H10(Kansas State 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 Institute)、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)、ナスカピン、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、ヘミアステルリン、3-BAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine、MF-191としても知られている)、TMPN(Arizona State 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 School of Medicine)、A-204197(Abbott)、T-607(Tularik、T-900607としても知られている)、RPR-115781(Aventis)、エロイテロビン類(例えば、デスマチルエロイテロビン、デスマセチルエロイテロビン、イソエロイテロビンA、及びZ-エロイテロビン)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリンB、D-64131(Asta Medica)、D-68144(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 (NSC L-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)、レベラスタ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) 10 が挙げられる。

【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、アナロー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、DEF A6、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。 30

【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 DEF A6と内部発現対照遺伝子ZNF217との平均発現比(TaqMan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。 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5,953,727号明細書が参照される。

【0117】

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。

【0118】

20

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、このようなコンピュータワークステーションは、Silicon Graphics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。

【0119】

30

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（probability continuum）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。

[実施例]

40

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】

【0120】

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 発現プロファイル

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 H D A C i 化合物 P C I - 2 4 7 8 1 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。

【 0 1 2 1 】

この方法は、原発性ヒト腫瘍を培養物中で P C I - 2 4 7 8 1 に曝露させる軟寒天化学的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、P C I - 2 4 7 8 1 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 D N A 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、固体癌において 9 9 % の精度及び血液癌において 9 2 % 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 C L L 患者における D i S C 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 4 1 . 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 P t に対する感受性及び耐性、並びに乳房の腫瘍における C P X 及び D O X に対する感受性及び耐性についても公表されている。

【 0 1 2 2 】

それぞれの腫瘍について P C I - 2 4 7 8 1 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 R N A 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、R T - P C R (T a q M a n (商標)) 分析により確認した。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、P C I - 2 4 7 8 1 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。

【 0 1 2 3 】

本発明者らは、種々の患者由来の原発性結腸直腸腫瘍の H D A C 阻害剤、P C I - 2 4 7 8 1 に対する生体外反応を調べ、その後に H D A C i 处理に先立って感受性腫瘍細胞と耐性腫瘍細胞の m R N A 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。

【 0 1 2 4 】

原発性結腸直腸癌(C R C)試料を、患者の生検から得た(表 2)。生存腫瘍細胞を、K e r n ら(1 9 9 0) , J . N a t l . C a n c e r I n s t . , 8 2 : 5 8 2 - 5 8 8 に記載のように軟寒天に移植し、培養し、一連の濃度(0 . 0 1 ~ 2 μ M)の P C I - 2 4 7 8 1 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(% G I)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 P C I - 2 4 7 8 1 濃度(最大 2 μ M まで)で、対照と比べて 1 0 0 % ~ 0 % の増殖阻止表現型のスペクトルを示した。

【 0 1 2 5 】

【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	右卵巣	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R1105598572	結腸癌	72	F	回腸終末部	結腸癌	該当なし	固形腫瘍生検
R2163560366	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
R5891015174	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
R9866135153	結腸癌	55	F	肝右葉	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R2681036009	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
R8624442969	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	卵巣	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R4498160614	結腸癌	40	F	左卵巣	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
R6289195776	結腸癌	56	M	肝臓	結腸癌	腺癌	固形腫瘍生検
R6324805249	結腸癌	55	F	卵巣	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
R9418488310	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 (2 μ M) 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ユニクープローブ (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。

【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。

【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

30

40

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44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結合力セット、サブファミリ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	RAB25	NM_020387	10.96	3.51
ヘファエスチン	HEPH	NM_138737	10.49	3.38
チオブリン S-メチルトランスフェラーゼ	TPMT	NM_000367	9.97	2.56
プラコフィリン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、 パネット細胞特異的	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12(ナトリウム/ カリウム/塩素トランスポータ)、 メンバー2	SLC12A2	NM_001046	6.75	4.85
グアニル酸シクラーゼ2C (熱安定エンテロキシンレセプタ)	GUCY2C	NM_004963	6.72	3.53
貫膜4スーパーファミリメンバー4	TM4SF4	NM_004617	6.54	12.09
形質転換成長因子、 α	TGFA	NM_003236	6.44	3.11

10

20

30

40

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、 α 6	ITGA6	NM_000210	5.53	4.09
腫瘍壞死因子レセプタースーパーファミリー、メンバ-21	TNFRSF21	NM_014452	5.47	2.16
貫膜4スーパーファミリメンバ-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	TPRSS2	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、 β 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

【0132】

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、ス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。

【0133】

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証するために、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。

【0134】

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耐性と相關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	マイクロアレイ				TaqMan				比 TaqR/S Taq/Arr
	GeneCard Zcut	耐性 平均	感受性 平均	比Arr/S	感受性 Ct	耐性 平均	感受性 平均	TaqR/S Taq/Arr	
チフェンシン、 α 6/ β ネート細胞特異的 インテグリン β 4	DEF6 ITGB4	8.58 4.41	8.57 0.67	0.65 0.17	12.92 3.98	37.20 28.99	1.34 16.59	0.06 23.34	1.85
實膜4スープーファミリメンバ-3 脾臓チロシンキナーゼ	TM4SF3 SYK	6.32 6.90	239.90 5.16	65.01 1.48	3.76 3.59	29.21 35.45	108.96 1.50	14.30 0.19	1.31 2.03
ホスファチジン酸ホスファターゼ2C型 RAB25、メンバ-RAS癌遺伝子ファミリ ヘファエスチン	PPAP2C RAB25 HEPH	12.95 10.96	5.35 55.31	1.14 15.92	4.76 3.51	36.45 32.56	1.26 16.97	0.09 1.40	2.20 12.10
NADPHオキシダーゼオルガナイザ-1 實膜4スープーファミリメンバ-4	NOXO1 TM4SF4	3.71 6.54	0.98 2.05	0.11 0.16	8.92 12.09	35.41 40.00	4.60 0.22	0.19 0.01	23.76 27.22
PTPN3 EPHA2	PTPN3 EPHA2	14.19 5.50	5.45 29.27	2.16 13.49	2.68 2.18	30.71 31.91	6.60 25.90	5.04 2.20	2.25 11.73
線維芽細胞増殖因子結合タンパク質1 ATP結合カッセツト、サブファミリCメンバ-3 チオリソ-メルトランスフェラーゼ	FGFBP1 ABCC3 TPMT	6.27 13.24 9.57	27.93 4.14 26.21	5.30 1.82 10.11	5.35 2.37 2.66	37.76 40.00 40.00	0.84 0.01 0.01	0.04 0.01 0.01	4.13 0.98 0.38
イクイニン8(インターフェンシヤ誘発因子) シベプチド1(直腸)	IL18 DPEP1	6.24 3.72	26.57 2.93	5.04 0.54	6.22 6.63	40.00 40.00	0.62 0.01	0.01 0.01	77.36 22.08
HDAC3 ジンクリンガータンパク質znf217	HDAC3 ZNF217			有意差なし 有意差なし		25.66 35.07	167.11 0.25	0.01 0.01	0.85 0.93
TSG101	TSG101			有意差なし 有意差なし		40.00 40.00	0.01 0.01	0.01 0.01	0.96 0.96

【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、DEF A6、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、DEF A6(NM_001926)、TM4SF4(NM_004617)、TGF A(NM_003236)、FGFBP1(NM_005130)、EPHA2(NM_004431)、TNFRSF21(NM_014452)、TMF4SF3(NM_004616)、IL18(NM_001562)、TMPS S2(NM_005656)、及びCCL15(NM_032965)が挙げられる。

10

【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、HDAC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。

20

【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DEF A6 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】

30

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单核細胞(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見出した。

40

【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a-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。

50

【 0 1 4 2 】

R N A 発現プロファイルを、 G E - C o d e l i n k M o u s e U n i s e t 1 1 0 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 H D A D i 反応性遺伝子の発現プロファイルを確証するために、 T a q m a n 遺伝子発現アッセイを、 A p p l i e d B i o s y s t e m s I n c . アッセイを使用して行った。ワンステップ R T - P C R を、 A B I P R I S M 7 7 0 0 装置で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全 m R N A レベルを、 R i b o g r e e n (M o l e c u l a r P r o b e s) を使用して並行して測定されるように、 ウェル中の R N A 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 】

P B M C での発現プロファイル (図 7 A) を厳密に追跡した組の 1 6 個の遺伝子 (表 5) は、 H D A C 阻害剤 P C I - 2 4 7 8 1 を用いて処理した後にチューブリンアセチル化量 (図 7 B) を高める。

【 0 1 4 5 】

【表5】

一般名	説明	機能
Sic9a31	溶質担体ファミリー9イソ型レギュレータ1	イオン輸送
Ing11	増殖阻害剤ファミリー、メンバーア-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、アボトーシス
Plaur	ウロキナーゼプロテアーゼノーテン活性化因子受容体	複数
EST	RIKEN cDNA 2810405O22遺伝子	不明
Insf6	インスリン様6	生物プロセス不明
Luc7l	Luc7ホモローグ(サッカロマイセス・セレヴィシエ)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	シナブトギリソ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
Fg15	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ヒストンファミリー、メンバーア-2	クロマチン凝縮

表5:HDAC阻害剤(HDACi)反応性バイオマーカ遺伝子

【0146】

その後に、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遺伝子の生体内発現レベルを決定した。Taqman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。卵巣は、最も高い誘導のレベルを示し、次いで子宮であった。

【0148】

その後に、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. Trustin, 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、卵巣は、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	中間	感受性	LDR	総計	耐性%
AML	1	4	5	10	10	10
多発性骨髓腫	2	0	4	6	33	33
卵巣腫瘍	3	4	5	12	25	25
グリア芽細胞腫	2	1	4	7	29	29
結腸	9	3	12	24	38	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

10

20

30

40

50

て働くと結論付けた。また、H D A C i-反応性バイオマーカ遺伝子の同定された組がH D A C 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スクレオチド配列

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

20

1 tgaatagttt gctggtagca agacggatga agacctataat gggagattctt ttagtcttag
 61 agcttagcata ttacttgca tactttgttt cttttccaca tgatattttt actgctaaat
 121 ggcagagggtg ggagggagat gtcacacagt accataaccc catattgaaa acaagaaaacc
 181 accagaaaagt ttgcagctaa gggcaggggg attcaggttcc tacgcccact cagcactaac
 241 tacttgcggg cctgggtgtt tagaagctt acctcttctt cattatctgt aaaatagaaaa
 301 caataacttag gacttttagt ggaacatgag gattgaataa gatcacgcta ttcatgtgac
 361 ttttatcggtt ctagaacagc aacagacact gctgtgggtg agttacttag aaaaattttag
 421 ttatcagtga tttagccaaa aacacatcag tcaaaaatag aatccactgg atttttgtct
 481 ctcttttttag agacagggtc tcactgtcgc ccaggctggg gtacagtggc atgatcattt
 541 ttcaactgcag cctccaaatc ctgggtctcaa gcaatcctcg cacctcagcc tcctgagtag
 601 ccgggactat aggcacatgc caccctcacct ggcttgggtg tgggtgtgtg tgggtgtgtg
 661 tgggtgtgtg tgggtgtgtg gagacaggat ttgtatgtgt cgcctaggct ggtctcaaac
 721 tcctggccctc aagtgtatctt cccacctcag cctccaaaac tgggtggatt ataggcgtga
 781 gccactgtgc ccagcctaacc tgggtttta tgagagaaaa atagaaaaatg ctcttctaga
 841 agagagagaa caagagcaca aaataatctg gactcacaaa aattcagcaa gctccaaagaa
 901 agggggatgg agggaaacgtt ggcaaaaatt taaaatgccat taggatattt agcaagttat
 961 tactgtttgg taaaatgtca tcatcaccctt gtgtgtcaaaa tgcttgcaaa gtagtctaaa
 1021 tgggtttggat gatgggtgtt ttactgctttt ttccaaaaaa caaattgtttt attatgggtt
 1081 cagaaatgca gccattacgg tcacataaaat ttctaaaaag octacccaaag gttgtcaagca
 1141 gtcttctgcc actgggcagg ccagcagttc agaccacgc aggttgcac gaaacaaatcc
 1201 agggaaatact gggaaaca agacaagaga attacctaaa agagcaaaaca attcaagttaa
 1261 atctgttagc tattaccact taaaatccgt agctcaagat tcctgtttca ccaccttata
 1321 cacttaagca attatactta agccctttt tagtcttaag tgaagaacta catcagaatcc
 1381 aggataagta tttgcctgg gaaaatttggc tgcatatgaa tggagaagac atttacatcc
 1441 tatgttctgg cactttctga aagatctaat taaaatgtt gatgtgcac tttaatcaag
 1501 atgagagatc cctgctgggt tcaccctcta gaacctgcac ttgggtttt gactttccag
 1561 aaaaaaaaaa tgcaactttt gtagggggc agtgggttggc tcacacagtt gtcttctgtt
 1621 tcctaccaca gtaattcata tttaaatatg cttttagatt agtggata ctattgtcgc
 1681 tgggttgcata cctgaccttt ttctgggggg ggtacctcag aatgagcat ttgaggggca
 1741 gcaaaaaaggc cctcttcata ctccagaggc aacaaagagg cagcagaaat ggggaaagat
 1801 tggtagagatc agggctggg tttagacctg gacttaggca agatatgtt ccctcaaccc
 1861 tggatgttttctt tatatgtaaa aaggaaaggt tgggtggac tagatggat caagatgtc
 1921 cattctggat ggcgtatatt ccagagaatc aaaattaatc cttaacccaa gctttatggc
 1981 tgcgtacagatc acatgtcaca ttctgtggac ttgtcacccaa gagtttgcc ctcagacttt
 2041 ggccgttgcgtt gatgtcaaaa caaggatggc caccttctgg ttcttgcctg ttgtcctcag

30

40

2101 ctgagagcaag tctcggtaaa ggtggcaaag attctgtgac ctcagaccgg ggaccaaatg
 2161 cttggggagtc tgatggccgg gctggccac catttcata gctctcatc tgtttggagc
 2221 aacccaaagga ttgtgtgaa gttatggaa aaaggaccc aactgagcag taatctttt
 2281 tctgtatatt tggaatgttt ttcattctga cctgttctgt cagtgattct actgaaaaac
 2341 aatttaatca atataaaaat gttcaagcta tgcaac

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

10

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

1 ctccggcgcc cgctctgccc gcccgtgggt ccgaccgcgc tgcgccttct tgcagccgcg
 61 cctcgccccc atggacgccc tggcggttc cggggagctc ggctccaagt tctgggactc
 121 caacctgtct gtgcacacag aaaacccggg cctcactccc tgcttccaga actccctgtct
 181 ggcctgggtg ccctgcatct acctgtgggt cgcctgccc tgctacttgc tctacctgcg
 241 gcaccattgt cgtggctaca tcatacctctc ccacctgtcc aagctcaaga tggtccctggg
 301 tgcctctgtc tggtgcgtct cctggggcggg cttttttac tccttccatg gcctgggtcca
 361 tggccggggcc cctgcccctg ttttctttgt caccgggttg gtgggtgggg tcaccatgtct
 421 gctggccacc ctgctgatac agtatgagcg gtcgcaggcc gtacagtctt cgggggtctt
 481 cattatcttc tggttccctgt gtgtggtctg cgcgcattgcgc ccattccgc ccaagatcct
 541 tttagccaag gcagagggtg agatctcaga ccccttcgc ttcaccaccc tctacatcca
 601 ctttgcctg gtactctcta ccctcatctt ggcctgttcc agggagaaac ctccattttt
 661 ctccgcaaag aatgtcgacc ctaaccccta ccctgagacc agcgctggct ttctctcccg
 721 cctgtttttc tggtggttca caaagatggc catctatggc taccggcatac ccctggagga
 781 gaaggaccc tggccctaa aggaagagga cagatcccag atgggtggtgc agcagctgtct
 841 ggaggcatgg aggaagcagg aaaaggcagac ggcacgacac aaggcttcag cagcacctgg
 901 gaaaaatgcc tccggcgagg acggagggtct gctgggtgcc cggcccaggc cccggaaagcc
 961 ctccttcctg aaggccctgc tggccaccc tggctccgc ttcctcatca gtgcctgtct
 1021 caagcttatac caggacctgc tcteettcat caatccacag ctgcgcagca tcctgatcag
 1081 gtttatctcc aacccatgg ccccttcctg gtggggcttc ctgggtggctg ggctgtatgtt
 1141 cctgtgtctcc atgatgcagt cgtgtatctt acaacactat taccactaca tctttgtgac
 1201 tggggtaaag ttctgtactg ggatcatggg tgcatactac aggaaggctc tgggttatcac
 1261 caactcagtc aaacgtgcgt ccactgtggg gaaattgtc aacccatgtt cagtggatgc
 1321 ccagcgccttc atggaccttgc ccccttcctt caatctgtt tggcagcac ccctgcagat
 1381 catcctggcg atctacttcc tctggcagaa cctaggccc tctgtccctgg ctggagtcc
 1441 tttcatggtc ttgcgtattt cactcaacgg agctgtggcc gtgaagatgc ggccttcca
 1501 ggtaaaagcaa atgaaattga aggactcgcc catcaagctg atgagtgaga tcctgaacgg
 1561 catcaagggtt ctgaagctgt acgcctggaa gcccagctt ctgaagcagg tggagggcat
 1621 caggcagggtt gagctccage tgcgcgcac ggcggccatc ctccacacca caaccaccc
 1681 cacctggatg tgcagccctt tccctggtgc cctgatcacc ctctgggtgt acgtgtacgt
 1741 ggacccaaac aatgtgttgg acgcccggaa ggcctttgtg tctgtgttcc tggtaatata
 1801 cttaagactt cccctcaaca tgcgtccccca gttaatcago aacctgactc agggcagtgt
 1861 gtctctgaaa cggatccgc aattcctgtt ccaagaggaa ttgacccccc agagtgttgg
 1921 aagaaaagacc atctcccaag gctatgcctt caccatacac agtggcaccc tcaacctggc
 1981 ccaggacctg ccccccactc tgcacagcc agacatccag gtcccggaaag gggcactgg
 2041 ggccgtgggtg gggccctgtgg gctgtggaa gtcctccctg gtgtctgccc tgctgggaga
 2101 gatggagaag ctagaaggca aagtgcacat gaagggtcc gtcggctatg tgccccagca
 2161 ggcattggatc cagaactgca ctcttcagga aaacgtgtt ttcggccaaag ccctgaaccc

20

30

40

2221 caagcgctac cagcagactc tggaggcctg tgccttgcta gctgaccctgg agatgtgcc
 2281 tggtgggat cagacagaga ttggagagaa gggcattaac ctgtctgggg gccagcggca
 2341 gcggtcagt ctggctcgag ctgtttacag ttagtgcgtat attttcttgc tggatgaccc
 2401 actgtcccggt gtggactctc atgtggccaa gcacatctt gaccacgtca tcgggcccaga
 2461 aggctgtctg gcaggaaga cgcgagtgt ggtgacgcac ggcattagct tcctgcccc
 2521 gacagacttc atcattgtgc tagctgtatgg acagggtgtct gagatggggc cgtaccagg
 2581 cctgctgcag cgcaacggct ctttgccaa ctttcttgc aactatgccc cggatgagga
 2641 ccaagggcac ctggaggaca gctggaccgc gttggaaagggt gcagaggata aggaggcact
 2701 gctgattgaa gacacactca gcaaccacac ggatctgaca gacaatgatc cagtcaccta
 2761 tgggtccag aagcagttt tagacagact ggtgcctg tcctcagatg gggagggaca
 2821 gggtcggct gtaccccgga ggcacctggg tccatcagag aaggtgcagg tgacagaggc
 2881 gaaggcagat ggggcactga cccaggagga gaaagcagcc attggcactg tggagctcg 10
 2941 tggttctgg gattatgcca aggccgtggg gctctgtacc acgctggca tctgtctct
 3001 gtatgtgggt caaagtgcgg ctgccattgg agccaatgtg tggctcagtg cctggacaaa
 3061 ttagccatg gcagacagta gacagaacaa cacttccctg aggctggcg tctatgctgc
 3121 ttaggaatt ctgcaagggt tcttggtgat gctggcagcc atggccatgg cagcgggtgg
 3181 catccaggct gcccgtgtgt tgcaccaggc actgtgcac aacaagatac gctcgccaca
 3241 gtccttctt gacaccacac catcaggccg catctgttgc acgttcttca aggacatcta
 3301 tgcgttgat gaggttctgg cccctgtcat cctcatgtg ctcatttctt tcttcaacgc
 3361 catctccact cttgtggtca tcatggccag caccggcgtc ttcaactgtgg tcatctgccc
 3421 cctggctgtg ctctacacct tagtgcagcg ctctatgca gccacatcac ggcaactgaa
 3481 gcccgtggaa tcagtcagcc gtcacccat ctactccac ttttggaga cagtactgg
 3541 tgcgtgtc atccggccct acaaccgcag cccggatttt gagatcatca gtgataactaa
 3601 gttggatgcc aaccagagaa gtcgtaccc ctacatcatc tccaaccggc cagaagccgc
 3661 ctccctcgat ccctgtctt ccaggaatc ccagcaggct ctctgggtt cagggctt 20
 3721 gtccctctt tcccctaagc agaaaaactgg ccctgcctg cccctgcctt attttctct
 3781 catctgtatcc cccataggcg gctgagcatc ggagtggagt tgcgtggggaa ctgcgtgggt
 3841 ctctttgtgt cactatttgc cgtcatcggtt aggaggcagcc tgaaccgggg gctgggtggc
 3901 ctttctgtgt ctacttcctt gcaggtgaca tttgtctga actggatgat acgaatgtat
 3961 tcagatttgg aatctaacat cgtggctgtg gagagggtca aggagtaatc caagacagag
 4021 acagaggcgc cttgggtggt ggaaggcagc cccctcccg aagggtggcc cccacgtgg
 4081 gaggtggagt tccggattt ttctgtgc tccccgggg gcttagaccc ggtgctgaga
 4141 gacctgagtc tgcgtgtc cgggtggcgag aagggtggga tcgtggggcc cactggggct
 4201 gcaagtctt ccatgaccct ttgcctgtt cgcattctgg aggccggcaaa ggtgaaatc
 4261 cgcattgtatg gctcaatgt ggcagacatc ggctccatg acctgcgtc tcaactgtacc
 4321 atcatcccgc aggacccat cctgttctcg gggaccctgc gcatgaacct ggacccttc
 4381 ggcagctact cagaggagga catttgggg gctttggagc tgcgtggggaa gatctcagc
 4441 gtgagctccc agccggcagg cttggacttc cagtcgtcag agggccggggaa 30
 4501 gtggggccaga ggcagctgt gtgcctggcc cggccctgc tccgcaagag ccgcattctg
 4561 gtttttagacg aggccacage tgcattcgac ctggagactg acaacccat ccaggctacc
 4621 atccgcaccc agtttatac ctgcactgtc ctgaccatcg cacaccggct taacactatc
 4681 atggactaca ccagggtctt gtcctggac aaaggagtag tagctgaatt tgattcttca
 4741 gcaaacctca ttgcagctag aggcatctc tacggatgg ccagagatgc tggacttgcc
 4801 taaaatataat tcctgagatt tcctcctgca ttttcctggg ttcatcagg aaggaaatga
 4861 caccaaatat gtcggcagaa tggacttgcat agcaacact gggggcacct taagattttg
 4921 cacctgtaaa gtgccttaca gggtaactgt gctgaatgtt ttagatgagg aaatgtatccc
 4981 caagtggta atgacacgccc taagggtcaca gctagttga gccagttaga ctgtcccc
 5041 ggtctcccga ttcccaactg agtgttattt gcacactgca ctgttttcaa ataaacgatt
 5101 tatgaaatga cctctgtctt ccctctgtt tttcatatcc tcctaaatgtt tcgtttctgt
 5161 ttttaataaa aaagctttt cctctggaa cagaagacag ctgcgtgggtc agggccacccc
 5221 taggaactca gtcctgtact ctgggggtgt gctgtatcc attaaaaatg ggagtaactga
 5281 taaaataaaaa ctacatggtc aacagtaaaa 40

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

1 gttggggccca ggcagcacag atgaagcatt tacctatcta ggttaagtcag gaggagctca
61 aaaggagaag aaaacagtag gaggcagggg aagcagcctc tgtctccatc tctgcctt
121 gaaacaaaag ggtatttctt ttctctctc agcccccaac ccagtggagg cccggcttgg
181 gacattgttc acttccctc gcttccccctc tagaagcccc ctttgccatc cctgcacctt
241 gtttcgggtg atgcccaga gggagctgtg gccagcgggg actggctcag aaccctgtac
301 ccgtgtccgc agctgtaca gcatgatgag cagcacctcc acccgctctg gatctgtac
361 tagcagctac gacttctgt ccaactgaaga gaaggagtg actgtcttcc tggaggagac
421 cattggctca ctggacacgg aggctgacag cggactgtcc actgacgagt ctgagccago
481 cacaactccc agaggttcc gagcaactggc cataacccaa cccactcccc gggaggtcc
541 agaggagacc atcactcagc aaggacgaa gccaaggaca gtaactgagt ccagctcatc
601 ccaccctcct gagccccagg gcctaggcct caggtctggc tcctacagcc tccctaggaa
661 tatccacatt gccagaagcc agaacttcag gaaaagcacc acccaggcta gcagtcacaa
721 ccctggagaa cggggagggc ttgcgcaga gcttgagaaa gaacaggtca gccagagcag
781 ccaacccagg caggcacctg ccagccccca ggaggctgcc cttgacttgg acgtgggtct
841 catccctccg ccagaagctt tccgggacac ccagccagag cagttaggg aagccagcct
901 gcccggggg ccaggacagc agggccacac accccagctc cacacaccat ccagctccca
961 ggaagagag cagactcctt cagaagccat gtcccaaaaa gccaaggaaa cagtcataac
1021 caggtacaca caaccccagc ctccctctc aggttgccct cagaatgcaa gagctgaaga
1081 tgctccccctc tcatcagggg aggacccaaa cagccgacta gtccttcata caacccctaa
1141 gccccggaaag ctgcaccta atattgtct gaagagcagc cgaagcagtt tccacagtga
1201 cccccagcac tggctgtccc gccacactga ggctgcccct ggagattctg gcctgatctc
1261 ctgttcaactg caagagcaga gaaaagcagc taaaagagct ctagagaagc tggttgcacc
1321 ccaggatcaa gatgagcctg gactccactt aagtaagccc accagctcca tcagacccaa
1381 ggagacacgg gcccagcatc tgccccccagc tccaggctcg gtcagccctg cagctccagc
1441 ccaggctca gcagctattc ctgctgtcg gaaggctctg gtcagactc cgctccagc
1501 tccaggctca gctcaggac ctttgcctaa gaagtctcca gtcaggcata atgttgcagc
1561 tagcaaatct atgccaattc ctatccctaa ggccccaaagg gcaaaacagtg ccctgactcc
1621 accgaagcca gagtccaggc tgactctcca ggagagcaac accccctggcc tgagacagat
1681 gaacttcaag tccaaacactc tggagccctc aggcgtggga ctgagcagct acctttcaac
1741 tgagaaaat gccagccccca aaaccagcac ttctctggga aagggtccct tcttggacaa
1801 gatctcgccc agtgtttac gtaattctcg gccccggcccg gcctccctgg gcacggggaa
1861 agattttgcg ggtatccagg taggcaagct ggctgacctg gaggcaggagc agagctccaa
1921 ggcgcgttcc taccaggac agagccgtga caagtttctt cggcccccct gtgtcagtgt
1981 caagatctcc ccaaagggtg tcccaatga acacagaagg gaggccctga agaagctggg
2041 actgttgaag gatgtttttc tgccggccatc tgccggccatc acagaccctg tccctggctga acaagaagag
2101 acacatgctc cacttgggg ctttgcac caccacactc agggctcaag atgaatggga
2161 gggagagatt tgatccaaatg ctttgcac caccacactc ttttgcac caccacactc
2221 tggatcatc tgaagggtat ctttgcac caccacactc ttttgcac caccacactc
2281 tggagggggg gcccgtggat acatcactga agctattgtat ttttgcac caccacactc
2341 tcagaattt gtccttgcata gatgttttct tacattgggt ttttgcac caccacactc
2401 ctgagtgaag gggctggcca tgcctgagac aaaaagtcaa atgagacaat ggacgtgtca
2461 atgacttggaa aaaaagtccac atccagccaa tgcagggtca catgaatataat gggctccctg
2521 gaatccctac agtggatggaa gactggctca taccttgcata gatcccttc tcaagtccag
2581 ctttgcac aaggcctggg ctaagaggag ctgatctgtt atctcttcac ccactgcct
2641 ctcagttatca ccagccccaa agacaggata cgtccctgtt acccaatctc tcgggttgcatt
2701 gatagcagaa cagctttgtt tggctgtaga aggcaggata agtgcacccata tattttatgc
2761 actacccatca ccaggagag tccctcttca caggctgtat aaattcaatc accaactgttg
2821 ctgtcgatcc tgaactctgtt actccccgtt ttcctgttt cctgctccgt atctcgtct
2881 gcaactgaccc caggctggg ctgacatcaa gatggggagcc cagccccacgg gctttataaa
2941 cacccaaagaa ccgttccaga ttttctctgt gctqatqcaq qtagttttaa atttttctca

3001 gttccagtga tagaaaaccc acacaataca tcctctgcc aatatcagag
 3061 gtaagagggg cctcagagaa gctctgacgc agtgcgtctg gggaaaggaa gtgactaacc
 3121 cggggtcagc ctgcattta gggaaagagc tgagggttctt acccttggat catgctccca
 3181 cctctccctt gccagtgc tcgtacatcc acacagcacc ctaaggagcc atagtcacca
 3241 tcaaagactc aaccctaagg cccttcaaga tctcaaagtgc cttctgtcaag catcagagat
 3301 taaaatattgt tcaaactaat agttattgtct gtggctttt attttatctt tggaaagatag
 3361 ctatatggta actcatcatt aaccagaaca cctctccctt caaattccgt gaccaagttg
 3421 tgcagcttgc gcaaattgcg aaagagggtt ttatgggtgg gtgggtgtgg cttgcaata
 3481 caagcttggg ggtgagacat gcccagacat gactctgtct tcccctttagg aagtaaatct
 3541 tacttatggt tgcgactgc ttggagtccca ggtggccctt atgtgagggg cagatgaagg
 3601 gaatgttgcg ggaaagggtc cttttaaaggc tgctgagaat ttctggactg tgcctgtatg
 3661 gacgcagcac catcaaagcc cagaatttctt gaaaacgggtg acaaggtaa cataaggaca
 3721 aaaaatactc caccctgtca tggtatgtga ggtgtgggtg tggcggttcc tgcgtacgtt
 3781 tgctcataca cgcacatcca aaaggctgtg cctcattctt ggccatgggt gaggacttgg
 3841 tctgtcacgg ctgatgagga ctcccacaac cggccaaatgtt atgtcttattt atacacccccc
 3901 agaaagagag aaagctgcct tctggaggac tgatccaca tgctatattc agctgagttg
 3961 atttctgtgt ctatttcaac ccataacccgt aagaatgatc accttatttcc ttatttattt
 4021 attttcttgc ttaataggaa aacttggaa tagtataaa gtaaaacttg ggtggacactt
 4081 gggggccctgg catcacacaa gtgtgatttag gatggtcaag gtcatcagga gtacagccta
 4141 ttatattccc acatccctgag aaaggttattt tctcccacac acgacaaagt cacagacatc
 4201 ctgcacactgc cactaggcat cctcatccca ctgacatgcc catttcttca gttttctttaa
 4261 tctgagactc cttcccttgc ttttttaaag ataccgtgtct tctccacatc ctcatccctt
 4321 aaggagcata ttgtgtctt aggtggctt ttgggattca aagaatagaat aataaatcca
 4381 aacttggtca ttcccattttt gaagagatgc aagaggccc agtggggaca tccgcctccc
 4441 tgaaagtgggt gctagacaga gctgagggtca ttgtatctgt gtatccacat aggtttctc
 4501 ttaattcagc ttgaatttgc gggggaggag gtaagagtag ggtcagagtt actatccct
 4561 ttccaaagaa ttgtgggtgg aagtttgc ttttgcaggatca ttgttgcatttca aaaaatcaaag
 4621 cgacagctct acttccactt ggccttagat ctctgtata ccctgcccata gccttgcata
 4681 cactgggcac aagccacccgt ccaaatacag gagtggccctc tcccgccctg gcatgatagg
 4741 ggggtctgtg ccctcagatg tggatggatc tgcttgcatttgc aattgcacca cctgtgcata
 4801 acttggaaatt ctgtgtctg actctgcagg gtggaccac gtgcacatc acacagaggt
 4861 caaccgatga gcccactcac tggatgtgc tttttttccac agtgggaagc atgatctggc
 4921 agggggccccc ctgttaggctg gggatggct gctgtgtgaa tggatggatc tttttttccatgg
 4981 agaaaggggaa ggtgaaagat tgaagagcag gttccctgtca atgttctgag ttcgagctgg
 5041 aggtgttagat tgaatagtct acatggctg tggatgtgtg agatgaaccc ttccatccctt
 5101 tgacacccgtt ttgtatgtgtt aggctaaaggaa ggaaggaccc tcctgtcagt gtgcaaaagct
 5161 gtaatctcat ggacttaggg agggggggcc aaggggatgg acaggagaag tcatgcagaa
 5221 tctaaggcagg aatgcagata gaacacatctt aggttctttt ccccgaggaga gtgatgtatgg
 5281 agcatataga tctggctcaa attcagccctc catcaattac cagtcaggaa ccctggcgat
 5341 atcaactttaa ctttctgtac ctcagatgtt tcaacttataa gacggggaaa ataataaccac
 5401 ctttcaaga ttgttgcggat aaatagtgta tataaaacat gtaaaagctt gttctggccca
 5461 cagtgttagct actcaataaaa tgataataact

