

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-502115  
(P2009-502115A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C 12 N 15/09</b> (2006.01)	C 12 N 15/00	Z N A A 2 G 04 5
<b>C 12 Q 1/02</b> (2006.01)	C 12 Q 1/02	4 B 02 4
<b>C 12 Q 1/68</b> (2006.01)	C 12 Q 1/68	A 4 B 02 9
<b>C 12 M 1/00</b> (2006.01)	C 12 M 1/00	A 4 B 06 3
<b>G 01 N 33/15</b> (2006.01)	C 12 N 15/00	F 4 C 08 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 130 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-503310 (P2008-503310)	(71) 出願人	502240113 オンコセラピー・サイエンス株式会社 神奈川県川崎市高津区坂戸3丁目2-1
(86) (22) 出願日	平成18年7月26日 (2006. 7. 26)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成20年1月22日 (2008. 1. 22)	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(86) 國際出願番号	PCT/JP2006/315254	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(87) 國際公開番号	W02007/013665	(74) 代理人	100129506 弁理士 小林 智彦
(87) 國際公開日	平成19年2月1日 (2007. 2. 1)	(74) 代理人	100130845 弁理士 渡邊 伸一
(31) 優先権主張番号	60/703,192	(74) 代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(32) 優先日	平成17年7月27日 (2005. 7. 27)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/799,961		
(32) 優先日	平成18年5月11日 (2006. 5. 11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小細胞肺癌の診断方法

## (57) 【要約】

小細胞肺癌 (SCLC) を検出及び診断する方法が本明細書において記載される。一つの態様において、この診断方法は、SCLC細胞と正常細胞を判別するSCLC関連遺伝子の発現レベルを決定する段階を含む。別の態様において、本診断方法は、肺癌の2つの主要な組織型である非小細胞肺癌 (NSCLC) 及びSCLCを識別するSCLC関連遺伝子の発現レベルを決定する段階を含む。最後に、本発明は、小細胞肺癌の治療に有用な治療剤のスクリーニング方法、小細胞肺癌の治疗方法、及び対象に小細胞肺癌に対するワクチン接種を行う方法を提供する。さらに、本発明は、化学療法抵抗性肺癌の診断マーカーとして及び/又はこれらの癌に対する治療剤の分子標的としての、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子又はSCLC関連遺伝子を提供する。これらの遺伝子は化学療法抵抗性肺癌又はSCLCにおいて上方制御される。従って、化学療法抵抗性肺癌又はSCLCは、これらの遺伝子の発現レベルを診断マーカーとして用いることで予測できる。その結果、非効果的な化学療法に起因するいかなる有害作用も回避することができ、より適切かつ効果的な治療ストラテジーを選択することができる。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者由来の生物学的試料における小細胞肺癌関連遺伝子の発現レベルを決定する段階を含み、該試料における発現レベルが該遺伝子の正常対照レベルと比較して増加又は減少していることが、対象が小細胞肺癌を患っているか又は小細胞肺癌を発症する危険があることを示す、対象における小細胞肺癌又は小細胞肺癌を発症する素因を診断する方法。

**【請求項 2】**

小細胞肺癌関連遺伝子がSCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択され、さらに、試料における発現レベルが正常対照レベルと比較して増加していることが、対象が小細胞肺癌を患っているか又は小細胞肺癌を発症する危険があることを示す、請求項1記載の方法。

10

**【請求項 3】**

試料の発現レベルが正常対照レベルよりも少なくとも10%高い、請求項2記載の方法。

**【請求項 4】**

小細胞肺癌関連遺伝子がSCLC No. 1～776の遺伝子からなる群より選択され、さらに、試料の発現レベルが正常対照レベルと比較して減少していることが、対象が小細胞肺癌を患っているか又は小細胞肺癌を発症する危険があることを示す、請求項1記載の方法。

**【請求項 5】**

試料の発現レベルが正常対照レベルよりも少なくとも10%低い、請求項4記載の方法。

**【請求項 6】**

複数の小細胞肺癌関連遺伝子の発現レベルを決定する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

20

**【請求項 7】**

遺伝子の発現レベルが、

(a) 小細胞肺癌関連遺伝子のmRNAの検出、  
(b) 小細胞肺癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質の検出、及び  
(c) 小細胞肺癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質の生物学的活性の検出からなる群より選択される方法により決定される、請求項1記載の方法。

**【請求項 8】**

検出がDNAアレイを用いて行われる、請求項7記載の方法。

30

**【請求項 9】**

生物学的試料が上皮細胞を含む、請求項1記載の方法。

**【請求項 10】**

生物学的試料が小細胞肺癌細胞を含む、請求項1記載の方法。

**【請求項 11】**

生物学的試料が小細胞肺癌細胞由来の上皮細胞を含む、請求項1記載の方法。

**【請求項 12】**

SCLC No. 1～1555の遺伝子からなる群より選択される二つまたはそれ以上の小細胞肺癌関連遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、小細胞肺癌の基準発現プロファイル。

40

**【請求項 13】**

SCLC No. 1～776の遺伝子からなる群より選択される二つまたはそれ以上の小細胞肺癌関連遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、小細胞肺癌の基準発現プロファイル。

**【請求項 14】**

SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択される二つまたはそれ以上の小細胞肺癌関連遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、小細胞肺癌の基準発現プロファイル。

**【請求項 15】**

(a) SCLC No. 1～1555の遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドと試験化合物を接触させる段階、

(b) 該ポリペプチドと試験化合物の間の結合活性を検出する段階、及び

(c) 該ポリペプチドに結合する試験化合物を選択する段階、

50

を含む、小細胞肺癌を治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法。

【請求項 1 6】

(a) SCLC No. 1～1555の遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子を発現する細胞と候補化合物を接触させる段階、及び

(b) 候補化合物の非存在下で検出される発現レベルと比較して、SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを減少させる候補化合物か、又はSCLC No. 1～776の遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを増加させる候補化合物を選択する段階、

を含む、小細胞肺癌を治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法。

【請求項 1 7】

該細胞が小細胞肺癌細胞を含む、請求項16記載の方法。

【請求項 1 8】

(a) SCLC No. 1～1555の遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドと試験化合物を接触させる段階、

(b) 段階 (a) のポリペプチドの生物学的活性を検出する段階、及び

(c) SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドの生物学的活性を、試験化合物の非存在下で検出される該ポリペプチドの生物学的活性と比較して抑制する試験化合物か、又はSCLC No. 1～776の遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドの生物学的活性を、試験化合物の非存在下で検出される該ポリペプチドの生物学的活性と比較して増強する試験化合物を選択する段階、

を含む、小細胞肺癌を治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法。

【請求項 1 9】

(a) SCLC No. 1～1555の遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の転写調節領域及び該転写調節領域の制御下で発現されるレポーター遺伝子を含むベクターが導入された細胞と候補化合物を接触させる段階、

(b) レポーター遺伝子の発現又は活性を測定する段階、及び

(c) 試験化合物の非存在下で検出される該レポーター遺伝子の発現レベル又は活性レベルと比較して、マーカー遺伝子がSCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択される上方制御されたマーカー遺伝子である場合は、該レポーター遺伝子の発現又は活性を減少させる候補化合物、又は該マーカー遺伝子がSCLC No. 1～776の遺伝子からなる群より選択される下方制御されたマーカー遺伝子である場合は該レポーター遺伝子の発現レベル若しくは活性レベルを増強する候補化合物を選択する段階、

を含む、小細胞肺癌を治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法。

【請求項 2 0】

(a) SCLC No. 1～1555の遺伝子からなる群より選択される二つまたはそれ以上の核酸配列又は (b) それらによってコードされるポリペプチドに結合する検出試薬を含むキット。

【請求項 2 1】

SCLC No. 1～1555の遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の核酸配列に結合する二つまたはそれ以上の核酸を含むアレイ。

【請求項 2 2】

SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択されるコード配列に相補的なヌクレオチド配列を含むアンチセンス組成物を対象に投与する段階を含む、対象における小細胞肺癌を治療又は予防する方法。

【請求項 2 3】

SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択される核酸配列の発現を減少させるsiRNA組成物を対象に投与する段階を含む、対象における小細胞肺癌を治療又は予防する方法。

【請求項 2 4】

10

20

30

40

50

SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択される任意の一つの遺伝子によりコードされるタンパク質に結合する薬学的有効量の抗体又は免疫学的に活性なそれらの断片を対象に投与する段階を含む、対象における小細胞肺癌を治療又は予防する方法。

【請求項 25】

(a) SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択される核酸によりコードされるポリペプチド、(b) 該ポリペプチドの免疫学的に活性な断片、又は(c) 該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むワクチンを対象に投与する段階を含む、対象における小細胞肺癌を治療又は予防する方法。

【請求項 26】

ポリペプチド、該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、又は該ポリヌクレオチドを含むベクターと抗原提示細胞を接触させる段階を含み、該ポリペプチドが、SCLC No. 777～1555からなる群より選択される遺伝子によりコードされるか又はその断片である、抗腫瘍免疫を誘導する方法。

【請求項 27】

抗原提示細胞を対象に投与する段階をさらに含む、請求項26記載の抗腫瘍免疫を誘導する方法。

【請求項 28】

請求項15～19のいずれか一項記載の方法により得られる化合物を投与する段階を含む、対象における小細胞肺癌を治療又は予防する方法。

【請求項 29】

(a) SCLC No. 1～776の遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチド、又は(b) それらにコードされるポリペプチドを含む薬学的有効量の薬剤を対象に投与する段階を含む、対象における小細胞肺癌を治療又は予防する方法。

【請求項 30】

SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチドに対する薬学的有効量のアンチセンスポリヌクレオチド又はsiRNAを含む、小細胞肺癌を治療又は予防するための組成物。

【請求項 31】

SCLC No. 777～1555の遺伝子からなる群より選択される遺伝子によりコードされるタンパク質に結合する薬学的有効量の抗体又はそれらの断片を含む、小細胞肺癌を治療又は予防するための組成物。

【請求項 32】

有効成分として請求項15～19のいずれか一項記載の方法により選択される薬学的有効量の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む、小細胞肺癌を治療又は予防するための組成物。

【請求項 33】

(a) 診断対象から採取した検体における、SCLC No. 1556～1589の遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを検出する段階、及び

(b) 一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルと非小細胞肺癌の発現レベルとを比較する段階であって、非小細胞肺癌と比較してマーカー遺伝子の発現レベルが高いことが小細胞肺癌であることを示す段階、

を含む、小細胞肺癌と非小細胞肺癌を判別する方法。

【請求項 34】

ZIC5の発現を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)を含む組成物を対象に投与する段階を含む、対象における小細胞肺癌を治療又は予防する方法。

【請求項 35】

siRNAがセンス核酸配列及びZIC5由来の配列に特異的にハイブリダイズするアンチセンス核酸配列を含む、請求項34記載の方法。

【請求項 36】

siRNAが標的配列としてSEQ ID NO: 171からなる配列に対応するリボヌクレオチド配列

10

20

30

40

50

を含む、請求項35記載の方法。

【請求項 3 7】

siRNAが一般式5'-[A]-[B]-[A']-3'を有し、式中、[A]はSEQ ID NO:171のヌクレオチドからなる配列に対応するリボヌクレオチド配列であり、[B]は3~23個のヌクレオチドからなるリボヌクレオチドループ配列であり、[A']は[A]の相補配列からなるリボヌクレオチド配列である、請求項36記載の方法。

【請求項 3 8】

該組成物がトランスフェクション促進剤を含む、請求項34記載の方法。

【請求項 3 9】

センス鎖がSEQ ID NO:171からなる標的配列に対応するリボヌクレオチド配列を含み、アンチセンス鎖がセンス鎖に相補的なリボヌクレオチド配列を含み、センス鎖及びアンチセンス鎖が互いにハイブリダイズして二重鎖分子を形成し、該二重鎖分子がZIC5遺伝子を発現する細胞に導入された場合に該遺伝子の発現を阻害する、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む二重鎖分子。

10

【請求項 4 0】

標的配列がSEQ ID NO:175のヌクレオチド配列由来の少なくとも約10個の連続するヌクレオチドを含む、請求項39記載の二重鎖分子。

【請求項 4 1】

標的配列がSEQ ID NO:175のヌクレオチド配列由来の約19~約25個の連続するヌクレオチドを含む、請求項40記載の二重鎖分子。

20

【請求項 4 2】

単鎖リボヌクレオチド配列を介して連結されたセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む単一のリボヌクレオチド転写物である、請求項41記載の二重鎖分子。

【請求項 4 3】

約100ヌクレオチド長未満のオリゴヌクレオチドである、請求項40記載の二重鎖分子。

【請求項 4 4】

約75ヌクレオチド長未満のオリゴヌクレオチドである、請求項43記載の二重鎖分子。

【請求項 4 5】

約50ヌクレオチド長未満のオリゴヌクレオチドである、請求項44記載の二重鎖分子。

【請求項 4 6】

約25ヌクレオチド長未満のオリゴヌクレオチドである、請求項45記載の二重鎖分子。

30

【請求項 4 7】

二重鎖分子が約19~約25ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドである、請求項46記載の二重鎖ポリヌクレオチド。

【請求項 4 8】

請求項40記載の二重鎖分子をコードするベクター。

【請求項 4 9】

二次構造を有する転写物をコードし、かつセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む、請求項48記載のベクター。

【請求項 5 0】

転写物がセンス鎖とアンチセンス鎖を連結する単鎖リボヌクレオチド配列をさらに含む、請求項49記載のベクター。

40

【請求項 5 1】

センス鎖核酸及びアンチセンス鎖核酸の組み合わせを含むポリヌクレオチドを含むベクターであって、該センス鎖核酸がSEQ ID NO:171のヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖核酸がセンス鎖に相補的な配列からなるベクター。

【請求項 5 2】

前記ポリヌクレオチドが一般式5'-[A]-[B]-[A']-3'を有し、式中、[A]はSEQ ID NO:171のヌクレオチド配列であり、[B]は3~23個のヌクレオチドからなるヌクレオチド配列であり、[A']は[A]に相補的なヌクレオチド配列である、請求項51記載のベクター。

50

**【請求項 5 3】**

有効成分としてZIC5の発現を阻害する薬学的有効量の低分子干渉RNA ( siRNA ) 、及び薬学的に許容される担体を含む、小細胞肺癌を治療又は予防するための薬学的組成物。

**【請求項 5 4】**

siRNAが標的配列としてSEQ ID NO : 171からなるスクレオチド配列を含む、請求項53記載の薬学的組成物。

**【請求項 5 5】**

siRNAが一般式5'-[A]-[B]-[A']-3'を有し、式中、[A]はSEQ ID NO : 171のスクレオチド配列に対応するリボスクレオチド配列であり、[B]は3~23個のスクレオチドからなるリボスクレオチド配列であり、[A']は[A]に相補的なリボスクレオチド配列である、請求項54記載の組成物。

10

**【請求項 5 6】**

患者由来の生物学的試料における、表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の発現レベルを決定する段階を含み、該試料の発現レベルが該遺伝子の対照レベルと比較して増加していることが、対象が化学療法抵抗性肺癌を患っているか又は化学療法抵抗性肺癌を発症する危険があることを示す、対象における化学療法抵抗性肺癌又は化学療法抵抗性肺癌を発症する素因を診断する方法。

**【請求項 5 7】**

試料の発現レベルが対照レベルよりも少なくとも10%高い、請求項56記載の方法。

**【請求項 5 8】**

化学療法抵抗性肺癌が小細胞肺癌であり、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子が表6に列挙される遺伝子からなる群より選択される、請求項56記載の方法。

20

**【請求項 5 9】**

複数の化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の発現レベルを決定する段階をさらに含む、請求項56記載の方法。

**【請求項 6 0】**

遺伝子の発現レベルが、

- (a) 化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子のmRNAの検出、
- (b) 化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質の検出、及び
- (c) 化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子によりコードされるタンパク質の生物学的活性の検出、

30

からなる群より選択される方法により決定される、請求項56記載の方法。

**【請求項 6 1】**

検出がDNAアレイを用いて行われる、請求項60記載の方法。

**【請求項 6 2】**

生物学的試料が肺癌細胞を含む、請求項56記載の方法。

**【請求項 6 3】**

生物学的試料が肺癌細胞由来の上皮細胞を含む、請求項56記載の方法。

**【請求項 6 4】**

表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される二つまたはそれ以上の化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、化学療法抵抗性肺癌の基準発現プロファイル。

40

**【請求項 6 5】**

化学療法抵抗性肺癌が小細胞肺癌であり、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子が表6に列挙される遺伝子からなる群より選択される、請求項64記載の発現プロファイル。

**【請求項 6 6】**

- (a) 表5に列挙される遺伝子からなる群より選択されるポリスクレオチドによりコードされるポリペプチドと試験化合物を接触させる段階、
- (b) 該ポリペプチドと試験化合物との間の結合活性を検出する段階、及び
- (c) 該ポリペプチドに結合する試験化合物を選択する段階、

50

を含む、化学療法抵抗性肺癌の治療又は予防のための化合物のスクリーニング方法。

【請求項 6 7】

(a) 表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子を発現する細胞と候補化合物を接触させる段階、及び

(b) 表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを、候補化合物の非存在下で検出される発現レベルと比較して減少させる候補化合物を選択する段階、

を含む、化学療法抵抗性肺癌の治療又は予防のための化合物のスクリーニング方法。

【請求項 6 8】

前記細胞が化学療法抵抗性肺癌細胞を含む、請求項67記載の方法。

10

【請求項 6 9】

(a) 表5に列挙される遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドと試験化合物を接触させる段階、

(b) 段階(a)のポリペプチドの生物学的活性を検出する段階、及び

(c) 表5に列挙される遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドの生物学的活性を、試験化合物の非存在下で検出される該ポリペプチドの生物学的活性と比較して抑制する試験化合物を選択する段階、

を含む、化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法。

【請求項 7 0】

(a) 表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の転写調節領域及び該転写調節領域の制御下で発現されるレポーター遺伝子を含むベクターが導入された細胞と候補化合物を接触させる段階、

(b) レポーター遺伝子の発現又は活性を測定する段階、及び

(c) レポーター遺伝子の発現又は活性を、試験化合物の非存在下で検出される発現レベル又は活性レベルと比較して減少させる候補化合物を選択する段階、

を含む、化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法。

20

【請求項 7 1】

化学療法抵抗性肺癌が小細胞肺癌であり、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子が表6に列挙される遺伝子からなる群より選択される、請求項66～70のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 7 2】

(a) 表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される二つまたはそれ以上の核酸配列、又は(b)それらによってコードされるポリペプチドに結合する検出試薬を含む、化学療法抵抗性肺癌を検出するためのキット。

【請求項 7 3】

化学療法抵抗性肺癌が小細胞肺癌であり、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子が表6に列挙される遺伝子からなる群より選択される、請求項72記載のキット。

【請求項 7 4】

表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の核酸配列に結合する二つまたはそれ以上の核酸を含む、化学療法抵抗性肺癌を検出するためのアレイ。

40

【請求項 7 5】

化学療法抵抗性肺癌が小細胞肺癌であり、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子が表6に列挙される遺伝子からなる群より選択される、請求項74記載のアレイ。

【請求項 7 6】

表5に列挙される遺伝子からなる群より選択されるコード配列に相補的なヌクレオチド配列を含むアンチセンス組成物を対象に投与する段階を含む、対象における化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防する方法。

【請求項 7 7】

表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される核酸配列の発現を減少させるsiRNA組成物を対象に投与する段階を含む、対象における化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防する方法。

50

**【請求項 7 8】**

表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される任意の一つの遺伝子によりコードされるタンパク質に結合する薬学的有効量の抗体又は免疫学的に活性なそれらの断片を対象に投与する段階を含む、対象における化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防する方法。

**【請求項 7 9】**

(a) 表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される核酸によりコードされるポリペプチド、(b) 該ポリペプチドの免疫学的に活性な断片、又は(c) 該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むワクチンを対象に投与する段階を含む、対象における化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防する方法。

**【請求項 8 0】**

ポリペプチド、該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、又は該ポリヌクレオチドを含むベクターを抗原提示細胞と接触させる段階を含み、該ポリペプチドが、表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される遺伝子によりコードされるか又はその断片である、抗腫瘍免疫を誘導する方法。

**【請求項 8 1】**

前記抗原提示細胞を対象に投与する段階をさらに含む、請求項80記載の抗腫瘍免疫を誘導する方法。

**【請求項 8 2】**

化学療法抵抗性肺癌が小細胞肺癌であり、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子が表6に列挙される遺伝子からなる群より選択される、請求項75～81のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 8 3】**

請求項66～70のいずれか一項記載の方法により得られる化合物を投与する段階を含む、対象における化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防する方法。

**【請求項 8 4】**

請求項71記載の方法により得られる化合物を投与する段階を含む、対象における化学療法抵抗性小細胞肺癌を治療又は予防する方法。

**【請求項 8 5】**

表5に列挙される遺伝子からなる群より選択されるポリヌクレオチドに対する薬学的有効量のアンチセンスポリヌクレオチド又はsiRNAを含む、化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防するための組成物。

**【請求項 8 6】**

表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される遺伝子によりコードされるタンパク質に結合する薬学的有効量の抗体又はそれらの断片を含む、化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防するための組成物。

**【請求項 8 7】**

化学療法抵抗性肺癌が小細胞肺癌であり、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子が表6に列挙される遺伝子からなる群より選択される、請求項85又は86記載の組成物。

**【請求項 8 8】**

有効成分として請求項66～70のいずれか一項記載の方法により選択される薬学的有効量の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む、化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防するための組成物。

**【請求項 8 9】**

有効成分として請求項71記載の方法により選択される薬学的有効量の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む、化学療法抵抗性小細胞肺癌を治療又は予防するための組成物。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

発明の分野

本発明は、小細胞肺癌の予後を検出、診断、及び提供する方法、並びに小細胞肺癌を治

10

20

30

40

50

療及び予防する方法に関する。

#### 【0002】

##### 関連出願の相互参照

本出願は、2005年7月27日に出願された米国仮出願第60/703,192号及び2006年5月11日に出願された同第60/799,961号からの恩典を主張する。これら各出願の内容は、全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

##### 発明の背景

肺癌は最も一般的な致死的なヒト腫瘍の一つである。肺癌の発症及び進行に関連する多くの遺伝的变化が報告されているが、その正確な分子的機序は明らかにされていない (Sozzi, (2001) *Eur J Cancer*; 37 Suppl 7:S63-73 (非特許文献1) )。小細胞肺癌 (SCLC) は全ての肺癌の15~20%を占める (Chute JP et al., (1999) *J Clin Oncol.*; 17:1794-801 (非特許文献2) , Simon GR et al., (2003) *Chest*; 123(1 Suppl):259S-271S (非特許文献3) )。患者は多剤併用療法に対して良好な反応を示すことが多いが、すぐに再発する。進展型 (Extensive-disease) (ED) 患者の5%未満が最初の診断後5年以上生存し、限局型 (limited-stage disease) (LD) 患者の20%のみが集学的療法 (combined modality therapy) によって治癒する (Chute JP et al., (1999) *J Clin Oncol.*; 17:1794-801 (非特許文献2) , Albain KS et al., (1991) *J Clin Oncol.*; 9:1618-26 (非特許文献4) , Sandler AB et al., (2003) *Semin Oncol.*; 30:9-25 (非特許文献5) )。SCLCは、特定の形態学的、超微細構造的、免疫組織化学的、及び分子的な特徴を共有する肺の神経内分泌腫瘍を含む、肺腫瘍の特別なクラスに分類される。特定の新生物隨伴症候群、例えば、抗利尿ホルモンの不適当な分泌、異所性クッシング症候群、及びイートン ランバート症候群は、SCLCと特有の関連を有するが、神経内分泌腫瘍の詳細な分子的特徴は現在まで十分に理解されていない。とはいっても、SCLCの化学療法に対する比較的高い初期応答率は、効果的な新規の化学療法アプローチ及び標的化アプローチの開発の可能性を示唆している (Sattler M & Salgia R, (2003) *Semin Oncol.*; 30:57-71 (非特許文献6) , Wolff NC, et al., (2004) *Clin Cancer Res.* 10:3528-34 (非特許文献7) )。

#### 【0004】

cDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイルの分析は、癌細胞における遺伝子発現の包括的分析を実現し、それらに関する詳細な表現型情報及び生物学的情報を明らかにすることができる (Golub TR et al., (1999) *Science*; 286:531-7 (非特許文献8) , Pomeroy SL et al., (2002) *Nature*; 415:436-42 (非特許文献9) , van't Veer LJ et al., (2002) *Nature*; 415:530-6 (非特許文献10) )。数千の遺伝子間の発現レベルの体系的分析もまた、肺の発癌経路に関する未知の分子を同定するのに有用なアプローチであり (Kikuchi T et al., (2003) *Oncogene*; 22:2192-205 (非特許文献11) , Kakiuchi S et al., (2004) *Hum Mol Genet.*; 13:3029-43 (非特許文献12) および (2003) *Mol Cancer Res.*; 1:485-99 (非特許文献13) , Zembutsu H, et al., (2003) *Int J Oncol.*; 23:29-39 (非特許文献14) )、それらの発見は、新規の抗癌薬及び/又は診断マーカーの開発の標的を示し得る (Suzuki C et al., (2003) *Cancer Res.*; 63:7038-41 (非特許文献15) , Ishikawa N et al., (2004) *Clin Cancer Res.*; 10:8363-70 (非特許文献16) )。

#### 【0005】

【非特許文献1】Sozzi, (2001) *Eur J Cancer*; 37 Suppl 7:S63-73

【非特許文献2】Chute JP et al., (1999) *J Clin Oncol.*; 17:1794-801

【非特許文献3】Simon GR et al., (2003) *Chest*; 123(1 Suppl):259S-271S

【非特許文献4】Albain KS et al., (1991) *J Clin Oncol.*; 9:1618-26

【非特許文献5】Sandler AB et al., (2003) *Semin Oncol.*; 30:9-25

【非特許文献6】Sattler M & Salgia R, (2003) *Semin Oncol.*; 30:57-71

【非特許文献7】Wolff NC, et al., (2004) *Clin Cancer Res.* 10:3528-34

【非特許文献8】Golub TR et al., (1999) *Science*; 286:531-7

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 9】Pomeroy SL et al., (2002) *Nature*; 415:436-42
- 【非特許文献 10】van't Veer LJ et al., (2002) *Nature*; 415:530-6
- 【非特許文献 11】Kikuchi T et al., (2003) *Oncogene*; 22:2192-205
- 【非特許文献 12】Kakiuchi S et al., (2004) *Hum Mol Genet.*; 13:3029-43
- 【非特許文献 13】(2003) *Mol Cancer Res.*; 1:485-99
- 【非特許文献 14】Zembutsu H, et al., (2003) *Int J Oncol.*; 23:29-39
- 【非特許文献 15】Suzuki C et al., (2003) *Cancer Res.*; 63:7038-41
- 【非特許文献 16】Ishikawa N et al., (2004) *Clin Cancer Res.*; 10:8363-70

## 【発明の開示】

## 【0006】

## 発明の簡単な概要

本発明者らは、レーザーマイクロビームマイクロダイセクション (laser-microbeam microdissection) (LMM) により精製した15例のSCLCの、32,256種類の遺伝子を含むcDNAマイクロアレイによる包括的な遺伝子発現プロファイルを用いて、肺癌の治療薬又は免疫療法の開発にとって格好の候補となる多くの遺伝子を同定した。本発明者らはまた、特定の遺伝子が、肺癌の二つの最も一般的な組織型である非小細胞肺癌 (NSCLC) とSCLCの間で示差的に発現されることを発見した。これらの結果は「個別療法」への応用が可能である。