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

1 ctccctctccg cgcggggcgcc gctccgcgc acgtgactcc gcccggggcc cgggacgcga
 61 cgggacgcgc tgggaccggc gtcgggggtc gggggacca tgcggggatc cttccctgc
 121 cttcgcatac ctgacgctgg tgaacgcccc gtacaagcga ggatttact gggggatga
 181 ctccatccgg tacccttacc gtccagatcc catcacccac gggctcatgg ctggggtcac
 241 catcacggcc accgtcatacc ttgtctcgcc cggggaaagcc tacctgggtt acacagaccc
 301 gctctattct cgttcggact tcaacaacta cgtggctgtt gtataacaagg tgatggggac

10

20

30

40

361 cttcctgttt ggggctgccg ttagccagtc tctgacagac ctggccaagt acatgattgg
 421 gcgctcgagg cccaaactcc tagccgtctg cgaccggac tggagccggg tcaactgctc
 481 ggtctatgtg cagctggaga aggtgtcag gggaaacctt gctgatgtca cccgaggccag
 541 gttgtcttc tactcgggac actcttcctt tggatgtac tgcatgtgt tcttggcgct
 601 gtagtgcag gcacgactct gtttggaaatg ggcacggctg ctgcgaccctt cagtcaggat
 661 cttcctggtg gccttggccc tctacgtggg ctacacccgc gtgtctgatt acaaaccacca
 721 ctggagcgat gtccttggtg gtccttgcga gggggcactg gtggctgccc tcaactgtctg
 781 ctacatctca gacttctca aagcccgacc cccacagcac tgcgtgaagg aggaggagat
 841 ggaacggaag cccagcctgt cactgacgtt gaccctggc gaggctgacc acaaccacta
 901 tggatacccg cactcctcct cctgaggccg gaccccgccc aggccaggag ctgctgtgag
 961 tccagctgag gcccacccag gtggctccctc cagccctgggt taggcactga gggctctgga
 1021 cgggctccag gaaccctggg ctgatggag cagtgagcgg gtcctcgctgc cccctggccct
 1081 gcaactggacc aggagtctgg agatgcctgg gtagccctca gcatttggag gggAACCTGT
 1141 tcccgctcggt ccccaaataat ccccttcttt ttatgggtt aaggaaggaa ccgagagatc
 1201 agatagttgc tgttttgtaa aatgtatgt atatgtgggtt ttttagtaaaa tagggcacct
 1261 gttcacaaa

10

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

20

1 gcgcgctcg ccggcgccctc catccggat cttgctgca gcttcagcgc cgccgcccgt
 61 gccttcctc ttcttcctcc tccttccttg catccgcctc ttcttcctcc tgcttcctcc
 121 cccgctgcct cccgctgcctcc cgacgcggag cccggagccc ggcgcgcggcc cctggctcg
 181 cgggtgcctatg ctgcggccggc ggcggcgctg aaggatggcg aegccgcgtgc ctccgcctc
 241 cccgcggcac ctgcggctgc tgccgtctgt gctctccgc ctgcgtctcg ggcgcgcct
 301 gctgtggagcc gccgcggcc accggatgt agccgcctgt cccggagcc tggactgtgc
 361 cctgaagagg cgggcaggat gtccttcctgg tgcacatgcc tggggccct gccttcagcc
 421 ctccaggag gaccagcaag ggctctgtgt gcccaggatg cgccggccctc caggcggggg
 481 ccggcccccag cccagactgg aagatgagat tgacttcctg gcccaggagc ttgcggggaa
 541 ggagtctgga cactcaactc cgcccttacc caaggaccga cagccgcgtcc cggagcctgc
 601 caccctgggc ttctcgccac gggggcagggg gctggagctg ggcctccctc ccactccagg
 661 aaccccccacg cccacgcggcc acacctccat gggctccctt gtgtcatccg accccgggtca
 721 catgtcgccc ctggagccccc ggggagggca aggcgaaggc ctgcgccttg tgctgatcct
 781 ggcgttctgt gtggccgggtg cagccgcctt ctccgtagcc tccctctgt ggtgcaggct
 841 gcatcgtagatccgcctga ctcagaaggc cgactacgc actgcgaagg cccctggctc
 901 acctgcagct ccccgatct cgcctggggc ccaacggctg gcacagagcgg cggagatgt
 961 ccactaccag caccaacggc aacagatgtt gtgcctggag cggcataaaag agccacccaa
 1021 ggagctggac acggcccttcc cggatggagaa gaatgaggac ggagacttca cgggtgtacga
 1081 gtgcccgggc ctggcccccga cggggggaaat ggaggtgcgc aaccctctgt tcgaccacgc
 1141 cgcactgtcc ggcgcctgc cggcccccag ctcaccgcct gcactgcctt gacctggagg
 1201 cagacagacg cccacccgtt cccgcacccgc gaggcccccg gggagggggca gggcctggag
 1261 cttcccacta aaaacatgtt ttgtatgtgt gtgttttgg ctggccctcg ggctccaggc
 1321 cctgggaccc cttgcctggg agaccccccga acctttgtgc caggacacccct cctggctcccc
 1381 tgcacctctc ctgttcctgtt tagaccccca aactggaggg ggcacatggaga accgttagagc
 1441 gcaggaacgg gtgggtattt ctagagacaa aagccaaatc aagtccattt cagaaaaaaa

30

40

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

1 gggcaacagt ctgcccacccgtggacacca gatcctggga gtcctgggtt agcaagttag
 61 atctctggga tgcagttag gctgggtgaa gaccagaggt aaactgcaga ggtcaccacc
 121 cccacccatgt cccaggtgat gtccagccca ctgctggcag gaggccatgc tgcagctt
 181 ggcgttggatgatgagccag gaggaccctg caccacccac ccagccccag cctggccaccc
 241 cagtgttctt actacaccac ggaaggctgg ggagccagg ccctgatggc ccccggtgg
 301 tgcattggggcccccctggccactccagcaaa gccccacagg tggaggccaa agccaccc
 361 ttccctggccgt cccctggtga gaaggcccttggggaccccg aggacccatgttgcaccc
 421 gacttctcac tggagagccctaatcagatgttccctggaaac tggacccaccccttccagctg
 481 cttccccccag ggactggggg cttccaggcttgcgtggcccc agagcaccat gtcaatgaga
 541 aagaaggagg aatctgaagc cttggacata aagtaatcg agtgcaccccgccatca
 601 aggtgccacg attggcccca gcaactgccttgcagcccttgc tccatccggcccttcc
 661 cctcgcagtg gtggccttgccttccatggaa gacgtccccccagagacacccggaccc
 721 gagagccatca tcttctctggaaaccaggccggggggccacc agccgcctcttgccttcc
 781 gagggctcttccctggccacc cccaaattcccccacccatcttgcatttgcattgggg
 841 aaggccctcgaa gccccatgg tttggctcccgcttgcgtggccatccatggagaag
 901 cggctggggggccctggcccccacggggggccggcggatcttgcgtgttc agccagccca
 961 gtgtctgatgttgcataatgttggaaagc agccagtccttgcacttc cagcaactcc
 1021 agccatcgttccatggatccctggaaatccatggccacttcccttc cagccctcc
 1081 agccatggcttgcgttcccttgcgttacaaggccatggacttccaggccatcc
 1141 accctaaccatggcccaacc cagaacaccccaacttccatggccaa agaacatggcc
 1201 agcatctgcctccatccatccatggatggaca tttccattgttgcgttcaac
 1261 ggctggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 1321 caacatggatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 1381 ctgtcagatgtccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 1441 atgaagttcgatggacacatctaaatacttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 1501 gcaatcgagcttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 1561 taccggggcttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 1621 cgaccaggatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 1681 ggagtgcatttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 1741 tgccaggatttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 1801 ctggggaggatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 1861 tctggggcttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 1921 ctggccgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 1981 gtggtccacttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 2041 ttttccggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2101 cggaaatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2161 acagagccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2221 tcgcaggatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2281 gactgcctgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 2341 ctgaatgggttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 2401 catcaatggatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2461 cccggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2521 atgcgtggatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2581 cccctgcatttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 2641 acaacatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2701 ggtgacccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2761 gaatggatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc
 2821 gtggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc
 2881 gcaatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc

10

20

30

40

2941 cttgcagatg agtatacacc ccatctttctt ttccacttgg ttttttatttt tattttttt
 3001 gagacagagt ctcactgtca cccaggctga actgcgtgg tttgtatctag gctcaactgca
 3061 acctccaccc cccagggttca agcaattatc ctgcctcagg ctccccgagta gctgggatta
 3121 caggcatgtg caactcaccc agctaattttt gtatttttag tagagacagg gtttcaccat
 3181 gttggccagg ctggcttga actctgtacc gcaggtaatc cacctgttcc ggcctcccaa
 3241 agtgcgtggaa ttacaggcgc aagccaccc gcccagttc ttccattttc ttgataggcg
 3301 agtattccaa agctggatc gtatgttgc tatttaggcgg cggggcaga
 3361 gataaggccat atctctctgt gattctgttcc cagctctgttcc ttgatgtggc cctcccccaa
 3421 cccacgttcc aacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca
 3481 cactgcgttcc tactgttatg tggcttcaac cagcctcaca gccacacggg ggaagcagag
 3541 agtcaagaat gcaaagaggc cgcttccctt agaggcttgg aggagctggg ctctatccca
 3601 caccacccccc caccacccccc ccacccagcc tccagaagct ggaaccattt ctccgcagg
 3661 cctgagttcc taaggaaacc accctaccgg ggtggaaagg agggtcaggg aagaaaccca
 3721 ctcttgcttcc acgaggagca agtgcgttcc ccctcccttcc agccagccct gccaaagtgg
 3781 cattatctttt ggccttgcgtt gttatgtattt cagcccttggg cctgcaggag
 3841 aggctgagat cagccaccc acccttgcgtt ccgcgttcc aagtctgcag
 3901 aatgtgagat gaggttctca aggtcacagg ccccttgcgttcc agcctggggg ctggcagagg
 3961 ccccatata ctctgttcc gcttccatata tgaaaaataa aatgt

10

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

20

1 ctctgttcc ttacagcacc cccacccgtcc agagctgtatc ctcccttaggc cctgccttaac
 61 cttgatgtgg ccccaatcc ctctggctgc agaagtcccc ttaccccaaa tgagaggagg
 121 ggcaggacca gatcttttga gagctgaggg ttgaggcat tgagccaaaca
 cacagatttgc
 181 tcgcctctgt ccccaagac acctgcaccc tccatgcggg gccaagatgg
 ggaatggAAC
 241 tgagggaaat. tataacttttgc tttcaaggt ggtgtatgc ggcgaatcag
 gtgtggggaa
 301 gaccatcta ctctcccgat tcacgcgcaaa tgagttcagc caccacagcc
 gcaccacccat
 361 cggggtttag ttctccaccc gcactgtat gttggcacc gctgtgtca
 aggctcagat
 421 ctgggacaca gctggcttgg agcggttaccg agccatcacc tcggcgtact
 atcgtgggtgc
 481 agtggggcccttcccttgc ttgacctaac caagcaccag acctatgttgc
 tggtggagcg
 541 atggctgaag gagctctatg accatgtatc agccacgatc gtcgtatgc
 tcgtgggtaa
 601 caaaagtgcac tcagccagg cccggaaatg gccactgag gaggcccggaa
 tgttcgctga
 661 aaacaatggaa ctgttcccttcc tggagacccctc agccctggac tctaccaatg
 ttgagctatc
 721 ctttgagact gtcctgaaag aaatctttgc gaaggtgtcc aagcagagac
 agaacagcat
 781 ccggaccaat gccatcactc tggcagtgc ccaggcttggc caggagccctg
 gcccggggaa
 841 gaagaggcccttcccttgc ttggccagca ccaccccttgc
 ccactggctt
 901 tttgggtggcccttcccttgc ttgtccccc cttcagcccc aggacccatc cttggcccttgc
 ggttccagat

30

40

961 atcagactgt tccctgttca cagcaccctc agggtcttaa ggtcttcatg
 cccttatcaca
 1021 aatacctctt ttatctgtcc acccctcaca gactaggacc ctcaaataaa
 gctgttttat
 1081 atcaaaaaaaa

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

10

1 gcccagcctg cctggagaaa agtgtctgtct cctagccaag atctcctcat
 cacaaaagta
 61 atgtgggcca tggagtcagg ccacccctc tgggctctgc tgttcatgca
 gtccttgcgg
 121 cctcaactga ctgatggagc cactcgagtc tactacctgg gcatccggga
 tgtgcagtgg
 181 aactatgctc ccaagggaaag aaatgtcatc acgaaccagc ctctggacag
 tgacatagtg
 241 gctccagct tcttaaagtc tgacaagaac cggatagggg gaacctacaa
 gaagaccatc
 301 tataaagaat acaaggatga ctcatacaca gatgaagtgg cccagcctgc
 ctgggttggc
 361 ttcctggggc cagtgttgca ggctgaagtg gggatgtca ttcttattca
 cctgaagaat
 421 tttgccactc gtcctatac catccaccct catgggtct tctacgaga
 ggactctgaa
 481 ggttccctat acccagatgg ctccctctggg ccactgaaag ctgatgactc
 tgttccccgg
 541 ggggcagcc atatctacaa ctggaccatt ccagaaggcc atgcacccac
 cgatgctgac
 601 ccagcgtgcc tcacctggat ctaccattct catgttagatg ctccacgaga
 cattgcaact
 661 ggcttaattt ggcctctcat cacctgtaaa agaggagccc tggatggaa
 ctccccctct
 721 caacgccagg atgttagacca tgatttcttc ctccctttca gtgtggtaga
 tgagaacactc
 781 agctggcattc tcaatgagaa cattgccact tactgctcag atccctgcttc
 agtggacaaa
 841 gaagatgaga catttcaggaa gagcaatagg atgcatgcaa tcaatggctt
 tgtttttggg
 901 aatttacctg agctgaacat gtgtgcacag aaacgtgtgg cctggcactt
 gtttggcatg
 961 ggcaatgaaa ttgatgtcca cacagcattt ttccatggac agatgctgac
 taccctgtgg
 1021 caccacactg atgtggctaa catcttcca gccacctttg tgactgctga
 gatgggtggcc
 1081 tgggaacctg gtacctggtt aattagctgc caagtgaaca gtcactttcg
 agatggcatg
 1141 caggcactc acaaggtcaa gtcttgctcc atggccctc ctgtggacact
 gctcacaggg
 1201 aaagttcgac agtacttcat tgaggccat gagattcaat gggactatgg
 cccgatgggg

20

30

40

1261 catgatggga gtactggaa gaattt gaga gagccaggca gtatctcaga
 taagtttc
 1321 cagaagagct ccagccaat tgggggcaact tactgaaag tgcgatatga
 agccttcaa
 1381 gatgagacat tccaaagagaa gatgcattt gaggaaagata ggcatttgg
 aatcctgggg
 1441 ccagtatcc gggctgaggt gggtgacacc attcaggtgg ttttctacaa
 ccgtgcctcc
 1501 cagccattca gcatgcagcc ccatggggtc ttttatgaga aagactatga
 aggcaactgt
 1561 tacaatgatg gtcatactta ccctggctt gttgccaagc ctttggaa
 agtaacatc
 1621 cgctggacag tccccctca tgccggtccc actgctcagg atcctgctt
 tctcaacttgg
 1681 atgtacttct ctgctgcaga tcccataaga gacacaaatt ctggccgtt
 gggcccgctg
 1741 ctgggtgc gggctggtgc cttgggtgc gatggcaagc agaaagggt
 gataaaagaa
 1801 ttcttcttc tcttcactgt gttggatgag aacaagagct ggtacagcaa
 tgccaaatcaa
 1861 gcagctgcta tttggattt ccgactgctt tcagaggata ttgagggtt
 ccaagactcc
 1921 aatcgatgc atgcattaa tgggttctg ttetctaacc tgcccaggct
 gacatgtgc
 1981 aagggtgaca cagtggctg gcacctgctc ggcctggca cagagactga
 tgtgcatttgg
 2041 gtatgttcc agggcaacac tgtgcagctt cagggcatga ggaagggtgc
 agctatgctc
 2101 ttcttcata ctttgcata ggcattcatg cagcctgaca accttggac
 atttggatt
 2161 tattgccagg caggcagcca tcgagaagca gggatgaggg caatctataa
 tgtctcccg
 2221 tgtctggcc accaagccac ccctcgccaa cgctaccaag ctgcaagaat
 ctactatac
 2281 atggcagaag aagtagagtg ggactattgc cctgaccgg gctggaaacg
 ggaatggcac
 2341 aaccagtctg agaaggacag ttatggttac attttctga gcaacaaggaa
 tgggctcctg
 2401 gttccagat acaagaaagc tgtattcagg gaatacactg atggtaatt
 caggatccct
 2461 cggccaagga ctggaccaga agaacacttg ggaatcttgg gtccacttat
 caaagggtgaa
 2521 gttggtgata tcctgactgt ggtattcaag aataatgcca ggcggccctt
 ctctgtgcat
 2581 gctcatggag tgctagaatc tactactgtc tggccactgg ctgctgagcc
 tggtgagggt
 2641 gtacttatac agtggaaacat cccagagagg tctggccctg gccccaaatga
 ctctgtttt
 2701 gttccctgga tctattatttc tgcaatggat cccatcaagg acatgtata
 tggcctgggt
 2761 gggcccttgg ctatctgcca aaagggcatc ctggagcccc atggaggacg
 gagtgacatg
 2821 gatcggaaat ttgcattgtt gttcttgatt tttgatgaaa ataagtctt
 gtatttggag

10

20

30

40

2881 gaaaatgtgg caaccatgg gtcccaggat ccaggcagta ttaacctaca
 ggatgaaact
 2941 ttcttggaga gcaataaaat gcatgcaatc aatggaaac tctatgccaa
 ccttaggggt
 3001 cttaccatgt accaaggaga acgagtggcc tggtacatgc tggccatggg
 ccaagatgtg
 3061 gatctacaca ccatccactt tcatgcagag agcttcctct atcggaatgg
 cgagaactac.
 3121 cggcagatg tggatct gttcccaggg actttgagg ttgtggagat
 ggtggccagc
 3181 aaccctggga catggctgat gcactgccat gtgactgacc atgtccatgc
 tggcatggag
 3241 accctcttc catgttttc tcgaacagaa cacttaagcc ctctcaccgt
 catcacaaaa 10
 3301 gagactgaaa aagcagtgcc ccccagagac attgaagaag gcaatgtgaa
 gatgctgggc
 3361 atgcagatcc ccataaagaa tggatctgatg ctggcctctg ttttggttgc
 cattagtgtc
 3421 acccttctgc tcgttgttct ggctctggg ggagtgggtt ggtaccaaca
 tcgacagaga
 3481 aagctacgac gcaataggag gtccatcctg gatgacagct tcaagcttct
 gtcttcaaa
 3541 cagtaacatc tggagcctgg agatatcctc aggaagcaca tctgttagtgc
 actcccagca
 3601 ggcatggac tagtcaactaa ccccacactc aaaggggcat gggtggtggaaagcagaag
 20
 3661 gagcaatcaa gcttatctgg atatttcttt ctttattttat tttacatggaaataatatga
 3721 tttcaactttt tcttagttt ctttgctcta cgtgggcacc tggcaactaaggagttacctt
 3781 attatcctac atcgcaaatt tcaacagcta cattatattt cttctgaca
 cttggaaaggat
 3841 attgaaattt cttagaaatgt atccttctca caaagtagag accaagagaa
 aaactcattg
 3901 attgggtttc tacttcttc aaggactcag gaaatttcac tttgaactgaggccaagtga
 3961 gctgttaaga taacccacac tttaactaaa ggctaagaat ataggcttga
 tggaaattt
 4021 aaggtaggct gagtattggg aatccaaatt gaattttgat tctccttggc
 agtgaactac 30
 4081 tttgaagaag tggtcaatgg gttgttgctg ccatgagcat gtacaacctc
 tggagctaga
 4141 agtcctcag gaaagccagt tctccaagtt cttaacctgt ggcactgaaa
 ggaatgttga
 4201 gttaccttctt catgttttag acagcaaacc ctatccatta aagtacttgt tagaacactg

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

1 gcgggcggag gcggggcgcg gagaagtggc ggaggtggaa gcggaggcgt
 acccgccccct
 61 ggggacgtca ttggtggcgg aggcaatggc cggcaaccag ctgttaagcga
 ggcacggaaag
 121 acatatgctt gtgagacaaa ggtgtctctg aaactatgga tggtacaaga
 acttcacttg
 181 acattgaaga gtactcggtactgaggatc agaaaaacca agtactaact
 ctggaagaat
 241 ggcaagacaa gtgggtgaac ggcaagactg cttttcatca ggaacaagga
 catcagctat
 301 taaaagaagca tttagatact ttccttaaaag gcaagagtgg actgagggtta
 ttttttcctc
 361 tttgcggaaa agcggttgag atgaaatggt ttgcagaccg gggacacagt
 gtagttggtg
 421 tggaaatcg tgaacttggg atacaagaat tttttacaga gcagaatctt
 tcttactcag
 481 aagaaccaat caccgaaattt cctggaacca aagtatttaa gagttttcg
 gggAACATT
 541 cattgtactg ttgcagtatt tttgatcttc ccaggacaaa tattggcaaa
 tttgacatga
 601 tttggatag aggagcatta gtgcacatca atccaggtga tcgcaaatgc
 tatgcagata
 661 caatgttttc ctcctggga aagaagtttca agtatctctt gtgtgttctt
 tcttatgatc
 721 caactaaaca tccaggtcca ccattttatg ttccacatgc tgaaattgaa
 aggttgggg
 781 gtaaaatatg caatatacgt tgtcttgaga aggttgcatttgc ttttgaagaa
 cgacataaaaa
 841 gttggggaaat tgactgtctt tttgaaaatgt tatatctact tacagaaaag
 taaaatgagac
 901 atagataaaa taaaatcaca ctgacatgtt tttgaggaat tgaaaattat
 gctaaaggct
 961 gaaaatgtaa tggatgaatt tttaaaatttgc tttataaattc atatgataga
 tctttactaa
 1021 aaatggcttt ttagtaaagc catttacttt ttctaaaaaa gttttagaag
 aaaaagatgt
 1081 aactaaactt taaaagtagc tcctttggag aggagattat gatgtgaaag
 attatgccta
 1141 tttgttgc agattgcaag atatttacc aatcagcatg ttttacatgt
 acaattaaaa
 1201 aaatatttca aaatgcaatg catattaaat ataatacaca cagaaaaact
 ggcatttt
 1261 ttgttttatt tttttgagat ggagtttgcgt ttttgccttcaacccggag
 tgcaatggtg
 1321 caatctcagc tcactgcaac ctctgcctcc cagggtcagg tgattctcct
 gcctcagcct
 1381 cctgagtagc tgggattaca ggtgtgcgc accacgccccca gctaatttt
 tgtatTTTA

10

20

30

40

1441 gtagagacag ggttcacca tgggttcag gctgatctcg agtcctgac
 ctcaggtgat
 1501 ctacccacct cggcctccca aagtgcgtggg attacaggcg tgagccactg
 cacctggcct
 1561 gacattctt atgaaattta gaattgttga agaactataa catttcagta
 gggttcaagg
 1621 tggtccaaa agttatataa aagatttagtt ttactataa acccttgc
 tttactcaga
 1681 tccttagcata cctttcaca tggtttctcc atgtatataa cagaatcaag
 aaacaaattt
 1741 taattaaaca atctgtaca gaatcaagaa acaaatacat tttaattaaa
 caatctatat
 1801 ggaacaaaca ttcccaaatt ctaagaataa attttctt aagtttctc
 tgagtttggc
 1861 aattgttgtt tttataatt taatctgtt aaatcatcag gtcttataaa
 atataatgt
 1921 ctttagagctg gattcatggc tgtttattat gaaaggttag atttctcagt
 tcttcctttaa
 1981 ccacatttg ttatatcaga cagtcctcta taactctgtt ctacccaaaca
 actaaatgtt
 2041 tttagattgtt tagctcatgt taataggatg gttgtgtatt ataaaaaaacg
 agttacgtgt
 2101 gtgtgtgcac gcatgcacgc acatgtgctg gcttaaaggt tgtaatgca
 aggtttgggg
 2161 tcccccttaa cactggtaa agctacggta ctctcccaag agatatgtct
 tgtcagccctc
 2221 tctagttccc cttggcctgc atgtacaaac ttctacccta gaagctct
 gccatcgatg
 2281 tattctaata gatttgaag gctattaatt tgaagcaact cttgctcac
 agtgatttt
 2341 gttctctga gacctgctcc cagtcgatac tgtggcttc agaagccatg
 actccccaaac
 2401 tctgcctgta tcaccggttt aatggacaac taacccgagc tggaccaaca
 caattctctc
 2461 cagagacttt tgattttact ttatgtaga gacagggtct cactttgtt
 cccacgctga
 2521 tggtaactt gacgtgaggc ctcacgcgtt cttcctgtct tggccaccca
 aagtgcctagg
 2581 attacaggta tgagccattt cgctggccct cttcataggc tttggactt
 gggaatagaa
 2641 aagcaacccc gtctctacta aaaataaaaaa aaaatttagcc aggcgtggtg
 gcacgtgcct
 2701 gtaatcccag ctacttggga ggctgaggca ggagaatcac ttgaacccatg
 gaggcggagg
 2761 ttgcagttagt ctgagatcat gccactgcac gcaagcctgg gcaacagagc
 aagactctgt
 2821 ctcaaaaagaa agaaaaagaa aagaaaaaaa agaaaggcaa gttgactgct
 gaaaggggaa
 2881 tctgtgtacg cctgggagct gtggggcagc cacattccag cacatggatc
 tgagaaacag
 2941 aacgctgatc tgcagaaaga gatgagaacc aaagagaggc cacctgcgtc
 ctgggtccat
 3001 tttcatcctc cctgaagccc agctgcccag ggtggggaga aacaccctgt
 gtccatggaa

10

20

30

40

3061 tagagtcctt tccgcttgca gttgtgccca aagaatctta aatacaaatg
 agatatacctt
 3121 aggtagttga tcatttatgt aatatgtgtc ttcactgggg aatactgact
 tcctaaaatc
 3181 tcaagatgga agatatacca catgtaaattt 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
 ggcccgaggcc
 61 cggtggacct gcccgcatgc aggacggtaa cttcctgctg tcggccctgc
 agcctgaggc
 121 cggcgtgtgc tccctggcgc tgcctctga cctgcagctg gaccgcccgg
 gcgcgcgagggg
 181 gccggaggcc gagcggctgc gggcagcccg cgtccaggag caggtcccgcc
 cccgcctctt
 241 gcagctggga cagcagccgc ggcacaacgg ggccgcgttag cccgagccctg
 aggccgagac
 301 tgccagaggc acatccaggg ggcagtacca caccctgcag gctggcttca
 gctctcgctc
 361 tcagggcctg agtggggaca aigacctcggg ctccggccc atcgccaaagc
 cggcctacag
 421 cccagcctcc tggtcctccc gtcggccgt ggatctgagc tgcagtcgg
 ggctgagttc
 481 agcccacaac gggggcagcg cctttggggc cgctgggtac gggggtgccc
 agcccacccc
 541 tcccatgcacc accaggcccg tgccttcca tgagcgcggc ggggttggga
 gcccggccga
 601 ctatgacaca ctctccctgc gtcgcgtgcg gctggggccc gggggcctgg
 acgaccgcta
 661 cagcctggtg tctgagcagc tggagcccg ggcacactcc acctacaggg
 cctttgcgtt
 721 cgagcgcacag gccagctcca gtcggcccg ggcagggggg ctggactggc
 cccgaggccac
 781 tgaggttcc ccgagccgga ccatccgtgc ccctggccgtg cggaccctgc
 agcgattcca
 841 gagcagccac cggagcccg gggtaggcgg ggcagtgcgg ggggcgcgtcc
 tggagccagt
 901 ggctcgagcg ccatctgtgc gcagcctcag cctcagccctg gctgactcgg
 gcccacctgcc
 961 ggacgtgcac gggttcaaca gctacggtag ccaccgaacc ctgcagaa
 ccagcagccgg
 1021 ttttgcgtac attgacactgc ctcagcagt caagtacctc atggcttcag
 accccaaacct
 1081 gcaggtgcgtg ggagcggcct acatccagca caagtgcgtac agcgatgcag
 ccgccaagaa
 1141 gcaggccgc acgcttcagg ccgtgcctag gctggtaag ctcttcaacc
 acgccaacca

20

30

40

1201 ggaagtgcag cgccatgcc aaggtgccat gcgcaacctc atctacgaca
 acgctgacaa
 1261 caagctggcc ctggtgagg agaacggat cttcgagctg ctgcggacac
 tgcgggagca
 1321 ggtatgttag cttcgaaaa atgtcacagg gatcctgtgg aacctttcat
 ccagcgacca
 1381 cctgaaggac cgcctggcca gagacacgct ggagcagctc acagacctgg
 tggtagcccc
 1441 cctgtcgggg gctggggtc cccccctcat ccagcagaac gcctcgagg
 cggagatctt
 1501 ctacaacgccc accggcttcc tcaaggaacct cagctcagcc tctcaggcca
 ctcggccagaa
 1561 gatgcgggag tgccacgggc tggtgacgc cctggtcacc tctatcaacc
 acggccctgga
 1621 cgcgggcaaa tgcgaggaca agagcgtgga gaacgcggtg tgcgtcctgc
 ggaacctgtc
 1681 ctaccgcctc tacgacgaga tgccggcgcc cgcgcgtcag cggctggagg
 gtcgcggccg
 1741 cagggacctg gcggggggcgc cgccgggaga ggtcgtggc tgcttcacgc
 cgcagagccg
 1801 ggggtgcgc gagctgcccc tgcgcgcga tgcgcgtcacc ttcgcggagg
 tgtccaagga
 1861 ccccaagggc ctgcgtggc tgtggagccc ccagatcgtg gggctgtaca
 accggctgtc
 1921 gcagcgctgc gagctcaacc ggcacacgac ggagggcgcc gccggggcgc
 tgcagaacat
 1981 cacggcaggc gaccccgagg tggcggggggt gctgagccgc ctggccctgg
 agcaggagcg
 2041 tattctgaac cccctgctag accgtgtcag gaccggccac caccaccagg
 tgcgtcact
 2101 gactggcctc atccgaaacc tgtctcgaa cgcttaggaac aaggacgaga
 tgtccacaa
 2161 ggtggtgagc cacctgatcg agaagctgcc ggccagcgtg ggtgagaagt
 cgcggccac
 2221 cgaggtgctg gtcaacatca tagctgtgct caacaacctg gtggtgccca
 gccccatcgc
 2281 tgcccgagac ctgctgtatt ttgacggact ccgaaagctc atcttcatca
 agaagaagcg
 2341 ggacagcccc gacagtgaga agtcctcccg ggcagcatcc agcctcctgg
 ccaacctgtg
 2401 gcagtacaac aagctccacc gtgacttccg ggcgaagggc tatcggaagg
 aggacttctt
 2461 gggcccatag gtgaagcctt ctggaggaga aggtgacgtg gcccagcgtc
 caagggacag
 2521 actcagctcc aggctgcttg gcagcccagc ctggaggaga aggctaattga
 cggaggggcc
 2581 cctcgctggg gcccctgtgt gcatcttga gggtcctggg ccaccaggag
 gggcagggtc
 2641 ttatagctgg ggacttggct tccgcagggc aggggggtggg gcagggctca
 aggctgtct
 2701 ggtgtatggg gtggtagcccc agtcacattg gcagaggtgg gggttggctg
 tggcctggca
 2761 gatatctggg atagccagca ctggaaataa agatggccat gaacagtcaa