## 【0007】

本発明者らは、肺における発癌に関与し、かつ新規の診断マーカーとして、並びに新規の薬物及び免疫療法の標的として有用な分子を同定するため、cDNAマイクロアレイを用いるスクリーニング系を構築した。最初に、本発明者らはレーザーマイクロビームマイクロダイセクション (LMM) により精製した15例の小細胞肺癌 (SCLC) の発現プロファイルを分析するため、32,256種類の遺伝子を示すcDNAマイクロアレイを使用した。本発明者らは、SCLCにおいて有意に上方制御又は下方制御された遺伝子群についての詳細な網羅的ゲノムデータベースを確立した。対照 (ヒト肺) と比較して、50%を上回るSCLCにおいて776種類の転写物は少なくとも0.2倍低く発現し、一方779種類の遺伝子は、50%を上回るSCLCにおいて5倍高い発現を示した。本発明者らは、腫瘍組織及び正常組織におけるこれらの遺伝子発現パターンのうちの83種類を半定量RT-PCR及び/又はノーザンプロット分析を用いて確認し、これらの遺伝子が新規の治療薬又は免疫療法の開発のため及び腫瘍マーカーとして格好の候補であることを確認した。これらの遺伝子の中で、本発明者らはZicファミリーメンバー5 (odd-pairedのホモログ、*Drosophila*; ZIC5) のさらなる特徴付けを行った。ZIC5の低分子干渉RNA (siRNA) によるSCLC細胞の治療は、癌細胞の成長を抑制した。さらに、クラスタリングアルゴリズムをランダム順列試験により同定した475種類の遺伝子の発現データに適用することで、肺癌の2つの主要な組織型である非小細胞肺癌 (SCLC) 及びSCLCを容易に識別した。特に、本発明者らは、SCLCにおいて多量に発現された34種類の遺伝子を得、そのうちのいくつかが神経発生及び神経保護を含む特定のニューロン機能の特徴を明らかにした。本発明者らはまた、広範な化学療法を受けている患者から採取した進行型SCLC及び進行型腺癌 (ADS) の両方で豊富に発現された68種類の遺伝子を同定した。例えばTAF5L、TFCP2L4、PHF20、LMO4、TCF20、RFX2、及びDKFZp547I048であるこれらの一部は転写因子及び/又は遺伝子発現調節因子として公知であり、一部、例えばC9orf76、EHD3、及びGIMAP4はヌクレオチド結合タンパク質をコードする。これらのデータは、この類型の癌に対する新規の診断システム及び治療標的分子を同定するための価値ある情報を提供する。

## 【0008】

本発明は、小細胞肺癌 (SCLC) と相関関係を有する遺伝子発現パターンの発見に一部基づく。小細胞肺癌において示差的に発現する遺伝子は、本明細書において「SCLC核酸」又は「SCLCポリヌクレオチド」と総称され、その対応するコードされるポリペプチドは「SCLCポリペプチド」又は「SCLCタンパク質」と称される。

## 【0009】

10

20

30

40

50

従って、本発明は、患者由来の生物学的試料、例えば組織試料におけるSCLC関連遺伝子の発現レベルを決定することにより、対象における小細胞肺癌の診断、予後予測を提供、又は素因を決定する方法を提供する。「SCLC関連遺伝子」又は「小細胞肺癌関連遺伝子」という用語は、正常細胞の発現レベルと比較した場合にSCLC細胞において異なる発現レベルにより特徴付けられる遺伝子を意味する。正常細胞とは、肺組織から得られる細胞である。本発明の文脈では、SCLC関連遺伝子とは、表2～3に列挙される遺伝子（すなわち、SCLC No. 1～1555の遺伝子）であるか、又は表2～3に列挙される遺伝子と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%の配列同一性を有しつつ同一の機能を有する遺伝子（例えば、ホモログ、遺伝的変異体、及び多型）である。二つまたはそれ以上の核酸配列の配列同一性を決定するために、当技術分野で公知のアルゴリズムが使用され得る（例えば、BLAST、以下参照）。その遺伝子の正常対照発現レベルと比較した場合に遺伝子の発現レベルに変化又は差異、例えば増加又は減少が生じていることは、対象がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。

10

#### 【0010】

本発明の文脈では、「対照レベル」という語句は、対照試料において検出されるタンパク質の発現レベルを意味し、正常対照レベル及び小細胞肺癌対照レベルの両方を包含する。対照レベルは、単一の参照集団由来の単一発現パターン又は複数の発現パターン由来の単一発現パターンであり得る。例えば、対照レベルは、以前に試験された細胞由来の発現パターンのデータベースであり得る。「正常対照レベル」は、小細胞肺癌を患っていないことが既知である正常、健常な個体又は個体集団において検出される遺伝子発現レベルを意味する。正常な個体とは、小細胞肺癌の臨床的症状を有さない個体である。他方、「SCLC対照レベル」は、SCLCを患った集団において見出されたSCLC関連遺伝子の発現プロファイルを意味する。

20

#### 【0011】

試験試料において検出された表3に列挙される一つ又は複数のSCLC関連遺伝子（すなわち、SCLC No. 777～1555の遺伝子）の発現レベルが正常対照レベルと比較して増加していることは、その対象（試料を採取した対象）がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。逆に、試験試料において検出された表2に列挙される一つ又は複数のSCLC関連遺伝子（すなわち、SCLC No. 1～776の遺伝子）の発現レベルが正常対照レベルと比較して減少していることは、その対象がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。

30

#### 【0012】

あるいは、試料におけるSCLC関連遺伝子パネルの発現が、同じ遺伝子パネルのSCLC対照レベルと比較され得る。試料の発現とSCLC対照との発現の類似性は、その対象（試料を採取した対象）がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。

#### 【0013】

本発明によれば、遺伝子発現レベルは、遺伝子発現が対照レベルと比較して10%、25%、50%増加又は減少している場合に「変化した」又は「異なる」とされる。あるいは、発現レベルは、遺伝子発現が対照レベルと比較して少なくとも0.1倍、少なくとも0.2倍、少なくとも1倍、少なくとも2倍、少なくとも5倍、又は少なくとも10倍又はそれ以上増加又は減少する場合に「増加した」又は「減少した」とされる。発現は、例えばアレイを用いて、SCLC関連遺伝子プローブと患者由来の組織試料の遺伝子転写物とのハイブリダイゼーションを検出することによって決定される。

40

#### 【0014】

本発明の文脈では、患者由来の組織試料とは、試験対象、例えばSCLCを有することが既知の患者又はSCLCを有する疑いのある患者から得た任意の組織である。例えば、組織は上皮細胞を含み得る。より具体的には、組織は肺癌由来の上皮細胞であり得る。

#### 【0015】

本発明はまた、表2～3に列挙される二つまたはそれ以上のSCLC関連遺伝子の遺伝子発現レベルを含むSCLC基準発現プロファイルを提供する。あるいは、SCLC基準発現プロファイル

50

ルは、表2に列挙されるSCLC関連遺伝子又は表3に列挙されるSCLC関連遺伝子のうちの二つまたはそれ以上の発現レベルを含み得る。

【0016】

本発明はさらに、一つ又は複数のSCLC関連遺伝子を発現する試験細胞を試験化合物と接触させ、SCLC関連遺伝子の発現レベル若しくは活性又はその遺伝子産物の活性を決定することによる、一つ又は複数のSCLC関連遺伝子、例えば表2～3に列挙される一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現又は活性を阻害又は増強する薬剤の同定方法を提供する。試験細胞は上皮細胞、例えば、肺癌から得られる上皮細胞であり得る。上方制御されたSCLC関連遺伝子の発現レベル又はその遺伝子産物の活性が試験化合物の非存在下で検出されるレベル又は活性と比較して減少することは、その試験薬剤がSCLC関連遺伝子の阻害剤であり、SCLCの症状、例えば表3に列挙される一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現を減少させるのに使用され得ることを示す。あるいは、下方制御されたSCLC関連遺伝子の発現レベル又はその遺伝子産物の活性が試験化合物の非存在下で検出される発現レベル又は活性と比較して増加することは、その試験薬剤がSCLC関連遺伝子の発現又は機能の賦活剤であり、SCLCの症状、例えば表2に列挙される一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の過小発現を減少させるのに使用され得ることを示す。

10

【0017】

本発明はまた、一つ又は複数のSCLC核酸又はSCLCポリペプチドに結合する検出試薬を含むキットを提供する。一つ又は複数のSCLC核酸に結合する核酸アレイもまた提供する。

20

【0018】

本発明の治療方法は、アンチセンス組成物（すなわち、一つ又は複数のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物）を対象に投与する段階を含む、対象におけるSCLCを治療又は予防する方法を包含する。本発明の文脈では、アンチセンス組成物とは特定の標的遺伝子の発現を減少させるものである。例えば、アンチセンス組成物は、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のSCLC関連遺伝子配列に相補的な一つ又は複数のヌクレオチドを含み得る。あるいは、本発明の方法は、低分子干渉RNA（siRNA）組成物（すなわち、一つ又は複数のsiRNAオリゴヌクレオチドを含む組成物）を対象に投与する段階を含み得る。本発明の文脈では、siRNA組成物とは、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のSCLC核酸、例えばZIC5の発現を減少させるものである。さらに別の方法において、対象におけるSCLCの治療又は予防は、リボザイム組成物（すなわち、一つ又は複数のリボザイムを含む組成物）を対象に投与することにより実行され得る。本発明の文脈では、核酸特異的なリボザイム組成物とは、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数のSCLC核酸の発現を減少させるものである。従って、本発明のいくつかの態様において、表3に列挙される一つ又は複数のSCLC関連遺伝子は小細胞肺癌の治療標的である。他の治療方法には、表2に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現、又は表2に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数によりコードされるポリペプチドの活性を増加する化合物を対象に投与する方法が含まれる。

30

【0019】

本発明はまたワクチン及びワクチン接種方法を包含する。例えば、対象におけるSCLCを治療又は予防する方法は、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子からなる群より選択される一つ若しくは複数の核酸によりコードされる一つ若しくは複数のポリペプチド、又はそのようなポリペプチドの免疫学的に活性な断片を含むワクチン組成物を対象に投与する段階を含み得る。本発明の文脈では、免疫学的に活性な断片とは、全長の天然タンパク質よりも長さが短いが、全長タンパク質により誘導される免疫反応と類似の免疫反応を誘導するポリペプチドである。例えば、免疫学的に活性な断片は、少なくとも8残基長であり、免疫細胞、例えばT細胞又はB細胞を刺激することができる。免疫細胞の刺激は、細胞増殖、サイトカイン（例えば、IL-2）生成、又は抗体産生を検出することによって測定され得る。例えば、Harlow and Lane, Using Antibodies: A Laboratory Manual, 1998, Cold Spring Harbor Laboratory Press 及び Coligan, et al., Current Protocols in Immunology,

40

50

1991-2006, John Wiley & Sonsを参照のこと。

【0020】

本発明はまた、ZIC5の発現阻害がSCLCに関する細胞を含む多種の癌細胞の細胞成長の阻害に有効であるという驚くべき発見に一部基づく。本出願に記載される発明は、この発見に一部基づく。

【0021】

本発明は細胞成長の阻害方法を提供する。そのような方法の中でも、ZIC5の発現を阻害する一つ又は複数の低分子干渉RNAオリゴヌクレオチド(siRNA)を含む組成物と細胞を接触させる段階を含む方法が提供される。本発明はまた、対象における腫瘍細胞の成長の阻害方法を提供する。このような方法はZIC5由来の配列に特異的にハイブリダイズする一つ又は複数の低分子干渉RNA(siRNA)を含む組成物を対象に投与する段階を含む。本発明の別の局面は、生物学的試料の細胞におけるZIC5遺伝子の発現の阻害方法を提供する。遺伝子の発現は、ZIC5遺伝子の発現を阻害するのに十分な量の一つ又は複数の二重鎖リボ核酸(RNA)分子を細胞に導入することにより阻害され得る。本発明の別の局面は、例えば提供される方法において有用な、核酸配列及びベクターを含む製造物、並びにそれらを含む組成物に関する。そのような製造物の中でも、ZIC5遺伝子を発現する細胞に導入された場合にこの遺伝子の発現を阻害する特性を有するsiRNA分子が提供される。このような分子の中でも、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む分子であって、該センス鎖がZIC5標的配列に対応するリボヌクレオチド配列を含み、該アンチセンス鎖がセンス鎖に相補的なリボヌクレオチド配列を含む分子が提供される。この分子のセンス鎖及びアンチセンス鎖は互いにハイブリダイズして二重鎖分子を形成する。

10

20

30

【0022】

本発明は細胞成長の阻害方法を特徴とする。細胞成長は、ZIC5の低分子干渉RNA(siRNA)の組成物と細胞を接触させることにより阻害される。細胞はさらに、トランスフェクション促進剤と接触される。細胞はインビトロ、インビボ、又はエクスピボで提供される。対象は、哺乳動物、例えば、ヒト、非ヒト靈長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、又はウシである。細胞は肺上皮細胞である。あるいは、細胞は腫瘍細胞(すなわち、癌細胞)、例えば、癌腫細胞又は腺癌細胞である。例えば、細胞は小細胞肺癌細胞である。細胞成長の阻害とは、処置を受けた細胞が未処置細胞よりも増殖速度が低下するか又は生存度が低下することを意味する。細胞成長は当技術分野で公知の増殖アッセイにより測定される。

40

【0023】

本発明はまた、化学療法抵抗性肺癌と相関関係を有する遺伝子発現パターンの発見に一部基づく。「化学療法」という用語は、一般的に、特定の化合物薬剤を用いる疾患の治療を意味する。本発明において、化学療法の対象は、癌細胞又は癌組織、好ましくは肺癌細胞又は肺癌組織である。本明細書において、「化学療法剤」は、癌、特に肺癌を治療するために一般的に使用される薬学的薬剤を意味する。癌を治療するための化学療法剤には、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、イホスファミド、パクリタキセル、ゲムシタビン、及びドセタキセルが含まれる。より具体的には、本発明の化学療法剤には、シスプラチン及びカルボプラチンを含む白金系抗癌剤が含まれる。「化学療法抵抗性」という用語は特に、癌細胞又は癌組織が典型的な悪性細胞又は悪性組織を選択的に破壊する化学療法剤の影響を受けないことを意味する。

【0024】

化学療法抵抗性肺癌において示差的に発現される遺伝子は、本明細書中で「化学療法抵抗性肺癌核酸」又は「化学療法抵抗性肺癌ポリヌクレオチド」と総称され、対応するコードされるポリペプチドは、「化学療法抵抗性肺癌ポリペプチド」又は「化学療法抵抗性肺癌タンパク質」と総称される。従って、本発明はさらに、患者由来の生物学的試料における化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の発現レベルを決定することにより、対象における化学療法抵抗性肺癌又は化学療法抵抗性肺癌が発症する素因の診断方法を提供する。「化学療

50

法抵抗性肺癌関連遺伝子」という用語は、化学療法感受性肺癌細胞と比較した場合に化学療法抵抗性肺癌において発現レベルが異なることにより特徴付けられる遺伝子を意味する。本発明の文脈では、化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子とは、表5に列挙される遺伝子である。あるいは、本発明において、化学療法抵抗性SCLC関連遺伝子は表6に列挙される遺伝子である。この遺伝子の対照レベルと比較して試料の発現レベルが増加していることは、対象が化学療法抵抗性肺癌若しくはSCLCを患っているか又はそれらを発症する危険があることを示す。

#### 【0025】

本発明の文脈では、「対照レベル」という語句は、化学療法感受性肺癌又はSCLCを患った個体又は集団において検出される遺伝子の発現レベルを意味する。

10

#### 【0026】

試験試料において検出される表5に列挙される一つ又は複数の化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の発現レベルが対照レベルと比較して増加していることは、対象（試料を採取した対象）が化学療法抵抗性肺癌を患っているか又は化学療法抵抗性肺癌を発症する危険があることを示す。同様に、試験試料において検出される表6に列挙される一つ又は複数の化学療法抵抗性SCLC関連遺伝子の発現レベルが対照レベルと比較して増加していることは、対象（試料を採取した対象）が化学療法抵抗性SCLCを患っているか又は化学療法抵抗性SCLCを発症する危険があることを示す。

#### 【0027】

本発明によれば、化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子の発現レベルは、遺伝子発現が正常対照レベルと比較して少なくとも約10%、25%、50%増加している場合に「増加した」とされる。発現は、例えばアレイを用いて、化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子プローブと患者由来の組織試料の遺伝子転写物とのハイブリダイゼーションを検出することによって決定される。

20

#### 【0028】

本発明の文脈では、患者由来の組織試料とは、試験対象、例えば、化学療法抵抗性肺癌又はSCLCを有することが既知であるか又はそれらが疑われる患者から得られる任意の組織のことである。

#### 【0029】

本発明はまた、表5～6に列挙される化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の二つまたはそれ以上の遺伝子発現レベルを含む、化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）の基準発現プロファイルを提供する。あるいは、化学療法抵抗性肺癌が小細胞肺癌である場合、化学療法抵抗性肺癌の基準発現プロファイルは、表6に列挙される化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の二つまたはそれ以上の発現レベルを含む。

30

#### 【0030】

本発明はさらに、化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子を発現する試験細胞を試験化合物と接触させ、その遺伝子の発現レベル若しくは活性、又はその遺伝子産物の活性を決定することによる、化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子、例えば、表5～6に列挙される化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子の発現又は活性を阻害又は増強する薬剤の同定方法を提供する。試験細胞は、化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）から得られる細胞であり得る。上方制御された化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子の発現レベル又はその遺伝子産物の活性が試験化合物の非存在下で検出される発現レベル又は活性と比較して減少することは、試験化合物が化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子の阻害剤であり、化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）の症状、例えば、表5～6に列挙される一つ又は複数の化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子の発現を減少させるのに使用され得ることを示す。

40

#### 【0031】

本発明はまた、一つ又は複数の化学療法抵抗性肺癌（若しくはSCLC）核酸又は化学療法抵抗性肺癌（若しくはSCLC）ポリペプチドと結合する検出試薬を含むキットも提供する。一つ又は複数の化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）核酸に結合する核酸アレイもまた提供さ

50

れる。

#### 【0032】

本発明の治療方法は、一つ又は複数のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むアンチセンス組成物を対象に投与する段階を含む、対象における化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）を治療又は予防する方法を包含する。本発明の文脈では、アンチセンス組成物とは特定の標的遺伝子の発現を減少させるものである。例えば、アンチセンス組成物は、表5～6に列挙される化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子からなる群より選択される化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子配列に相補的な一つ又は複数のヌクレオチドを含み得る。あるいは、本発明の方法は、一つ又は複数のsiRNAオリゴヌクレオチドを含む低分子干渉RNA（siRNA）組成物を対象に投与する段階を含み得る。本発明の文脈では、siRNA組成物とは、表5～6に列挙される化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）核酸の発現を減少させるものである。さらに別の方法において、対象における化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）の治療又は予防は、一つ又は複数のリボザイムを含むリボザイム組成物を対象に投与することにより行われ得る。本発明の文脈では、核酸特異的なリボザイム組成物とは、表5～6に列挙される化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）核酸の発現を減少させるものである。従って本発明において、表5～6に列挙される化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子は化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）の好ましい治療標的である。

#### 【0033】

本発明はまたワクチン及びワクチン接種方法を包含する。例えば、対象における化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）を治療又は予防する方法は、表5～6に列挙される化学療法抵抗性肺癌（又はSCLC）関連遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の核酸によりコードされる一つ又は複数のポリペプチド又はそのようなポリペプチドの免疫学的に活性な断片を含むワクチンを対象に投与する段階を含み得る。本発明の文脈では、免疫学的に活性な断片とは、全長の天然タンパク質よりも長さが短いが、全長タンパク質により誘導される免疫反応と類似の免疫反応を誘導するポリペプチドである。例えば、免疫学的に活性な断片は、少なくとも8残基長であり、免疫細胞、例えばT細胞又はB細胞を刺激することができるはずである。免疫細胞の刺激は、細胞増殖、サイトカイン（例えば、IL-2）生成、又は抗体産生を検出することによって測定され得る。

#### 【0034】

本明細書中で使用する全ての技術用語及び科学用語は、別段に規定されない限り、本発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者に一般的に理解されているのと同じ意味を有する。本発明の実施又は試験においては、本明細書中に記載される方法及び材料と類似又はそれらと等価な方法及び材料が使用され得るが、以下では適当な方法及び材料を記載する。本明細書中で言及する全ての公報、特許出願、特許、及びその他の参考文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。相反する場合は、定義も含めて本明細書が優先される。さらに、材料、方法、及び実施例は解説のみを目的とするものであり、限定を意図するものではない。

#### 【0035】

本明細書中に記載される方法の利点の一つは、小細胞肺癌の明白な臨床的症状を検出する前に疾患が同定されることである。本発明のその他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになると考えられる。

#### 【0036】

##### 発明の詳細な説明

本明細書中で使用する「一つ（a, an）」及び「その（the）」という単語は、別段に具体的に示されない限り「少なくとも一つ」を意味する。

#### 【0037】

一般的に小細胞肺癌細胞は強い炎症反応を有しつつ多種の細胞成分を含む、固形の塊として存在する。従って、以前に公表されたマイクロアレイデータは異種のプロファイルを

10

20

30

40

50

反映している可能性がある。

【0038】

これらの問題を考慮して、レーザーマイクロビームマイクロダイセクション（LMM）法により精製された小細胞肺癌細胞集団を調製し、32,256種類の遺伝子を示すcDNAマイクロアレイを用いて、15例のSCLCの網羅的ゲノム遺伝子発現プロファイルを分析した。これらのデータは小細胞肺癌の発癌についての重要な情報を提供するのみならず、その産物が診断マーカーとして及び／又は小細胞肺癌を有する患者の治療のための分子標的としての役割を果たす候補遺伝子の同定を容易にし、かつ臨床的に関連する情報を提供する。

【0039】

本発明は、SCLCを有する患者の上皮細胞と癌腫の間で複数の核酸の発現パターンが変化するという発見に一部基づく。この遺伝子発現の相違は、網羅的なcDNAマイクロアレイシステムを用いて同定した。

【0040】

32,256種類の遺伝子を示すcDNAマイクロアレイとレーザーマイクロダイセクションの組み合わせを用いて15例のSCLC由来の癌細胞の遺伝子発現プロファイルを分析した。レーザーマイクロダイセクションによって高純度で選択されたSCLCを有すると診断された患者由来の癌細胞と正常細胞との間の発現パターンを比較することで、776種類の遺伝子（表2に示す）がSCLC細胞において共通して下方制御されることを同定した。同様に、779種類の遺伝子（表3に示す）が、SCLC細胞において共通して上方制御されることも同定した。さらに、患者の血清又は痰中の癌関連タンパク質を検出するのに有用な候補分子マーカーの選択を行い、ヒトSCLCにおけるシグナル抑制ストラテジーの開発に有用な標的をいくつか発見した。それらの中で、表2及び表3は、SCLCと正常組織の間でその発現が変化する遺伝子のリストを提供する。

【0041】

本発明により同定した示差的に発現される遺伝子には、SCLCのマーカーとして、及びSCLCの症状を治療又は緩和するためにその発現が変えられ得るSCLC遺伝子標的としての診断的用途が見出される。

【0042】

SCLC患者においてその発現レベルが調節される（すなわち、増加又は減少する）遺伝子を表2～3にまとめ、これらを本明細書中で「SCLC関連遺伝子」、「SCLC核酸」、又は「SCLCポリヌクレオチド」と意味し、その対応するコードされるポリペプチドは、「SCLCポリペプチド」又は「SCLCタンパク質」と表す。別段に示されない限り、「SCLC」は本明細書中に開示される配列のいくつか（例えば、表2～3に列挙されるSCLC関連遺伝子）を意味する。以前に記載された遺伝子については、データベースアクセスと共に示す。

【0043】

細胞試料における多種の遺伝子の発現を測定することで、SCLCを診断することができる。同様に、多種の薬剤に対するこれらの遺伝子の発現を測定することで、SCLCを治療するための薬剤を同定することができる。

【0044】

本発明は、表2～3に列挙されるSCLC関連遺伝子のうちの少なくとも一つ、及び最大で全ての遺伝子の発現の決定（例えば、測定）を含む。公知配列についてのGenBank（商標）データベースのエントリーにより提供される配列情報を用いることで、SCLC関連遺伝子は、当業者に周知の技術を用いて検出及び測定され得る。例えば、配列データベースのエントリー内の、SCLC関連遺伝子に対応する配列が、例えば、ノーザンプロットハイブリダイゼーション分析においてSCLC関連遺伝子に対応するRNA配列を検出するためのプローブを構築するために使用され得る。プローブは典型的には基準配列の少なくとも10ヌクレオチド、少なくとも20ヌクレオチド、少なくとも50ヌクレオチド、少なくとも100ヌクレオチド、又は少なくとも200ヌクレオチドを含む。別の例として、配列は、例えば增幅反応に基づく検出法、例えば逆転写に基づくポリメラーゼ連鎖反応においてSCLC核酸を特異的に增幅するためのプライマーを構築するために使用され得る。

10

20

30

40

50

## 【0045】

試験細胞集団、例えば患者由来の組織試料における、一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現レベルは、次いで、基準集団における同じ遺伝子の発現レベルと比較される。基準細胞集団には、比較されるパラメータが既知の複数の細胞、すなわち、肺癌細胞（例えば、SCLC細胞）又は正常肺細胞が含まれる。

## 【0046】

試験細胞集団における遺伝子発現パターンが基準細胞集団と比較した場合にSCLC又はその素因を示すか否かは、基準細胞集団の組成に依存する。例えば、基準細胞集団が正常肺細胞で構成される場合、試験細胞集団と基準細胞集団との間の遺伝子発現パターンの類似性は、試験細胞集団がSCLCでないことを示す。逆に、基準細胞集団がSCLC細胞で構成される場合、試験細胞集団と基準細胞集団との間の遺伝子発現プロファイルの類似性は、試験細胞集団がSCLC細胞を含むことを示す。

10

## 【0047】

試験細胞集団におけるSCLCマーカー遺伝子の発現レベルは、基準細胞集団における対応するSCLCマーカー遺伝子の発現レベルから1.1倍、1.5倍、2.0倍、5.0倍、10.0倍を上回って、又はそれ以上異なる場合に、「変化した」又は「異なる」とみなされる。

## 【0048】

試験細胞集団と基準細胞集団との間の示差的な遺伝子発現は、対照核酸、例えば、ハウスキーピング遺伝子に対して標準化され得る。例えば、対照核酸はその細胞が癌性状態であるか非癌性状態であるかに依存して相違しないことが公知の核酸である。対照核酸の発現レベルは、試験集団及び基準集団におけるシグナルレベルを標準化するために使用され得る。対照遺伝子の例には、-アクチン、グリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼ、及びリボソームタンパク質P1が含まれるがこれらに限定されない。

20

## 【0049】

試験細胞集団は、複数の基準細胞集団と比較され得る。複数の基準集団は各々、既知のパラメータが相違し得る。従って、試験細胞集団は、例えばSCLC細胞を含むことが既知の第一の基準細胞集団、及び例えば正常肺細胞を含むことが既知の第二の基準集団と比較され得る。試験細胞は、SCLC細胞を含むことが既知であるか又はその疑いのある対象由来の組織試料又は細胞試料中に含まれ得る。

30

## 【0050】

試験細胞は、体組織又は体液、例えば生物学的液体（例えば、血液又は痰）から得られる。例えば、試験細胞は肺組織から精製され得る。好ましくは、試験細胞集団は上皮細胞を含む。上皮細胞は好ましくは、肺癌であることが既知の又はその疑いのある組織由来のものである。

## 【0051】

基準細胞集団中の細胞は、試験細胞の組織型と類似する組織型由来のものであり得る。基準細胞集団は、例えばSCLC細胞株（すなわち、正の対照）又は正常肺細胞株（すなわち、負の対照）などの細胞株であってもよい。あるいは、対照細胞集団は、アッセイパラメータ又は条件が公知の細胞由来の分子情報データベース由来のものであり得る。

40

## 【0052】

対象は好ましくは哺乳動物である。哺乳動物の例には、例えば、ヒト、非ヒト靈長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、又はウシが含まれるがこれらに限定されない。

## 【0053】

本明細書中に開示される遺伝子の発現は、当技術分野で公知の方法を用いてタンパク質レベル又は核酸レベルで決定され得る。例えば、これらの核酸配列のうちの一つ又は複数を特異的に認識するプローブを用いたノーザンハイブリダイゼーション分析が、遺伝子発現を決定するために使用され得る。あるいは、遺伝子発現は、例えば示差的に発現される遺伝子配列に特異的なプライマーを用いる逆転写に基づくPCRアッセイを用いて測定され得る。発現はまた、タンパク質レベルで、すなわち、本明細書中に記載される遺伝子によりコードされるポリペプチドのレベル又はその生物学的活性を測定することによって決定

50

され得る。このような方法は当技術分野で周知であり、例えば、これらの遺伝子によりコードされるタンパク質に対する抗体を用いる免疫アッセイを含むがこれに限定されない。これらの遺伝子によりコードされるタンパク質の生物学的活性は、一般的に周知である。Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3<sup>rd</sup> Edition, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, 1987-2006, John Wiley and Sons; 及び Harlow and Lane, Using Antibodies: A Laboratory Manual, 1998, Cold Spring Harbor Laboratory Pressを参照のこと。