10

20

30

40

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

1 agtgtttatc agaacttagc cagggccagc caagcaggca cagatgctct
 gctatgaaat
 61 gccacgcagg cagagactga caagcggtag gaactgagct ttccccttgg
 actgctgtt 10
 121 cctgctgtgt tcaggggagg ggttcacttt ctggcaactc tgctgctgt
 gctgctgtg
 181 ctgctacttc agttccctct ccactcaagg taagcaggct aaggagggc
 aggctgctag
 241 ggaaagcttt gtaccatgaa caggatccga aagttttcc gaggaagtgg
 gcgagtctt
 301 gcatttatct ttgttagcttc tgtcatctgg ctcctcttg acatggcagc
 tctccgcctc
 361 tcattcagtg agatcaacac tcgggtcatac aaggaagaca ttgtgaggag
 ggagcggata
 421 ggattcagag ttcaagccaga ccaaggaaaa atttttaca gcagcataaaa
 agagatgaaa
 481 cctccctaa gggacatgg gaaaggggca tggggcaaag agaatgttag
 aaaaactgag 20
 541 gagagtgtgc tcaagggtga ggtggacttg gaccaaacc agaggaaag
 aaaaatgcag
 601 aatgcctgg gaaggggcaa gttgtcccg ttgtggcata ctgcacatct
 gcagacccctc
 661 cctgtgactc ctaacaagca gaagacagac gggagaggca ccaaacctga
 agcctccct
 721 caccagggga caccaaagca aacgacagct caggggctc caaagaccc
 attcatagca
 781 gcaaaaggaa ctcaggttgtt caaaatatca gtacacatgg gacgtgtcag
 tttaaaacag
 841 gagcccccga agagtcatac tcccagcagt gacacatcaa aactagcago
 taaaaaggac
 901 ttgaatgtga ccatcagttct tagtactgtat agaccaaagc agcgatcaca
 ggcagtagca 30
 961 aacgagaggg cacaccctgc cagcacagca gtgccgaagt ctggggaaagc
 catggcctt
 1021 aacaaaacta agactcagag caaagaagtc aatgcaaata aacacaaagc
 caatacgt
 1081 cttcccttttc ctaagttcac tgtcaattca aatcgcttaa ggaagcaatc
 tattatgag
 1141 acacctttgg gaagttgtc aaaggatgtat ggagcttagag gggctcatgg
 gaagaaaactc
 1201 aatttctctg aaagccatct tgcattata accaaagagg aagagcaaaa
 ggcagacccc
 1261 aaagaggctc ctaattctaa aaccaaaaaca atatttccta aagtattggg
 taaaagccaa
 1321 agtaaaacaca tttccaggaa tagaagttagt atgtcttcct cttcacttgc
 tccacataga
 1381 gtgccactgt cccaaactaa ccatgcttta actggaggc tagagccagc
 aaaaatcaac 40

1441 ataactgcc aagccccctc tacagaatac aaccagagtc atataaaagc
 cctttacct
 1501 gaagacagtg gaacgcacca ggtgttaaga attgatgtga cactttctcc
 aagggacccc
 1561 aaagctccag ggcagtttg gcgccctgt a tttgtcccccc atggaaagga
 gaaggagcca
 1621 gaaagaagat ggaaagaagg aaacttcaat gtctacctt a cgcatttgc
 cccagtgat
 1681 agagccattt aagacaccag acctgcttgg tgcagagc agctagttca
 caataaccc
 1741 ccaaccacca gtgtcatcat gtgtttgtg gatgaagtgt ggtccactct
 cctgagatct
 1801 gttcacagtgc tcatcaatcg ctctcctcca cacctcatca aggagattct
 gctggtagat
 1861 gacttcagca ccaaagacta tctaaaagat aatttggata aatacatgtc
 ccagttcca
 1921 aaagttcgga ttcttcgcct caaagagaga catggcttaa taagggccag
 gctggcagga
 1981 gcacagaatg caacaggtga tgcgttgaca ttttttagatt ctcatgttga
 atgttaacgtt
 2041 ggttggttgg aaccttttgc gaaagaggtt tatttaagta gaaagaaagt
 ggcctgtcca
 2101 gtaatcgaag tcatcaatga taaggatatg agttacatga cagtggataa
 ctttcaaaga
 2161 ggcatttttgc tgcgttgcgtt gaaacttttgc tggagaacaa ttccctccaga
 tgcatttgc
 2221 aaaaacagaa taaaagaaac tgcatacataa aggtgcctgc tcatggctgg
 tggattttt
 2281 tctattgaca aaagttactt ttttgcactt ggaacatacg accctggct
 tgcattttgg
 2341 ggtggggaaa atatggagct ctcattcaag gtgtggatgt gtgggtggtga
 aattgagatc
 2401 atccctgc cccgagttggg ccatatattc agaaatgaca atccatattc
 cttcccaaa
 2461 gaccggatga agacagtggc gcggaaacttgc gtgcgggttg ccgaggctgc
 gctggatgag
 2521 tataaggagc tgcgttatgg ccacggagac cacctcatgc accaagggt
 agatgttggc
 2581 aacccaccc agcaaaggaa gctgcgaaag aaactgaagt gcaaaagttt
 caaatggtag
 2641 ttggagaatg ttttgcgttgc cttaagggtt cccattgtga gagctagtgg
 tgcatttatt
 2701 aatgtggctt tgggtttatg cattttccatt gaaaacacta cagtcatttgc
 ggaagactgc
 2761 gatggggagca aagagctca acaatttaat tacacctggc taagacttat
 taaatgttgc
 2821 gaatgggttgc tagccccat ccctgataaa ggagccgtaa ggctgcaccc
 ttgtgataac
 2881 agaaacaaag ggctaaaatg gctgcataaa tcaacatcg tctttcatcc
 agaactgggt
 2941 aatcacatttgc tttttgaaaaa caatcagccaa ttattatgtt gggaaaggaaa
 tttttctcaa
 3001 aagatccttgc aagtagctgc ctgtgacccca gtgaagccat atcaaaagtg
 gaaatttggaa

10

20

30

40

3061 aaatattatg aagcctgaag tgtaactgat gttttatat agtaaacc
 ttaaatactg
 3121 taaaataac a

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

1	ggggctgagg gtggagagag gaagggagg aagaaaagg gaggccttc ggcaggta	10
61	acccgcacta agaggcctca ctccaagccc ccgaggagcc tgtggtgggg ctggagaccc	
121	ggctcaggcc cctccaccac cttaaagtc ctcagaaggt gggactgaa ctggcacagg	
181	atggaaacccg gctgtgcgtt gcccacttga ttttgcagc tgccctgtaa ttcagctgtt	
241	gaggaaactg aggcacagac tgaggttagaa tgattcgcca gtcactcaga aagtcagcag	
301	acggggagga ctgaatccca gcctgagagc accgaagctt gtatccctgc aataccgagc	
361	cccaaggctg cgagccccgg tgccatctc tgagtttaggc cgtcttggaa gggttccctt	
421	cctccctacaa gatggtgtgt gaggagcctt caatacgacc cggggtgtaa agtgtccaaac	20
481	tcttagtaggg gcctgatggc atccccggc agtcccagga gagagagaga agacccttc	
541	ctggagtcca gggctcccgga aagaaacac tggcatttgt ccctttgctt cggcttctgg	
601	aggcagagac tctgagccca gggagagcct tctgcagccc catttcctca aaaatccaaac	
661	ctgcccaggt ggccggcat gagctgtgt caggaagctg gaatctgacc ctggtgtgggt	
721	cgggcccaagt ctccatggca gccgagcatt tattaccgg gcctccaccc agcttggcag	
781	acttttagact tgaggctggaa gggaaaggaa ctgaacgcgg ttctggagc agcaagccca	
841	cggtagcag ccgaggcccc agaatggcca agtttcttc ccaagaccaa attaatgagt	30
901	acaaggaatg cttctccctg tatgacaagc agcagagggg gaagataaaa gccaccgacc	
961	tcatggtggc catgaggtgc ctgggggcca gcccgcgc aggggaggtg cagccggcacc	
1021	tgcagaccca cgggatagac gaaaatggag agctggattt ctccactttt ctgaccattt	
1081	tgcacatgca aataaaaacaa gaagacccaa agaaagaaat tcttctagcc atgttgatgg	
1141	tggacaagga gaagaaaggta tacgtcatgg cgtccgaccc tcgggtcaaaa ctcacgagtc	
1201	tggggagaa gctcacccac aaggaagtgg atgatctttt cagggaaagca gatatacgaaac	
1261	ccaatggcaa agtgaagtat gatgaattt tccacaagat cacccttc ggacgggact	40

1321 attgaaggag gagaatggga gagcctcccc tgggcctgaa aacttggagc
 aattaattt
 1381 tttaaaaag tttttttc acttggaga gatggcaa acagtggcaa
 gacaacatta
 1441 cccaaactata gaagagaggc taactagcaa caataataga tgatttcagc
 catggatga
 1501 gtagatctt aataaaagat ttgtattgtat tttattaact accgtgagtc
 cggcccttc
 1561 aagcatggaa ggagcctgctg gtttggagtc tggcctgggt tccagtcctg
 gctctgctgc
 1621 ttcccactgt gacttggc aatcatttc actcctcaaa gccccccac
 acaagctgga
 1681 ttcccacttc ttacctcatg gagcctgtg aggaaggatt gagctgatga
 cttaaaggca 10
 1741 atctaccaag agacttattc tgtatgggg ggctagaacc atttccata
 tttccaagat
 1801 tttccaagat gaagccagtg ctatgtgaga agcagcaatg aacagaaagc
 tgtaacactt
 1861 atgacaacaa ttcttgcagt gccagaggcc cattacaaa ttctcatttc
 catctcaaca
 1921 gatatagtga catagctcag gctattcatt cataaacaca gagtgttagag
 taaaaacact
 1981 agagtaaaaa cacatgctac aatgaggcag catcagctga gagcaggaag
 agcgatctac
 2041 ttacaccccc acaccaaagg aaaccagatg tgagctgcta aattgactgg
 ccttgcagag 20
 2101 ctcaagaagg gggcttccaa tgctgtgaga attccgagct gttccctggg
 ctctgttaac
 2161 aggagagag gttccggat ggtctgctca agtggccac actggtcatt
 gccttaagcc
 2221 acctccccag gacttacgga gagaataag gggatgtaac cagcaatggc
 cagggtacaa
 2281 cagccctgga aaacagtagt aggagcacta ggcttctgg gagtccatcc
 agctggagtg
 2341 gctttgagtg agttacacag ctagaaggtg ccaggttgg gctgccagag
 attcagaggt
 2401 gcatacact tgcataatct ggatcattcg tagtgcacg acagtcctaa
 aagggtctga
 2461 gtaccacacc aacacaggtt ggggtgcagg gcttcaagta caaagatttgc
 catccatgtt 30
 2521 tgatcaaaaa gtgggttctc tgggtgtgg ctgttcttag tagtaccaca
 gtggctaaag
 2581 tagaagaaaa ccaaataaaa tggatgtgt ctgttggag gatgtacaag
 acacaaatct
 2641 ttcaacttaggc accgggcaca gggaaactg cagggacaa gagttgttagt
 gtttagtgcac
 2701 ctgtctcaac gatgctgtgt ggcttcagac ccaaacaagg ccctgaggaa
 ggagacttc
 2761 attcccccaa gcataactgc aaggagagga ggaattccta ggagccaaag
 agttttgtgg
 2821 ggtgagggtt aataaatggc ccaaataatgc actaggtgaa gttgtgacca
 tctggctgg
 2881 aagccccaggtt ccacacagtg taggagcaga tggtttgtgg ggtctgaggt
 ttacgagatt 40

2941 tggctgcctt aagaatacaa aaacagaaaat gcagaatttc tggggctgct
 cctaggacca
 3001 gaacaagtga agggtcctgg tgcttaaact tcattacctt catggtaaat
 ccaccagagg
 3061 gccggtaga 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 atatttataca ctgaatagtc ccagtatggt tttaaagcaa gttttatgaa
 tctcatttgc
 3361 ctaacaggaa tctgaaatat aacttgccaa aaacacacag ttgggtgtgga
 atggtcatta
 3421 gaacctgggg ctccctttca cggactccct gtcattaaag ggattcagtgc
 gtccagagtc
 3481 taagatccta ttaagtgttt gattcaaacc tctacccgag gaagggtgt
 taccttaetc
 3541 ctggtcctgg ttcaagctc attcctgaaa ttccagctgg ttctctagc
 acctagtgtt
 3601 gtttacaaga aggccacggt gctcttagca ttcaaaactgc agataactaaa
 cagatgtgt
 3661 gatttattaa agagttagcc atatttcaac aagaaaaggga aatgatggct
 atattcatta
 3721 cttacctcaa agcatgctgc aagaaaatta gttagttact tgtcatgtt
 taaaaatctct
 3781 ggatgaaagg tgcttgaa gcacaaacca ttatcacttg tctcataggg
 attgtccctt
 3841 tgaacatcca gcagtgttat ttacagaag acaaattaac tgaaggcttt
 tcttttattt
 3901 catctaaaga gctctacata aacaggtaac attcaatagg taaaacaattt
 ttttccaatg
 3961 catgtataaa atatttcaac ttggacttt tatacaaact gacattgtct
 actatacatt
 4021 tttaaaagcc attttactgg tttggcatgc ggtatggaaa ttctaagaga
 gaaagtttt
 4081 aggcaatgaa tcacagattt aagttcatgg aattttatggt aactttatct
 gtttatgtac
 4141 attttccctt ttgttaaaca attaacagca gcacactctg ggaccaccag
 ctatttcccc
 4201 tctttttctg aaatctaagc tttgtattta attaaaaaaac agaattcaac
 atctattgtat
 4261 aaaacaaaat tcttactaaa ataatttcaa atgtgcttta aaaagtccctg
 aagatcttga
 4321 aagttttatg tgtttaaat tgaaattgtc taaaaaaatg ctctttccac
 attaatttag
 4381 ttaggatata ttttcaactcc atttcagaca cttgactcaa aggaaaatct
 gccaaagaat
 4441 ccgattttc agagcttacg tgaatcttc ctcagtaaag atacagaatt
 gtgatcatgt
 4501 ctaaataatt agtaaagcaa tttaatgtc caaaatagtc aaccaagttat
 ggcatggttc

10

20

30

40

4561 tggttcagat tttttttttt taagatgtat ccaataaacac tcacgaagta
 attaaaaagcc
 4621 actttaaccc tgctaaaaaa

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

1 cattttataa tgaaggctgg tcaactctcc ttccggacagt ttacagtgtc
 cttgagacat

61 ccccgatat cctgctagaa gaagtgtatcc ttgttagatga ctacagtgtat
 agagagcacc

121 tgaaggageg cttggccaat gagctttcgg gactgcccgg ggtgcgcctg
 atccgcgcca

181 acaagagaga gggcctggtg cgagcccgcc tgctgggggc gtctgcggcg
 agggggcgatg

241 ttctgacctt cctggactgt cactgtgagt gccacgaagg gtggctggag
 cccgctgctgc

301 agaggatcca tgaagaggag tcggcagtgg tttgtcccggtt gattgtatgt
 atcgactgga

361 acaccccttcca atacctgggg aactccgggg agccccagat cggcggtttc
 gactggaggc

421 tgggtgttcac gtggcacaca gttcctgaga gggagaggat acggatgcaa
 tcccccgatcg

481 atgtcatcag gtctccaaaca atggctggtg ggctgtttgc tttgtgatgt
 aaatattttt

541 aatatctggg gtcttatgtat acaggaatgg aagtttgggg aggagaaaac
 ctcgaatttt

601 cctttagat ctggcagtgt ggtggggttc tggaaacaca cccatgtttcc
 catgttggcc

661 atgttttccc caagcaagct ccctactccc gcaacaaggc tctggccaac
 agtgttcgtg

721 cagctgaagt atggatggat gaatttaaag agtctacta ccatcgcaac
 ccccgatgtccc

781 gcttggaaacc ttttggggat gtgacagaga ggaaggcagct cggggacaag
 ctccagtgta

841 aagacttcaa gtggttcttg gagactgtgt atccagaact gcatgtgcct
 gaggacaggc

901 ctggcttctt cgggatgctc cagaacaaag gactaacaga ctactgcttt
 gactataacc

961 ctcccgatga aaaccagatt gtgggacacc aggtcattct gtacctctgt
 catggatgg

1021 gccagaatca gtttttcgag tacacgtccc agaaaagaaat acgctataac
 acccaccacg

1081 ctgagggctg cattgctgtg gaagcaggaa tggataccct tatcatgcat
 ctctgcgaag

1141 aaactgcccc agagaatcag aagttcatct tgcaggagga tggatcttta
 ttacacgaaac

10

20

30

40

1201 agtccaagaa atgtgtccag gctgcgagga aggagtcgag tgacagttc
 gttccactct
 1261 tacgagactg caccaactcg gatcatcaga aatggttctt caaagagcgc
 atgttatgaa
 1321 gcctcgtgta tcaaggagcc catcgaagga gactgtggag ccaggactct
 gcccaacaaa
 1381 gacttagcta agcagtgacc agaaccacc aaaaactagg ctgcattgtct
 ttgaagaggc
 1441 aatcattttgc ccatttgtga aagttgtgtt ggatttagta aaaatgtgaa
 taagctttgt
 1501 acttatttttgc agaactttttaaaatgttcca aaatacccta ttttcaaagg
 gtaatcgtaa
 1561 gatgttaaco cttggtattt agaaaattaa aaccttataa tatttttota
 tcaagatgt
 1621 tattttacag tcgtgccttt tacttcattt agcaaaaaag ataaagattt
 tattttggta
 1681 tttacaagaa ttcccaggta cgaagatatc tgcatgggtg gaaatcaggt
 tcaagcaacg
 1741 taacttgcatttataactgataa tacctcagct gcggggtaa agttttccca
 gtatagagag
 1801 actgtcacta ggaacattgtt attgattttt tcaggtcattt gagatcttct
 agatgtattt
 1861 taaaaagaat gcttttggta tatgtgttgc taccacagtt aacactccat
 aatgttcatg
 1921 tcagccaaag aggactaacc aaagctgaaa tctcagagaa caatttgcatt
 tactaagctg
 1981 agtcaacttg agagcgaact tctaacaatg ccgcactgta gtgtggctgg
 ttctaccact
 2041 atgactttaa aacatgttta tatcattttt aatttttatg atacggtagt
 gtcagggaga
 2101 aatgtatgt tctatatgaa attcctttt caagtttgcattt cattaataac
 agttatataat
 2161 tttaaatcagc gtttagagttt gtgctgctgc aactgctgtg aaaatttctc
 tgagtaattt
 2221 tgatttgcatttgc atgatcccag accaaccctg agattttgtc aacctgattt
 agtcaatatg
 2281 aatgattaaa aagatgtgag

10

20

30

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

1 aaggcttcctc agccgagcgc cgagcggtcg atcgccgtag ctcccgca
 ctgcgatctc
 61 cagtctgtgg ctccctaccag ccattgttagg ccaataatcc gttatggagc
 atgcctttac
 121 cccgttggag cccctgcattt ccactggaa tttgaagtac tgccttgc
 ttcttaatca
 181 gccttggac aactatttc gtcatttttgc aacaaagct cttttaagag
 cctgtgccga
 241 tggaggtgcc aaccgcttat atgatatcac cgaaggagag agagaaagct
 ttttgcctga

40

301 attcatcaat ggagactttg attctatttag gcctgaagtc agagaatact
 atgctactaa
 361 gggatgtgag ctcatttcaa ctcctgatca agaccacact gactttacta
 agtgccttaa
 421 aatgctccaa aagaagatag aagaaaaaga cttaaaggtt gatgtgatcg
 tgacactggg
 481 aggcccttgct gggcgttttg accagattat ggcatctgtg aataccttgt
 tccaagcgac
 541 tcacatcaact cctttccaa ttataataat ccaagaggaa tcgctgatct
 acctgctcca
 601 accaggaaag cacaggttgc atgttagacac tggaaatggag ggtgattgg
 gtggccttat
 661 tcctgttggaa cagccttgta tgcaggttac aaccacaggc ctcaagtggaa
 acctcacaaa
 721 ttagtgcgtt gctttggaa cattggtcag tacttccaaat acctacgacg
 ggtctgggt
 781 tggactgtg gaaactgacc acccactcct ctggaccatg gccatcaaaa
 gctaaccgt
 841 tgactggcat ccataagtgt gcctctgcct tatctcattt ctcaacagtt
 cattgctcaa
 901 caagaacgat tcacctgggt ttgcaagaat ctaaacctct ctagggaaag
 cccactgggt
 961 ttaaagatgt tagtgtttag ataatacagg taacattata aatgacagat
 ctcaatttta
 1021 tagtagtggg aaagatacat gctaagaaag caaataagct ctattatatt
 cggttggaaac
 1081 ctaatggaa. tcattccact atacaattca gtactgatta ttcttcttac
 attattaatc
 1141 attccattta tcctagaaaa ttgttttaa ttgttgcag agaaaactgt
 tgaggttcct
 1201 ctggagtc agaacatct taaatgtcta acaacaaggc ctacctctga
 gtaccttta
 1261 gtatttagttt tctgtatatg atatataatata tcttatactg aaaaaaaatt
 cctttcagat
 1321 tgggggtttaa gaagtgcacc aggtcactct gaccttattta ctgtctttgg
 tattgtctta
 1381 aataaatcaa gaatcattga cctaattgtt aaattaaaa ataggttagtt
 agcaataggt
 1441 gggaaagagaaa atgatgtgaa agataaaatga tgattcgtgg agccctactc
 acacattaaac
 1501 ccccaaattc aaaagtaaga atgcaaaagt ctagaggggg taacagtctg
 catcatcatc
 1561 acaacctaaa tggagaaagc tgtgcagagg aaacttaagc ataaaaatttgc
 aattcgttcc
 1621 tgacataccct tagactgaaa aactgttgggt tcattccagaa gtgtattcat
 attaccagaa
 1681 aatgagtttgc tctatggggta tacatgaact tcataacta aggagcctaa
 ctccaaagcc
 1741 tgcgttctca tcccagtctg atattcacct aagtttccgg accctttcc
 ttagctgtaa
 1801 aatggaaagcg gttggactga tgggtgtctga gtttctttcc cacactgaaa
 ttctaaatat
 1861 tgacacttag cagtcatagg gctgataata cacacagtta ctgacttagc
 ctaaaacaacc

10

20

30

40

1921 tggtgcatcg aaatgtattc acctttcttt tgtaaagaga ccatcttcta
 tcttcttccc
 1981 acctttctct gtttatgaa accaactgtt gacatacaaa ccatgattga
 aggagaacct
 2041 gtccaacatg ttttatgtac acaaatccct atgttgctat aagaaaagtg
 aaagtaactg
 2101 ttttcttctt ggtgctatga cagtgtgaga ctcaggttgt ctgttagagaa
 tgaaaaggagc
 2161 agtggcccgc gtgattgtgg catttaagga gcagtgccc atgtgactgt
 ggcattttcg
 2221 gcactttca ttactttctg cttgaccgga agttgaggct tagctatgtt
 tccatcttca
 2281 gtttctgaag actagttata tattccttac tagaaatata ttcataatata
 ataaaagaaa
 2341 tataatctgtg atttaaaat tttgctacca aagaatgcat gttctgtgtg
 ccctgaaaat
 2401 gttaccaggc ttaataaaatg gatacttatac aaaaaaagaaaa

10

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

20

1 acacatctgc tcctgctctc tctcctccag cgacccttagc catgagaacc
 ctcaccatcc
 61 tcactgctgt tctcctcggt gcctccagg ccaaggctga gccactccaa
 gctgaggatg
 121 atccactgca ggcaaaagct tatgaggctg atgcccagga gcagcgtggg
 gcaaatgacc
 181 aggactttgc cgtctccctt gcagaggatg caagctcaag tcttagagct
 ttgggctcaa
 241 caagggcttt cacttgccat tgcagaaggt cctgttattc aacagaatata
 tcctatggga
 301 cctgcactgt catgggtatt aaccacagat tctgctgcct ctgagggatg
 agaacagaga
 361 gaaatatattatacatttac tttatgacat agaaggaaac tgcgtgtgt
 cccatacatt
 421 gccatcaact ttgtttcctc atctcaaata aagtccttcc agcaaaaaaaa aaaaa

30

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

1 ggcgttagta gagcgccggg acctgtgaca gggctggtag cagcgcagag
 gaaaggcggc
 61 ttttagccag gtatttcagt gtctgttagac aagatggaat catctccatt
 taatagacgg
 121 caatggacct cactatcatt gagggtaaca gccaaagaac tttctttgt
 caacaagaac
 181 aagtcatcggttatttgga aatattctcc aagtaccaga aagcagctga
 agaaacaaac
 241 atggagaaga agagaagtaa caccgaaaat ctctcccagc acttttagaaa
 ggggaccctg
 301 actgtgttaa agaagaagtggagaacccca gggctggag cagagtctca
 cacagactt
 361 ctacggaaca gcagcactga gattaggcac agagcagacc atcctcctgc
 tgaagtgaca
 421 agccacgctg cttctggagc caaagctgac caagaagaac aaatccaccc
 cagatctaga
 481 ctcaaggtcac ctccctgaagc cctcggttag ggtcgatatac cccacatcaa
 ggacggtgag
 541 gatcttaaag accactcaac agaaagtaaa aaaatggaaa attgtctagg
 agaatccagg
 601 catgaagtag aaaaatcaga aatcagtgaa aacacagatg ctgcggccaa
 aatagagaaa
 661 tataatgttc cgctgaacag gcttaagatg atgtttgaga aaggtgaacc
 aactcaaact
 721 aagattctcc gggcccaaag ccgaagtgca agtggaaagga agatctctga
 aaacagctat
 781 tctctagatg acctggaaat aggcccaggt cagttgtcat cttctacatt
 tgactcggag
 841 aaaaatgaga gtagacgaaa tctggaaattt ccacgcctct cagaaacotc
 tataaaggat
 901 cgaatggcca agtaccaggc agtctgttcc aaacaaagca gctcaaccaa
 ctatacaaat
 961 gagctgaaag ccagtggtag cggaaatcaaa attcataaaaa tggagcaaaa
 ggagaatgtg
 1021 ccccccaggtc ctgagggtctg catcacccat caggaagggg aaaagatttc
 tgcaaatgag
 1081 aatagcctgg cagtcgttcc caccctgccc gaagatgact cccgtgactc
 ccaggttaag
 1141 agtgagggttc aacagcctgt ccatcccaag ccactaagtc cagattccag
 agcctccagt
 1201 ctttctgaaa gttctctcc caaagcaatg aagaagtttc aggcacctgc
 aagagagacc
 1261 tgcgtgaaat gtcagaagac agtctatcca atggagcgtc tcttggccaa
 ccagcagggtg
 1321 tttcacatca gctgcttccg ttgctctat tgcaacaaca aactcagtc
 aggaacatata
 1381 gcatctttac atggaagaat ctattgttaag ctcacttca atcaacttca
 taaatctaaag

3061 aaataagctt ttgtatctgc cagtgaattt actgtactcc aaatgattgc
 tttctttct
 3121 ggtgatatct gtgcttctca taattactga aagctgcaat attttagtaa
 taccttcggg
 3181 atcactgtcc cccatcttcc gtgttagagc aaagtgaaga gtttaaagga
 ggaagaagaa
 3241 agaactgtct tacaccactt gagctcagac ctctaaaccc tgtatccc
 ttatgatgac
 3301 cccttttga gacactaatt ttaaatact tactagctc gaaatatatt
 gattttatac
 3361 acagtattct cagggtgaaa ttaaaccaac tataggcctt tttttggaa
 tgatttcta 10
 3421 gtcttaaggt ttggggacat tataaacttg agtacattt tgtagcacag
 ttgatattcc
 3481 aaattgtatg gatgggaggg agaggtgtct taagctgtag gctttctt
 gtactgcatt
 3541 tatagagatt tagcttaat atttttaga gatgtaaaac attctgctt
 cttagtctta
 3601 cctagtctga aacatttta tcaataaaag attttaatta aaatttggaaa

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

1 gacagtcgcg gatcctgtga cacctccggg cagccggca cttgttgctc
 ccacgacctg
 61 ttgtcattcc cttAACCCGG CTTCCCCGT ggccccccgc ctcctccgg
 ctccgtctct
 121 ttcatgtga gcatctggga cactgatctc tcagaccccg ctgctcgggc
 tggagaataag
 181 atggtttgt gaaaaattaa acaccgcctt gaagaggagc cccgtgggc
 agcggcagga
 241 ggcagagtg ctggccagg tgctgcagag gtggcgcctc cccggccgg
 gacggtagcc
 301 ccgggcgcca acggcatgac agactcggcg acagctaacg gggacgacag
 ggaccccgag
 361 atcgagctt ttgtgaaggc tggatcgat ggagaaagca tcggcaactg
 tcctttctct
 421 cagcgcctct tcatgatctt ctggctgaaa ggagtcgtgt tcaatgtcac
 cactgtggat
 481 ctggaaagaa agccagctga cctgcacaac ctggccccc gcacgcaccc
 gccccttcctg
 541 accttcaacg gggacgtgaa gacagacgtc aataagatcg aggagttct
 ggaggagacc
 601 ttgacccctg aaaagtaccc caaactggct gcaaaaacacc ggaaatccaa
 cacagcgggc
 661 atcgacatct ttccaagtt ttctgcctac atcaaaaata ccaagcagca
 gaacaatgct
 721 gctcttgaaa gaggcctaac caaggctcta aagaaattgg atgactaccc
 gaacaccctt 20
 30
 40

781 cttagaggagg agattgacgc caacacttgt ggggaagaca aggggtcccc
gcgcaagttc
841 ctggatgggg atgagctgac cctggctgac tgcaatctgt tgcccaagct
ccatgtggc
901 aagattgtgg ccaagaaata ccgcaactat gatatccgg ctgagatgac
aggcctgtgg
961 cggtacctca agaacgccta tgcccgatgat gagttcacca acacctgtgc
agctgacagt
1021 gagatcgagt tggcctacgc tgatgtcgcc aaacgcctca gccgatcctg
agcacagcca
1081 ttttgcccca tccccgtgc agaaggactc aaccactccc ctaagactcc
agcttcata
1141 actcctctgt atcactgcct tgaggcgcac tttttataat caagcctcat
cttgctggta
1201 tcatgggaac tccagcctgc tatctttcat gaaggtcagc accatccctg
gcctcctcac
1261 ataggaatct agcagaaatg atagacacag tccacccccc ggccggccag
cctgatctgg
1321 gtcagcatg tttgggtca gtcagtgtt gagaagccac atatggatt
gccactagct
1381 tcttctgcca atatcaaaat accttctcag atgtttttaga aacatgcaac
accaactct
1441 tttctaccct cctctccgtc catacctaca aggccaagga caaacgcct
cttcatcctt
1501 cttagaaaga gatctattac cccatttaggg gagacagaga gagtgaatgg
aggagtacccg
1561 agctggctat ggacttgggt gtctggaaaa cacagctca gtctcaactac
ttctgacact
1621 ctggttattt ggcactaagg gccagactgg aaagtcaactt gagacacatt
ctcagtttgc
1681 tgcagtgcca ggaatgctgc gctgctgctg ctgcgcaccc ggcgcattgt
gtccctggct
1741 tccatggcgt ccaggccctg ccagaaaaagg aaattggcat gcaattctaa
actgcagtga
1801 ctgggatggg aggggagggg agcagtgtt atgccaaaat acccacgggg
tctaccagcc
1861 atggggttt gttgcttagg agtagttttt tcagaggtga ttacaggcct
gggtttact
1921 gtgcttacca atgagtggtt tttgagctat gagaaaagtgg atgggagtg
gaggaggaga
1981 gatgggtgaa gacaaaagag ttctttatga gcctcgatgt tccctggtaa
actttaaaaa
2041 aggccttctc tcatgatcta agtcttggac tgggtggcatc atgttaactgc
taacccatca
2101 gtaaaaaccc aagaatgggt caaaaatgtc ttcccagttt ctccaaagctg
cttctggat
2161 gcaggtctgt cggctgggtg ctctccagca gctgctcctg cctgattcaa
ctgttagcctg
2221 taatgggtaa aagccacatt taggaggtgg tctgatcata gaacaccc
ggaagaaaatg
2281 ccatgagact ttctgacttag gaaaccatgt ggtttgaact tgaagaaaaaa
tgttagaccca
2341 tctgggttaa tttcctaca atctgactca actgccaggt gaaaaaaaaaa
aggaaaaatt