#### 【0054】

##### 小細胞肺癌の診断：

本発明の文脈では、SCLCは細胞の試験集団（すなわち、患者由来の生物学的試料）由来の一つ又は複数のSCLC核酸の発現レベルを測定することによって診断される。好ましくは、試験細胞集団は、上皮細胞、例えば肺組織から得られる細胞を含む。遺伝子発現はまた、血液又はその他の体液、例えば唾液若しくは痰から測定され得る。その他の生物学的試料は、タンパク質レベルを測定するのに使用され得る。例えば、診断対象の患者由来の血液又は血清中のタンパク質レベルは免疫アッセイ又はその他の従来的な生物学的アッセイによって測定され得る。

#### 【0055】

一つ又は複数のSCLC関連遺伝子、例えば表2～3に列挙される遺伝子の発現は、試験細胞集団又は生物学的試料において決定され、アッセイされた一つ又は複数のSCLC関連遺伝子と関連する正常対照の発現レベルと比較される。正常対照レベルとは、典型的にはSCLCを患っていないことが既知の集団において見出される一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現プロファイルである。患者由来の組織試料における一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現レベルの変化又は差異（例えば、増加又は減少）は、対象がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。例えば、試験集団において表2に列挙される一つ又は複数の下方制御されたSCLC関連遺伝子の発現が正常対照レベルと比較して減少することは、対象がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。逆に、試験集団において表3に列挙される一つ又は複数の上方制御されたSCLC関連遺伝子の発現が正常対照レベルと比較して増加することは、対象がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。

#### 【0056】

試験集団においてSCLC関連遺伝子の一つ又は複数が正常対照レベルと比較して変化することは、対象がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。例えば、SCLC関連遺伝子（表2～3に列挙される遺伝子）の一団の少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%又はそれ以上が変化することは、対象がSCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険があることを示す。

#### 【0057】

生物学的試料におけるSCLC関連遺伝子の発現レベルは、SCLC関連遺伝子に対応するmRNA、又はSCLC関連遺伝子によりコードされるタンパク質を定量することによって推定され得る。mRNAの定量法は当業者に公知である。例えば、SCLC関連遺伝子に対応するmRNAのレベルは、ノーザンプロット又はRT-PCRによって推定され得る。SCLC関連遺伝子のヌクレオチド配列は公知であるため、当業者はSCLC関連遺伝子を定量するためにプローブ又はプライマーのヌクレオチド配列を設計することができる。例えば、表1に列挙されるヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドは、SCLC関連遺伝子特異的プライマーセットとして使用され得る。

#### 【0058】

SCLC関連遺伝子の発現レベルはまた、これらの遺伝子によりコードされるタンパク質の活性又は量に基づいて分析され得る。SCLC関連遺伝子によりコードされるタンパク質の量を決定する方法については後述する。例えば、免疫アッセイ法は、生物学的材料中のタンパク質の決定に有用である。マーカー遺伝子（SCLC関連遺伝子）が肺癌患者の試料中で発

10

20

30

40

50

現される限り、任意の生物学的材料がタンパク質又はその活性の決定のための生物学的試料として使用され得る。例えば、肺組織由来の上皮細胞。しかしながら、血液及び痰を含む体液もまた分析され得る。他方で、SCLC関連遺伝子によりコードされるタンパク質の活性の決定に適した方法は、分析対象のタンパク質の活性に従って選択され得る。

#### 【0059】

試験生物学的試料中のSCLC関連遺伝子の発現レベルが推定され、正常試料（例えば、疾患を有さない対象由来の試料）における発現レベルと比較される。試験試料中の遺伝子の発現レベルが正常試料における発現レベルよりも高い（表3に示されるSCLC関連遺伝子、すなわち777～1555）又は低い（表2に示されるSCLC関連遺伝子、すなわち1～776）ことがこのような比較から示される場合、対象はSCLCに罹患しているか又はSCLCに罹患し易いと判断される。正常対象及び診断対象由来の生物学的試料におけるSCLC関連遺伝子の発現レベルは、同時に決定され得る。あるいは、その発現レベルの正常範囲は、SCLCを有さないことが既知の個体の対照群から以前に採取した試料における遺伝子の発現レベルを分析することにより得られた結果に基づく統計的方法により決定され得る。対象の試料を比較することにより得られる結果はその正常範囲と比較され、その結果が正常範囲に含まれない場合、対象はSCLCに罹患しているか又はSCLCを発症する危険があると判断される。

#### 【0060】

本発明においては、SCLCを含む細胞増殖性疾患を診断するための診断剤もまた提供される。本発明の診断剤は、SCLC関連遺伝子のポリヌクレオチド又はポリペプチドに結合する化合物を含む。好ましくは、SCLC関連遺伝子のポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、又はSCLC関連遺伝子によりコードされるポリペプチドに結合する抗体が、このような化合物として使用され得る。

#### 【0061】

本発明のSCLC診断方法は、対象におけるSCLC治療の有効性を評価するのに使用され得る。本方法によれば、試験細胞集団を含む生物学的試料は、SCLCに対する治療を受けている対象から得られる。本評価方法はSCLCを診断する従来法に従って行われ得る。

#### 【0062】

必要ならば、生物学的試料は、治療前、治療中、又は治療後の様々な時点で対象から得られる。次いで、試験生物学的試料におけるSCLC関連遺伝子の発現レベルが決定され、例えば、SCLCの状態が既知の細胞（すなわち癌性細胞又は非癌性細胞）を含む基準細胞集団由来の対照レベルと比較される。対照レベルはこの治療を受けていない生物学的試料において決定される。

#### 【0063】

対照レベルが癌性細胞を含まない生物学的試料由来である場合、対象由来の試験生物学的試料における発現レベルと対照レベルが類似することは、治療が有効であることを示す。対象由来の試験生物学的試料におけるSCLC関連遺伝子の発現レベルと対照レベルが相違することは、臨床転帰又は予後が好ましくないことを示す。

#### 【0064】

SCLC関連遺伝子の発現を阻害又は増強する薬剤の同定：

一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現、又はそれらの遺伝子産物の活性を阻害する薬剤は、SCLCに関連する上方制御された一つ又は複数の遺伝子を発現する試験細胞集団を試験薬剤と接触させ、次いでSCLC関連遺伝子の発現レベル、又はそれらの遺伝子産物の活性を決定することによって同定され得る。その薬剤の存在下での一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現レベル又はその遺伝子産物の活性レベルが試験薬剤の非存在下での発現レベル又は活性レベルと比較して減少していることは、その薬剤がSCLCに関連する上方制御された一つ又は複数の遺伝子の阻害剤であり、SCLCの阻害に有用であることを示す。

#### 【0065】

あるいは、SCLCに関連する下方制御された一つ又は複数の遺伝子の発現又はその遺伝子産物の活性を増強する薬剤は、一つ又は複数のSCLC関連遺伝子を発現する試験細胞集団を試験薬剤と接触させ、次いでSCLCに関連する下方制御された遺伝子の発現レベル又は活性

10

20

30

40

50

を決定することによって同定され得る。一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現レベル又はそれらの遺伝子産物の活性レベルが試験薬剤の非存在下での発現レベル又は活性レベルと比較して増加していることは、その薬剤がSCLCに関連する下方制御された一つ又は複数の遺伝子の発現又はそれらの遺伝子産物の活性を増大させることを示す。

【0066】

試験細胞集団は、SCLC関連遺伝子を発現する任意の細胞で構成され得る。例えば、試験細胞集団は、上皮細胞、例えば、肺組織由来の細胞を含み得る。さらに、試験細胞集団は、癌腫細胞由来の不死化細胞株であり得る。あるいは、試験細胞集団は、一つ又は複数のSCLC関連遺伝子をトランسفェクトされた細胞、又はレポーター遺伝子に機能的に連結された、一つ又は複数のSCLC関連遺伝子由来の調節配列（例えば、プロモーター配列）をトランسفェクトされた細胞であり得る。

10

【0067】

薬剤は、例えば、阻害性オリゴヌクレオチド（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、リボザイム）、抗体、ポリペプチド、有機小分子であり得る。薬剤のスクリーニングは、マルチウェルプレート（例えば、96ウェル、192ウェル、384ウェル、768ウェル、1536ウェル）を用いて複数の薬剤を同時にスクリーニングするハイスループット法を用いて行われ得る。ハイスループットスクリーニングを自動化したシステムは、例えば、Caliper Life Sciences, Hopkinton, MAから市販されている。スクリーニングに利用できる有機小分子ライブラリーは、例えば、Reaction Biology Corp., Malvern, PA; TimTec, Newark, DEから購入できる。

20

【0068】

対象におけるSCLC治療の有効性の評価：

本明細書において同定された示差的に発現されるSCLC関連遺伝子はまた、SCLCの治療経過のモニタリングを可能にする。この方法において、試験細胞集団は、SCLC治療を受けている対象から提供される。必要ならば、試験細胞集団は治療前、治療中、及び／又は治療後の様々な時点で対象から採取される。次いで、試験細胞集団におけるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現が決定され、SCLCの状態が既知の細胞を含む基準細胞集団と比較される。本発明の文脈では、基準細胞集団は関心対象の治療を受けてないものである。

【0069】

基準細胞集団がSCLC細胞を含まない場合、試験細胞集団と基準細胞集団において一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現が類似することは、関心対象の治療が有効であることを示す。しかしながら、試験細胞集団と正常対照の基準細胞集団における一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現が相違することは、臨床転帰又は予後が好ましくないことを示す。同様に、基準細胞集団がSCLC細胞を含む場合、試験細胞集団と基準細胞集団において一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現の間に相違が存在することは、関心対象の治療が有効であることを示すが、試験集団と小細胞肺癌対照の基準細胞集団における一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現が類似することは、臨床転帰又は予後が好ましくないことを示す。

30

【0070】

さらに、治療後に採取した対象由来の生物学的試料において決定された一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現レベル（すなわち、治療後レベル）が、治療開始前に採取された対象由来の生物学的試料において決定された一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現レベル（すなわち、治療前レベル）と比較され得る。SCLC関連遺伝子が上方制御された遺伝子の場合、治療後試料において発現レベルが減少していることは関心対象の治療が有効であることを示すが、治療後試料において発現レベルが増加しているか又は変化がないことは、臨床転帰又は予後が好ましくないことを示す。逆に、SCLC関連遺伝子が下方制御された遺伝子の場合、治療後試料において発現レベルが増加していることは、関心対象の治療が有効であることを示すが、治療後試料において発現レベルが減少しているか又は変化がないことは、臨床転帰又は予後が好ましくないことを示す。

40

【0071】

本明細書中で使用する場合、「有効」という用語は、その治療が、対象において病理学

50

的に上方制御された遺伝子の発現を減少させるか、病理学的に下方制御された遺伝子の発現を増加させるか、又は肺癌の大きさ、有病率、若しくは転移能力を減少させることを示す。関心対象の治療が予防的に適用される場合、「有効」という用語は、その治療が、小細胞肺癌の形成を遅らせるか若しくは妨げること、又は臨床的SCLCの症状を遅らせる、妨げる、若しくは緩和することを意味する。小細胞肺腫瘍の評価は、標準的な臨床プロトコルを用いて行われ得る。

【0072】

さらに、有効性は、SCLCを診断又は治療するための任意の公知の方法と関連させて決定され得る。SCLCは、例えば、異常な症状、例えば、体重の減少、腹痛、背痛、食欲不振、吐き気、嘔吐、及び全身の倦怠感、衰弱、並びに黄疸を同定することにより診断され得る。

10

【0073】

特定の個体に適したSCLCを治療するための治療剤の選択：

個体間の遺伝的構造の違いは、多種の薬物を代謝する能力の相対的な違いをもたらし得る。薬剤が対象において代謝され抗SCLC剤として作用することは、癌性状態に特徴的な遺伝子発現パターンから非癌性状態に特徴的な遺伝子発現パターンへの対象の細胞における遺伝子発現パターンの変化を誘導することにより明らかになり得る。従って、本明細書中に開示される示差的に発現されるSCLC関連遺伝子は、薬剤がその対象におけるSCLCに適した阻害剤であるかどうかを決定するために、選択された対象由来の試験細胞集団においてSCLCの治療的阻害剤又は予防的阻害剤が試験されることを可能にする。

20

【0074】

特定の対象に適したSCLCの阻害剤を同定するために、対象由来の試験細胞集団は治療剤に曝され、表2～3に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現が決定される。

【0075】

本発明の方法の文脈では、試験細胞集団は一つ又は複数のSCLC関連遺伝子を発現するSCLC細胞を含む。好ましくは、試験細胞集団は上皮細胞を含む。例えば、試験細胞集団は、候補薬剤の存在下でインキュベートされ得、次に試験細胞集団の遺伝子発現パターン（すなわち、発現プロファイル）が測定されて、一つ又は複数の基準発現プロファイル、例えば、SCLC基準発現プロファイル又は非SCLC基準発現プロファイルと比較され得る。

30

【0076】

試験細胞集団において、SCLCを含む基準細胞集団における発現と比べて表3に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現が減少していること、又は表2に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現が増加していることは、その薬剤が治療的用途を有することを示す。

【0077】

本発明の文脈では、試験薬剤は任意の化合物又は組成物であり得る。試験薬剤の例には、免疫調節剤（例えば、抗体）、阻害性オリゴヌクレオチド（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、阻害性短鎖オリゴヌクレオチド及びリボザイム）及び低分子有機化合物が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0078】

治療剤を同定するためのスクリーニングアッセイ：

本明細書中で開示される示差的に発現されるSCLC関連遺伝子はまた、SCLCを治療するための候補治療剤の同定にも使用され得る。本発明の方法は、試験薬剤がSCLC状態に特徴的なSCLC 1～1555を含む一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現プロファイルをSCLC状態に特徴的な遺伝子発現パターンに変更し得るかどうかを決定するために候補治療剤をスクリーニングする段階を含む。

【0079】

本発明において、SCLC 1～1555はSCLCを治療又は予防するための治療剤のスクリーニングに有用である。

【0080】

50

一つの態様において、試験細胞集団は、一つの試験薬剤又は複数の試験薬剤に（連続して又は組み合わせて）曝され、その細胞中のSCLC 1～1555の一つ又は複数の発現が測定される。試験細胞集団においてアッセイしたSCLC関連遺伝子の発現プロファイルは、その試験薬剤に曝されていない基準細胞集団における同一のSCLC関連遺伝子の発現プロファイルと比較される。

【0081】

過小発現される遺伝子の発現を刺激することができる、又は過剰発現される遺伝子の発現を抑制することができる薬剤は、臨床的利益を有する。そのような薬剤は、動物又は試験対象においてSCLCを予防する能力についてさらに試験され得る。