2401 tttaagctaa tatttcactc ttttgcatt ctccttaagt ttcatctcct
 aaaaagctta
 2461 cccagcctga gcttggggac ctgtgcagag gaaactaaga aaaatgcact
 catcaactcc
 2521 ttctcccagt gaacgcccgg tgagaaaaatc catttgccac agggccttac
 cttcaacaat
 2581 cccccttcta tagtgttgc tggtaaaggg tgaggctccc aagtgctgga
 aagccccctgg
 2641 acttggctca tttctcagca agggcaggat agcacgggtc cttccatag
 aaatatcaac
 2701 aaattctaac ccaagcaatc cctggaccta cctgcctcca gggatctctg
 aagaaaaaaaaa
 2761 gtaacccatt gatcaaatca gaggagagga agcaggaggt ctcctagagc
 ccattgagga 10
 2821 agaggaactt tctcagtagg acactttata agcctgagaa agctttgaaa
 aggccgaatg
 2881 agttgattca tttccacctc aaaaggaacc tttccaggtc cccctggaaa
 ttgtgcccctg.
 2941 gagatgttta acaggagaa ctggtgagga aagagtcott ttttactgta
 gggaaaaagcc
 3001 ccaaactggc ctcctggggg atgagggctg aaatgatccc gaaggccctt
 taattatgt
 3061 gaaatcctgc tgtactcaga aatccttccc cgaatttaca gcacaggcag
 gatgaccaa
 3121 gaggcagttt acttcctga gaccacagt tgggctgttc tggaaacaca
 tctgtgaatc 20
 3181 atagccaaat gcacagaga aaacagaacc aagcctccgg tgaggccact
 ccaccccaga
 3241 gaagtctgca gaattccaaag gactcggatt ggatgttcag aattcagcaa
 ctggaaagtc
 3301 ctaaaaaca aacaggccaa accaaatcaa tattgctgtt tctagatgtc
 ccttctgtgg
 3361 ttgagctagt tttacagaga taaatatatt aagacaaaggga ggtgggggtg
 ttatatgatc
 3421 aatgatagcc atttgaagaaga gagggaggag tacagaagga aggcacttct
 gggtaatcaa
 3481 ttcagaaaatt tctttatatt tcagcactgg attatcatat aatgcaagtg
 actatggact
 3541 aagagtttagt tatggtgtct tatgactaga tttattatgg tatattaaag
 taacaataat 30
 3601 attaataatattt ecffcctttt tttttttgtt tcaaaagaga tctttctcca
 gatgcttcag
 3661 cctgtctggc cttcttatca tatgtgcagc acatcatgtc tcageaacag
 tgggtgagg
 3721 tccttaggtg tcccaagaac aactcaggga gcacggggagg gtctgcagtt
 gggacccac
 3781 aactatacag ctatagggta ggaggcttcc ttttcattgg tcctgaatga
 atacaaatcg
 3841 ctcagaaagc attttgggtgg cacagaaagg ggatgtatatt gtgttgagat
 ctatattat
 3901 ttgtatattta tttatcttct ttgacttgca cagcactatt ggggtgggg
 gaagcaggg
 3961 agtggggagac gaaggcagaa gcaagaatca aactcagaat gactgagttg
 aattcactgt 40

4021 ctagtcagca atgcctgctt ctgagtttgg cccagagaga aggtatttag
 taagattta
 4081 ataactgtaa aaagtaagct ggataagtaa aatcatgatg gatccaaagc
 acagtttctt
 4141 catctcctga taaagaaagt caaatgcttg ataaattcag agtcacagat
 gtgagcata
 4201 ctagtattttt ttaaacgaga ggttaggtga cctagcacta agcaaatgag
 ctgaaatgtc
 4261 ggaaacagag tccatcagct tatttggcca cacgatccca aactagttt
 atcttggaa
 4321 atggccctgt cctcagcatt cccttcttgc gctgggggg ccagtgaagt
 cttgatctt
 4381 tcagaaaaag gccacaccaa gtgcgagttt tcccaggctg aacttccagg
 cccttatcaa
 4441 atgaaacaac agaagctctt cacagttctg tgccccatgg ccactccaca
 gacagacaat
 4501 accaagcattt ttagaactgt cataagatag gtcatgcctg aaatagatct
 tgaccatatg
 4561 agagtcccgag aaatcagcaa ggctggaca aatagaacta agagagaggc
 agaggcagga
 4621 agctgccccgtt ctagtcttgc aagagtttag catcaactgtg agagtgtgt
 tctaaaat
 4681 aattaaacta gaagcagcag gtgagttttt ggtaagtact tctgtgactc
 gcctcaattc
 4741 ccactggcca ggggccatct caactgcacg gtgaatcaag atgctggtgt
 catccttcctt
 4801 ggaaaaagga aatgttaact catggttaaa actaagtaca atgattccca
 agggatcaat
 4861 ttcttatttt tttaaatgac attaaggaga atcttaagaa agcatcagag
 aaagacatgt
 4921 gcatgtgaag caccctgattt ctgatgttag gaaaacttaa gcgaacagga
 cctgctgcac
 4981 acagccccat tgcattctat ccatttctct ttatcattca aatcaagcaa
 catgtgcctt
 5041 cctcatcaac acacattttt cccctttgtc agtgcattc tccagctta
 gtgtcaggat
 5101 acttcgattt cataattatg tatgatccaa agtgcata atttcattta
 acgttaaaga
 5161 aatagatcca attcctttct tgcaacccaaa aataaataaaa atacgttgcc
 tcaatataag
 5221 gtttgggcta ttctgtgttt ctatagaagc aatctgtttt tggtaaatg
 tacttttaag
 5281 gatccagtc tctgaagtat ttatgtaga gtttagagatt tcacaatatt
 gactatacat
 5341 atatttaaaa tataaattat ccagctgatg tttgaatttg tcttactttc
 ctggccaccc
 5401 cgttgcctta tttataagc tggggagttt actagcttaa caaaagatgc
 ttagctttg
 5461 taaaagaaca agtgtttcat tttacaaaga cactccaaat gatagttact
 tgatcttc
 5521 gagaccttta actatggtga tgaataacag gacttgcctt caagccttaa
 taaatgtaaa
 5581 atgcctttta atgaagatac agctgagttgt tttcctcatg aatctgaacc
 aattaccaat

10

20

30

40

5641 ttgtgttcca gtcttgattg gtattgactg attcaaataa agttggttta
 ttttcaaata
 5701 tta

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

1	gcttttgtgg cggcgcccgcc gctcgaggc cactctctgc tgctgcccgt cccgcgcgt	10
61	cctccgaccc gctccgctcc gctccgctcg gccccggcgc gcccgtcaac atgatccgct	
121	gcggcctggc ctgcgagcgc tgccgctgga tcctgcccct gctcctactc agcgccatcg	
181	ccttcgacat catcgcgctg gccggccgcg gctgggtgca gtctagcgac cacggccaga	
241	cgtcctcgct gtggtgaaa tgctcccaag agggcggcgg cagcgggtcc tacgaggagg	
301	gctgtcagag cctcatggag tacgcgtggg gtagagcagc ggctgccatg ctcttcgtg	
361	gcttcatcat cctggtgatc tgtttcatcc tctccttctt cgccctctgt ggacccccaga	
421	tgcttgcttt cctgagagtg attggaggtc tccttgcctt ggctgctgtg ttccagatca	20
481	tctccctggt aatttacccc gtgaagtaca cccagacctt cacccttcat gccaaccctg	
541	ctgtcactta catctataac tgggcctacg gctttgggtg ggcagccacg attatcctga	
601	ttggctgtgc cttttcttc tgctgcctcc ccaactacga agatgacctt ctgggcaatg	
661	ccaagcccag gtacttctac acatctgcct aacttggaa tgaatgtggg agaaaatcgc	
721	tgctgctgag atggactcca gaagaagaaa ctgtttctcc aggcgacttt gaacccattt	
781	tttggcagtg ttcatattat taaactagtc aaaaatgcta aaataatttg ggagaaaata	
841	tttttaagt agtgttatag ttcatgttt atctttatt atgttttg aagttgtgc	30
901	ttttcactaa ttacctatac tatgccaata tttcctatct atccataaca ttataactac	
961	atttgtaaga gaatatgcac gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca	
1021	agatttaata atctgatcaa gttcttgta tttccaaata gaatggactc ggtctgttaa	
1081	gggctaagga gaagaggaag ataaggttaa aagtgttaa tgaccaaaca ttctaaaaga	
1141	aatgcaaaaaa aaaagtttat ttcaagcct tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt	
1201	cctaaatgca tatcatttgc gagaatttct cattaatatc ctgaatcatt catttttagct	40
1261	aaggcttcat gttgactcga tatgtcatct aggaaagtac tatttcattgg tccaaacctg	

1321 ttgccatagt tggtaaggct ttccttaag tgtgaaatat ttagatgaaa
 ttttctctt
 1381 taaaaggtttt tatagggtta ggggtgtggga aaatgctata ttaataaaatc
 tgtagtgtt
 1441 tgtgtttata tgttcagaac cagagtagac tggattgaaa gatggactgg
 gtctaattta
 1501 tcatgactga tagatctgtt aagttgtgt a gtaaaggcatt aggagggtca
 ttcttgcac
 1561 aaaaagtgcc a ctaaaacagc ctcaggagaa taaatgactt gctttctaa
 atctcagggt
 1621 tatctggcgt ctatcatata gacaggcttc tgatagtttgc aactgtaa
 cagaaaccta
 1681 catatagttt aaatcctggt ctttcttggt aaacagattt taaatgtctg
 atataaaaaca
 1741 tgccacagga gaattcgggg atttgagtt ctctgaatag catatataatg
 atgcatcgaa
 1801 taggtcatta tgatTTTT ccatttcgac ttacataatg aaaaccaatt
 cattttaaat
 1861 atcagattat tattttgtaa gttgtggaaa aagctaattt tagttttcat
 tatgaagttt
 1921 tcccaataaaa ccaggttcc t

10

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

20

1 aggaagagcc gcggggcccg cggctgaggc caccggcg gggctggag
 agcgaggagg
 61 aggggggtggc cccgcgtgc gcccgcctc gcctcacctg gcgcagggtgg
 acacctgcgc
 121 aggtgtgtgc cttccggccc ctgaagcatg gccagcagcg gcatggctga
 cagcgccaaac
 181 cacctgcct tcttttccgg caacatcacc cgggaggagg cagaagatta
 cctggtccag
 241 gggggcatga gtatgggct ttatggctg cggcagagcc gcaactaccc
 ggggtggcttc
 301 gcccgtccg tggccacgg gaggaaggca caccactaca ccatcgagcg
 ggagctgaat
 361 ggcacctacg ccatcgccgg tggcaggacc catgcagcc cggccgaccc
 ctgcccacac
 421 cactcccagg agtctgatgg cttggctgc ctccatcaaga agcccttcaa
 cggggcccaa
 481 ggggtgcgc ccaagactgg gcccggatg gatggaaagg aaaaacctcat
 cagggaat
 541 gtgaagcaga catggAACCT gcagggtcag gctctggagc aggccatcat
 cagtcagaag
 601 cctcagctgg agaagctgat cgctaccaca gcccattgaaa aaatgccttgc
 gttccatgg
 661 aaaaatctctc gggagaatc tgagcaaatt gtcctgatag gatcaaagac
 aaatggaaag
 721 ttctctgatcc gagccagaga caacaacggc tcctacgccc tgcgtcgt
 gcacgaagg

30

40

781 aagggtgctgc actatcgcat cgacaaaagac aagacaggga agctctccat
 ccccgaggg
 841 aagaagttcg acacgctctg gcagctagtc gaggatttattt cttataaagc
 agatggttg
 901 ttaagagttc ttactgtccc atgtcaaaaa atcggcacac agggaaatgt
 taattttga
 961 ggccgtccac aacttccagg ttccatcct gcgacttggt cagcgggtgg
 aataatctca
 1021 agaatcaaat catactcctt cccaaagcct gccacagaa agtcctcccc
 tgcccaagg
 1081 aaccggcaag agagtactgt gtcattcaat ccgtatgagc cagaacttgc
 accctgggt
 1141 gcagacaaag gccccagag agaagcccta cccatggaca cagaggtgt
 cgagagcc
 1201 tacgcggacc ctgaggagat caggcccaag gaggtttacc tggaccgaaa
 gctgctgacg
 1261 .ctgaaagaca aagaactggg ctctggtaat tttgaaactg tgaaaaaggg
 ctactacca
 1321 atgaaaaaaag ttgtgaaaac cgtggctgtg aaaatactga aaaacgaggc
 caatgacccc
 1381 gctttaaag atgagttatt agcagaagca aatgtcatgc agcagctgga
 caacccgtac
 1441 atcgtgcgc a tgcggat atgcgaggcc gagtcctgga tgctagttat
 ggagatggca
 1501 gaacttggc ccctcaataa gtatggcag cagaacagac atgtcaagga
 taagaacatc
 1561 atagaactgg ttcatcaggt ttccatgggc atgaagtact tggaggagag
 caattttg
 1621 cacagagatc tggctgcaag aatgtgttg ctgttaccc aacattatgc
 caagatcagt
 1681 gattcggac tctccaaagc actgcgtgct gataaaaact actacaaggc
 ccagacccat
 1741 ggaaagtggc ctgtcaagtg gtacgctccg gaatgcatac actactacaa
 gttctccagc
 1801 aaaagcgatg tctggagctt tggagtgttg atgtggaaag cattctccta
 tggcagaag
 1861 ccatatcgag ggtgaaaagg aagtgaagtc accgcgtatgt tagagaaagg
 agagcggatg
 1921 ggggccctg cagggtgtcc aagagagatg tacgatctca tgaatctgtg
 ctggacatac
 1981 gatgtggaaa acaggccccgg attcgcagca gtggaaactgc ggctgcgc当地
 ttactactat
 2041 gacgtggta actaaccgc cccgcacctg tcgggtggctg cctttgatca
 caggagcaat
 2101 cacaggaaaa tgtatccaga ggaatttgcattt gtcagccacc tccctctgccc
 agtcgggaga
 2161 gccaggctt gatggAACat gcccacaact tgtcacccaa agcctgtccc
 aggactcacc
 2221 ctccacaaag caaaggcagt cccggggagaa aagacggatg gcaggatcca
 agggggctagc
 2281 tggatttggtt tggatgttgc tctgtgtat tttcatacag gttatttta
 cgatctgtt
 2341 ccaaattccct ttcattgttcc tccacttctc tgggtcccg ggtgcatttg
 ttactcatcg

10

20

30

40

2401 ggcccaggg a cattgcagag tggcctagag cactctcacc ccaagcggcc
 ttttccaaat
 2461 gcccaaggat gccttagcat gtgactcctg aagggaaggc aaaggcagag
 gaatttggct
 2521 gcttctacgg ccatgagact gatccctggc cactgaaaag ctttcctgac
 aataaaaatg
 2581 ttttgggct taaaaaagaa aatcaagttt gaccagtgc a gtttctaagc
 atgttagccag
 2641 ttaaggaaag 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 cggcccgca g cggcggggga
 gaaagactct

61 ctcacacgtt cttgcggctg tggccaccgc cggccagggg tttggagggc
 gtgctgcccgg

121 agacgtccgc cgggctctgc agttccgccc ggggtcgggc agctatggag
 cccgcggccca

181 cggcgccctc ctccggcgcc cggggactgg cgggggtcgg ggagacgccc
 tcagccgctg

241 cgctggccgc agccagggtg gaactgccc gacggctgtt gccctcggtg
 cccggaggatg

301 ctgcgcccgc gagccgggac ggcggcgaaaa tccgcgtatga gggcccccgc
 gccggccgggg

361 acgggctggg cagacccttg gggcccaccc cggccagag ccgtttccag
 gtggacctgg

421 ttcccgagaa cggccggcg gccgctgctg cggccggcg ggcggcgcc
 gcagccggcg

481 cggctggcgc tggggcgaaaa gccaaggcaga ccccccggaa cggggaaagcc
 agccggcgaga

541 gcgagccggc taaaggcagc gaggaagcca agggccgctt ccgcgtgaac
 ttcgtggacc

601 cagctgcctc ctcgtggct gaagacagcc tgcagatgc tgccggggtc
 ggagtcgacg

661 ggcacacgt gagcttccag aacggcgaaaa acacggctgct gagcgagggc
 agcagccctgc

721 actccggcg cggccggcg accagcacta ctattatgt
 acccacaacca

781 acacccacta cctgcgcacc ttccggccaca acaccatggaa cgctgtgccc
 aggatcgatc

841 actaccggca cacagccgc cagctggcg agaagctgct ccggcctagc
 ctggcgagc

901 tccacacgca gctggaaaag gaaaccttttggatggctt tgcaaatggg
 gaagaaagta

961 ctccaaccag agatgctgtg gtcacgtata ctgcagaaag taaaggagtc
 gtgaagtttgg

1021 gctggatcaa ggggttattt gtaacgttgc tgtaaacat ttgggggtgtg
 atgctttca

20

30

40

1081 tttagattgtc atggattgtg ggtcaagctg gaataggctc atcagtcctt
 gtaataatga
 1141 tggccactgt tgtgacaact atcacaggat tgtctacttc agcaatagca
 actaatggat
 1201 ttgttaagagg aggaggagca tattatcaa tatctagaag tctagggcca
 gaatttggtg
 1261 gtgcaattgg tctaatttc gcctttgcca acgctgtgc agttgctatg
 tatgtgggtg
 1321 gatttgcaga aaccgtggtg gagttgctta aggaacattc catacttatg
 atagatgaaa
 1381 tcaatgatat ccgaattatt ggagccatta cagtcgtat tcttttaggt
 atctcagtag 10
 1441 ctggaatgga gtgggaagca aaagctcaga ttgttcttt ggtgatccta
 cttcttgcta
 1501 ttggtgattt cgtcatagga acatttatcc cactggagag caagaagcca
 aaagggttt
 1561 ttggttataa atctgaaata ttaatgaga actttggcc cgattttcga
 gaggaagaga
 1621 ctttcttttc tgtatggcc atctttttc ctgctgcaac tggtattctg
 gctggagcaa
 1681 atatctcagg tgatcttgcg gatcctcagt cagccatacc caaaggaaca
 ctccctagcca
 1741 ttttaattac tacattggtt tacgttagaa ttgcagtatc tgttaggttct
 tgtgttggc
 1801 gagatgccac tggaaacgtt aatgacacta tcgtAACAGA gctaacaaac
 tgtacttctg 20
 1861 cagcctgcaa attaaacttt gattttcat ctgtgaaag cagtccttgc
 tcctatggcc
 1921 taatgaacaa cttccaggtt atgagtatgg tgcaggatt tacaccacta
 atttctgcag
 1981 gtatattttc agccacttctt tcttcagcat tagcatccct agtgagtgc
 cccaaaatat
 2041 ttcaggctct atgtaaggac aacatctacc cagcttcca gatgtttgc
 aaagggttatg
 2101 gaaaaaaataa tgaaccttctt cgtggctaca tcttaacatt cttaattgca
 ctggattca
 2161 tcttaattgc tgaactgaat gttattgcac caattatctc aaacttcttc
 ctgcattcat
 2221 atgcattgtt caattttca gtattccatg catcaattgc aaaatctcca
 ggatggcgtc 30
 2281 ctgcattcaa atactacaac atgtggatat cacttctgg agcaattctt
 tggtgcata
 2341 taatgttcgt cattaactgg tgggctgcat tgctacata tgtgatagtc
 ctgggtctgt
 2401 atatttatgt tacctacaaa aaaccagatg tgaattgggg atccctctaca
 caagccctga
 2461 ctacactgaa tgcactgcag cattcaattc gtcttctgg agtggaaagac
 cacgtgaaaa
 2521 acatttaggccc acagtgtctt gttatgacag gtgcctccaaa ctcacgtcca
 gctttacttc
 2581 atcttggcata tgatttcaca aaaaatgttgcgttgcata ctgtggccat
 gtacatatgg
 2641 gtccctcgaag acaagccatg aaagagatgt ccatcgatca agccaaatat
 cagcgtatggc 40

2701 ttattaagaa caaaatgaag gcattttatg ctccagtaca tgcagatgac
 ttgagagaag
 2761 gtgcacagta tttgatgcag gctgctggtc ttggcgtat gaagccaaac
 acacttgtcc
 2821 ttgatttaa gaaagattgg ttgcaagcag atatgagggta tgtggatatg
 tatataaaact
 2881 tatttcatga tgctttgac atacaatatg gagtagtggt tattcgctta
 aaagaaggc
 2941 tggatatac tcatcttcaa ggacaagaag aattattgtc atcacaagag
 aaatctcctg
 3001 gcaccaagga tgtggtagta agtgtgaaat atagaaaaa gtccgattta
 gataacttcca
 3061 aaccactcag taaaaacca attacacaca aagttgagga agaggatggc
 aagactgcaa
 3121 ctcaccaact gttaaaaaa gaatccaaag gccctattgt gcctttaaat
 gtagctgacc
 3181 aaaagcttct tgaagctagt acacagttc agaaaaaaca aggaaagaat
 actattgtg
 3241 tctggtggtct ttttcatgtat ggagggttga ccttattgtat accttacctt
 ctgacgacca
 3301 agaaaaaaatg gaaagactgt aagatcagag tattcattgg tggaaagata
 aacagaatag
 3361 accatgaccg gagagcgatg gctactttgc ttagcaagtt ccggatagac
 ttttctgata
 3421 tcatggttct aggagatatac aataccaaac caaagaaaga aaatattata
 gcttttggagg
 3481 aaatcattga gccatacaga cttcatgaag atgataaaga gcaagatatt
 gcagataaaa
 3541 tgaagaaga tgaaccatgg cgaataacag ataatgagct tgaactttat
 aagaccaaga
 3601 cataccggca gatcaggtta aatgagttat taaaggaaca ttcaagcaca
 gctaataattta
 3661 ttgtcatgag tctccagtt gcacgaaaag gtgctgtgtc tagtgctctc
 tacatggcat
 3721 ggttagaagc tctatctaag gacctaccac caatccttct agttcgtgg
 aatcatcgaga
 3781 gtgccttac cttctattca taaatgttct atacagtggc cagccctcca
 gaatggtaact
 3841 tcagtgctta acgttagtaac tgaatcttc aatgacacat taacatcaca
 atggcgaatg
 3901 gtgacttttc tttcacgatt tcattaattt gaaagcacac aggaaagttg
 ctccattgtat
 3961 aacgtgtatg gagacttcgg ttttagtcaa ttccatatct caatcttaat
 ggtgatttt
 4021 ctctgttcaa ctgaagtttgc tgagagtatgt tttcccttgc tacttgaata
 gcaataaaag
 4081 cgtgttaact ttttgattga tgaagaagaat aaaaaagcc tttagccttg
 aggtgcctc
 4141 tgaatataac caaatttcat ccatatatcc tttttataa acttatagaa
 tgtcaaactt
 4201 tgccttcaac tggatgttttatt tctagtcctc tccactttaa aacaaaatga
 acactgctg
 4261 tcttcttcca ttgaccatgtt agtgtttagt actgtatgtg ttttgtaat
 tctataaaagg

10

20

30

40

4321 tatctgttag atattaaagg tgagaattag ggcaggttaa taaaaatgg
 ggaaggggaa
 4381 atggtaacca aaaagtaacc ccatggtaag gtttatatga gtatatgtga
 atatagagct
 4441 agaaaaaaaaa gcccccccaa atacctttt aaccctctg attggctatt
 attactata
 4501 ttattattat ttattgaaac ctagggaag attgaagatt catcccatac
 ttctatatac
 4561 catgcttaaa aatcacgtca ttctttaaac aaaaatactc aagatcattt
 atatttattt
 4621 ggagagaaaaa ctgtcctaattt tagaatttc cctcaaattt gaggacttt
 taagaaatgc
 4681 taacagattt ttctggagga aatttagaca aaacaatgtc atttagtaga
 atatttcagt
 4741 atttaagtgg aatttcagta tactgtacta tccttataa gtcattaaaa
 taatgttca
 4801 tcaaattgggtt aatggacca ctggtttctt agagaaatgtt ttttaggctt
 aatttcattca
 4861 attgtcaagt acacttagtc ttaatacact caggttgaa cagattttc
 tgaatattaa
 4921 aatttaatcc attcttaata tttaaaaact ttgttaaga aaaaactgcc
 gtttgtgctt
 4981 ttgaaatgtc tgtttgaca tcatagtcta gtaaaatttt gacagtgcatt
 atgtactgtt
 5041 actaaaagct ttatatgaaa ttataatgt gaagtttttc atttataatt
 caaggaagga
 5101 ttccctgaaa acattcaag ggatttatgt ctacatattt gtgtgtgtgt
 gtgtatatat
 5161 atgtaatatg catacacaga tgcataatgt tatataat gaaattttatg
 ttgctggat
 5221 ttgcattttt aaagtgtatca agattcatta ggcaaacttt ggtttaagta
 aacatatgtt
 5281 caaaatcaga ttaacagata caggtttcat agagaacaaa ggtgatcatt
 tgaagggcat
 5341 gctgttaattt cacacaattt tccagttcaa aaatggagaa tacttcgcct
 aaaatactgt
 5401 taagtgggtt aattgataca agtttctgtg gtggaaaattt tatgcaggtt
 ttcacgaatc
 5461 tttttttttt tttttttttt ttggagac ggagtcttgc tctgttgcca
 cgctggatg
 5521 cagtaacgtg atcttggctc actgcgacct ccacccccc agttcaagcg
 attctccctgc
 5581 ctcagccctcc ctagtagctg ggactacggg tgcacgcccac catgcccagc
 taattttgt
 5641 attttgagta gagacagggt ttcaccgtgt tggctaggat ggtgtctatc
 tcttgacattt
 5701 gtgatccacc cgcctcagcc tcccagagtg ctgggattac aggtgcgagc
 cactgcgcct
 5761 ggctggttt catgaatctt gatagacatc tataacgtta ttatttcag
 tggtgtgcag
 5821 cattttgct tcatgagtat gacctaggtt tagagatctg ataacttgaa
 ttcaaaaaat
 5881 taagaaaaatg aagtaactga ttttctaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatttc
 tacattataa

10

20

30

40

5941 ctcacagcat tgccatttgc caggtttgc aatgtttggg ggtttaaagaca
 gtagaaatat
 6001 tattcagtaa acaataatgt gtgaactttt aagatggata atagggcatg
 gactgagttc
 6061 tgcstatcttgc aaatgtgcac aggtacactt accttttttt ttttttttt
 taagttttc
 6121 ccattcagga aaacaacatt gtgatctgta ctacaggaac caaatgtcat
 gcgctatata
 6181 tgggttata aagtacataa aatataatcta actattcata atgtgggtg
 ggttaatactg
 6241 tctgtgaaat aatgttaagaa gcttttcaact taaaaaaaaat gcattacttt
 cacttaacac
 6301 tagacaccag gtcgaaaatt ttcaaggta tagtacttat ttcaacaatt
 ctttagatgt
 6361 ctatctatgt ttgaagctaa aaatagctt atttatgctg aattgtgatt
 tttttatgcc
 6421 aaattttttt tagttctaat cattgtatgtat agcttggaaa taaataat
 tgccatggca
 6481 ttgacagtt cattattccct ataagaatta aattgagttt agagagaatg
 gtgggtgtga
 6541 gctgattttt aacagttact gaaatcaaattt atttattttgt tacattttc
 catttgtatt
 6601 ttaggttcc tttagtattttt cattctgaca ttacatattt
 ttaagacta
 6661 tgaaataat ttaaagattt aagctctggt ggatgattat ctgctaagta
 agtctgaaaa
 6721 tggatattttt tgataataact gtaatataacc tgccacacaa atgctttct
 aatgttttaa
 6781 cctttagttt tgcagggttgc gctttgtaca gaggttactg caataaagga
 agtggattca
 6841 ttaaaccat ttaatgtcca

10

20

30

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

1 cgccaaagccaa gtgggcacaa ggagtatggc tctaacgtga ttggggcat
 gaagacgttg
 61 ctgttggact tggctttgtg gtcactgctc ttccagcccg ggtggctgtc
 ctttagtcc
 121 caggtgagtc agaactgcca caatggcagc tatgaaatca gctgtccctgat
 gatgggcaac
 181 tcagccttg cagagccctt gaaaaacttg gaagatgcgg tgaatgaggg
 gctggaaata
 241 gtgagaggac gtctgaaaaa tgctggccta aatgtgactg tgaacgctac
 tttcatgtat
 301 tcggatggtc tgattcataa ctcaggcgac tgccggagta gcacctgtga
 aggccctcgac
 361 ctactcagga aaatttcaaa tgccacaacgg atgggctgtg tcctcatagg
 gccctcatgt
 421 acatactcca cttccagat gtaccttgac acagaattga gctacccat
 gatctcagct

40

481 ggaagtttg gattgtcatg tgactataaa gaaaccttaa ccaggctgat
 gtctccagct
 541 agaaaagttga tgtacttctt ggttaacttt tggaaaacca acgatctgcc
 cttcaaaact
 601 tattcctgga gcacttcgta tgtttacaag aatggtacag aaactgagga
 ctgtttctgg
 661 taccttaatg ctctggaggc tagcgttcc tatttctccc acgaactcgg
 cttaagggtg
 721 gtgttaagac aagataagga gtttcaggat atcttaatgg accacaacag
 gaaaagcaat
 781 gtgattatta tgtgtggtgg tccagagttc ctctacaagc tgaagggtga
 ccgagcagtg 10
 841 gctgaagaca ttgtcattat tctagtggat cttttcaatg accagtactt
 ggaggacaat
 901 gtcacagccc ctgactatat gaaaaatgtc cttgttctga cgctgtctcc
 tgggaattcc
 961 cttctaaata gctcttctc caggaatcta tcaccaacaa aacgagactt
 tgctcttgc
 1021 tatttgaatg gaatcctgct cttggacat atgctgaaga tatttcttga
 aaatggagaa
 1081 aatattacca cccccaaatt tgctcatgt ttcaggaatc tcactttga
 agggtatgac
 1141 ggtccagtga ctttggatga ctggggggat gttgacagta ccatggtgct
 tctgtatacc
 1201 tctgtggaca ccaagaaata caaggttctt ttgacctatg atacccacgt
 aaataagacc 20
 1261 tattcctgtgg atatgagccc cacattcaat tggagaact ctaaacttcc
 taatgatatt
 1321 acaggccggg gccctcagat cctgatgatt gcagtctca ccctcactgg
 agctgtggtg
 1381 ctgctcctgc tctcgctct cctgatgctc agaaaatata gaaaagatta
 tgaacttcgt
 1441 cagaaaaaaat ggtcccacat tcctcctgaa aatatcttc ctctggagac
 caatgagacc
 1501 aatcatgtta gcctcaagat cgatgatgac aaaagacgag atacaatcca
 gagactacga
 1561 cagtgcääat acgacaaaaa gcgagtgatt ctcaaagatc tcaagcacaa
 tgatggtaat
 1621 ttcaactgaaa aacagaagat agaattgaac aagttgcttc agattgacta
 ttacaacctg 30
 1681 accaagttct acggcacagt gaaacttgat accatgatct tcggggtgat
 agaataactgt
 1741 gagagaggat ccctccggga agttttaaat gacacaattt cctaccctga
 tggcacattc
 1801 atggattggg agtttaagat ctctgtcttg tatgacattg ctaaggaaat
 gtcatatctg
 1861 cactccagta agacagaagt ccatggtcgt ctgaaatcta ccaactgcgt
 agtggacagt
 1921 agaatggtg ggatggatc acggcacat tggatggc tgcaattcca ttttacctcc
 aaaaaaggac
 1981 ctgtggacag ctccagagca cctccgccaa gccaacatct ctcagaaagg
 agatgtgtac 40
 2041 agctatggga tcatcgacaca ggagatcatt ctgcggaaag aaaccttcta
 cactttgagc