【0082】

さらなる態様において、本発明は、SCLCの治療に有用な薬剤である候補薬剤のスクリーニング方法を提供する。上記において詳述したように、一つ若しくは複数のマーカー遺伝子の発現レベル、又はそれらの遺伝子産物の活性を制御することにより、SCLCの発症及び進行を制御することができる。従って、SCLCの治療に有用な薬剤である候補薬剤は、このような発現レベル及び活性を癌性状態又は非癌性状態の指標として用いるスクリーニング方法を通じて同定され得る。本発明の文脈では、このようなスクリーニングは、例えば、以下の段階を含み得る：

- (a) SCLC 1～1555からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドと試験化合物を接触させる段階、
- (b) 該ポリペプチドと試験化合物の間の結合活性を検出する段階、及び
- (c) 該ポリペプチドに結合する試験化合物を選択する段階。

【0083】

スクリーニングに使用されるマーカー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のSCLCポリペプチドは、組換えポリペプチド若しくは天然由来タンパク質、又はそれらの部分ペプチドであり得る。試験化合物と接触させるポリペプチドは、例えば、精製ポリペプチド、可溶性タンパク質、担体結合形態、又は他のポリペプチドと融合された融合タンパク質であり得る。

【0084】

当業者に公知の多くの方法が、マーカー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のSCLCポリペプチドに結合するタンパク質をスクリーニングするために使用され得る。スクリーニングは、例えば、免疫沈降法によって、特に以下の様式で行われ得る。一つ又は複数のマーカー遺伝子は、その遺伝子を外来遺伝子発現ベクター、例えば、pSV2neo、pcDNA 1、pcDNA3.1、pCAGGS、及びpCD8に挿入することによって宿主（例えば、動物）細胞等において発現される。発現に使用されるプロモーターは、一般に使用され得る任意のプロモーターであり得、これには例えば、SV40初期プロモーター（Rigby in Williamson (ed.), (1982) *Genetic Engineering*, vol.3. Academic Press, London, 83-141）EF-プロモーター（Kim et al., (1990) *Gene* 91: 217-23）、CAGプロモーター（Niwa et al., (1991) *Gene* 108: 193-9）、RSV LTR プロモーター（Cullen, (1987) *Methods in Enzymology* 152: 684-704）、SR プロモーター（Takebe et al., (1988) *Mol Cell Biol* 8: 466-72）、CMV最初期プロモーター（Seed and Aruffo, (1987) *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 3365-9）、SV40後期プロモーター（Gheysen and Fiers, (1982) *J Mol Appl Genet* 1: 385-94）、アデノウイルス後期プロモーター（Kaufman et al., (1989) *Mol Cell Biol* 9: 946-58）、HSV TK プロモーター等が含まれる。外来遺伝子を発現するための宿主細胞への遺伝子導入は、任意の方法、例えば、エレクトロポレーション法（Chu et al., (1987) *Nucleic Acids Res* 15: 1311-26）、リン酸カルシウム法（Chen and Okayama, (1987) *Mol Cell Biol* 7: 2745-52）、DEAEデキストラン法（Lopata et al., (1984) *Nucleic Acids Res* 12: 5707-17; Sussman and Milman, (1984) *Mol Cell Biol* 4: 1641-3）、リポフェクチン法（Derijard B, (1994) *Cell* 76: 1025-37; Lamb et al., (1993) *Nature Genetics* 5: 22-30; Rabindran et al., (1993) *Science* 259: 230-4）等によって実行され得る。マーカー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のSCLCポリペプチドは、その特異性が明ら

10

20

30

40

50

かなモノクローナル抗体のエピトープをポリペプチドのN末端又はC末端に導入することにより、モノクローナル抗体の認識部位（エピトープ）を含む融合タンパク質として発現され得る。市販されているエピトープ-抗体系が使用され得る（Experimental Medicine 13: 85-90 (1995)）。そのマルチクローニングサイトを使用して、例えば、-ガラクトシダーゼ、マルトース結合タンパク質、グルタチオンS-トランスフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質（GFP）等との融合タンパク質を発現し得るベクターが市販されている。

#### 【0085】

そのポリペプチドの特性を融合によって変化させないよう数個から数十個のアミノ酸からなる小型のエピトープのみを導入することによって調製された融合タンパク質もまた報告されている。ポリヒスチジン（Hisタグ）、インフルエンザ凝集素HA、ヒトc-myc、FLAG、水疱性口内炎ウイルス糖タンパク質（VSV-GP）、T7遺伝子10タンパク質（T7タグ）、ヒト単純疱疹ウイルス糖タンパク質（HSVタグ）、Eタグ（モノクローナルファージのエピトープ）等を含むエピトープ、及びこれらを認識するモノクローナル抗体が、マーカー遺伝子によりコードされるポリペプチドに結合するタンパク質をスクリーニングするためのエピトープ-抗体系として使用され得る（Experimental Medicine 13: 85-90 (1995)）。

10

#### 【0086】

免疫沈降において、免疫複合体は、適切な界面活性剤を用いて調製された細胞溶解物にこれらの抗体を添加することによって形成される。免疫複合体は、マーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチド、このポリペプチドとの結合能力を有するポリペプチド、及び抗体からなる。免疫沈降はまた、上記エピトープに対する抗体を使用する他に、マーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチドに対する抗体を用いて行うこともでき、そのような抗体は上述に従って調製され得る。

20

#### 【0087】

抗体がマウスIgG抗体である場合、免疫複合体は、例えばプロテインAセファロース又はプロテインGセファロースによって沈降され得る。マーカー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のSCLCポリペプチドがエピトープ、例えばGSTとの融合タンパク質として調製される場合、免疫複合体は、これらのエピトープに特異的に結合する物質、例えば、グルタチオン-セファロース4Bを用いることで、ポリペプチドに対する抗体を用いる場合と同じ様式で形成され得る。

30

#### 【0088】

免疫沈降は、以下の通り又は例えば文献の方法（Harlow and Lane, Antibodies, 511-52, Cold Spring Harbor Laboratory publications, New York (1988) 及び Harlow and Lane, Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1998)）に従って実行され得る。

#### 【0089】

SDS-PAGEは免疫沈降させたタンパク質の分析に一般的に使用されており、結合したタンパク質は、適当濃度のゲルを用いることでそのタンパク質の分子量により分析され得る。マーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチドに結合したタンパク質は一般的な染色法、例えば、クマシーカラーカー又は銀染色によって検出するのが困難であるので、そのタンパク質の検出感度は、放射性同位元素<sup>35</sup>S-メチオニン又は<sup>35</sup>S-システインを含む培養培地中で細胞を培養して細胞中のタンパク質を標識し、そのタンパク質を検出することによって改善され得る。標的タンパク質は、SDS-ポリアクリルアミドゲルから直接的に精製され得、そのタンパク質の分子量が明らかな場合はその配列が決定され得る。

40

#### 【0090】

マーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチドに結合するタンパク質をこのポリペプチドを用いてスクリーニングする方法として、例えば、ウェスト-ウェスタンプロットティング分析が使用され得る（Skolnik et al., (1991) Cell 65: 83-90）。具体的には、マーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチドに結合するタンパク質は、ファージベクター（例えば、ZAP）を用いてマーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチドに結合するタンパク質を発現すると考えられる細胞、組織、器官（例えば、精巣若しく

50

は卵巣を含む組織)、又は培養細胞(例えば、DMS114、DMS273、SBC-3、SBC-5、NCI-H196、及びNCI-H446)からcDNAライプラリを調製し、LBアガロース上でタンパク質を発現させ、発現したタンパク質をフィルターに固定し、精製及び標識したポリペプチドを上記フィルターと反応させ、そしてその標識に従ってマーカー遺伝子によりコードされるポリペプチドに結合したタンパク質を発現するブラークを検出することによって得ることができる。マーカー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のSCLCポリペプチドは、ビオチンとアビシンとの間の結合を利用するによって、又はマーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチド、若しくはマーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチドに融合されたペプチド若しくはポリペプチド(例えば、GST)に特異的に結合する抗体を利用するによって標識され得る。放射性同位元素又は蛍光等を用いる方法もまた使用され得る。

10

#### 【0091】

あるいは、本発明のスクリーニング方法の別の態様において、細胞を用いるツーハイブリッドシステムが使用され得る(「MATCHMAKER Two-Hybrid system」、「Mammalian MATCHMAKER Two-Hybrid Assay Kit」、「MATCHMAKER one-Hybrid system」(Clontech) ; 「HybriZAP Two-Hybrid Vector System」(Stratagene)」; 参考文献「Dalton and Treisman, (1992) Cell 68: 597-612.」、「Fields and Sternglanz, (1994) Trends Genet 10: 286-92」)。

20

#### 【0092】

ツーハイブリッドシステムにおいては、本発明のポリペプチドを、SRF結合領域又はGAL4結合領域に融合させ、酵母細胞において発現させる。cDNAライプラリは、本発明のポリペプチドに結合するタンパク質を発現すると考えられる細胞から調製され、そのライプラリは、発現される際、VP16又はGAL4転写活性化領域と融合される。次いで、cDNAライプラリを上記の酵母細胞中に導入し、このライプラリ由来のcDNAを、(本発明のポリペプチドに結合するタンパク質が酵母細胞中で発現され、これらの二つの結合がレポーター遺伝子を活性化し、陽性クローニングが検出可能になった場合に、)検出された陽性クローニングから単離する。cDNAによりコードされるタンパク質は、上記の単離されたcDNAを大腸菌(E.coli)に導入し、そのタンパク質を発現させることによって調製し得る。

20

#### 【0093】

レポーター遺伝子として、HIS3遺伝子に加えて、例えば、Ade2遺伝子、lacZ遺伝子、CAT遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子等が使用され得る。

30

#### 【0094】

マーカー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のSCLCポリペプチドに結合する化合物はまた、アフィニティクロマトグラフィ法を用いてスクリーニングされ得る。例えば、マーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチドをアフィニティカラムの担体に固定し、マーカー遺伝子によりコードされるSCLCポリペプチドに結合できるタンパク質を含む試験化合物をこのカラムに適用し得る。ここでいう試験化合物は、例えば、細胞抽出物、細胞溶解物等であり得る。試験化合物を充填した後、カラムを洗浄し、このポリペプチドに結合した化合物を調製し得る。

40

#### 【0095】

試験化合物がタンパク質の場合、得られたタンパク質のアミノ酸配列を分析し、その配列に基づきオリゴDNAを合成し、このタンパク質をコードするDNAを得るためにこのオリゴDNAをプローブとして用いてcDNAライプラリをスクリーニングする。

#### 【0096】

本発明における結合化合物の検出又は定量の手段として表面プラズモン共鳴現象を使用するバイオセンサが使用され得る。このようなバイオセンサが使用される場合、本発明のポリペプチドと試験化合物との間の相互作用は、微量のポリペプチドのみを用いることで標識せずとも表面プラズモン共鳴シグナルとしてリアルタイムで観察され得る(例えば、BIAcore、Pharmacia)。従って、バイオセンサ、例えば、BIAcoreを用いることで、マーカー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のSCLCポリペプチドと試験化合物との間の結

50

合を評価することができる。

【0097】

マークー遺伝子によりコードされる固定化したSCLCポリペプチドを、合成化学化合物、又は天然物質バンク若しくはランダムファージペプチドディスプレイライブラリに曝した際に結合する分子をスクリーニングする方法、及びタンパク質だけでなくそのタンパク質に結合する化学化合物（アゴニスト及びアンタゴニストを含む）も単離するためのコンビナトリアムケミストリーに基づくハイスループット技術（Wrighton et al., (1996) *Science* 273: 458-64; Verdine, (1996) *Nature* 384: 11-3）を用いるスクリーニング方法は、当業者に周知である。

【0098】

あるいは、本発明は、以下の段階を含む、マークー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のポリペプチドを用いてSCLCを治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法を提供する：

(a) SCLC 1～1555からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドと試験化合物を接触させる段階、

(b) 段階(a)のポリペプチドの生物学的活性を検出する段階、及び

(c) (i) SCLC 777～1555からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドの生物学的活性を、試験化合物の非存在下で検出される生物学的活性と比較して抑制する化合物か、又は(ii) SCLC 1～776からなる群より選択されるポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドの生物学的活性を、試験化合物の非存在下で検出される生物学的活性と比較して増強する化合物を選択する段階。

【0099】

本発明のスクリーニング方法において使用するポリペプチドは、マークー遺伝子のヌクレオチド配列を用いて組換えタンパク質として得ることができる。そのポリペプチドがマークー遺伝子によりコードされるポリペプチドの生物学的活性を有する限り任意のポリペプチドがスクリーニングに使用され得る。マークー遺伝子及びそれにコードされるポリペプチドに関する情報に基づき、当業者は、スクリーニング及び選択された生物学的活性をアッセイするための任意の適切な測定法の指標として、そのポリペプチドの任意の生物学的活性を選択することができる。

【0100】

このスクリーニングにより単離された化合物は、マークー遺伝子によりコードされるポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの候補である。「アゴニスト」という用語は、そのポリペプチドに結合することによりその機能を活性化させる分子を意味する。同様に、「アンタゴニスト」という用語は、そのポリペプチドに結合することによりその機能を阻害する分子を意味する。さらに、このスクリーニングにより単離された化合物は、マークー遺伝子によりコードされるポリペプチドと分子（DNA及びタンパク質を含む）とのインビオでの相互作用を阻害又は刺激し得る。

【0101】

本発明の方法において検出される生物学的活性が細胞増殖の場合、これは、例えばマークー遺伝子によりコードされるポリペプチドを発現する細胞を調製し、その細胞を試験化合物の存在下で培養し、そして細胞増殖速度を決定すること、細胞周期を測定すること等によって、及び実施例に記載されるようにコロニー形成能を測定することによって、検出され得る。

【0102】

さらなる態様において、本発明は、SCLCを治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法を提供する。既に詳述した通り、マークー遺伝子の発現レベルを制御することにより、SCLCの発症及び進行を制御することができる。従って、SCLCの治療又は予防において使用され得る化合物は、その指標としてマークー遺伝子の発現レベルを用いるスクリーニングを通じて同定され得る。本発明の文脈では、このようなスクリーニングは、例えば、以下の段階を含み得る：

10

20

30

40

50

(a) SCLC 1～1555からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子を発現する細胞と候補化合物を接触させる段階、及び

(b) SCLC 777～1555からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを、候補化合物の非存在下で検出される発現レベルと比較して減少させる候補化合物か、又はSCLC 1～776からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを、候補化合物の非存在下で検出される発現レベルと比較して増加させる候補化合物を選択する段階。

【0103】

マーカー遺伝子を発現する細胞には、例えば、SCLCから樹立した細胞株が含まれ、そのような細胞は、本発明の上記スクリーニングのために使用され得る（例えば、DMS114、DM S273、SBC-3、SBC-5、NCI-H196、及びNCI-H446）。発現レベルは当業者に周知の方法により推定され得る。本スクリーニング方法において、一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを減少させる又は増強する化合物の、SCLCの治療又は予防における用途が見出される。

10

【0104】

あるいは、本発明のスクリーニング方法は、以下の段階を含み得る：

(a) SCLC 1～1555からなる群より選択される一つ又は複数のマーカー遺伝子の転写調節領域及び該転写調節領域の制御下で発現されるレポーター遺伝子を含むベクターが導入された細胞と候補化合物を接触させる段階、

20

(b) レポーター遺伝子の発現又は活性を測定する段階、及び

(c) 一つ又は複数のマーカー遺伝子がSCLC 777～1555からなる群より選択される上方制御されたマーカー遺伝子である場合は、レポーター遺伝子の発現レベル又は活性レベルを、候補化合物の非存在下での発現レベルと比較して減少させる、又は一つ又は複数のマーカー遺伝子がSCLC 1～776からなる群より選択される下方制御されたマーカー遺伝子である場合は、レポーター遺伝子の発現レベルを、候補化合物の非存在下で検出される発現レベルと比較して増強する候補化合物を選択する段階。

30

【0105】

適切なレポーター遺伝子及び宿主細胞は当技術分野で周知である。本スクリーニングに必要とされるレポーター構築物は、マーカー遺伝子の転写調節領域を用いて調製され得る。マーカー遺伝子の転写調節領域が当業者に公知の場合、レポーター構築物は、以前の配列情報を用いて調製され得る。マーカー遺伝子の転写調節領域が同定されていない場合、転写調節領域を含むヌクレオチドセグメントはマーカー遺伝子のヌクレオチド配列情報に基づきゲノムライブラリから単離され得る。

30

【0106】

タンパク質を結合させるのに使用され得る支持体の例には、アガロース、セルロース、及びデキストランを含む不溶性多糖類、並びにポリアクリルアミド、ポリスチレン、及びシリコンを含む合成樹脂が含まれ、好ましくは、上記材料から調製された市販のビーズ又はプレート（例えば、マルチウェルプレート、バイオセンサチップ等）が使用され得る。ビーズが使用される場合、それらはカラムに充填され得る。

40

【0107】

タンパク質の支持体への結合は、慣用的方法、例えば化学結合及び物理的吸着によって実行され得る。あるいは、タンパク質は、そのタンパク質を特異的に認識する抗体を通じて支持体に結合され得る。さらに、タンパク質の支持体への結合は、アビシン及びビオチンによっても行われ得る。

【0108】

タンパク質間の結合は、その緩衝液がタンパク質間の結合を阻害しない限り、緩衝液中で、例えば、リン酸緩衝液及びTris緩衝液（ただしこれらに限定されない）中で行われる。

【0109】

本発明において、結合したタンパク質の検出又は定量の手段として表面プラズモン共鳴

50

現象を利用するバイオセンサが使用され得る。このようなバイオセンサが使用される場合、タンパク質間の相互作用は、微量のポリペプチドのみを用いることで標識せずとも表面プラズモン共鳴シグナルとしてリアルタイムで観察され得る（例えば、BIAcore、Pharmacia）。

【0110】

あるいは、マーカー遺伝子によりコードされるポリペプチドは標識され得、そして結合したタンパク質の標識がその結合タンパク質を検出又は測定するのに使用され得る。具体的には、タンパク質の一方を予備標識した後、その標識したタンパク質を試験化合物の存在下でもう一方のタンパク質と接触させ、次いで洗浄後に結合したタンパク質をその標識に従って検出又は測定し得る。

10

【0111】

標識物質、例えば、放射性同位元素（例えば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I）<sup>20</sup>、酵素（例えば、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、-ガラクトシダーゼ、-グルコシダーゼ）、蛍光物質（例えば、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）、ローダミン）及びビオチン／アビジンは、本発明の方法においてタンパク質を標識するのに使用され得る。タンパク質が放射性同位元素で標識される場合、その検出又は測定は、液体シンチレーションにより行われ得る。あるいは、酵素標識されたタンパク質は、その酵素の基質を添加して基質の酵素的変化を検出することによって、例えば吸光光度計を用いて発色を検出することによって検出又は測定され得る。さらに、標識として蛍光物質が使用される場合、結合タンパク質は蛍光光度計を用いて検出又は測定され得る。

20

【0112】

本発明のスクリーニング法において抗体を使用する場合、抗体は好ましくは上述の標識物質の一つで標識され、その標識物質に基づいて検出又は測定される。あるいは、マーカー遺伝子によりコードされるポリペプチド又はアクチンに対する抗体は、標識物質で標識された二次抗体で検出される一次抗体として使用され得る。さらに、本発明のスクリーニングにおいてタンパク質に結合した抗体は、プロテインGカラム又はプロテインAカラムを用いて検出又は測定され得る。

【0113】

本発明のスクリーニング方法においては、任意の試験化合物、例えば、細胞抽出物、細胞培養上清、微生物発酵産物、海洋生物由来の抽出物、植物抽出物、精製タンパク質又は粗タンパク質、ペプチド、非ペプチド化合物、合成低分子化合物、及び天然化合物が使用され得る。本発明において、試験化合物はまた、（1）生物学的ライブラリ、（2）アドレス指定できるよう配置された並列固相又は並列液相ライブラリ（*spatially addressable parallel solid phase or solution phase libraries*）、（3）デコンヴォルーションを用いる合成ライブラリ法、（4）「一ビーズー化合物（one-bead one-compound）」ライブラリ法、及び（5）アフィニティクロマトグラフィ選別を使用する合成ライブラリ法を含む当技術分野で公知のコンビナトリアルライブラリ法における多くのアプローチのいずれかを使用して得ることができる。アフィニティクロマトグラフィ選別を使用する生物学的ライブラリ法はペプチドライブラリに限定されるが、その他の4つのアプローチはペプチド、非ペプチドオリゴマー、又は化合物の低分子化合物ライブラリに適用できる（Lam (1997) *Anticancer Drug Des.* 12: 145-67）。分子ライブラリの合成方法の例は、当技術分野において見出され得る（DeWitt et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6909-13; Erb et al. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11422-6; Zuckermann et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 2678-85; Cho et al. (1993) *Science* 261: 1303-5; Carell et al. (1994) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33: 2059; Carell et al. (1994) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33: 2061; Gallop et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 1233-51）。化合物ライブラリは、溶液（Houghten (1992) *Bio/Techniques* 13: 412-21を参照のこと）又はビーズ（Lam (1991) *Nature* 354: 82-4）、チップ（Fodor (1993) *Nature* 364: 555-6）、細菌（米国特許第5,223,409号）、胞子（米国特許第5,571,698号、同第5,403,450

30

40

50

84号、及び同第5,223,409号)、プラスミド(Cull et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1865-9)若しくはファージ(Scott and Smith (1990) Science 249: 386-90; Devlin (1990) Science 249: 404-6; Cwirla et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 6378-82; Felici (1991) J. Mol. Biol. 222: 301-10; 米国特許出願第2002103360号)として作製され得る。

【0114】

本発明のスクリーニング方法により単離された化合物は、例えば、細胞増殖性疾患、例えばSCLCに起因する疾患を治療又は予防するためにマーカー遺伝子によりコードされる一つ又は複数のSCLCポリペプチドの活性を阻害又は刺激するのに使用され得る。本発明のスクリーニング方法により獲得された化合物には、本発明のスクリーニング方法により得られた化合物の構造の一部が付加、欠失、及び/又は置換により変換されている化合物が含まれる。

10

【0115】

SCLCを治療又は予防するための薬学的組成物

本発明は、本発明のスクリーニング方法により選択された化合物のいずれかを含む、SCLCを治療又は予防するための組成物を提供する。

【0116】

本発明の方法により単離された化合物を医薬として、ヒト並びにマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ブタ、ウシ、サル、ヒヒ、及びチンパンジーを含むその他の動物に投与する場合、単離された化合物は、直接的に投与され得るか、又は公知の薬学的製剤化方法を用いて剤形に処方され得る。例えば、必要に応じて、薬物は糖衣錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、及びマイクロカプセル剤として経口摂取され得、又は水若しくは任意のその他の薬学的に許容される液体を用いる無菌溶液若しくは懸濁物の注射の形態で非経口的に投与され得る。例えば、化合物は、薬学的に許容される担体又は媒体、具体的には無菌水、生理学的食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、溶媒、保存剤、結合剤等と混合され、一般的に承認されている投薬に必要とされる単位投与形態にされ得る。このような製剤に含有される有効成分の量は、表示された範囲内の適切な投与量である。

20

【0117】

錠剤及びカプセル剤に混和され得る添加物の例には、ゼラチン、トウモロコシデンプン、トラガカントゴム、及びアラビアゴムを含む結合剤、結晶セルロースを含む賦形剤、トウモロコシデンプン、ゼラチン、及びアルギニン酸を含む膨張剤、ステアリン酸マグネシウムを含む滑沢剤、スクロース、ラクトース、又はサッカリンを含む甘味剤、並びにペパーミント、アカモノ油(Gaultheria adenothrix oil)、及びチェリーを含む香味剤が含まれるがこれらに限定されない。単位投与形態がカプセル剤の場合、油を含む液体担体はさらに、上記成分を含み得る。注射用の無菌混合物は、注射に適した蒸留水を含む溶媒を用いて通常の投薬実施に従って調製され得る。

30

【0118】

生理学的食塩水、グルコース、並びにD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、及び塩化ナトリウムを含む補助剤を含むその他の等張液は、注射用水溶液として使用され得る。これらは例えばエタノールであるアルコール、プロピレングリコール及びポリエチレングリコールを含む多価アルコール、並びにポリソルベート80(商標)及びHCO-50を含む非イオン性界面活性剤を含む適切な溶解剤と組み合わせて使用され得る。

40

【0119】

ゴマ油又は大豆油は油性液として使用され得、安息香酸ベンジル又はベンジルアルコールと組み合わせて溶解剤として使用され得、かつリン酸緩衝液及び酢酸ナトリウム緩衝液を含む緩衝剤、塩酸プロカインを含む鎮痛剤、ベンジルアルコール及びフェノールを含む安定剤、並びに/又は抗酸化剤と共に処方され得る。調製された注射物は適切なアンプルに充填され得る。

【0120】

50

本発明の薬学的組成物を、例えば、動脈内注射、静脈内注射、若しくは経皮注射として、又は鼻腔内投与、経気管支投与、筋内投与、若しくは経口投与として患者に投与するために、当業者に周知の方法が使用され得る。投与の用量及び方法は、患者の体重及び年齢並びに投与方法によって変化するが、当業者は適切な投与方法を日常的に選択し得る。化合物がDNAによりコードされる場合、そのDNAは遺伝子療法のためのベクターに挿入され得、治療を行うためにそのベクターが患者に投与される。投与の用量及び方法は、患者の体重、年齢、及び症状によって変化するが、当業者はそれらを適切に選択することができる。

#### 【0121】

例え、本発明のタンパク質に結合してその活性を調節する化合物の用量は症状に依存するが、通常の成人（体重約60kg）に経口投与される場合の用量は一般的に、1日当たり約0.1mg～約100mg、好ましくは1日当たり約1.0mg～約50mg、より好ましくは1日当たり約1.0mg～約20mgである。

#### 【0122】

化合物が正常な成人（体重約60kg）に対して注射の形態で非経口的に投与される場合、患者、標的器官、症状、及び投与方法によってある程度の違いはあるものの、1日当たり約0.01mg～約30mg、好ましくは1日当たり約0.1～約20mg、より好ましくは1日当たり約0.1～約10mgの用量を静脈内注射するのがよい。その他の動物の場合、適当な投薬量は、体重60kgに換算することによって日常的に算出され得る。

#### 【0123】

小細胞肺癌を有する対象の予後の評価：

本発明はまた、試験細胞集団における一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の発現と、患者由来の基準細胞集団における同じSCLC関連遺伝子との発現を、広範な疾患段階にまたがり比較する段階を含む、SCLCを有する対象の予後の評価方法を提供する。試験細胞集団及び基準細胞集団における一つ又は複数のSCLC関連遺伝子の遺伝子発現を比較することにより、又は、対象由来の試験細胞集団における遺伝子発現パターンを経時的に比較することにより、対象の予後が評価され得る。

#### 【0124】

例え、表3に列挙される遺伝子を含む、上方制御されたSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現が、正常対照における発現と比較して増加していること、又は表2に列挙される遺伝子を含む、下方制御されたSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現が、正常対照における発現と比較して減少していることは、好ましくない予後を示す。逆に、表2～3に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現が正常対照における発現と比較して類似することは、対象にとってより好ましい予後を示す。好ましくは、対象の予後は、表2及び3に列挙される遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の遺伝子の発現プロファイルを比較することによって評価され得る。

#### 【0125】

SCLCとNSCLCの判別

表4に列挙される一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを比較することによりSCLCとNSCLCを判別する方法もまた提供される。表4に列挙される一つ又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルが、NSCLCの発現レベルと比較して増加していることは、対象がSCLCを患っていることを示す。本発明の文脈では、「NSCLCの発現レベル」という語句は、NSCLC患者由来の試料において検出される、一つ又は複数のマーカー遺伝子又はそれによってコードされるタンパク質の発現レベルを意味する。いくつかの態様において、NSCLCの発現レベルは対照レベルとして役立つ。対照レベルは、単一の基準集団由来、又は複数の発現パターン由来の単一の発現パターンであり得る。例え、対照レベルは、以前に試験されたNSCLC対照試料由来の発現パターンのデータベースであり得る。本発明において、好ましいNSCLC対照試料は、標準的な診断方法、例え病理組織学的試験によって同定されたNSCLC組織又はNSCLC細胞であり得る。あるいは、「NSCLCの発現レベル」は、NSCLC患者由来の試料又はNSCLCを患っていることが既知の個体集団由来の試料において検出される遺

10

20

30

40

50

伝子発現のレベルを意味する。

【0126】

化学療法抵抗性に関連する遺伝子の同定

本発明においては、進行型SCLC及び進行型NSCLCにおいて上方制御された遺伝子を同定し、化学療法感受性肺癌との比較を行った。これらの化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子は表5に列挙される (SLC 1590 ~ 1657)。SLC 1590 ~ 1657のうちの一つ又は複数は、SCLC及びNSCLCを含む化学療法抵抗性肺癌を決定するための診断マーカーとして有用である。