2101 tgcgggacc ggaatgagaa gatttcaga gtggaaaatt ccaatggaa
 gaaaacccttc
 2161 cgcggcatt tattcttgg aacagcagag gaaaaagagc tagaagtgt
 cctacttgt
 2221 aaaaactgtt gggaggaaga tccagaaaag agaccagatt tcaaaaaat
 tgagactaca
 2281 cttgccaaga tatttgact tttcatgac caaaaaatg aaagctatat
 ggataccctg
 2341 atccgacgtc tacagctata ttctcgaaac ctggaacatc tggtagagga
 aaggacacag
 2401 ctgtacaagg cagagagggc cagggctgac agacttaact ttatgttgc
 tccaaggcta
 2461 gtggtaaagt ctctgaagga gaaaggctt gtggagccgg aactatata
 ggaagttaca
 2521 atctacttca gtgacattgt aggtttcaact actatctgca aatacagcac
 ccccatggaa
 2581 gtggtgaca tgcttaatga catctataag agttrtgacc acattgttga
 tcatcatgat
 2641 gtctacaagg tggaaaccat cggtgatgct tacatggtgg ctatgttgc
 gcctaaagaga
 2701 aatggcaatc ggcattgcaat agacattgcc aagatggcct tggaaatcct
 cagcttcatg
 2761 gggaccttgc agctggagca tcttcctggc ctcccaatata gattcgcat
 tggagttcac
 2821 tctggccct gtgctgctgg agttgtgggatacaagatgc ctcgttattg
 tctatttgg
 2881 gatacggtca acacagcctc taggatggaa tccactggcc tccctttgag
 aattcacgtg
 2941 agtggctcca ccatagccat cctgaagaga actgagtgcc agttccttta
 tgaagtgaga
 3001 ggagaaaacat acttaaaggaa aagaggaaat gagactacatc actggctgac
 tgggatgaag
 3061 gaccagaaat tcaacctgcc aacccctcactgtggaga atcaacagcg
 tttgcaagca
 3121 gaattttcag acatgattgc caacttttca cagaaaagac aggcagcagg
 gataagaagc
 3181 caaaaaccca gacgggtagc cagctataaa aaaggcactc tggataactt
 gcagctgaat
 3241 accacagaca aggagagcac ctatttttaa acctaaatga ggtataagga
 ctcacacaaa
 3301 taaaaataca gctgcactga ggcagcgacc tcaagtgtcc tgaaagctta
 cattttccgt
 3361 agacctcaat gaagcagaaa tgtacttagg cttggctgcc ctgtctggaa
 catggactt
 3421 cttgcatgaa tcagatgtgt gttctcagtg aaataactac cttccactct
 ggaaccttat
 3481 tccagcagtt gttccaggaa gttctacatc ggaaaaagaaa agaaaatgaat
 agactatcta
 3541 gaaatttggaa agattttatt cttatattcat ttattttttgc ttgtttatt
 ttatcgtt
 3601 ttgtttactg gtttccatc ttttatttata agatttttta aattgtcata
 attatattt
 3661 aaatacccat cttcatataa gtatatttaa ctcataatc ttgcagaaaa
 tatgctata
 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 cttcaggtca gggagaatgt ataaatgtcc attgccatcg aggttctgct
 attttgaga
 61 agctgaagca actccaagga cacagttcac agaaatttgg ttctcagccc
 caaaaatactg
 121 attgaatttgg agacaattac aaggactctc tggccaaaaaa cccttgaaga
 ggcggcgtga
 181 aggaggcagt gaggagctt tgattgctga cctgtgtcgt accaccccg
 aatgtgcact
 241 gggggctgtg ccagatgcct gggggggacc ctcattcccc ttgcttttt
 tggcttcctg
 301 gctaacaatcc tttttttttt tcctggagga aaagtgtatag atgacaacga
 ccacctttcc
 361 caagagatct gtttttcgg aggaatatta ggaagcggtg tcttgatgtat
 cttccctgcg
 421 ctgggtttct tgggcctgaa gaacaatgac tgctgtgggt gctgcggcaa
 cgagggctgt
 481 gggaaagcgat ttgcgtatgtt cacctccacg atatttgcgt tggttggatt
 ctggggagct
 541 ggatactcgt ttatcatctc agccattca atcaacaagg gtcctaaatg
 cctcatggcc
 601 aatagtacat ggggctaccc cttccacgac ggggattatc tcaatgtga
 ggccttatgg
 661 aacaagtgcc gagagcctct caatgtggtt ccctggaatc tgacccttct
 cttccatcctg
 721 ctggtcgttag gaggaatcca gatggttctc tgcccatcc aggtggtcaa
 tggcctcctg
 781 gggaccctct gtggggactg ccagtgttgc ggctgctgtg ggggagatgg
 acccgtttaa
 841 acctccgaga tgagctgctc agactctaca gcatgacgac tacaatttct
 tttcataaaaa
 901 cttcttcctct tcttggaaatt attaattcct atctgcctcc tagctgataaa
 agcttagaaa
 961 aggagttat tcccttttc caaccagtt tgctcagtt agaattttgt
 tattttcaaa
 1021 taaaaaatag tttggccact taacaaattt gatttataaa tctttcaaat
 tagttcctt
 1081 tttagaattta ccaacaggtt caaagcatac ttttcatgtat ttttttattta
 caaatgtaaa
 1141 atgtataaag tcacatgtac tgccatacta cttctttgtatataaagatg
 ttttatatctt
 1201 tggaaagttt acataaatca aaggaagaaa gcacattaa aatgagaaac
 taagaccaat
 1261 ttctgttttt aagaggaaaa agaatgattg atgtatccta agtattgtt
 tttgttgcct
 1321 tttttgtcg cttgttgc gttgttgc actgatctt tgaggctgtc
 atcatggcta
 1381 gggttttttt 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 tgctgcccgccgcccata aatggtcccc tcggctggac
 agctcgccct
 61 gttcgctctg ggtattgtgt tggctgcgtg ccaggccttg gagaacagca
 cgtccccgt
 121 gagtgccagac ccgcccgtgg ctgcagcagt ggtgtcccat tttaatgact
 gcccagattc
 181 ccacactcag ttctgcttcc atggaacctg caggttttg gtgcaggagg
 acaagccagc
 241 atgtgtctgc cattctgggt acgttgggtgc acgctgtgag catgcggacc
 ttctggccgt
 301 ggtggctgccc agccagaaga agcaggccat caccgccttg gtgggtggct
 ccatcgtggc
 361 cctggctgtc cttatcatca catgtgtgct gatacactgc tgccaggtcc
 gaaaacactg
 421 tgagtgggtgc cgggcccctca tctggccggca cgagaagccc agcgcctcc
 tgaagggaag
 481 aaccgcgtgc tgccactcag aaacagtggt ctgaagagcc cagaggagga
 gtttggccag
 541 gtggactgtg gcagatcaat aaagaaaaggc ttcttcagga cagcaactgccc
 agagatgcct
 601 ggggtgtgcca cagacccctcc tacttggcct gtaatcacct gtgcagcctt
 ttgtggccct
 661 tcaaaactct gtcaagaact ccgtctgctt ggggttattc agtgtgaccc
 agagaagaaa
 721 tcagcggacc acgatttcaa gacttgttaa aaaagaactg caaagagacg
 gactccttt
 781 cacctagggtg aggtgtgtgc agcagttggt gtctgagtcc acatgtgtgc
 agttgtctc
 841 tgccagccat ggattccagg ctatataattt ctttttaatg ggccacccctcc
 ccacaacaga
 901 attctgcccc acacaggaga tttctatagt tattgttttc tgtcattttgc
 ctactgggaa
 961 agaaaagtgaa ggaggggaaa ctgtttaata tcacatgaag accctagctt
 taagagaagc
 1021 tttatctct aaccacgaga ctctcaacca gccaacatc ttccatggac
 acatgacatt
 1081 gaagaccatc ccaagctatc gccacccttg gagatgatgt cttatattt
 agatggataa
 1141 tggtttatt ttaatctct taagtcaatg taaaaagtat aaaaccctt
 cagacttcta
 1201 cattaatgtat gtatgtgttgc ctgactgaaa agctataactg attagaaatg
 tctggccct
 1261 tcaagacacgc taaggcttgg gaaaagtctt ccagggtgcg gagatggaac
 cagaggctgg
 1321 gttactggta ggaataaagg taggggttca gaaatggtgc cattgaagcc
 acaaagccgg
 1381 taaatgcctc aatacgttct gggagaaaaac ttagcaaatc catcagcagg
 gatctgtccc

1441 ctctgttggg gagagaggaa gagtgtgtgt gtctacacag gataaaccca
 atacatattg
 1501 tactgctcag tgattaaatg gttcaacttc ctctgagcc ctctggtaagt
 atgttttagaa
 1561 atagaacatt agccacgagc cataggcatt tcaggccaaa tccatgaaag
 ggggaccagt
 1621 catttatttt ccattttgtt gttgggtgg tttgttgott tatttttaaa
 aggagaagtt
 1681 taactttgtt atttattttc gagcactagg aaaactattc cagtaattt
 tttttcctca
 1741 ttccattca ggatgccggc tttattaaca aaaactctaa caagtcacct
 ccactatgtg 10
 1801 ggtcttcctt tcccccaag agaaggagca attgttcccc tgacatctgg
 gtccatctga
 1861 cccatggggc ctgcctgtga gaaacagtgg gtccctcaa atacatagtg
 gatactcat
 1921 cccttaggaat tttcattaaa atttggaaac agagtaatga agaaataata
 tataaactcc
 1981 ttatgtgagg aaatgctact aatatctgaa aagtgaaaga tttctatgt
 ttaactctta
 2041 agtgcaccta gcttattaca tcgtgaaagg tacattaaa atatgttaaa
 ttggcttga
 2101 attttcagag aattttgtct tcccccaatt cttcttcctt ggtctggaag
 aacaatttct 20
 2161 atgaattttc tctttatttt tttttataa ttcagacaat tctatgaccc
 gtgtcttcat
 2221 tttggcact cttattnac aatgccacac ctgaagcact tggatctgtt
 cagagctgac
 2281 cccctagcaa cgtagttgac acagctccag gttttaaat tactaaaata
 agttcaagtt
 2341 tacatccctt gggccagata tttgggttga ggcttgactg tagcatcctg
 ctttagagacc
 2401 aatcaatgga cactggttt tagacctcta tcaatcagta gtttagcatcc
 aagagactt
 2461 gcagaggcgt aggaatgagg ctggacagat ggcggAACGA gaggttccct
 gcgaagactt
 2521 gagatttagt gtctgtgaat gttctagttc ctaggtccag caagtcacac
 ctgccagtgc 30
 2581 cctcatcctt atgcctgtaa cacacatgca gtgagaggcc tcacatatac
 gcctccctag
 2641 aagtgccttc caagtcagtc ctttggaaac cagcaggtct gaaaaagagg
 ctgcataat
 2701 gcaagcctgg ttggaccatt gtccatgcct caggatagaa cagcctggct
 tattttggga
 2761 tttttcttctt agaaatcaa tgactgataa gcattggctc cctctgccat
 ttaatggcaa
 2821 tggtagtctt tggtagctg caaaaatact ccatttcaag ttaaaaatgc
 atcttctaat
 2881 ccattctctgc aagctccctg ttttccttg cccttttagaa aatgaattgt
 tcactacaat
 2941 tagagaatca tttaacatcc tgacctggta agctgccaca cacctggcag
 tggggagcat 40
 3001 cgctgtttcc aatggctcag gagacaatga aaagccccca tttaaaaaaaa
 taacaaacat

3061 tttttaaaag gcctccaata ctcttatgga gcctggattt ttcccactgc
 tctacaggt
 3121 gtgacttttt ttaagcatcc tgacaggaaa tgtttcttc tacatggaaa
 gatagacagc
 3181 agccaaaccct gatctggaag acagggcccc ggctggacac acgtggaacc
 aagccaggga
 3241 tgggctggcc attgtgtccc cgcaggagag atgggcagaa tggccctaga
 gttctttcc
 3301 ctgagaaaagg agaaaaaagat gggattgcca ctcacccacc cacactggta
 agggaggaga
 3361 atttgcgtt ctggagcttc tcaaggatt gtgtttgca ggtacagaaa
 actgccttt
 3421 atcttcaagc caggtttcg agggcacatg ggtcaccagt tgcttttca
 gtcaattttgg
 3481 cccggatgga ctaatgaggc tctaacaactg ctcaggagac ccctgccctc
 tagttggttc
 3541 tgggctttga tctcttccaa cctgcccagt cacagaagga ggaatgactc
 aaatgcccaa
 3601 aaccaagaac acattgcaga agtaagacaa acatgtatat ttttaatgt
 tctaacataa
 3661 gacctgttct ctctagccat tgatttacca ggctttctga aagatctagt
 ggttcacaca
 3721 gagagagaga gagtactgaa aaagcaactc ctcttcttag tcttaataat
 ttactaaaat
 3781 ggtcaacttt tcattatctt tattataata aacctgatgc ttttttttag
 aactccttac
 3841 tctgatgtct gtatatgttg cactgaaaag gttaatattt aatgttttaa
 ttatattttgt
 3901 gttgttaatgtt aatttgatt tctgttaatgtt gttaatgtga ttagcagtt
 ttttccttaa
 3961 tatctgaatt atacttaaag agtagtgagc aatataagac gcaattgtgt
 ttttcagttaa
 4021 tttgttgcattgt tatttagttt tactgtaccc tattttggaa gatgttggaa
 tgaaccccttt
 4081 tttccttaaaa

10

20

30

40

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

1 gaatagtcta ccccccattgc actctacctg acacagctgc agcctgcaat
 tcacttcgcac
 61 tgcctggat tgcactggat ccgtgtgctc agaacaaggt gaacgcccag
 ctgcagccat
 121 gaagatctgt agcctcaccc tgcctctcctt ctcctactg gctgctcagg
 tgctccttgt
 181 ggagggggaaa aaaaaaagtga agaatggact tcacagcaaa gtggtctcag
 aacaaaagga
 241 cactctgggc aacaccaga ttaagcagaa aagcaggccc gggaaacaag
 gcaagtttgt
 301 caccaaaagac caagccaaact gcagatgggc tgctactgag caggaggagg
 gcatctctct

361 caaggttgag tgcactcaat tggaccatga atttcctgt gtcttgctg
 gcaatccaaac
 421 ctcatgccta aagctcaagg atgagagagt ctattggaaa caagttgccc
 ggaatctgcg
 481 ctcacagaaa gacatctgta gatattccaa gacagctgtg aaaaccagag
 tgtgcagaaa
 541 ggattttcca gaatccagtc ttaagctagt cagctccact ctatttggga
 acacaaagcc
 601 caggaaggag aaaacagaga tgccccag ggagcacatc aaaggcaaag
 agaccacccc
 661 ctctagccta gcagtgaccc agaccatggc caccaaagct cccgagtgtg
 tggaggaccc
 721 agatatggca aaccagagga agactgcct ggagttctgt ggagagactt
 ggagctct
 781 ctgcacattc ttcctcagca tagtgcagga cacgtcatgc taatgaggtc
 aaaagagaac
 841 gggttccctt aagagatgtc atgtcgtaag tccctctgta tactttaaag
 ctctctacag
 901 tccccccaaa atatgaactt ttgtgcttag tgagtgcac gaaatattta
 aacaagttt
 961 gtatTTTTG cttttgtgtt ttggaaTTTg ctttattttt cttggatgcg
 atgttcagag
 1021 gctgtttcct gcagcatgta tttccatggc ccacacagct atgtgtttga
 gcagcgaaga
 1081 gtcTTTgagc tgaatgagcc agagtgataa ttccagtgca acgaactttc
 tgctgaatta
 1141 atggtataaa aactctgggt gttttcaga aatacattca

10

20

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

1 gctgggccac agcctggtcc tgccgctgctg cccgcccccc atgggtgtccc
 gggaccaggc
 61 tcacctgggc cccaaatgtatg tgggcctctg ggacttcaag tcccgacgg
 acgaggagct
 121 gagcttccgc gcgggggacg tcttccaaatgt ggccaggaag gaggagcagt
 ggtgggtggc
 181 cacgctgctg gacgaggcgg gtggggccgt ggcccaggcc tatgtgcccc
 acaactacat
 241 ggcgcgagg gagacgggtgg agtcggaaacc gtggttcttt ggctgcata
 cccgctcgaa
 301 agctgtgcgtt cggctgcagg ccgagggcaa cgccacgggc gccttcctga
 tcagggtcag
 361 cgagaagccg agtgcgcact acgtcctgtc ggtgcgggac acgcaggctg
 tgcggcacta
 421 caagatctgg cggcgtgccc gggccggct gcacctgaac gaggcggtgt
 ccttcctcag
 481 cctgccccgag cttgtgaact accacagggc ccagagcctg tcccacggcc
 tgcggcgtggc
 541 cgcgcctgc cggaagcact agcctgagcc cctgccccat tggatgact
 gggagaggcc

30

40

601 gagggaggag ttcacgctct gcaggaagct ggggtccggc tactttgggg
 aggtcttcga
 661 gggctctgg aaagaccggg tccaggtggc cattaaggtg atttctcgag
 acaacacctt
 721 gcaccagcag atgctgcagt cggagatcca ggccatgaag aagctgcggc
 acaaacacat
 781 cctggcgctg tacgccgtgg tgtccgtggg ggaccccgta tacatcatca
 cggagctcat
 841 ggccaagggc agcctgctgg agctgctccg cgactctgat gagaaagtcc
 tgcccggttc
 901 ggagctgctg gacatcgctt ggcaggtggc tgagggcatg tgtaacctgg
 agtgcagaa
 961 ttacatccac cgggacactgg ccggccaggaa catcctcgta gggaaaaaca
 cccctctgaa
 1021 agttggggac ttcgggttag ccaggcttat caaggaggac gtctacact
 cccatgacca
 1081 caatatcccc tacaagtggc cggccctgtc agcgcctcc cgaggccatt
 actccaccaa
 1141 atccgacgta tggtcctttg ggattctcct gcatgagatg ttcagcagg
 gtcagggtgc
 1201 ctaccaggc atgtccaacc atgaggcctt cctgagggtg gacgcccgt
 accgcatt
 1261 ctgcctctg gagtgccgc ccagcgtgca caagctgatg ctgacatgct
 ggtgcaggaa
 1321 ccccgagcag agaccctgtc tcaagggcct gggggagagg ctctccagct
 tcaccagata
 1381 cgagaacccg acctgagctg ctgtggagcg ggcattggccg ggcctgctg
 aggagggcc
 1441 tgggcagagg gcctggacct gggatcaagg cccacgcgt tccctgggg
 ttactgaggt
 1501 gatgggtgca ggaaagggttc acaaatgtgg agtgcgtgcg tccaaata
 acgcgtgtgtc
 1561 ctctccttac tccatcggt gtgccttggg tctcagctgc tgacacgcag
 cctgtctgg
 1621 agcctgcaga tgagatccgg gagactgaca cgaagccagc agaggtcaga
 ggggactctg
 1681 accacagccc gctctctggc tgtctgtctg cagtgcccg ctgagggtgg
 gaggcaaaaca
 1741 cgccctgttc ctgccttcc cagttcagct tggtgggaga aagtcattcg
 cgtggctcg
 1801 gacgctcatg taaatttggt ttgggtgctc aagggttctt tccctccagg
 ggcagggttt
 1861 tctttctgt ttgtcttgc tcttgagagc ttggccttat gaccagttag
 aactctctcc
 1921 ctggctctg ccagccaaag catcaactgcc cgaggcgcca gctcagttc
 accgtccacg
 1981 tccacaagg gctttccca cttcacctt tgtcgctggg tcagtgcgtgg
 aaagcgcccc
 2041 tcactcctgc gctgacaagg gcccttctct actgtctgtg gggtggttcc
 gggctgggg
 2101 ggctgcctcc tttgcacctg attttgaagg tgtctcttcc atccatggtt
 aagtcataaa
 2161 aagcttattt gttttgggtt tgactcacct gaaagttttt ttggtttaaa
 agaagaatag

10

20

30

40

2221 gcggggcacg gtggctcatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag
 gcaggtggat
 2281 cacgaggtca ggagatcgac accatcctgg ctaacacggc gaaaccccg
 ctctactaaa
 2341 aaatacaaaaa aattagctgg gtgtgggtggt gggggtgggc gcctgttagtc
 ccagctacgt
 2401 gggaggctga ggcagcagac tgggtgtgaac ccgggagggtg gagcttgcag
 tgagccgaga
 2461 tcgcgcact gcactccagc ctggcgaca gagcgagact ccatctcaaa

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

1 acaggcacag gtgaggaact caactcaaac tcctctctct gggaaaacgc
 ggtgcttgc

61 cctcccgag tggccttggc aggggtttgg agccctcggt ctgccccgtc
 cggtctctgg

121 ggccaaggct gggtttccct catgtatggc aagagctcta ctcgtgcgg
 gcttcttctc

181 cttggcatac agtcacacgc tctttggcct atagcagctg tggaaattta
 tacctcccg

241 gtgctggagg ctgttaatgg gacagatgct cggttaaaat gcactttctc
 cagctttggc

301 cctgtgggtg atgctctaac agtgacctgg aattttcgtc ctctagacgg
 gggacctgag

361 cagtttgtat tctactacca catagatccc ttccaaccca tgagtggcg
 gtttaaggac

421 cgggtgtctt gggatggaa tcctgagcgg tacgatgcct ccatccttct
 ctggaaactg

481 cagttcgacg acaatggac atacacctgc caggtgaaga acccacctga
 tggatggg

541 gtgatagggg agatccggct cagcgtcggt cacactgtac gtttctctga
 gatccacttc

601 ctggctctgg ccattggctc tgcctgtgca ctgatgatca taatagtaat
 ttagtggtc

661 ctctccagc attacccgaa aaagcgatgg gccgaaagag ctcataaaat
 ggtggagata

721 aaatcaaaaag aagagggaaag gctcaaccaa gagaaaaaagg tctctgttta
 tttagaagac

781 acagactaac aatttttagat ggaagctgag atgatttcca agaacaagaa
 cccttagtatt

841 tcttgaagtt aatggaaact tttctttggc tttccagtt gtgaccgogtt
 ttccaaaccag

901 ttctgcagca tattagattc tagacaagca acacccctct ggagccagca
 cagtgcctt

961 ccatatcacc agtcatacac agcctcatta ttaaggtctt atttaatttc
 agagtgtaaa

1021 tttttcaag tgctcattag gttttataaa caagaagcta cattttgcc
 cttaaagacac

1081 tacttacagt gttatgactt gtatacacat atattggat caaaaggat
 aaaagccat

10

20

30

40

1141 ttgtctgtta catttccttt cacgtatttc ttttagcagc acttctgcta
 ctaaagttaa
 1201 tggtttact ctcttcctt cccacattct caattaaaag gtgagctaag
 cctcctcggt
 1261 gtttctgatt aacagtaaat cctaaattca aactgttaaa tgacatttt
 attttatgt
 1321 ctctccttaa ctatgagaca catcttgtt tactgaattt ctttcaatat
 tccaggtgat
 1381 agattttgt tgtttgtta attaatccaa gattacaat agcacaacgc
 taaatcacac
 1441 agtaactaca aaaggtaaca tagatatgaa aagattggca gaggccattg
 caggatgaat
 1501 cacttgtcac ttttcttcgt tgctgggaaa aataatcaac aatgtgggtc
 tttcatgagc
 1561 agtgacggat agtttagctt actatgttc cccccaatt caatgatcta
 taacaacaga
 1621 gcaaagtcta tgctcatttg cagactggaa tcattaagta atttataaaa
 aaaatttgta
 1681 aacagcatat tacaagtttg aaaattcagg gctggtaaaa aaaatcaact
 ctaaatgatg
 1741 ataatttgt acagtttat ataaaactct gagaactaga agaaattatt
 aactttttt
 1801 ctttttaat tctaattcac ttgtttattt tgggggagga agactttggt
 atggagcaaa
 1861 gaaataccaa aactactta aatggaataa aaccaacttt attcttttt
 tccccccatac
 1921 tgtagataa agcaaacttt ataagtggc tattgaaaga aaagttacaa
 gcttaagata
 1981 cagaagcatt tgtaaaagg atagaaagca tctaaaagtt taggctcaag
 atcaatctt
 2041 acagattgtat ttttcagtt ttaatcgac tggactgcag atgtttttc
 ttttaacaaa
 2101 ctggatttt caaacagatt atctgtattt aaatgtatag accttgatat
 ttttccataa
 2161 ctatttttta aaaaattgta tgatttacat atgacaccta gttctgaaat
 tcattacata
 2221 tctgtctcat tctgcctttt atactgtcta aaaaagcaaa gttttaaagt
 gcaattttaa
 2281 aactgtaaat tacatctgaa ggctatataat ctttaatca cattttatata
 ttttctca
 2341 caattctaac ctttggaaat attataactg gatattctt caaacagatg
 tcctggatga
 2401 tgtagccataa gaataatgaa gaagtagtta aaaatgtatg gacagtttt
 ccggcaaaat
 2461 ttgttagctt tgcttggct aaatagtcaa gggtaataat gggctgttg
 ttttagtgct
 2521 ctttccttaaa gagcactttt gtattgtaat ttatttttta ttatgtttta
 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 ggctcgaaaa
 gatcgaccc
 121 agagcgagaa gcgcggcatg gagctccagg cagcccgccg ctgcttcgaa
 ctgctgtgg
 181 gctgtgcgt ggccgcggcc gcggcgccg aggcaagga agtggtaactg
 ctggactttg
 241 ctgcagctgg agggagctc ggctggctca cacaccgta tggcaaagg
 tgggacactga
 301 tgcagaacat catgaatgac atgcgatct acatgtactc cgtgtgcaac
 gtgatgtctg
 361 gcgcaggaa caactggctc cgccaccaact gggtgtaccg aggagaggct
 gagcgtatct
 421 tcatttagct caagttact gtacgtgact gcaacagctt ccctggtggc
 gccagctcct
 481 gcaaggagac tttcaacctc tactatgccg agtcggaccc ggactacggc
 accaacttcc
 541 agaaggccct gttcaccaag attgacacca ttgcgcggca tgagatcacc
 gtcagcageg
 601 acttcggcc acgccacgtg aagctgaacg tggaggagcg ctccgtgggg
 ccgctcaccc
 661 gcaaaggctt ctacctggcc ttccaggata tcgggtgcctg tgtggcgctg
 ctctccgtcc
 721 gtgtctacta caagaagtgc cccgagctgc tgcagggccct ggcccacttc
 cctgagacca
 781 tcgcccggctc tgcacccatcc tccctggcca ctgtggccgg cacctgtgt
 gaccatggccg
 841 tggtgccacc ggggggtgaa gagccccgta tgcactgtgc agtggatggc
 gagtggctgg
 901 tgcacccatgg gcagtgcctg tgcaggccag gctacgagaa ggtggaggat
 gcctggcagg
 961 cctgctcgcc tggattttt aagtttggagg catctgagag cccctgctg
 gagtgcctg
 1021 agcacacgct gccatccccct gagggtgcctt ctcctgcga gtgtgaggaa
 ggcttctcc
 1081 gggcacctca ggaccaggcg tcgatgcctt gcacacgacc cccctccgcc
 ccacactacc
 1141 tcacagccgt gggcatgggt gccaagggtgg agctgcgcgtg gacgccccct
 caggacagcg
 1201 gggcccgccgaa ggacattgtc tacagcgtca cctgcgaaca gtgctggccc
 gagtctgggg
 1261 aatgcggggcc gtgtgaggcc agtgtgcgt actcggagcc tcctcacgg
 ctgacccgca
 1321 ccagtgtgac agtgagccgac ctggagcccc acatgaacta caccttcacc
 gtggaggccc
 1381 gcaatggcggt ctcaaggcctg gtaaccagcc gcagcttcgg tactgcccagt
 gtcagcatca

1441 accagacaga gcccccaag gtgaggctgg agggccgcag caccacctcg
 cttagcgct
 1501 cctggagcat ccccccgcg cagcagagcc gagtgtggaa gtacgaggtc
 acttaccgc
 1561 agaagggaga ctccaacagc tacaatgtgc gccgcacccga gggtttctcc
 gtgaccctgg
 1621 acgacctggc cccagacacc acctacctgg tccaggtgca ggcactgacg
 caggaggggc
 1681 agggggccgg cagcaaggtg cacgaattcc agacgctgtc cccggaggga
 tctggcaact
 1741 tggcgggtat tggcggcgtg gctgtcggtg tggtcctgtc tctggtgctg
 gcaggaggtg 10
 1801 gcttctttat ccaccgcagg aggaagaacc agcgtgcggc ccagtcgg
 gaggacgtt
 1861 acttctccaa gtcagaacaa ctgaagcccc tgaagacata cgtggacccc
 caacatatg
 1921 aggaccccaa ccaggctgtg ttgaagttca ctaccgagat ccatccatcc
 tgtgtcactc
 1981 ggcagaaggt gatcggagca ggagagtttggaggtgtaa caagggcatg
 ctgaagacat
 2041 cctcggggaa gaaggagggtg ccgggtggcca tcaagacgt gaaagccggc
 tacacagaga
 2101 agcagcgagt ggacttcctc ggcgaggccg gcatcatggg ccagttcagc
 caccacaaca
 2161 tcatccgcct agaggcggtc atctccaaat acaagcccat gatgatcatc
 actgagtaca 20
 2221 tggagaatgg ggccctggac aagttccttc gggagaagga tggcgagttc
 agcgtgctgc
 2281 agctgggtgg catgctgcgg ggcatcgcaag ctggcatgaa gtacctggcc
 aacatgaact
 2341 atgtgcaccc tgacctggct gcccgcacaa tccctgtcaa cagcaacctg
 gtctgcaagg
 2401 tgcgtgactt tggcctgtcc cgcgtgctgg aggacgaccc cgaggccacc
 tacaccacca
 2461 gtggcggcaa gatccccatc cgctggacccg ccccgaggcc catttcctac
 cggaaagtca
 2521 cctctgccaag cgacgtgtgg agctttggca ttgtcatgtg ggaggtgatg
 acctatggcg 30
 2581 agcgcccta ctgggagttg tccaaccacg aggtgatgaa agccatcaat
 gatggctcc
 2641 ggctccccac acccatggac tgccccctccg ccatctacca gctcatgatg
 cagtgctggc
 2701 agcaggagcg tgccgcgc cccaaatccg ctgacatcg cagcatccgt
 gacaagtc
 2761 ttctgtcccc tgactccctc aagaccctgg ctgactttga ccccccgcgtg
 tctatccgc
 2821 tccccagcac gagcggctcg gaggggggtgc cttccgcac ggtgtccgag
 tggctggagt
 2881 ccatcaagat gcagcagtat acggagcact tcatggcggc cggctacact
 gccatcgaga
 2941 agtgtgtgca gatgaccaac gacgacatca agaggattgg ggtgcggctg
 cccggccacc
 3001 agaagcgcata cgctacagc ctgctggac tcaaggacca ggtgaacact
 gtggggatcc 40

3061 ccatctgago ctcgacaggg cctggagccc catcgccaa gaataacttga
 agaaaacagag
 3121 tggctccct gctgtgccat gctgggccac tggggacttt atttatttct
 agttctttcc
 3181 tccccctgca acttccgctg aggggtctcg gatgacacccc tggcctgaac
 tgaggagatg
 3241 accagggatg ctgggctggg ccctctttcc ctgcgagacg cacacagctg
 agcacttagc
 3301 aggcacccgc acgtccccagc atccctggag caggagcccc gccacagcct
 tcggacagac
 3361 atataggata ttcccaagcc gacccctccct ccgccttctc ccacatgagg
 ccatctcagg
 3421 agatggaggg cttggcccaag cgccttccat gacccatggggcc
 tttcctcaca
 3481 ctaagagggc agactgtgaa cttgactggg tgagacccaa agcggtccct
 gtccctctag
 3541 tgccttcttt agaccctcgg gccccatccct catccctgac tggccaaacc
 cttgccttcc
 3601 tggccctttg caagatgctt gggtgtgttg aggttttaaa atatatattt
 tgtactttgt
 3661 ggagagaatg tgtgtgtgtg gcagggggcc cgccttccatggggacaga
 ggggtgtcaaa
 3721 cattcgtgag ctggggactc agggaccggt gctgcaggag tgcctgtccc
 atgccttccat
 3781 cggccccatc ttcatacctt ttggataagt ttctattctg tcagtgttaa
 agatttttgtt
 3841 ttgttggaca ttttttcga atcttaattt attatttttt ttatatttat
 tgtagaaaaa
 3901 tgacttattt ctgcctgga ataaagttgc agatgattca aaccgaaaaaa

10

20

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

1 aacgggctca ttcagcggtc gcgagctgcc cgcgagggggg agcgcccgga
 cggagagcgc
 61 gaccgggtccc ggggggtgggg cggggcgcag cggcgagagg aggcgaagg
 ggctgcggta
 121 gcagcagcgc ggcagcctcg gacccagccc ggagcgcagg gcccgcgtcg
 caggtccccg
 181 ctccccctccc cgtgcgtcccg cccatggcccg cgcggggca gctgtgttt
 ctctacctgt
 241 cggcgccgt cctgtcccg ctcggcgcag cttcaactt ggacactcgg
 gaggacaacg
 301 tgcgtccggaa atatggagac cccggggagcc tttcggttt ctcgtggcc
 atgcactggc
 361 aactgcagcc cgaggacaag cggctgttgc tcgtgggggc cccgcgggca
 gaagcgcttc
 421 cactgcagag agccaacaga acggggaggcc tgcacagctg cgacatca
 gccccggggc
 481 catgcacgcg gatcgagttt gataacgatg ctgacccac gtcagaaagc
 aaggaagatc

30

40

541 agtggatggg ggtcaccgtc cagagccaag gtccaggggg caaggtcgtg
 acatgtgctc
 601 accgatataa aaaaaggcag catgttaata cgaagcagga atcccgagac
 atctttggc
 661 ggtgttatgt cctgagtcag aatctcagga ttgaagacga tatggatggg
 ggagattgga
 721 gctttgtga tggcgattg agaggccatg agaaaatttgg ctcttgccag
 caaggtgtag
 781 cagctacttt tactaaagac tttcattaca ttgtatgg agccccgggt
 acttataact
 841 gaaaaggat tgttcgtgta gagcaaaaga ataacacttt ttttgacatg
 aacatcttg
 901 aagatgggcc ttatgaagtt ggtggagaga ctgagcatga taaaagtctc
 gttcctgttc
 961 ctgctaacag ttacttaggt ttttcttgg actcaggaa aggtattgtt
 tctaaagatg
 1021 agatcacttt tttatctggt gctcccagag ccaatcacag tggagccgtg
 gttttgtga
 1081 agagagacat gaagtctgca catctcctcc ctgaggcacat attcgatgg
 gaagggtctgg
 1141 ccttttcatt tggctatgtat gttggcggtgg tggacctcaa caaggatgg
 tggcaagata
 1201 tagttattgg agccccacag tattttgata gagatggaga agttggaggt
 gcagtgtatg
 1261 tctcatgaa ccagcaaggc agatggaaata atgtgaagcc aattcgttt
 aatggAACCA
 1321 aagattctat gtttggcatt gcagtaaaaa atattggaga tattaatcaa
 gatggctacc
 1381 cagatattgc agttggagct ccgtatgtatg acttggaaa gtttttattc
 tatcatggat
 1441 ctgcaaatgg aataaaatacc aaaccaacac agttctcaa ggttatata
 ctttatttt
 1501 gatattcaat tgcggaaac atggaccttg atcgaaattc ctaccctgtat
 gttgtgtt
 1561 gttccctctc agattcagta actatttca gatccggcc tgcgttataat
 attcagaaaa
 1621 ccatcacagt aactcctaac agaattgacc tccgcagaa aacagcgtgt
 ggggccccta
 1681 gtggatatg cctccagggtt aaatcctgtt ttgaatatac tgctaacc
 gctggttata
 1741 atccttcaat atcaattgtg ggcacacttg aagctaaaa agaaagaaga
 aatctggc
 1801 tattcctcaag agttcagttt cggaaaccaag gttctgagcc caaatatact
 caagaactaa
 1861 ctctgaagag gcagaaacag aaagtgtgca tggaggaaac cctgtggcta
 caggataata
 1921 tcagagataa actgcgtccc attcccataa ctgcctcagt ggagatccaa
 gagccaagct
 1981 ctctgtggcg agtgaattca ctccagaag ttcttccat tctgaattca
 gatgaacc
 2041 agacagctca tattgtatgtt cacttcttaa aagagggatg tggagacgac
 aatgtatgt
 2101 acagcaaccc taaaactagaa tataaatttt gcacccgaga aggaaatcaa
 gacaaatttt

10

20

30

40

2161 cttatTTacc aattcaaaaa ggtgtaccag aactagttct aaaagatcag
 aaggatattg
 2221 ctttagaaat aacagtgaca aacagccctt ccaacccaag gaatcccaca
 aaagatggcg
 2281 atgacgcccc tgaggctaaa ctgattgcaa cgTTTccaga cactttaacc
 tattctgcat
 2341 atagagaact gagggcttcc cctgagaaac agttgagttg tgTTgccaac
 cagaatggct
 2401 cgcaagctga ctgtgagctc ggaaatcctt ttAAAAGAAA ttcaaATgtc
 acTTTTatt
 2461 tgTTTtaag tacaactgaa gtcacCTTg acaccccaga tctggatatt
 aatctgaagt 10
 2521 tagaaacaac aagcaatcaa gataatttgg ctccaattac agctaaagca
 aaagtggta
 2581 ttgaactgct ttatcggtc tcgggagttg ctaaaccttc ccaggtgtat
 ttggaggt
 2641 cagttgttgg cgagcaagct atgaaatctg aagatgaagt gggaaGTTA
 atagagtatg
 2701 aattcagggt aataaactta ggtAAACCTC ttacAAACCT cggcacagca
 accttgaaca
 2761 ttcagtggcc aaaagaaatt agcaatggga aatgggtgct ttatTTggTg
 aaagttagat
 2821 ccaaaggatt ggAAAAGGTA acttgtgagc cacAAAAGGA gataAAactcc
 ctgaacctaa
 2881 cggagtctca caactcaaga aAGAAACGGG aaattactga AAAACAGATA
 gatgataaca
 2941 gaaaattttc ttatTTgct gaaagAAAat accagactct taactgttagc
 gtgaacgtga
 3001 actgtgtgaa catcagatgc ccgctgcggg ggctggacag caaggcgtct
 ctTatTTgc
 3061 gtcgagggt atggaacagc acatttctag aggaatattc caaactgaac
 tacttggaca
 3121 ttctcatgcg agcTTtcatt gatgtgactg ctgctGCCGA aaatATCAGG
 ctGCCAAATG
 3181 caggcactca ggttcgagtg actgtgttcc cctcaaAGAC tGtagctcAG
 tattcggag
 3241 tacCTTgggt gatcatccta gtggctattc tcgctggat cttgatgctt
 gCTTTATTAG
 3301 tgTTTataCT atggaagtgt ggTTTCTTCA agagAAATAA gaaAGATCAT
 tatgatGCCA 30
 3361 catatcacaa ggctgagatc catgctcagc catctgataa agagaggctt
 acttctgatg
 3421 catagtatttG atctacttct gtaattgtgt ggattCTTA aacgctctAG
 gtacgatgac
 3481 agtGTTCCCC gataccatgc tgtaaggatc cggAAAGAAG agcgagagat
 caaAGATGAA
 3541 aagtatatttG ataACCTTGA aaaaaAAACAG tggatcacAA agtggAACGA
 aaatgaaAGC
 3601 tactcatAGC gggggcctaa aaaaaaaaaAG ctTCACAGTA cccAAactgc
 ttttccaaAC
 3661 tcagAAattc aatttggatt taaaAGCCTG ctcaatCCCT gaggactgat
 ttcaagAGTGA 40
 3721 ctacacacAG tacGAACCTA cagTTTaaC tGtggatatt gttacgtAGC
 ctaaggctcc

3781 tggtttgcac agccaaattt aaaactgttg gaatggattt ttctttaact
gccgttaattt
3841 aactttctgg gttgccttta ttttggcgt ggctgactta catcatgtgt
tggggaaagg
3901 cctgcccagt tgcaactcagg tgacatcctc cagatagtgt agctgaggag
gcacctacac
3961 tcacctgcac taacagagtg gccgtcttaa cctcgggcct gctgcgcaga
cgtcacatcac
4021 gtttagctgtc ccacatcaca agactatgcc attggggtag ttgtgtttca
acggaaaagt
4081 ctgtcttaaa ctaaatgtgc aatagaaggt gatgttgcca tcctaccgtc
ttttcctgtt
4141 tccttagctgt gtgaataacct gtcacgtca aatgcataca agtttcattc
tccctttcac
4201 taaaacacac aggtgcaaca gacttgaatg ctatgtatac ttatgttat
atggtatata
.4261 tttttcttt tctttacaaa ccattttgtt attgactaac aggccaaaga
gtctccagtt
4321 tacccttcag gttggttaa tcaatcagaa ttagagcatg ggaggtcattc
actttgacct
4381 aaatttattta ctgcaaaaag aaaatctta taaatgtacc agagagagtt
gttttaataa
4441 ctttatctata aactataacc ttccttcata gacagcctcc accccacaac
ccaaaagg
4501 taagaaatag aattataact gtaaagatgt ttatgtttagg cattggatatt
tttttactt
4561 agaagcctgc ataatgttc tggatttcatactgtaacat tcaggaattc
ttggagaaaa -
4621 tgggtttattt cactgaactc tagtgcggtt tactcaactgc tgcaaataact
gtatattcag
4681 gacttggaaag aaatggtaa tgcctatgggt ggatccaaac tgatccagta
taagactact
4741 gaatctgcta cccaaacagt taatcagtga gtcgatgttc tattttttgt
tttggtttctt
4801 cccctatctg tattccaaa aattactttg gggctaattt aacaagaact
ttaaattgtg
4861 tttaattgt aaaaatggca ggggtggaa ttattactct atacattcaa
cagagactga
4921 atagatatga aagctgattt ttttaatta ccatgcttca caatgttaag
tttatgggg
4981 agcaacagca aacaggtgct aatttgggg ggatatagtta taagcagtgt
ctgtgttttgg
5041 aaagaataga acacagttt tagtgcact gttgtttgg gggggctttt
ttcttttcgg
5101 aaatcttaaa ccttaagata ctaaggacgt tggtttgggt gtactttgg
attcttagtc
5161 aaaaaatata tttgtttac aaaaattct gtaaaaacagg ttataacagt
gtttaaagt
5221 tcagttctt gcttggggaa cttgtgtccc taatgtgtt agattgctag
attgctaagg
5281 agctgataact ttgacagtgt ttttagacct gtgttactaa aaaaaagatg
aatgtcctga
5341 aaagggtgtt gggagggtgg ttcaacaaag aaacaaagat gttatgggt
tttagattat

5401 ggttgttaaa aatgtcatct caagtcaagt cactggtctg tttgcatttg
 atacatttt
 5461 gtactaacta gcattgtaaa attatccat gattagaaat tacctgtgga
 tatttgata
 5521 aaagtgtgaa ataaattttt tataaaagtg ttcattgttt cgtaacacag
 cattgtata
 5581 gtgaagcaaa ctctaaaatt ataaatgaca acctgaatta tctatttcat
 caaacccaaag
 5641 ttcagtgttt ttattttgg tgtctcatgt aatctcagat cagccaaaga
 tactagtgcc
 5701 aaagcaatgg gattcggggt tttttctgt ttctcgctcta tgttaggtgat
 cctcaagtct
 5761 ttcatttcc ttctttatga ttaaaagaaa cctacaggta tttaacaacc

10

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

1 gcccaccgt gtgtccctgc gcccgggtggc caccgactca gtccctcgcc
 gaccaggctg
 .61 ggcageggag gagggtggtt ggcaagtggct ggaagcttcg ctatggaaag
 ttgttcctt
 121 gctctctcgc gcccagtcct ctcctctggc tctcctcagc cgctgtcgga
 ggagagcacc
 181 cggagacgcg ggctgcagtc gggggggctt ctccccgcct gggggggccgc
 gcccgtgggc
 241 aggtgctgag cgccccctaga gcctcccttg ccgcctccct cctctgcccc
 gccgcagcag
 301 tgcacatggg gtgttggagg tagatggct cccggcccccgg gaggcggcgg
 tggatgcggc
 361 getgggcaga agcagccgccc gattccagct gccccggcgcc ccccgccgc
 ccctgcgagt
 421 ccccggttca gccatgggga cctctccgag cagcagcacc gcccctcgcc
 cctgcagccg
 481 catcgccgc cgagccacag ccacgatgat cgccggctcc cttctctgc
 ttggattct
 541 tagaccacc acagctcagc cagaacagaa ggccctcgaat ctcattggca
 cataccgcca
 601 tggccaccgt gcccggcc aggtgctaac ctgtgacaag tgtccagcag
 gaaacctatgt
 661 ctctgagcat tgtaccaaca caagcctgcg cgtctgcagc agttggccctg
 tggggacctt
 721 taccaggcat gagaatggca tagagaaatg ccatgactgt agtcagccat
 gcccattggcc
 781 aatgattgag aaattacctt gtgtgcctt gactgaccga gaatgcactt
 gcccacctgg
 841 catgttccag tctaacgcta cctgtgcccc ccatacggtg tgtcctgtgg
 gttgggggtt
 901 gggaaagaaa gggacagaga ctgaggatgt gcgggtgtaag cagtgtgctc
 ggggtacctt
 961 ctcagatgtg cttcttagtg tcatgaaatg caaagcatac acagactgtc
 tgagtcagaa

20

30

40

1021 cctgggtggtg atcaagccgg ggacccaagga gacagacaac gtctgtggca
 cactccccgtc
 1081 cttctccagc tccacccac cttccccctgg cacagccatc tttccacgcc
 ctgagcacat
 1141 ggaaaccat gaagtccctt cctccactta tgttcccaaaa ggcatgaact
 caacagaatc
 1201 caactcttct gcctctgtta gaccaaaggactgagtagc atccaggaag
 ggacagtccc
 1261 tgacaaacaca agctcagcaa gggggaaagga agacgtgaac aagaccctcc
 caaaccttca
 1321 ggttgtcaac caccagcaag gccccccacca cagacacatc ctgaagctgc
 tgccgtccat
 1381 ggaggccact gggggcgaga agtccagcac gcccatcaag ggccccaaaga
 ggggacatcc
 1441 tagacagaac ctacacaagc attttgacat caatgagcat ttgccctgga
 tgattgtgt
 1501 tttctgctg ctggtgcttg tggtgattgt ggtgtgcagt atccggaaaa
 gctcgaggac
 1561 tctgaaaaaag gggccccggc aggatcccag tgccattgtg gaaaaggcag
 ggctgaagaa
 1621 atccatgact ccaacccaga accggggagaa atggatctac tactgcaatg
 gccatggat
 1681 cgatatcctg aagctttag cagcccaagt gggaaagccag tggaaagata
 tctatcagt
 1741 tcttgcaat gccagtgaga gggaggttgc tgcttctcc aatgggtaca
 cagccgacca
 1801 cgagcgggco tacgcagctc tgcagcactg gaccatccgg gcccccgagg
 ccagcctcgc
 1861 ccagctaatt agcgccctgc gccagcacccg gagaaacgat gttgtggaga
 agattcgtgg
 1921 gctgatggaa gacaccaccc agctggaaac tgacaaaacta gctctcccga
 tgagccccag
 1981 cccgcttagc ccgagccccca tccccagccc caacgcgaaa cttgagaatt
 ccgctctct
 2041 gacgggtggag cttccccac aggacaagaa caagggcttc ttctgtggatg
 agtcggagcc
 2101 cttctccgc tgtgactcta catccagcgg ctccctccgc ctgagcagga
 acggttccct
 2161 tattacaaa gaaaagaagg acacagtgtt gcggcaggta cgcctggacc
 cctgtgactt
 2221 gcagcctata tttgatgaca tgcgtccactt tctaaatcct gaggagctgc
 ggggtgattga
 2281 agagattccc caggctgagg acaaactaga ccggotattc gaaattattg
 gagtcagag
 2341 ccaggaagcc agccagaccc tccctggactc tgtttatagc catcttcctg
 acctgctgt
 2401 gaacataggg atactgcatt ctggaaattt ctcaattttag tggcagggtg
 gtttttaat
 2461 tttcttctgt ttctgatttt tggtgtttgg ggtgtgtgtg tttgtttgtg
 tttgtgtgt
 2521 tttgtgtgtg tttgtgtgtg tttaacagag aatatggcca gtgttttttt
 tctttctct
 2581 tctctctctc tttttttttt ttaaataact cttctggaa gttggtttat
 aagcctttgc

10

20

30

40

2641 cagggtgttaac tggttgtaaaa tacccaccac taaagttttt taagttccat
attttctcca
2701 ttttgccttc ttatgtattt tcaagattat tctgtgcact ttaaatttac
ttaacttacc
2761 ataaatgcag tggactttt cccacacact ggattgtgag gctcttaact
tcttaaaagt
2821 ataatggcat cttgtgaatc ctataaggcag tctttatgtc tcttaacatt
cacacctact
2881 ttttaaaaac aaatattatt actatTTTA ttattgtttg tcctttataaa
atTTTcttaa
2941 agattaagaa aatttaagac cccattgagt tactgtaatg caattcaact
ttgagttatc
3001 ttttaaatat gtcttgtata .gttcatattc atggctgaaa cttgaccaca
ctattgtga
3061 ttgtatgggtt ttcacctgga caccgtgtag aatgcttgat tacttgtact
cttcttatgc
3121 taatatgctc tgggctggag aaatgaaatc ctcaagccat caggatttgc
tatttaagtg
3181 gcttgcacaaac tgggcccacca aagaacttga acttcacctt ttaggatttg
agctgttctg
3241 gaacacattg ctgcactttg gaaagtcaaa atcaagtgcc agtggcgccc
tttccataga
3301 gaatttgcaccc agctttgctt taaaagatgt ctgtttttt atatacacat
aatcaatagg
3361 tccaaatctgc tctcaaggcc ttggtcctgg tgggattcct tcaccaatta
ctttaattaa
3421 aaatggctgc aactgtaaa .acccttgc t gatatatttgc aactatgt
cccatttaca
3481 aatgtacctt ctaatgctca gttgccaggt tccaaatgcaa aggtggcggt
gactccctt
3541 gtgtgggtgg gggttgtgg tagtggtgaa ggaccgatata cagaaaaatg
ccttcaagtg
3601 tactaattta ttaataaaaca ttgggtgtttt qttaaaaaaaa

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

1 agtgccccag gagctatgac aagcaaagga acatacttgc ctggagatag
cctttgcgtat
61 atttaaatgt ccgtggatac agaaaatctct gcaggcaagt tgctccagag
catattgcag
121 gacaaggcctg taacgaatag ttaaattcac ggcacatctgga ttcctaattcc
ttttccgaaa
181 tggcaggtgt gagtgccctgt ataaaaatatt ctatgtttac cttcaacttc
ttgttctggc
241 tatgtggtat cttgatccta gcattagcaa tatgggtacg agtaagcaat
gactctcaag
301 caatttttgg ttctgaagat gtaggctcta gtcctacgt tgctgtggac
atattgattg
361 ctgttaggtgc catcatcatg attctgggtc tcctggatg ctgcggtgct
ataaaaagaaaa
421 gtcgctgcat gcttctgttg ttttcatacg gcttgcttct gatcctgctc
ctqcaqqtgg

481 cgacaggtat cctaggagct gtttcaaatt ctaagtctga tcgcatttgt
 aatgaaactc
 541 tctatgaaaa cacaaagctt ttgagcgcca cagggaaag tgaaaaacaa
 ttccaggaag
 601 ccataattgt gtttcaagaa gagttaaat gctgcggttt ggtcaatgga
 gctgctgatt
 661 gggaaataa ttttcaacac tatcctgaat tatgtgcctg tctagataag
 cagagaccat
 721 gccaaagcta taatggaaaa caagtttaca aagagacctg tatttcttc
 ataaaaagact
 781 tcttggcaaa aaatttgatt atagttattg gaatatcatt tggactggca
 gttattgaga
 841 tactgggttt ggtgtttct atggccctgt attgccagat cgggaacaaa
 tgaatctgtg
 901 gatgcatcaa cctatcgta gtcaaaccctt tttaaaatgt tgctttggct
 ttgtaaattt
 961 aaatatgtaa gtgctatata agtcaggagc agctgtcttt tttaaaatgtc
 tcggctagct
 1021 agaccacaga tatcttctag acatattgaa cacatthaag atttgaggga
 tataaggaa
 1081 aatgatatga atgtgtatatt ttactcaaaa taaaagtaac 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 tccccctggcg actgcctgga
 cagtcagcaa
 61 ggaattgtct cccagtgcattttgcctcc tggctgccaatctctggctgc
 taaagcggt
 121 gccacctgct gcagtctaca cagttcggg aagagggaaag gaaacctaga
 ccttccagat
 181 cgcttcctct cgcaacaaac tatttgcgc aggaataaaag atggctgctg
 aaccagtaga
 241 agacaatttgc atcaacttttgc tggcaatgaa atttatttgc aatacgcttt
 actttatagc
 301 tgaagatgat gaaaacbtgg aatcagatta ctggcaag ctgttatcta
 aatttatca
 361 cataagaaat ttgaatgacc aagttctctt cattgaccaaa ggaaatcgcc
 ctctatttga
 421 agatattgact gattctgact gttagagataa tgcaccccg accatattt
 ttataaggat
 481 gtataaaagat agccagcata gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaagt
 gtgagaaaaat
 541 ttcaactctc tcctgtgaga acaaaaattat ttcccttaag gaaatgaatc
 ctcctgataa
 601 catcaaggat acaaaaatgtt acatcatatt ctttcagaga agtgtcccag
 gacatgataa
 661 taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt ctagtttgt
 aaaaagagag

30

40

721 agacctttt aaactcattt tgaaaaaaaga ggatgaattt gggatagat
 ctataatgtt
 781 cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgcagtg
 gctcacgcct
 841 gtaatcccag ccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggtcag
 gtgttcaaga
 901 ccagcctgac caacatggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaaa
 ttagctgagt
 961 gtatgtacgc atgcctcaa tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag
 aatcacttgc
 1021 actccggagg tagaggttgc ggtgagccga gattgcacca ttgcgtctca
 gcctggcaa
 1081 caacagcaaa actccatctc aaaaaataaa ataaataaaat aaacaaataaa
 aaaattcata
 1141 atgtg

10

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

20

1 gagggaggggg ccgcccgggaa agaggaggag gaagggaaaga aagaaagcga
 gggagggaaa
 61 gaggaggaag gaagatgcga gaaggcagag gaggagggag ggagggaaagg
 agcgcggagc
 121 ccggcccgga agcttaggagc cattccgtag tgccatcccc agcaacgcac
 tgctgeagct
 181 tccctgagcc tttccagcaa gtttgttcaa gattggctgt caagaatcat
 ggactgttat
 241 tatatgcctt gttttctgtc aagacaccat gattcctggc aaccgaatgc
 tgatggcgt
 301 tttattatgc caagtccctgc taggaggcgc gagccatgtc agtttgatac
 ctgagacggg
 361 gaagaaaaaaa gtcgcccaga ttcaggggcca cgccggagga cgccgctcag
 ggcagagcca
 421 ttagctcctg cgggacttcg aggccacact tctgcagatg tttggctgc
 gcggccggcc
 481 gcagccttagc aagagtgcgg tcattccggc ctacatgcgg gatctttacc
 ggcttcagtc
 541 tggggaggag gaggaagagc agatccacag cactggctt gatgtatcctg
 agcgcggc
 601 cagccggggcc aacaccgtga ggagcttcca ccacgaagaa catctggaga
 acatccccagg
 661 gaccagtgaa aactctgttt ttcgtttctt cttaacctc agcagcatcc
 ctgagaacga
 721 ggcgatctcc tctgcagagc ttccggcttt ccgggagcag gtggaccagg
 gcccctgattt
 781 ggaaaggggc ttccaccgta taaacattt tgaggtttag aagcccccaag
 cagaagtgg
 841 gcctgggcac ctcatcacac gactactgga cacgagactg gtccaccaca
 atgtgacacg

30

40

901 gtggaaact tttgatgtga gccctgcggc cttcgctgg acccgggaga
 agcagccaaa
 961 ctatggctta gccattgagg tgactcacct ccatcagact cggaccacc
 agggccagca
 1021 tgtcaggatt agccgatgt tacctaagg gagtggaaat tggcccccagc
 tccggccct
 1081 cctggtcacc tttggccatg atggccgggg ccatgccttg acccgacgcc
 ggagggccaa
 1141 gcttagccct aagcatcaact cacagcgggc caggaagaag aataagaact
 gccggcgcca
 1201 ctcgctctat gtggacttca gcgatgtgg ctggaaatgac tggattgtgg
 cccccaccagg
 1261 ctaccaggcc ttctactgcc atggggactg ccccttcca ctggctgacc
 acctcaactc
 1321 aaccaaccat gccattgtgc agaccctggt caattctgtc aattccagta
 tcoccaaaagc
 1381 ctgttgtgtg cccactgaac tgagtccat ctccatgctg tacctggatg
 agtatgataa
 1441 ggttgtactg aaaaattatc aggagatggt agtagaggga tgtgggtgcc
 gctgagatca
 1501 ggcagtccct gaggatagac agatatacac accacacacaca cacaccacat
 acaccacaca
 1561 cacacgttcc catccactca cccacacact acacagactg ctcccttata
 gctggactt
 1621 tatttaaaaa aaaaaaaa aaaaatggaaa aaatccctaa acattcacct
 tgacccattt
 1681 tatgacttta cgtgcaaatg tttgaccat attgatcata tattttgaca
 aaaaatattt
 1741 ataactacgt attaaaagaa aaaaataaaaa tgagtcatta tttaaaggt

10

20

30

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

1 ccagatcata ccctgctggg caaaggagga agagccagag gatccagacg
 ccttggagga
 61 cttggaacac ctgtaacagg acaaggagt ctgctcaggc acgtggccac
 agaaaactac
 121 ttaggaagcc tgtggtgaga acaacaacag tgcctgagaa tcccacggct
 ctggggaaat
 181 gagcccccag gatgaggctg ctcgcctggc tgattttcct ggcttaactgg
 ggaggtgcca
 241 gggctgaacc agggaaatgtc tggcacatcg ctgacccgtca cttgaccct
 gactacaagg
 301 tatccaaaga ccccttccag gtgtccccat cagctggatc ccagccagtg
 cccgacgcag
 361 gcccctgggg tgactacctc tgtgattctc cctggccct catcaactcc
 tccatctatg

40

421 ccatgaagga gattgagcca gagccagact tcattctctg gactggtgat
 gacacgcctc
 481 atgtgcccga tgagaaactg ggagagggcag ctgtactgga aattgtggaa
 cgcctgacca
 541 agtcatcag agaggtcttt ccagatacta aagtctatgc tgctttggaa
 aatcatgatt
 601 ttcaccccaa aaaccagttc ccagctggaa gtaacaacat ctacaatcag
 atagcagaac
 661 tatggaaacc ctggcttagt aatgagtcca tcgctcttt caaaaaaggt
 gccttctact
 721 gtgagaagct gccgggtccc agcggggctg ggcgaattgt ggtcctcaac
 accaatctgt 10
 781 actataccag caatgcgctg acagcagaca tggcggaccc tggccagcag
 ttccagtgcc
 841 tggaaagatgt gctgaccgat gcatccaaag ctggggacat ggtgtacatt
 gtcggccacg
 901 tgccccccggg gtttttgag aagacgcaaa acaaggcatg gttccgggag
 ggcttcaatg
 961 aaaaataacct gaagggtggtc cggaaagcatt atcgctgtcat agcagggcag
 ttcttcggc
 1021 accaccacac cgacagcttt cggatgctct atgatgatgc aggtgtcccc
 ataagcgcac
 1081 ttttcatcac acctggagtc accccatgga aaaccacatt acctggagtg
 gtcaatgggg
 1141 ccaacaatcc agccatccgg gtgttgcatt atgaccgagc cacactgagc
 ctgaaggaca 20
 1201 tggtgaccta cttcatgaac ctgagccagg cgaatgctca ggggacgccc
 cgctgggagc
 1261 tcgagttacca gctgaccgag gcctatgggg tgccggacgc cagcgcccac
 tccatgcaca
 1321 cagtgcgttgc cggcatcgct ggccgaccaga gcacactgca gcgctactac
 gtctataact
 1381 cagtcagcta ctctgcgtgg gtctgcgacg aggccctgcag catgcagcac
 gtgtgtgcca
 1441 tgcgcaggt ggacattgac gcttacacca cctgtctgtt tgccctctggc
 accacgcccc 30
 1501 tgccccagct cccgctgctg ctgatggccc tgctggccct gtgcacgctc
 gtgctgtgac
 1561 ctgcccaggct caccttcttc ctggtaacgg gtaacggggg cagcgcccac
 gatcaccagg
 1621 agctgggcct tccaccattt cctccgcgcc tgaggagtga actgaaatag
 gacaaccgaa
 1681 tcaggaagcg aagccccagg agctgcagcc atccgtgatc gcccactgc
 actccagcct
 1741 gggcgacaaa gccagactct ctccaaaaac aaaccagaaa cagaaaagaa
 atgacgaccc
 1801 aagacccccc tacaagcata cttctttgc gtattatgtt ttactcaca
 aacaaagctc
 1861 atcatgcgtt tgaaaaaaaa

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

1 cgcgagctaa gcaggaggcg gagggcggagg cggagggcga gggggcggggga
 gcgccgcctg
 61 gagcgccgc ggtcatattg aacattccag atacctatca ttactcgatg
 ctgttgataa 10
 121 cagcaagatg gctttgaact cagggtcacc accagctatt ggaccttaact
 atgaaaaacca
 181 tggataccaa ccggaaaacc cctatcccgc acagcccaact gtggteccca
 ctgtctacga
 241 ggtgcattcg gctcagtact acccgcccccc cgtgccccaag taacgccccga
 gggtcctgac
 301 gcaggttcc aaccccgctcg tctgcacgca gcccaaattcc ccatccggga
 cagtgtgcac
 361 ctcaaagact aagaaagcac ttgtcatcac cttgaccctg gggaccttcc
 tcgtgggagc
 421 tgcgctggcc gctggcctac tctggaagtt catggcagc aagtgcctca
 actctggat
 481 agagtgcgac tcctcaggta cctgcataa cccctataac tggtgtgatg
 gcgtgtcaca 20
 541 ctgccccggc ggggaggacg agaatcggtg tgttcgccctc tacggaccaa
 acttcatact
 601 tcaatgtac tcatacaga ggaagtccctg gcaccctgtg tgccaagacg
 actggAACGA
 661 gaactacggg cggcgccct gcagggacat gggctataag aataattttt
 actctagcca
 721 aggaatagtg gatgacagcg gatccaccag ctttatgaaa ctgaacacaa
 gtgccggcaa
 781 tgcgtatc tataaaaaac tgtaccacag tgcgtgtgt ttttcaaaag
 cagtggttc
 841 tttacgtgt atagcctgcg gggtaactt gaactcaagc cgccagagca
 ggatcgtgg
 901 cggtgagacg gcgcctccgg gggcctggcc ctggcaggtc agcctgcacg
 tccagaacgt 30
 961 ccacgtgtgc ggaggctcca tcatcacccc cgagtggatc gtgacagcccg
 cccactgcgt
 1021 gaaaaaacct cttaacaatc catggcattt gacggcattt gccccggattt
 tgagacaatc
 1081 tttcatgttc tatggagccg gataccaagt agaaaaagtg atttctcatc
 caaattatga
 1141 ctccaagacc aagaacaatg acattgcgt gatgaagctg cagaagcctc
 tgactttcaa
 1201 cgacctagtgt aaaccagtgt gtctgccccaa cccaggcatg atgctgcagc
 cagaacagct
 1261 ctgctggatt tccgggtggg gggccaccga ggagaaaagg aagacctcag
 aagtgcgtaa
 1321 cgctgccaag gtgcttctca ttgagacaca gagatgcaac agcagatatg
 tctatgacaa 40

1381 cctgatcaca ccagccatga tctgtgccgg cttccctgcag gggAACgtcg
 attcttgcca
 1441 gggtgacagt ggagggcctc tggtaacttc gaagaacaat atctggtggc
 tgatagggga
 1501 tacaagctgg ggttctggct gtgcCAAAGC ttacagacca ggagtgtacg
 ggaatgtgat
 1561 ggtatttcacg gactggattt atcgacaaat gagggcagac ggctaatcca
 catggtcttc
 1621 gtccttgacg tcgtttaca agaaaacaat ggggctggtt ttgcttcccc
 gtgcattgatt
 1681 tactcttaga gatgattcag aggtcacttc atttttatta aacagtgaac
 ttgtctggct
 1741 ttggcactct ctgcattct gtgcaggctg cagtggctcc cctgcccagc
 ctgctctccc
 1801 taacccccttgc tccgcaaggg gtgatggccg gctggttgtg ggcactggcg
 gtcagaatgtg
 1861 gaggagaggg gtggaggctg ccccaatttag agtctctgc tgagtcttt
 ccagggccca
 1921 attttggatg agcatggagc tgcacactc cagctgctgg atgacttgag
 atgaaaaagg
 1981 agagacatgg aaaggagagc agccaggtgg cacctgcagc ggctgccctc
 tggggccact
 2041 tggtagtgtc cccagcctac ctctccacaa ggggatttttgc tgatgggtt
 cttagagct
 2101 tagcagccct ggtgggtggc cagaaataaa gggaccagcc cttcatgggt
 ggtgacgtgg
 2161 tagtcacttg taagggaaac agaaacattt ttgttcttat ggggtgagaa
 tatagacagt
 2221 gcccttggtg cgagggaagc aattgaaaag gaacttgcgg tgagcactcc
 tggtgcaaggt
 2281 ctccacctgc acattgggtg gggctctgg gagggagact cagccttcct
 cctcatccctc
 2341 cctgaccctg ctccatgcac cctggagagt gcacatgcggc ctggcctg
 gcagggcgcc
 2401 aagtctggca ccatgttggc ctcttcaggc ctgcttagtca ctggaaatttgc
 aggtccatgg
 2461 gggaaatcaa ggtgctcag tttaaggtac actgtttcca tggatgttt
 ctacacatttgc
 2521 ctacacatttgc gctcctggaa acttagctt tggatgttcc aagtagtcca
 ctttcatttgc
 2581 actctttgaa actgtatcac ctggccaaag taagagtggt ggcctatttc
 agctgctttgc
 2641 aaaaaatgac tggctcctga cttaacgttc tataaatgaa tggatgttcc
 caaatgtggcc
 2701 atgggtggccgg cgaagaagag aaagatgtgt tttgtttgg actctctgtg
 gtcccttccca
 2761 atgctgtggg ttccaaacca ggggaagggt ccctttgca ttgccaagtg
 ccataaccat
 2821 gagcactact ctaccatggt tctgcctcc ggccaagcag gctggtttgc
 aagaatgaaa
 2881 tggatgttcc tacagctagg acttaacattt gaaatggaaa gtcttgcaat
 cccatttgca
 2941 ggtccgtct gtgcacatgc ctctgttagag agcagcattc ccagggaccc
 tggaaacagt

10

20

30

40

3001 tggcaactgta aggtgcttgc tcccccaagac acatcctaaa aggtgttcta
 atggtaaaaa
 3061 cgtcttcctt ctttattgcc ccttcttatt tatgtgaaca actgtttgtc
 tttttttgtta
 3121 tcttttttaa actgtaaagt tcaattgtga aaatgaatat catgcaaata
 aattatgcga
 3181 ttttttttca aaagcaaaaa

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

1 gtagggagcc agccctggg cgccgcctgc agggtaccgg caaccgcccc
 ggttaagccgg
 61 ggcaggacaa ggccggagcc tgggtccgccc cggcagccgc cccgagctgc
 agagagttcc
 121 gctgcgtctc cggcgctgtc gccctcttcg accagcagac cccgcgtgc
 ctccgcgcgt
 181 gacatgtgtg cccgtcagat gccggccctg ggcacatct tccgaggac
 gttcgtccac
 241 tccacactgga cctgccccat ggaggtgtcg cgggatcacc tccctggcgt
 gagcgcacgc
 301 ggccaaatag tttttttaga agaagcatct caacaggaaa aactggccaa
 agaatggtc
 361 ttcaagccgt gtgaaataag agaactgagc cccatgagt ttttcatgca
 tgggctgtt
 421 gatacacaca tccatgcctc tcagtattcc tttgctggaa gtagcataga
 cctgccactc
 481 ttggagtggc tgaccaagta cacatccct gcagaacaca gattccagaa
 catcgactt
 541 gcagaagaag tatataccag agttgtcagg agaacactaa agaatggAAC
 aaccacagct
 601 ttttacttttgc caacaattca cactgactca tctctgtcc ttggccgacat
 tacagataaa
 661 ttggacagc gggcatttgtt gggcaaaatgtt tgcatggatt tgaatgacac
 ttttccagaa
 721 tacaaggaga ccactgagga atcgatcaag gaaactgaga gatttgc
 agaaatgctc
 781 caaaaactt attcttagt gaagccata gtgacaccac gttttccct
 ctccctgtct
 841 gagactttga tgggtgaact gggcaacatt gctaaaaccc gtgatttgc
 cattcagagc
 901 catataagtg aaaatcgtga tgaagttgaa gctgtaaaaa acttatacc
 cagttataaa
 961 aactacacat ctgtgtatga taaaaacaat cttttgacaa ataagacagt
 gatggcacac
 1021 ggctgttacc tctctgcaga agaactgaac gtattccatg aacgaggagc
 atccatcgca
 1081 cactgtccca attctaattt atcgctcagc agtggatttc taaatgtgt
 agaagtctg
 1141 aaacatgaag tcaagatagg gctgggtaca gacgtggctg gtggctattc
 atattccatg

10

20

30

40

1201 cttgatgcaa tcagaagagc agtgatggtt tccaatatcc ttttaattaa
 taaggtaat
 1261 gagaaaagcc tcaccctcaa agaagtcttc agactagcta ctcttggagg
 aagccaaagcc
 1321 ctggggctgg atggtgagat tggaaacttt gaagtggca aggaatttga
 tgccatctg
 1381 atcaacccca aagcatccga ctctcccatt gacctgttt atggggactt
 ttttggtgat
 1441 atttctgagg ctgttatcca gaagttccctc tatctaggag atgatcgaaa
 tattgaagag
 1501 gtttatgtgg gcgaaagca ggtggttccg ttttccagct cagtgttaaga
 ccctcgccg
 1561 tctacaaaagt ttcctggga ttagcgtggt tctgcatttc ccttgtgcc
 aggtggagtt
 1621 agaaaagtcaa aaaatagtac cttgttcttg ggatgactat cccttctgt
 gtctagttac
 1681 agtattcact tgacaaaatag ttcgaaggaa gttgcactaa ttctcaactc
 tggttgagag
 1741 ggttcataaa tttcatgaaa atatctccct ttggagctgc tcagacttac
 tttaagctca
 1801 aacagaaggg aatgttatta ctggtggtgt tcctacggta agacttaagc
 aaaggccttt
 1861 tcatatttga aaatgtggaa agaaaagatg ttccctaaaag gttagatatt
 ttgagctaat
 1921 aattgcaaaa attagaagac tgaaaatgga cccatgagag tatatttt
 tgagggagca
 1981 aaagtttagac tgagaacaaa cgttagaaaa tcacttcaga ttgtgtttga
 aaattatata
 2041 ctgagcatac taatttaaaa agagaacttg ttgaaattta aaacgtgttt
 ctaggttgac
 2101 ctgtgtttt agaaatttgc acttaatgga atttgcattt cagagatgtg
 ttagtgtt
 2161 gcttgcctt cttggcgat gaatgtcaga aattgaatgc cacatgcctt
 cataatata
 2221 ttttgtctt caaagtgttt gacagaagtt gggtattaaa gatttaaagt
 ctcttagaa
 2281 tattattcat gtaactccat ggcataaata gttgtatttt tgtgtacttt
 aaaatcaact
 2341 tataactgtg agatgttatt gttccattt tattagaaga gaaacaaatt
 ccatgctta
 2401 tggaaatttat gtagactgga gtcttcgtga actggggcaa atgctggcat
 ccaggagccg
 2461 ccaatactaa caggacaggt tccattgcca tggcctattc cacccaaaca
 atatgttga
 2521 gtttctggaa attccatact cagatatcg tctgctagaa ctttaaaatg
 aaggacaaat
 2581 cctgttaaag aaatattgtt aaaaatctt aaaccctgtg tattgaaagc
 actctatttt
 2641 ctaattttat ccagtttct gtttaactcc ttataatgtt taggatatta
 aaatttttagg
 2701 ataatgaaga gtacataatg tcctacttaa tatttatgtt aataggactt
 aattcttact
 2761 agacatctag gaacattaca aagcaaagac tattttatg cttccataac
 ctgaattaa

10

20

30

40

2821 aaccaaatta tgaccttatg ataaatctt aagtattgggt gtgaatgtta
 tttaaattct
 2881 atattttct tatttaatta caaatactat aaatgagcaa ggaaaaggaa
 tagactttct
 2941 taatatatatta taacactcat tcctagagct taggggtgac tcttaatat
 taccttata
 3001 tagaaacttt atgtaatata gctaactccg tatttacaga aaaaaaaaaac
 acagttcccc
 3061 ctccctgtatg ataaatttta tttcacata cttagcta at tagcagtaa
 ttggccca
 3121 ttttcccta atagaaatac ttttagattt gattatgtat acatgacacc
 taaagaggga
 3181 aaaaaaggta gttttatattt ttaataaaac aacagagttt gttttgtgag
 ataagtatct
 3241 tagtaaacc aatttccagt cttagtctgt atttccaata tttctaattc
 ctgagccacg
 3301 tcaaagatgc ctgc当地 at tttcccat ttctctacgg ggctagcaaa
 aatcttcagc
 3361 tttatcaactc aaccctgcc aaaggaactt gattacatgg tgtctaacca
 aatgagcagg
 3421 cttaggaatt tagatgagat gtgttaagatt cacttacagg cagtagctgc
 ttcttagatt
 3481 tgcaagatcc tacactttta ctttctttaa ggggtacat ttgtatgtg
 aacatcagtt
 3541 ttcatgtaga cttaggactc atgtgcagta aatataaata agttagcat
 cagaaggc
 3601 aggaatggcc gtatacaacc atcctgttaa acatttaat ttagctctga
 tagtgtgt
 3661 agacatgaat atcttccta gtaaaaatag gatgtgtga aatattata
 tgtactttga
 3721 tcttccaca tcacttataa cttatgtgtt ttatttctcc aagtgcgggt
 ttcctgaatg
 3781 ttatgtatgc tttttttct gtaccacagg cattatctat acctggggcc
 agatttctg
 3841 cacttgaaa tggtgcctt gcctaattgtt ggttgcattt ctgaattgtg
 gagaggca
 3901 tttccaagcc aatcttattt gtcactttt gtttaatat cttgcctct
 gacaggaaag
 3961 aaacaattca cttaccagcc tcctcacccc atcctccacc atttccttaa
 tggccatgg
 4021 tatttcaac ggaatacact ttgaaaggta aaaacaattc aaaagtatcg
 attatcataa
 4081 attcacaaaa tattttgca accagaacac aaaagcaggc tagtcagcta
 aggttaaattt
 4141 catttc当地 cggaggaa acatggaaag taaaagatta ggatgtgaaa
 ggttgcctt
 4201 aacagaccaa ggagactgtt ccctaattta ttcttgc tggttctctc
 attgaattat
 4261 cagaccccaa gaggagatat tggaacaggc tcccttcattg ccaagggtct
 ttcttaaggta
 4321 atactgtgag cattgagccc ccattaaaac tctttttac ttcagaaaga
 attttacagg
 4381 ttaaaggaa agaaatggtg ggaaactctc cccgtaatgc ttagccaaact
 ttaaagtgt
 10
 20
 30
 40

4441 cccttcaata tccccattgg caactgcagc tgagatctta gagagggaaat
 ataaccggtg
 4501 ttagatctag caatgcattt tgaatcttca ctcccctacca ggctcttct
 attttaatc
 4561 tcttcacctc agaactagac atatggagag cttaaaggc aagctggaag
 gcacattgt
 4621 tcaattctac cttgtgctat acgttaggaga gatccaaaat ttggatgct
 ctggagactc
 4681 ttagacatct tttcattgtt gtccatttt aaagttgatg attgctggaa
 acattcacac
 4741 gcttaaaagc aatggtgtga gttattaatg gttaaaactaa gaagtgttat
 aggcaatgac 10
 4801 ttgaaaatggt ttttaaattt tatggattgt taagaattgt tgaaaaaaa
 tttttttt
 4861 ttggacagct tcaaggagat gtttagcaatt tcagatatac tagccagtt
 aggtatgact
 4921 ttggaagtgc agaaacagaa ggatactgtt agaaaatcct aacattggc
 tccgtgcatt
 4981 tggtcacacc tggtctcaact gctttcctt cccacagacc tgagtgtgaa
 agactgagag
 5041 ttgaggagtt actttgtgga tcttgcctaa atttagtcaa atgtggaagt
 caaccagacc
 5101 aatgatggaa taaaatgtaa attccaagag ggctttcaca gtccacaggg
 ttcaaatgac
 5161 ttgggttaaca gaagtttattc ttagcttacc tggtatgtga cagtgattta
 cctgtccatt 20
 5221 tccaaacccaa aagcctgtca gaaagcattc ttttagagaa accactttac
 atttgttgg
 5281 aaactcctga tcgctactct taagaatata catgtatgtt ttcataggaa
 cattttttct
 5341 caatatttgt atgattcgct tactgttatt gtgctgagtg agctcctgtg
 tgcttcagac
 5401 aaaaataaaat gagactttgt gtttacgtta

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

1 ggatcctcta gggcccagc tccgcctcgat ggagcttctc cccggctgc
 ctcagtccctt
 61 cctgttgcgt ctgctgttgc ctgccaagcc cggggcgccc gaggactggc
 agtgcggcg
 121 caaaaaatcgc gggcccttc gcgactttga cgtgaagttac gtgggtccca
 gcttctccgc 40
 181 cggaggcctg gtacaggcca tggtgaccta cgagggcgac agaaatgaga
 gtgctgtgtt

241 tgttagccata cgcaatcgcc tgcatagtgtct tgggcctgac ctgaagtctg
 tccagagcc
 301 ggcacacgggc cctgctggag accctggctg ccagacgtgt gcagcctgtg
 gcccaggacc
 361 ccacggccct cccgggtgaca cagacacaaa ggtgctggtg ctggatcccg
 cgctgcctgc
 421 gctgggtcagt tgtggctcca gcctgcaggg ccgctgcttc ctgcatagacc
 tagagccca
 481 agggacagcc gtgcatactgg cagcgccagc ctgcacttcc tcagcccacc
 ataaccggcc
 541 cgatgactgc cccgactgtg tggccagccc attgggcacc cgtgttaactg
 tgggtgagca
 601 agggcaggcc tcctatttct acgtggcata ctcactggac gcagccgtgg
 ctggcagett
 661 cagccccacgc tcagtgtcta tcaggcgtct caaggctgac gcctcgggat
 tcgcacccgg
 721 ctttgtggcg ttgtcagtgc tggccaaagca tcttgtctcc tacagtattt
 aatacgtgca
 781 cagcttccac acgggagccct tcgtataactt cctgactgta cagccggcca
 gcgtgacaga
 841 tgatcctagt gcccctgcaca cacgcctggc acggcttagc gccactgagc
 cagagttggg
 901 tgactatcggtt gagctggtcc tcgactgcag atttgctcca aaacgcaggc
 gccggggggc
 961 cccagaaggc ggacagccct accctgtgt gcaggtggcc cactccgctc
 cagtgggtgc
 1021 ccaacttgcc actgagctga gcatacgccga gggccaggaa gtactatttgc
 gggtctttgt
 1081 gactggcaag gatgggtggc ctggcgtggg ccccaactct gtcgtctgtg
 ccttcccat
 1141 tgacctgctg gacacactaa ttgatgaggg tgtggagcgc tgttgtgaat
 ccccagtcc
 1201 tccaggccctc cggcgaggcc tcgacttctt ccagtcgccc agttttgcc
 ccaaccggcc
 1261 tggcctggaa gccctcagcc ccaacaccag ctgcccacac ttccctctgc
 tggtaigtag
 1321 cagcttctca cgtgtggacc tattcaatgg gctgttggga ccagtacagg
 tcactgcatt
 1381 gtatgtgaca cgccttgaca acgtcacagt ggcacacatg ggcacaatgg
 atgggctat
 1441 cctgcaggtg gagctggtaa ggtcaactaaa ctacttgctg tatgtgtcca
 acttctcaact
 1501 ggggtacagt gggcagcccg tgcagcggga tgtcagtcgt ctgtgggacc
 acctactt
 1561 tgcctctggg gaccaggttt tccaggtacc tatccgaggc cctggctgcc
 gccacttct
 1621 gacctgtggg cgttgctaa gggcatggca tttcatgggc tgtggctgg
 gtggaaacat
 1681 gtgcggccag cagaaggagt gtcctggctc ctggcaacag gaccactgcc
 cacctaagct
 1741 tactgagttc caccggccaca gtggacccct aaggggcagt acaaggctga
 ccctgtgtgg
 1801 ctccaaacttc taccttcacc cttctggtct ggtgcctgag ggaacccatc
 aggtcaactgt

10

20

30

40

1861 gggccaaagt ccctgccggc cactgccaa ggacagctca aaactcagac
 cagtgc
 1921 gaaagacttt gtagaggagt ttgagtgtga actggagccc ttgggcaccc
 aggca
 1981 gcctaccaac gtcagcctca ccgtgactaa catgccaccc ggcaagcact
 tccgggtaga
 2041 cggcacctcc gtgctgagag gcttctctt catggagcca gtgctgatag
 cagtgc
 2101 cctcttggc ccacggcag gaggcacctg tctcactctt gaaggccaga
 gtctgtctgt
 2161 aggcaccaggc cgggctgtgc tggtaatgg gactgagtgt ctgctagcac
 gggc
 2221 gggcagctt ttatgtgcca cacccctgg ggcacggtg gccagtgcc
 cccttagcct
 2281 gcaggtgggg ggtgcccagg tacctggttc ctggacccctc cagtagc
 aagacccctgt
 2341 cgtgctaaggc atcagcccc actgtggcta catcaactcc cacatcacca
 tctgtggcca
 2401 gcatctaact tcagcatggc acttagtgct gtcattccat gacgggctta
 gggc
 2461 aagcaggtgt gagaggcagc ttccagagca gcagctgtgc cgccttcctg
 aatatgtgt
 2521 ccgagacccc cagggatggg tggcaggaa tctgagtggc cgagggatg
 gagctgtgg
 2581 ctttacactg cctggcttc gcttccatccc cccacccat ccacccatg
 ccaacctagt
 2641 tccactgaag cctgaggagc atgcattaa gtttgagtat attgggctgg
 ggc
 2701 tgactgtgtg ggtatcaacg tgaccgtggg tggtagagc tgccagcacg
 agttccgggg
 2761 ggacatggtt gtctgcccc tgcacccatc cctgcagctt ggccaggatg
 gtgc
 2821 gcaggtctgc gtagatggtg aatgtcatat cctgggtaga gtggtgccggc
 cagggccaga
 2881 tgggtccca cagagcacgc tccttggat cctgctgcct ttgctgtgc
 ttgtggctgc
 2941 actggcgact gcactggct tcagctactg gtggcgagg aagcagctag
 ttcttcctcc
 3001 caacctgaat gacctggcat ccctggacca gactgctggaa gccacacccc
 tgcctattct
 3061 gtactcgggc tctgactaca gaagtggct tgcactccct gccattgatg
 gtctggattc
 3121 caccacttgt gtccatggag catccttctc cgatagtgaa gatgaatct
 gtgtgc
 3181 gctgcggaaa gagtccatcc agctaaggga cctggactct ggcgcattgg
 ctgaggctaa
 3241 ggatgtgtg attcccatg agcgggtggc caccacagt gaccgagtc
 ttggcaaagg
 3301 ccactttgga gttgtctacc acggagaata catagaccag gcccagaatc
 gaatccatg
 3361 tgccatcaag tcactaagtc gcatcacaga gatgcagcag gtggaggcct
 tcctgc
 3421 gggcgtgtc atgcgtggcc tgaaccaccc gaatgtgtg gtcatttg
 gtatcatgtt

10

20

30

40

3481 gccacacctgag ggcctgcccc atgtgctgct gcccataatg tgccacggtg
 acctgctcca
 3541 gtcatccgc tcacccctcagc ggaacccac cgtgaaggac ctcatcagct
 ttggcctgca
 3601 ggtagccccgc ggcattggagt acctggcaga gcagaagttt gtgcacaggg
 acctggctgc
 3661 gccgaactgc atgctggacg agtcattcac agtcaaggtg gctgactttg
 gtttggcccg
 3721 cgacatcctg gacagggagt actatagtgt tcaacagcat cgccacgctc
 gcctacatgt
 3781 gaagtggatg ggcctggaga gcctgcagac ctatagattt accaccaagt
 ctgatgtgt
 3841 gtcattttgtt gtgctgctgt gggaaactgct gacacgggtt gccccaccat
 accggccacat
 3901 tgaccctttt gacccatcccc acttcctggc ccagggtcgg cgccctgcccc
 agcctgagta
 3961 ttgcctgtat tctctgtacc aagtgtatgca gcaatgctgg gaggcagacc
 cagcagtgcg
 4021 acccacccctc agagtactag tgggggaggt ggagcagata gtgtctgcac
 tgcttggga
 4081 ccattatgtg cagctgccag caacctacat gaacttggc cccagcacct
 cgcatgagat
 4141 gaatgtgcgt ccagaacagc cgcagttctc acccatgcca gggaatgtac
 gccggccccc
 4201 gccactctca gagccctcctc gcccacttg acttagttct tgggtctggac
 ctgttagct
 4261 gccttgagct aaccccaagg ctgcctctgg gccatgccag gccagagcag
 tggccctcca
 4321 ccttggccct gcccattaaac ttccagggc aataggtaaa tggggccatt
 aggtccctca
 4381 ctccacagag tgagccagtg agggcagtc tgcaacatgt atttatggag
 tgccctgtgt
 4441 ggaccctgtc ttctggcac agtggactca gcagtgacca caccaacact
 gaccctgaa
 4501 ccaataaaagg aacaaatgac tattaaagca caaaaaaaaaa a.

10

20

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

1	gcgcgtccccg cctcgcccc acccccccaaa cccccgcgcc cgccctcgga		
	cagtccctgc		
61	tcgccccgcgc gctgcagccc catctcttag cgccagccca ggcgcggagg		
	gagcgagtc		
121	gccccgaggt aggtccagga cgggcgcaca gcagcagccg aggctggccg		10
	ggagagggag		
181	gaagaggatg gcagggccac gccccagccc atggggcagg ctgctctgg		
	cagccttgat		
241	cagcgtcagc ctctctggga ccttggcaaa ccgctgcaag aaggccccag		
	tgaagagctg		
301	cacggagtgt gtccgtgtgg ataaggactg cgcctactgc acagacgaga		
	tgttcagggaa		
361	ccggcgctgc aacaccagg cggagctgct ggccgcgggc tgccagcggg		
	agagcatctg		
421	ggtcatggag agcagcttcc aaatcacaga ggagacccag attgacacca		
	ccctgcggcg		
481	cagccagatg tcccccaag gcctgcgggt ccgtctgcgg cccgtgagg		
	agcggcattt		
541	ttagctggag gtgtttgagc cactggagag cccctggac ctgtacatcc		20
	tcatggactt		
601	ctccaactcc atgtcccgatg atctggacaa cttcaagaag atggggcaga		
	acctggctcg		
661	ggtcctgagc cagtcacca ggcactacac tattggattt ggcaagtttgg		
	tggacaaagt		
721	cagcgtccccg cagacggaca tgaggcctga gaagctgaag gagccctggc		
	ccaacatgt		
781	cccccccttc tccttcaaga acgtcatcag cctgacagaa gatgtggatg		
	agttcegaa		
841	taaactgcag ggagagcggaa tctcaggcaa cctggatgct cctgagggcg		
	gccttcgtgc		
901	catcctgcag acagctgtgt gcacgaggga cattggctgg cgcggacaca		
	gcacccaccc		
961	gtgggtcttc tccaccgagt cagcccttcca ctatgaggct gatggcgcca		30
	acgtgctggc		
1021	tggcatcatg agccgcaacg atgaacggtg ccacctggac accacggca		
	cctacacccaa		
1081	gtacaggaca caggactacc cgtcgggtgcc caccctggtg cgcctgctcg		
	ccaagcaca		
1141	catcatcccc atcttgctg tcaccaacta ctcctatagc tactacgaga		
	agcttcacac		
1201	ctatccct gtctcctcac tgggggtgt gcaggaggac tcgtccaaca		
	tcgtggagct		
1261	gtggaggag gccttcaatc ggtatccgctc caacctggac atccggggccc		
	tagacagccc		
1321	ccgagggcctt cggacagagg tcacctccaa gatgttccag aagacgagga		40
	ctgggtcctt		
1381	tcacatccgg cggggggaaag tgggtatata ccaggtgcag ctgcggggccc		
	ttgagcacgt		

1441 ggatgggacg cacgtgtgcc agctgccgga ggaccagaag ggcaacatcc
 atctgaaacc
 1501 ttccttctcc gacggcctca agatggacgc gggcatcatc tgtgatgtgt
 gcacctgcga
 1561 gctgcaaaaa gaggtgcggt cagctcgctg cagttcaac ggagacttcg
 tgtgcggaca
 1621 gtgtgtgtgc agcgagggct ggagtggcca gacctgcaac tgctccaccc
 gctctctgag
 1681 tgacatccag ccctgcctgc gggagggcga ggacaagccg tgctccggcc
 gtggggagtg
 1741 ccagtgcggg cactgtgtgt gctacggcga aggccgctac gagggtcagt
 tctgcga¹⁰gta
 1801 tgacaacttc cagtgtcccc gcacttccgg gttccctgtc aatgaccgag
 gacgctgctc
 1861 catggccag tgtgtgtgtg agcctggttg gacaggccca agctgtgact
 gtcccctc¹⁰tag
 1921 caatgccacc tgcatcgaca gcaatgggg catctgtaat ggacgtggcc
 actgtgagtg
 1981 tggccgctgc cactgccacc agcagtcgct ctacacggac accatctg¹⁰c
 agatcaacta
 2041 ctcggcgtac cacccgggcc tctgcgagga cctacgctcc tgctgc¹⁰cagt
 gcccaggcgtg
 2101 gggcacccggc gagaagaagg gg¹⁰gcgcacgtg tgaggaatgc aacttcaagg
 tcaagatggt
 2161 ggacgagctt aagaga¹⁰gccc aggaggtggt ggtgcgcgtc tccctccggg
 acgaggatga
 2221 cgactgcacc tacagctaca ccatggaagg tgacggcc¹⁰cc gctggccca
 acagcactgt
 2281 cctgg¹⁰gcac aagaagaagg actgcctcc gggctcc¹⁰tc tggtggctca
 tccccctgtc
 2341 cctccctc¹⁰tc ctgcgcgtcc tggccctgct actgctgcta tgctggaagt
 actgtgc¹⁰ctg
 2401 ctgcaaggcc tgcctggcac ttctccctg¹⁰ ctgcaaccga ggtcacatgg
 tgggctttaa
 2461 ggaagaccac tacatgctgc gggagaac¹⁰ct gatggcc¹⁰tct gaccacttgg
 acacgccc¹⁰at
 2521 gctgcgc¹⁰gc gggAACCTCA agggccgt¹⁰ga cgtggccgc tg¹⁰gaagg¹⁰tc
 ccaacaacat
 2581. gcagcggcct ggcttgc¹⁰ca ctc¹⁰atgcgc cagcatcaac cccacagagc
 tgg¹⁰gc¹⁰ctta
 2641 cgggctgtcc ttgcgcctgg cccgcctt¹⁰tg caccgagaac ctgctgaagc
 ctgacactcg
 2701 gg¹⁰gtgcgc¹⁰c cagctgcgc¹⁰c aggaggtgg¹⁰a ggagaac¹⁰ctg aacgagg¹⁰tct
 acaggcagat
 2761 ctccgg¹⁰gt¹⁰ta cacaagctcc agcagaccaa gttccggcag cagcccaatg
 ccgggaaaaa
 2821 gcaagacccac accattgtgg acacagt¹⁰gt¹⁰ct gatggccccc cgctcggcc¹⁰a
 agccggccct
 2881 gctgaagctt acagagaaggc aggtggaaca gagggcc¹⁰ttc c¹⁰acgac¹⁰ctca
 aggtggccccc
 2941 cggctactac accctcactg cagaccagga cgcccggggc atgg¹⁰tggag¹⁰gt
 tccaggaggg
 3001 cgtggagctg gtggacgtac ggg¹⁰tgc¹⁰ccct ctttatccgg cctgaggatg
 acgacgagaa

10

20

30

40

3061 gcagctgctg gtggaggcca tcgacgtgcc cgcaaggcaact gccaccctcg
 gccgcccgcct
 3121 ggttaaacatc accatcatca aggagcaagc cagagacgtg gtgtcccttg
 agcagccctga
 3181 gttctcggtc agccgcgggg accaggtggc ccgcacccct gtcatccggc
 gtgtccctgga
 3241 cggcgggaag tcccaggtct cctaccgcac acaggatggc accgcgcagg
 gcaaccggga
 3301 ctacatcccc gtggagggtg agctgctgtt ccagcctggg gaggcctgga
 aagagctgca
 3361 ggtgaagctc ctggagctgc aagaagttga ctccctcctg cggggccgccc
 aggtccgcgg
 3421 tttccacgtc cagctcagca accctaagtt tggggcccac ctgggcccagc
 cccactccac
 3481 caccatcatc atcagggacc cagatgaact ggaccggagc ttcacgagtc
 agatgttgc
 3541 atcacagcca ccccctcacf ggcacctggg cgccccgcag aaccccaatg
 ctaaggccgc
 3601 tgggtccagg aagatccatt tcaactggct gcccccttct ggcaagccaa
 tggggtacag
 3661 ggttaaagtac tggattcagg gtgactccga atccgaagcc cacctgctcg
 acagcaaggt
 3721 gcccctcagtg gagctcacca acctgtaccc gtattgcac tatgagatga
 aggtgtgcgc
 3781 ctacggggct cagggcgagg gaccctacag ctccctggtg tcctgccgca
 cccaccaggaa
 3841 agtgcgcgc gggccaggc gtcggcctt caatgtcgac tcctccacgg
 tgaccgcgt
 3901 gagctggct gagccggctg agaccaacgg tgagatcaca gcctacgagg
 tctgctatgg
 3961 cctggtaaac gatgacaacc gacctattgg gcccattgaag aaagtgcgtgg
 ttgacaaccc
 4021 taagaaccgg atgctgctta ttgagaaccc tcgggagtc cagccctacc
 gctacacggt
 4081 gaaggcgccg aacggggccg gtcggggcc tgagcgggag gccatcatca
 acctggccac
 4141 ccaagcccaag aggcccattgt ccatccccat catccctgac atccctatcg
 tggacgcccc
 4201 gagcggggag gactacgaca gtttcctt gtacagcgat gacgttctac
 gtcctccat
 4261 gggcagccag aggcccagcg tctccgatga cactggctgc ggctggaagt
 tcgagccct
 4321 gctggggag gagctggacc tgccggcggt cacgtggcgg ctgccccgg
 agctcatccc
 4381 ggcctgtcg gccagcagcg ggcgcctc cgcacgcgcag ggcgcgcac
 ggcgcgc
 4441 cgcacggccgc gccccccggaa agggcggcag cctgccccgc agtgcgcac
 cccggcccc
 4501 cggagagcac ctggtaatg gccggatgga ctttgccttc cggggcagca
 ccaactccct
 4561 gcacaggatg accacgacca gtgctgctgc ctatggcacc cacctgagcc
 cacacgtgcc
 4621 ccacccgcgtg ctaagcacat cttccacccct cacacggac tacaactcac
 tgaccgcgtc

10

20

30

40

4681 agaacactca cactcgacca cactgcccag ggactactcc accctcacct
 ccgtctcctc
 4741 ccacgactct cgcctgactg ctgggtgtgcc cgacacgccc acccgctgg
 tttctctgc
 4801 cctggggccc acatctctca gagtgagctg gcaggagccg cggtgcgagc
 ggcgcgtgca
 4861 gggctacagt gtggagtacc agctgctgaa cggcggtgag ctgcacatggc
 tcaacatccc
 4921 caacccctgcc cagacccctgg tggtggtgga agacccctcg cccaaaccact
 cctacgtt
 4981 ccgcgtgcgg gcccagagcc aggaaggctg gggccgagag cgtgagggtg
 tcatcaccat
 5041 tgaatcccag gtgcacccgc agagcccact gtgtccctg ccaggctccg
 ctttcacttt
 5101 gagcactccc agtgcocccag gcccgtggt gttcaactgcc ctgagccca
 actcgctgca
 5161 gctgagctgg gagcggccac ggaggccaa tggggatatac gtcggctacc
 tggtgacctg
 5221 tgagatggcc caaggaggag ggccagccac cgcatccgg gtggatggag
 acagcccccga
 5281 gagccggctg accgtgccgg gcctcagega gaacgtcccc tacaagttca
 aggtgcaggc
 5341 caggaccact gagggcttcg ggccagagcg cgagggcatc atcaccatag
 agtcccagga
 5401 tggaggaccc ttcccgjcagc tggcagccg tggcgggctc ttccagcacc
 cgctgcaaag
 5461 cgagtacagc agcatcacca ccacccacac cagcgccacc gagcccttcc
 tagtggatgg
 5521 gctgaccctg ggcccggccagc acctggaggc aggccggctcc ctcacccggc
 atgtgaccca
 5581 ggagtttgc agccggacac tgaccaccag cggaaaccctt agcaccacca
 tggaccaaca
 5641 gttttccaa acttgaccgc accctgcccc acccccgccca cgtcccacta
 ggctccctcc
 5701 cgactccctc cccggagctt ctcagctac tccatccctg cacccctggg
 ggcccagccc
 5761 acccgcatgc acagagcagg ggcttaggtgt ctccctggag gcatgaaggg
 ggcaagggtcc
 5821 gtcctctgtg ggcccaaacc tatttgtaac caaagagctg ggagcagcac
 aaggaccag
 5881 cttttttct gcacttaata aatggttttg ctactgctaa

10

20

30

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

1 ggggtgggaa gcttagagac cggtgaggga gcagagctgg ggccgcctgtg
 tacagggata
 61 gagcccgccg gcagcaggc gcggcttccc ttcccgcccc cctggggcccg
 caatcaggtg
 121 gagtcgagag gccggaggag gggcaggagg aagggtgcg gtcgcgatcc
 ggacccggag 10
 181 ccagcgcgga gcacctgcgc cccggctga caccccgct cgcagttgt
 tcgcagttta
 241 ctcgcacacc agttcccccc accgcgcctt ggattagtgt gatctcagct
 caaggcaaag
 301 gtgggatatac atggcatcta tctgggttgg acaccgagga acagtaagag
 attatccaga
 361 ctttagccca tcagtggatg ctgaagctat tcagaaagca atcagaggaa
 ttggaaactga
 421 tgagaaaatg ctcatcagca ttctgactga gaggtcaaat gcacagcggc
 agctgatgt
 481 taaggaatat caagcagcat atggaaagga gctgaaagat gacttgaagg
 gtgatcttc 20
 541 tggccacttt gagcatctca tggggccct agtgcactcca ccagcagtct
 ttgatgeaaa
 601 gcagctaaag aaatccatga agggcgcggg aacaaadgaa gatgccttga
 ttgaaatctt
 661 aactaccagg acaagcaggc aaatgaagga tatctctcaa gcctattata
 cagtatacaa
 721 gaagagtctt ggagatgaca tttagtccga aacatctggt gacttccgga
 aagctctgtt
 781 gactttggca gatggcagaa gagatgaaag tctgaaagtg gatgagcatc
 tggccaaaca
 841 agatccccag attcttata aagctggtga gaacagatgg ggcacggatg
 aagacaaatt
 901 cactgagatc ctgtgtttaa ggagcttcc tcaattaaaa ctaacatttg
 atgaatacag 30
 961 aaatatcagc caaaaggaca ttgtggacag cataaaagga gaattatctg
 ggcattttga
 1021 agacttactg ttggccatag ttaattgtgt gaggAACACG ccggcccttt
 tagccgaaag
 1081 actgcatacg gccttgaagg gtattggAACACG tgatgagttt actctgaacc
 gaataatgtt
 1141 gtccagatca gaaattgacc ttttggacat tcgaacagag ttcaagaagc
 attatggcta
 1201 ttccctataat tcagcaatta aatcgatatac ttctggagac tatgaaatca
 cactcttaaa
 1261 aatctgtggt ggagatgact gaaccaagaa gataatctcc aaaggccac
 gatgggctt
 1321 cccaaacagct ccacccact tcttctcata ctatTTAAGA gaacaagcaa
 atataaaacag
 1381 caacttgtgt tcctaacagg aattttcatt gttctataac aacaacaaca
 aaagcgatta 40

1441 ttatTTTaaa gcatctcatt tataatgttag cagctcataa atgaaattga
 aaatggatt
 1501 aaagatctgc aactactatc caacttataat ttctgcttcc aaagttaaga
 atctttataag
 1561 ttotactcca ttAAATATAAA agcaagataa taaaaattgt tgctttgtt aaaagtaaaa

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

1 tgcaGactga tatggattca ccactgctaa cacccctgg ttggaactac
 aggaatagaa

61 ctggaaagggg aaaaaaggca gcattcacca catcccaatc ctgaatccaa
 gagtctaaga

121 tagccccca ctcctatctc aggcttagag gattagatta atctcctggaa
 gggaaagactc

181 ttccttgaaa cattttttt tatctgcctg tagctattgg gataattcgg
 gaaatccaca

241 gggacagttc aagtcatctt tgcctctac ttetgttgc actctcagcc
 ttgttcttt

301 tttagaaact gcatggtaac tattatatacg ctaaagaaga gcatctgac
 ctctgcctg

361 ggacttcctg gatcctccctc ttcttataaa tacaaggca gagctggat
 cccggggagc

421 caggaagcag tgagcccagg agtcctcgcc cagccctgcc tgcccaccag
 gaggtatgaag

481 gtctccgtgg ctgcctctc ctgcctcatg cttgttgctg tccttggatc
 ccaggccctag

541 ttcataaaatg atgcagagac agatTTAATG atgtcaaAGC ttccactggaa
 aaatccatgt

601 gttctgaaca gctttcactt tgctgctgac tgctgcacct cctacatctc
 acaaaggatc

661 ccgttgcac tcatgaaaag ttatTTGAA acgagcagcg agtgctccaa
 ggcagggtgc

721 atattcctca ccaagaaggc gcggcaagtc tgcctccaaac ccagtggtcc
 gggagttcag

781 gattgcataa aaaaagctgaa gcccctactca atataataat aaagagacaa
 aagaggccag

841 ccacccaccc ccaacacctc ctgtgagttt cttggctctga aatacttaaa
 aaatataat

901 attttgtgt ctggtaatga aagtaatgca tctaataaag agtattcaat ttttt

10

20

30

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

1 cgggggggta ctgtgcgagc cctcaaggag gtggctgttc tgttagctgga
 gagctccgtg
 61 ggtggcagga ctgaacttga acaccagaaa caaccccaa gccttgtgac
 ctggggaggca
 121 ggaggcggtt ctgtctccct gggacttggg tggctgagcc gaggtactcg
 ggaccctgtc 10
 181 ccgcgcatgg cagagtggct cctcacagcc tgaagctcat cttctgcac
 gggccagcca
 241 ggcagcaca .gaggcaccag ggcagcagtg cacacaggtc cccggggacc
 ccaccatgtg
 301 gagcggatgg tggctgtggc cccttgtggc cgtctgcact gcagacttct
 ttcgggacga
 361 ggcagagaagg atcatgaggg actccccctgt cattgatggg cacaatgacc
 tcccctggca
 421 gctgctggat atgttcaaca accggctgca ggacgagagg gccaacctga
 ccaccttgc
 481 cggcacacac accaacatcc ccaagctgag ggccggctt gtgggaggcc
 agttctggc 20
 541 cgtgtacacg ccctgcgaca cccagaacaa agacgccgtg cggaggacgc
 tggagcagat
 601 ggacgtggc caccgcattgt gccggatgtt cccggagacc ttccctgtatg
 tcaccagcag
 661 tgcaggcatt cggcaggcct tccgggaagg gaagggtggcc agcctgatcg
 gcgtggaggg
 721 cggccactcc attgacagca gtttggcgt cctgcgggca ctctatcagc
 tggcatgca
 781 gtacctgacc ctcaccacaca gctgcaacac gcccctggct gacaactggc
 tggtggacac
 841 gggagacagc gagccccaga gccaaggctt gtcacccctt gggcagcgtg
 tggtaagga
 901 gctgaaccgt ctgggggtcc tcatcgactt ggctcacgtg tctgtggcca
 ccatgaaggc
 961 caccctgcag ctgtccagag ccccggtcat cttcagccac ttcteggcct
 acagcgtgtg
 1021 cgcacgtgc cgcacgtgc ctgacgcgt cctgaggctg gtgaaacaga
 cagacagcct
 1081 ggtgatggtg aacttctaca acaattacat ttccctgcacc aacaaggcca
 acctgtccca
 1141 agtggccgac catctggatc acatcaagga ggtggcagga gccagagccg
 tgggtttgg
 1201 tggggacttt gatgggttcc caagggtccc tgaggggctg gaggacgtct
 ccaagtatcc
 1261 agacctgatc gctgagctgc tcaggagggaa ctggacggag gcggaggtca
 agggcgcact
 1321 ggctgacaac ctgctgaggg tcttcgaggc tggtaacag gccagcaacc
 tcacacaggc
 1381 tcccgaggag gagcccatcc cgctggacca gctgggtggc ttctgcagga
 cccattacgg 40

1441 ctactcctct ggggcttcca gcctccatcg ccactggggg ctccctgctgg
 cctccctcgc
 1501 tccccctggtc ctctgtctgt ctctcctgtg aaacctggga gaccagagtc
 cccttttaggg
 1561 ttccccggage tcgggaaga cccgccccatc ccaggactcc agatgccagg
 agccctgtg
 1621 cccacatgca aggaccagca tctcctgaga ggacgcctgg gcttacctgg
 ggggcaggat
 1681 gcctggggac agttcaggac acacacacag taggcccgcataaaaagcaa caccctt

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

1 agccatggca ggcccccgat acccagtttc agtgcaaggg gcagccctgg
 tgcagatcaa
 61 gaggtccaa acgtttgcct tctctgtgcg ctggtcagac ggcagcgaca
 ccttcgtcg
 121 caggagttgg gacgaattca ggcagctcaa gaagaccctc aaggagacct
 tccccgttgg
 181. ggcgggcctg ctgcggagat ctgaccgcgt tctcccaaag cttctcgatg
 caccactgtt
 241 gggacgcgtg gggcgcacga gccgcggcct ggccgcgcctg cagctgttgg
 aaacctattc
 301 tcggaggctg ctggcgactg cagagcgcgt ggcacggagc ccgacgatca
 ctggcttctt
 361 .gcacccgcaa cccctggacc tggagccgc getgccaccc ggcagccggg
 tgatcctgcc
 421 caccccaagag gaggcgcctc tttctcgcc tgcgggcgc ctctccatcc
 acagtctgga
 481 ggctcagagc ctgcgcgtgcc tgcaggccctt ctgtacccag gacacgcggg
 ataggcctt
 541 tcaggcgcag gcccaggaga gcctggacgt gctgctgogg cacccctcag
 gctgggtggct
 601 ggtggagaac gaagaccggc agaccgcctg gttccagcg ccctacctgg
 aggaggcgcc
 661 cccgggccaa ggccgggagg gaggccgcctc cctaggagc agcggtcccc
 agttctgtgc
 721 ttccccgcgc tacagagagca gccgcgcaga tgagctgtcc gtgcccgcgg
 gggcgcgcgt
 781 ggcgcgtttg gaaacgtcag accgcggctg gtggctatgc aggtacggcg
 accggggcggg
 841 cctactcccc gcggtgcgtgc tgcggccggga agggctgggc gctctctgaa
 gcgggacggg
 901 gttccgtgga ggagacgacc cggcgggtga ggcccccggc ttccctgaac
 cctccccagcc
 961 cacccggccct ccccccacccg tgccccacccg accttcgcgg ggcgcacatcc
 agagccgcgtg
 1021 ctgcacccgtc acacgcaggc ccctggagcg ggcgcacgg cgccagggcc
 gccctcgagg
 1081 gtgcgtggac tctgtgcgc accccacgac ggagcagtga ggcgcaggat cc

10

20

30

40

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

1 gggAACACAT CCAAGCTAA GACGGTgagg TCAgCTTCAC ATTCTCAGGA
 actCTCCTC
 61 tttgggtctg gctgaagttg aggatctctt actctctagg ccacggatt
 aacccgagca 10
 121 ggcATggagg CCTCTGCTCT cacctcatca gcagtGACCA gtgtggccaa
 agtggtcagg
 181 gtggcctctg gctctGCCGT agtttGCCc ctggccagga ttgctacagt
 tgtgattgga
 241 ggAGTTGTgg ctgtGCCat ggtgtcagt gccatggct tcaCTGCGC
 gggAATCGCC
 301 tcgtCCTCCA tagcAGCCaa gatgatgtcc gggcggccA ttGCCAATGG
 gggTggagtt
 361 gcCTCGGGCA gcCTTGTGGC tactCTGcag tcaCTGGAG caACTGGACT
 CTCCGGATTG
 421 accAAGATTCA tcCTGGGCTC cATTGGGTCT gCcATTGCGG ctgtcATTGc
 gaggttctac
 481 tagCTCCCTG CCCCTCGCCC tgcAGAGAAG agaACCATGC cAGGGGAGAA
 ggcACCCcAGC 20
 541 catCCTGACC cAGCGAGGAG ccaACTATCC caAAATAACc tggggTGAAA
 tataccAAAT
 601 tCTGCAATCTC cAGAGGAAAGA taAGAAATAA agatGAATTG ttGCAACTCT tcaAAA

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

1 acCTCTGGC agAGAAACAA agCTCTATAT gCACAGCCCA gCAAAGAGCA
 gCACACAGCT
 61 gAAAGAAAAA CTCAGAAGAC agAGCTGAAA aAGAAAACtG gtGATGGATC
 tcATTCCAAA
 121 ctttGccATG gAAACATGGG ttCTTGTGGC tACCAGCCTG gtACTCCTCT
 ATATTTATGG
 181 gACCCATTCA cATAAAACTTT tTAAGAAGCT gggAAATTCTT gggCCAACCC
 CTCTGCCCC
 241 tCTGGGAACT ATTTGTTCT ACCTTAGGGG tCTTTGGAAAT tttGACAGAG
 AATGTAATGA
 301 AAAATAcGGA gAAATGTGGG ggCTGTATGA gggGCAACAG CCCATGCTGG
 tCATCATGGA
 361 tCCCGACATG ATCAAAACAG tGTTAGTGAA AGAATGTTAC tCTGTCTTC
 CAAACCGAGAT 30

421 gccttaggt ccaatggat ttctgaaaag tgccttaagt tttgctgaag
 atgaagaatg
 481 āaagagaata cgaacattgc tatctccagc tttcaccagt gtaaaattca
 aggaaatgt
 541 ccccatcatt tcccaatgtg gagatatgtt ggtgagaagc ctgaggcagg
 aagcagagaa
 601 cagaaggc accatgtcc atcaacttga aagatttctt tggggcctac accatggatg
 taatcactgg
 661 cacattattt ggagtgaact tggattctct caacaatcca caagatccct
 ttctgaaaaa
 721 tātgaagaag ctttaaaat tggattttt ggatccctt ttactcttaa
 tātcaactt
 781 tccatttctt accccagttt ttgaagccct aaatatcggt ttgttceaa
 aagatgttac
 841 ccattttta aaaaattcca ttgaaaggat gaaagaaaatg cgctcaaag
 ataaacaaaa
 901 gcatcgagta gatttcttc aacagatgtat cgactcccag aattccaaag
 aaacaaatgc
 961 ccataaagct ctgtctgatc tggagcttgc ggccagtc attatcatca
 ttttgcgc
 1021 ctatgacaca actagcacca ctctccccctt cattatgtat gaactggcca
 ctcaccctga
 1081 tggccagcag aaactgcagg aggagattga cgcaagttta cccaaataagg
 cacctgtcac
 1141 ctacgatgcc ctggtagaca tggagtagt tgacatggtg gtgaatgaaa
 cgctcagatt
 1201 atccccagtt gtttagtagag ttacgagagt ctgcaagaaaa gatattgaaa
 tcaatggagt
 1261 gttcattccc aaagggttag cagtgtatgt tccaatctat gctcttccacc
 atgaccaaaa
 1321 gtactggaca gagcctgaga agttctgccc tgaaaggttc agtaagaaga
 acaaggacag
 1381 catagatctt tacagataca tacctttgg agctggaccc cggaaactgca
 ttggcatgag
 1441 gtttgccttc acaaacataa aacttgcgtt cattagagca ctgcagaact
 ttccttca
 1501 accttgaaa gagactcaga tcccactgaa attagacaat ctaccaattc
 ttcaaccaga
 1561 aaaacctatt gttctaaaag tgcacttaag agatggatt acaagtggac
 cctgacttcc
 1621 cctaaggact tccactttgt tcaagaaagc tggatcccag aacactagac
 acttcaattt
 1681 gttttgtgaa taaaactcag aaatgaagat gagcttaatt aacctagat
 actgggtgaa
 1741 taatttagaaa ttctctacat tcattgagct ctcattgtct gggtagagta
 ttacacgttg
 1801 catactacaa agcaggtgac aaatcaatgc caaataagta cagtcatctt
 ctctagttct
 1861 cataagacta tctcccgcc acctatagtt agtaccctca agtcctcctg
 agctgtgatc
 1921 agagaataaa catttctcaa caattttacc aacaattttt aatgaaaagg
 aaaattataac
 1981 ttgtgattct cgttagtgaca tttatattac atgttccatt tggatattc
 tataataagt

10

20

30

40

2041 attatattga gaaagtcaac aagcacctct ttacaaaact gttatctgat
 gtcttcctgc
 2101 atattaagga tgaatctaca gaatttagatc aataaggatc aacaaataaa
 tatttttggt
 2161 catt

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

10

1 gtggcggctt cggcccgag tccagaggca ggcgaggcgc tcggtcgccc ccacccggccc
 61 catggcagcc cccggcgccc cagctgagta cggctacatc cggaccgtcc
 tggggccagca
 121 gatcctggga caactggaca gctccagcct ggcgctgccc tccgaggcca
 agctgaagct
 181 ggccggggagc agcggccgcg gcgccagac agtcaagagc ctgcggatcc
 aggagcaggt
 241 gcagcagacc ctgcggcggga agggccgcag ctccgtggc aacggaaatc
 ttcaccgaac
 301 cagcagtgtt cctgagttatg tctacaacct acacttggtt gaaaatgatt
 ttgttggagg
 361 ccgttccctt gttccaaaaa cctatgacat gctaaaggct ggcacaactg
 ccacttatga
 421 aggtcgctgg ggaagagggaa cagcacagta cagctcccg aagtccgtgg
 aagaaaaggctc
 481 ctggaggcat cctctgagga gactggagat ttctcctgac agcagccccgg
 agagggctca
 541 ctacacgcac agcgattacc agtacagcca gagaagccag gctgggcaca
 ccctgcacca
 601 ccaagaaagc aggccggcccg ccctcctagt gccaccgaga tatgctcggt
 ccgagatcg
 661 ggggtcagc cgtgctggca ccacaaggcag gcagcgccac tttgacacat
 accacagaca
 721 gtaccagcat ggctctgtta gcgacaccgt ttttgcacagc atccctgcaca
 accccggccct
 781 gtcacgtac cccaggccag ggaccagccg cagcatgggc aacctttgg
 agaaggagaa
 841 ctacctgacg gcagggtca ctgtcgccca ggtcaggccg ctgggtcccc
 tgcagccgt
 901 cactcagaac agggcttcca ggtcctctg gcatcagagc tccttccaca
 gcacccgcac
 961 gctgagggaa gctggccca gtgtcgccgt ggattccagc gggaggagag
 cgcacttgcac
 1021 tgcggccag gcggccgcag gggaaagtgg gaatctgctc actgagagaa
 gcactttcac
 1081 tgactcccaag ctggggatg cagacatgga gatgactctg gagcgaggcag
 tgagtagtgc
 1141 cgaggcagac cacatgccgc catccaggat ttctgctgca gctactttca
 tacagcacga
 1201 gtgcttccag aaatctgaag ctcggaaagag ggttaaccag ctgcgtggca
 tcctcaagct
 1261 tctgcagctc ctaaaagtcc agaatgaaga cgttcagcga gctgtgtgtg
 gggcccttgag

20

30

40

1321 aaacttagta tttgaagaca atgacaacaa attggaggtg gctgaactaa
 atggggtaacc
 1381 tcggctgctc caggtgctga agcaaaccag agacttggag actaaaaaac
 aaataacaga
 1441 ccatacagtc aatttaagaa gtaggaatgg ctggccgggc gcggtggctc
 acgcctgtaa
 1501 tcccagcaact ttgggaggcc aaggcgggcg gatcacgagg tcaggagttc
 gagaccagcc
 1561 tgaccaacat gtttgctgt ggaatttgc atctaattgac aaactcaaga
 atctcatgt
 1621 aacagaagca ttgcttacgc tgacggagaa tatcatcatc ccctttctg
 ggtggcctga
 1681 aggagactac ccaaaagca aatggtttgcgat cgttttgcgat atattctaca
 acgtcactgg
 1741 atgcctaaga aacatgagtt ctgctggcgc tgatggaga aaagcgatga
 gaagatgtga
 1801 cggactcatt gactcactgg tccattatgt cagaggaacc attgcagatt
 accagccaga
 1861 tgacaaggcc acggagaatt gtgtgtgc tttcataac ctctcctacc
 agctggagc.
 1921 agagctccca gagaaatatt cccagaatat tttatattcaa aaccggaata
 tccagactga
 1981 caacaacaaa agtattggat gttttggcag tcgaagcagg aaagtaaaag
 agcaataccaa
 2041 ggacgtgccc atgcccggagg aaaagagcaa ccccaaggc gtggagtggc
 tggccatc
 2101 cattgttata aggtgtatc tgccttgat cgccaaaagt gtccgcaact
 acacacaaga
 2161 agcatccta ggagctctgc agaacatcac ggccggaaatg ggaccaatgc
 cgacatcagt
 2221 ggctcagaca gttgtccaga aggaaagtgg cctgcagcac acccgaaaga
 tgctgcatgt
 2281 tggtgaccca agtgtaaaaa agacagccat ctgcgtgtc aggaatctgt
 cccggaaatct
 2341 ttctctgcag aatgaaatttgc ccaaagaaac tttccctgtat ttggtttcca
 tcattctgt
 2401 cacagtcccg agtactgacc ttctcattga aactacagcc tctgcctgtt
 acacattgaa
 2461 caacataatc caaaacagtt accagaatgc acgcgacatt ctaaacacccg
 ggggcattca
 2521 gaaaattatg gccatttagtgc caggcgatgc ctatgcctcc aacaaagcaa
 gtaaagctgc
 2581 ttccgtcctt ctgtatttctc tggggcaca cacggaaactg catcatgcct
 acaagaaggc
 2641 tcagtttaag aagacagatt ttgtcaacag ccggactgcc aaagcctacc
 actcccttaa
 2701 agactgagga aaatgacaaa gtattctcggtc tgcaaaaat cccaaagga
 aaacacccat
 2761 tttctacta cccagccaa gaaacctcaa aagcatgcct ttttctatc
 cttctctatt
 2821 tccgtggtcc cctgaatcca gaaaacaaat agaacataat tttatgagtc
 ttccagaaga
 2881 cctttgcaag tttgcacca gtagataccg gccacaggct cgacaaatag
 tggctttgt

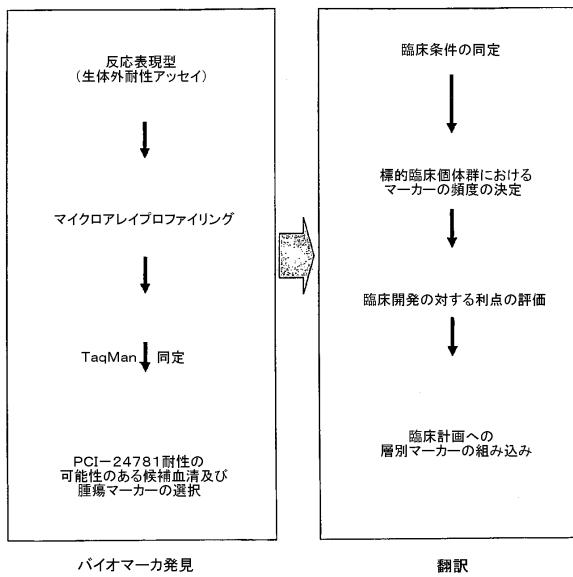
10

20

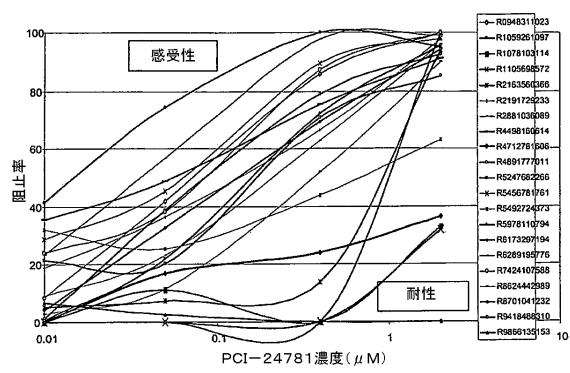
30

40

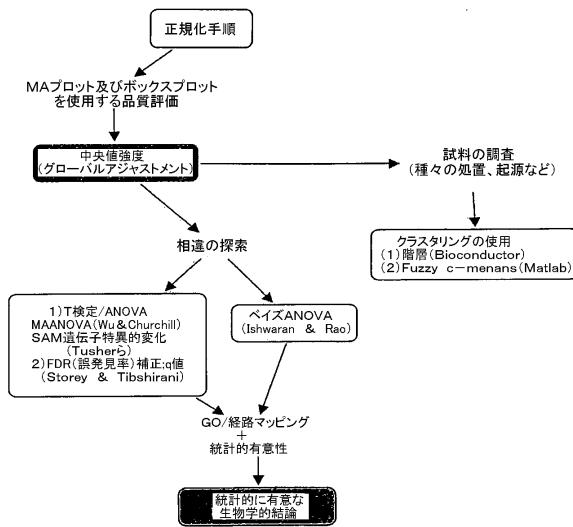
【図1】



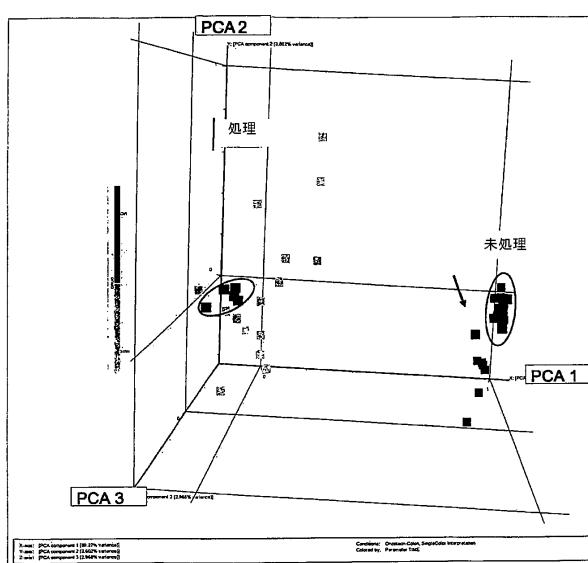
【図2】



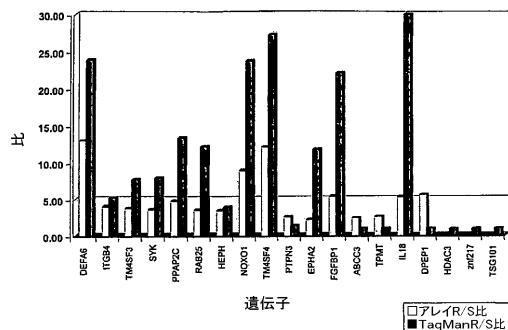
【図3】



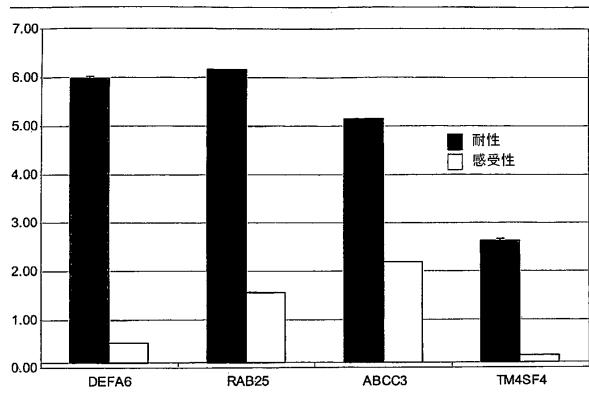
【図4】



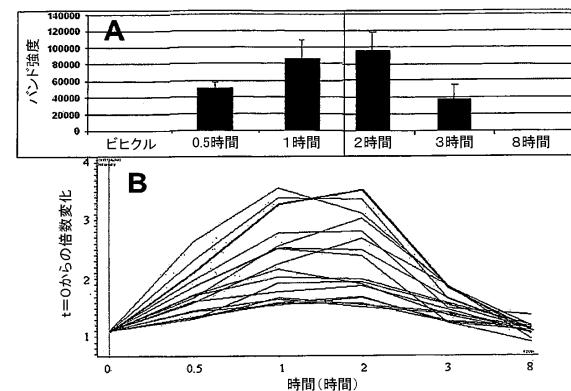
【図5】



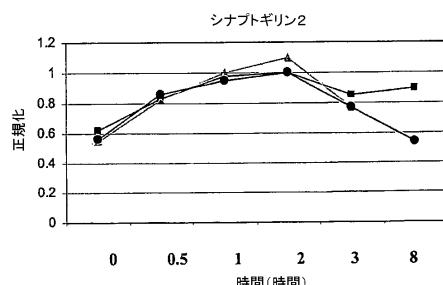
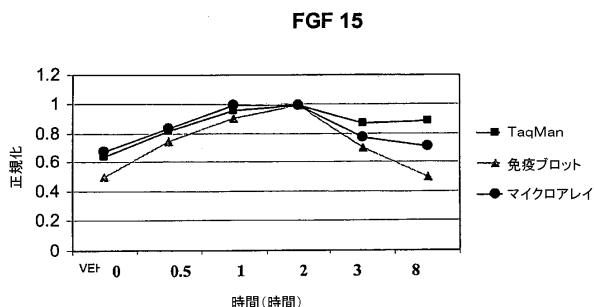
【図6】



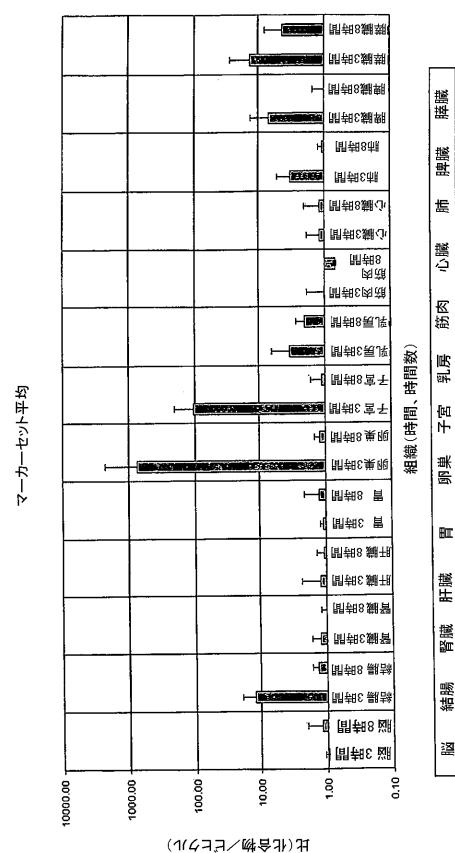
【図7】



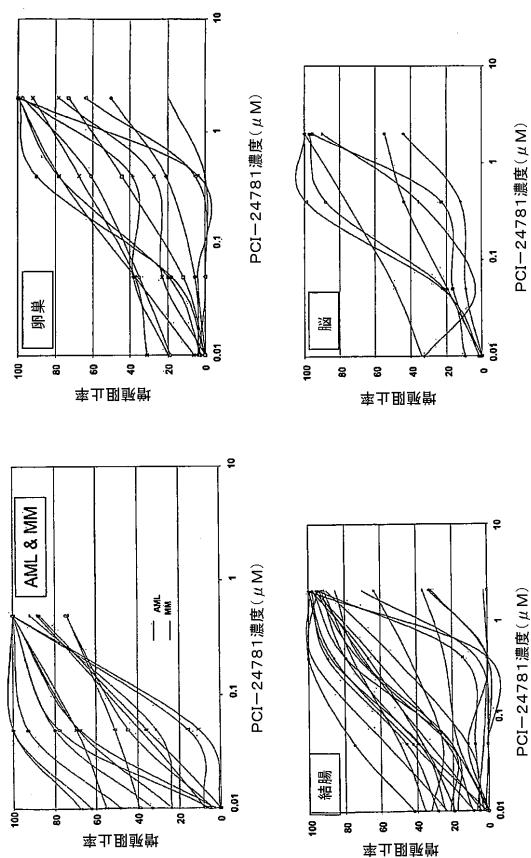
【図8】



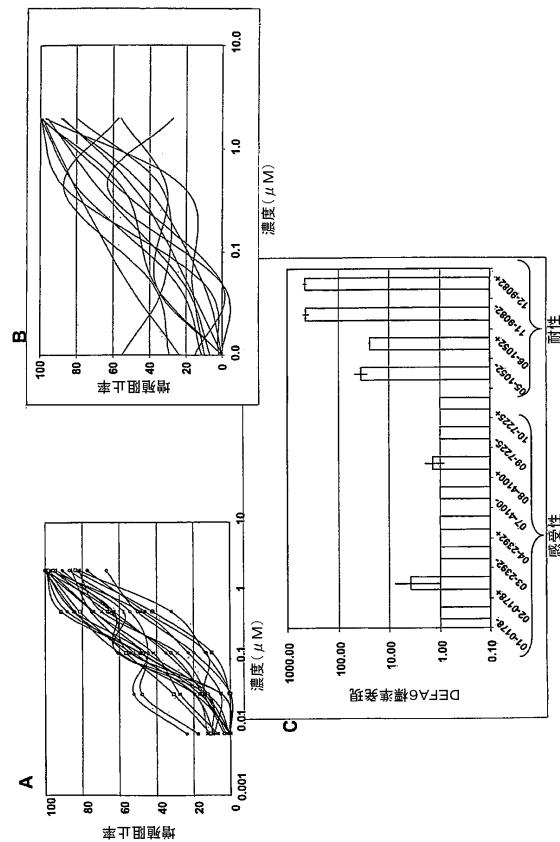
【図9】



【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2004/074478 (WO, A1)

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., DB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)