【0127】

従って、いくつかの態様において、本発明は、対象における化学療法抵抗性肺癌又は化学療法抵抗性肺癌が発症する素因の診断方法を提供する。本方法は患者由来の生物学的試料における表5に列挙される遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の発現レベルを決定する段階を含み、該試料の発現レベルが該遺伝子の対照レベルと比較して増加することが、該対象が化学療法抵抗性肺癌を患っているか又はこれを発症する危険があることを示す。本発明において、対照レベルは化学療法感受性肺癌試料から得ることができる。例えば、対照レベルは、化学療法感受性肺癌対象から得られた細胞又は組織におけるSLC 1590 ~ 1657の発現プロファイルから決定され得る。あるいは、化学療法感受性肺癌から得られた細胞又は組織が対照試料として使用され得る。

10

【0128】

表5に列挙される化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子はまた、化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防するための治療標的としても有用である。従って、本発明はさらに、化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法を提供する。あるいは、本発明はまた、対象における化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防する方法を提供する。本発明において、本明細書中に記載されるSCLCに関するスクリーニング方法又は治療方法は、標的遺伝子としてSLC 1590 ~ 1657の一つ又は複数を用いることで化学療法抵抗性肺癌に関しても適用され得る。

20

【0129】

例えば、本発明の治療方法は、その発現が化学療法抵抗性肺癌において異常に増加する遺伝子（「上方制御」又は「過剰発現」される遺伝子）の一つ又は複数の遺伝子産物の発現、活性、又はその両方を減少させる段階を含み得る。発現は、当技術分野で公知のいくつかの方法のいずれかによって阻害され得る。例えば、発現は、過剰発現される遺伝子若しくは遺伝子群の発現を阻害するか又はこれと拮抗する核酸、例えば、過剰発現される遺伝子若しくは遺伝子群の発現を妨害するアンチセンスオリゴヌクレオチド若しくは低分子干渉RNAを対象に投与することによって阻害され得る。

30

【0130】

さらに、本発明において、化学療法感受性SCLCと比較して進行型SCLCにおいて上方制御された遺伝子を同定した。これらの化学療法抵抗性SCLC関連遺伝子は表6に列挙される (SCLC 1658 ~ 1663)。表6に列挙される遺伝子は、表3に列挙される上方制御された遺伝子から化学療法抵抗性SCLC関連遺伝子として選択されたものである。SCLC 1658 ~ 1663は、化学療法抵抗性SCLC対象を決定するための診断マーカーとして有用である。

40

【0131】

従って、いくつかの態様において、本発明は、対象における化学療法抵抗性SCLC又は化学療法抵抗性SCLCが発症する素因の診断方法を提供する。本方法は患者由来の生物学的試料における表6に列挙される遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子の発現レベルを決定する段階を含み、該試料の発現レベルが該遺伝子の対照レベルと比較して増加することは、該対象が化学療法抵抗性SCLCを患っているか又はこれを発症する危険があることを示す。本発明において、対照レベルは化学療法感受性SCLC試料から得ることができる。例えば、対照レベルは、化学療法感受性SCLC対象から得られた細胞又は組織におけるSLC 1658 ~ 1663の発現プロファイルから決定され得る。あるいは、化学療法感受性SCLC対象から得られた細胞又は組織が、対照レベルを提供する対照試料として使用され得る。

50

## 【0132】

表6に列挙される化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子はまた、化学療法抵抗性SCLCを治療又は予防するための治療標的としても有用である。従って、本発明はさらに、化学療法抵抗性SCLCを治療又は予防するための化合物のスクリーニング方法を提供する。あるいは、本発明はまた、対象における化学療法抵抗性肺癌を治療又は予防する方法を提供する。本発明において、本明細書中に記載されるSCLCに対するスクリーニング方法又は治療方法は、標的遺伝子としてSLC 1658～1663を用いることで化学療法抵抗性SCLCに対する方法にも適用され得る。

## 【0133】

キット：

10

本発明はまた、SCLC検出試薬、例えば、SCLC核酸の一部に相補的なオリゴヌクレオチド配列、又はSCLC核酸によりコードされる一つ又は複数のタンパク質に結合する抗体を含む一つ又は複数のSCLC核酸に特異的に結合又は同定する核酸を包含する。検出試薬は、キット形式でまとめて梱包され得る。例えば、検出試薬、例えば、核酸又は抗体（固体マトリクスに結合されたものか又はそれらをマトリクスに結合させるための試薬と別々に梱包されたもののいずれか）、対照試薬（正の対照及び／又は負の対照）、及び／又は検出用標識は、別々の容器に梱包され得る。アッセイ法を実施するための説明書（例えば、書面、テープ、VCR、CD-ROM等）もまたキットに含まれ得る。キットのアッセイ形式はノーザンハイブリダイゼーション又はサンドイッチELISAであり得、これらは両方とも当技術分野で公知である。例えば、Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3<sup>rd</sup> Edition, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press；及び Harlow and Lane, Using Antibodies（前出）を参照のこと。

20

## 【0134】

例えば、SCLC検出試薬は、少なくとも一つのSCLC検出部位を形成するよう固体マトリクス、例えば多孔性細片に固定され得る。多孔性細片の測定領域又は検出領域は、各々が核酸を含む複数の部位を含み得る。試験細片はまた、負の対照及び／又は正の対照のための部位を含み得る。あるいは、対照部位は、試験細片とは別の細片に位置し得る。異なる検出部位には異なる量の固定化核酸が含まれていてもよい、すなわち、第一検出部位により多量に含まれ、それ以降の部位にはより少ない量が含まれていてもよい。試験試料を添加した際に検出可能なシグナルを示す部位の数は試料中に存在するSCLCの量の定量的な指標を提供する。検出部位はまた、任意の適当な検出形状をとることができ、典型的には試験細片全体に広がる棒状又は点状である。

30

## 【0135】

あるいは、キットは、一つ又は複数の核酸を含む核酸基質アレイを含み得る。アレイ上の核酸は、表2～3に列挙されるSCLC関連遺伝子により表される一つ又は複数の核酸配列を特異的に同定する。表2～3に列挙されるSCLC関連遺伝子により表される核酸の2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、40、又は50若しくはそれ以上の発現が、アレイ試験細片又はアレイチップへの結合レベルによって同定され得る。基質アレイは、例えば、固体基板、例えば、その内容の全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,744,305号に記載される「チップ」上に設けられ得る。本発明の方法において使用するアレイ基板は、例えばAffymetrix, Santa Clara, CAから販売されている。

40

## 【0136】

アレイ及び複数性：

本発明はまた、一つ又は複数の核酸を含む核酸基質アレイを包含する。アレイ上の核酸は、具体的には、表2～3に列挙されるSCLC関連遺伝子に相当する一つ又は複数の核酸配列に対応する。アレイに結合する核酸を検出することにより、表2～3に列挙されるSCLC関連遺伝子に相当する核酸の2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、40、又は50若しくはそれ以上の発現レベルが同定され得る。

## 【0137】

本発明はまた、単離された複数の核酸（すなわち、二種類またはそれ以上の核酸の混合

50

物)を包含する。核酸は液相又は固相に含まれ得、例えば固体支持体、例えばニトロセルロース膜に固定され得る。複数の核酸は、表2~3に列挙されるSCLC関連遺伝子に相当する核酸の一つ又は複数を含む。様々な態様において、複数の核酸は、表2~3に列挙されるSCLC関連遺伝子に相当する核酸の2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、40、又は50若しくはそれ以上を含む。

【0138】

小細胞肺癌の抑制方法：

本発明はさらに、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現(若しくはその遺伝子産物の活性)を減少させることにより、又は表2に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の発現(若しくはその遺伝子産物の活性)を増加させることにより、対象におけるSCLCの症状を治療又は緩和する方法を提供する。適切な治療化合物は、SCLCを患っているか又はSCLCを発症する危険のある(SCLCを発症し易い)患者に対して予防的又は治療的に投与され得る。このような対象は、標準的な臨床的方法を用いて、又は表2~3に列挙されるSCLC関連遺伝子の一つ又は複数の異常な発現レベル若しくはその遺伝子産物の異常な活性を検出することによって、同定され得る。本発明の文脈では、適切な治療剤には、例えば、細胞周期調節、細胞増殖、及びタンパク質キナーゼ活性の阻害剤が含まれる。

【0139】

本発明の治療方法は、SCLC細胞における発現が、そのSCLC細胞が採取されたのと同じ組織型の正常細胞と比べて減少している遺伝子(「下方制御」又は「過小発現」される遺伝子)の一つ又は複数の遺伝子産物の発現、活性、又はその両方を増加させる段階を含む。これらの方針において、対象は、対象において過小発現された(下方制御される)遺伝子の一つ又は複数の量を増加させる有効量の化合物で治療される。投与は全身的なものでも局所的なものでもよい。適切な治療化合物には、過小発現される遺伝子のポリペプチド産物、生物学的に活性なそれらの断片、及び過小発現される遺伝子をコードしかつSCLC細胞における発現を可能にする発現制御エレメントを有する核酸、例えばSCLC細胞に内因的なこのような遺伝子の発現レベルを増加させる(すなわち、過小発現された遺伝子又は遺伝子群の発現を上方制御する)薬剤が含まれる。このような化合物の投与は、対象の肺細胞において異常に過小発現される遺伝子又は遺伝子群の効果に対抗し、対象の臨床的状態を改善する。

【0140】

あるいは、本発明の治療方法は、その発現が肺細胞において異常に増加する遺伝子(「上方制御」又は「過剰発現」される遺伝子)の一つ又は複数の遺伝子産物の発現、活性、又はその両方を減少させる段階を含み得る。発現は当技術分野で公知のいくつかの方法のいずれかによって阻害され得る。例えば、発現は、過剰発現遺伝子又は遺伝子群の発現を阻害する又はこれと拮抗する核酸、例えば、過剰発現される遺伝子又は遺伝子群の発現を妨害するアンチセンスオリゴヌクレオチド又は低分子干渉RNAを対象に投与することによって阻害され得る。

【0141】

阻害性核酸：

上記のように、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子のヌクレオチド配列に相補的な阻害性核酸(例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、リボザイム)は、この遺伝子の発現レベルを減少させるために使用され得る。例えば、小細胞肺癌において上方制御された表3に列挙されるSCLC関連遺伝子に相補的な阻害性核酸は、小細胞肺癌の治療に有用である。具体的には、本発明の阻害性核酸は、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子又はそれらに対応するmRNAに結合し、それによってこれらの遺伝子の転写又は翻訳を阻害し、mRNAの分解を促進し、及び/又は表3に列挙されるSCLC関連遺伝子によりコードされるタンパク質の発現を阻害することによってそのタンパク質の機能を阻害することにより作用し得る。本明細書中で使用する場合、「阻害性核酸」という用語は、その阻害性核酸が標的配列に特異的にハイブリダイズすることができる限り、標的配列にその全体が相補的であるヌクレオチド及び一つ又は複数のヌクレオチドのミスマッチを有するヌクレオチドの両方

10

20

30

40

50

を包含する。本発明の阻害性核酸は、少なくとも15個の連続するヌクレオチの長さに対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上の配列同一性を有するポリヌクレオチドを包含する。二つまたはそれ以上の核酸配列の配列同一性を決定するには、当技術分野で公知のアルゴリズムが使用され得る。

#### 【0142】

一つの有用なアルゴリズムは、Altschul et al., (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-10に最初に記載されたBLAST 2.0である。BLAST分析を行うためのソフトウェアは米国国立バイオテクノロジー情報センター (National Center for Biotechnology Information) を通じて公開され利用することができる (www.ncbi.nlm.nih.govから入手可能)。このアルゴリズムは、まず、データベース配列中の同じ長さのワードと整列させた場合に一致するか又はある正值の閾値スコアTを満たす、クエリ配列中の長さWの短いワードを同定することによって高スコアの配列対 (HSP) を同定する。Tは隣接ワードスコア閾値 (neighborhood word score threshold) と称される (Altschul et al. (前出))。これらの最初の隣接ワードヒットは、それらを含むより長いHSPを発見するよう検索を開始するための起点 (seed) となる。次いで、累積アラインメントスコアが増加し得る限り、ワードヒットは各配列に沿って両方向に伸長される。累積スコアは、ヌクレオチド配列についてはパラメータM (一致した残基の対に対する報酬スコア；常に $>0$ ) 及びN (不一致の残基に対するペナルティスコア；常に $<0$ ) を用いて算出される。アミノ酸配列について、スコア付けマトリクスは累積スコアを算出するために使用される。各方向へのワードヒットの伸長は、累積アラインメントスコアがその最大到達値からX量分減少した場合、一つ又は複数の負のスコアを受けられた残基のアラインメントの蓄積により累積スコアがゼロ若しくはそれ以下になった場合、又はいずれかの配列の終点に到達した場合に中止される。BLASTアルゴリズムのパラメータW、T、及びXは、アラインメントの感度及び速度を決定する。BLASTNプログラム (ヌクレオチド配列用) は、既定値としてワード長 (W) 11、期待値 (E) 10、カットオフ値100、M = 5、N = 4、及び両鎖の比較を使用する。アミノ酸配列について、BLASTPプログラムは、既定値としてワード長 (W) 3、期待値 (E) 10、及びBLOSUM62スコア付けマトリクスを使用する (Henikoff & Henikoff (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 10915を参照のこと)。

#### 【0143】

有用な配列アラインメントアルゴリズムのさらなる例はPILEUPである。PILEUPは、プログラッシブペアワイズアラインメントを用いて関連する配列の一群から複数の配列アラインメントを作成する。PILEUPは、アラインメントの作成に使用されるクラスタリング関係を示す系図をプロットすることもできる。PILEUPはFeng & Doolittle, (1987) *J. Mol. E* vol. 35: 351-60のプログラッシブアラインメント法の簡易版を使用する。使用された方法は、Higgins & Sharp, (1989) CABIOS 5:151-3に記載された方法と類似する。このプログラムは、例えば、最長5,000文字の配列を最大300個まで整列させることができる。マルチプルアラインメントの手順は、2つの最も類似する配列のペアワイズアラインメントにより2つの整列させた配列のクラスターを生成することから開始する。次いでこのクラスターは次に最も関連する配列、又は整列配列のクラスターと整列され得る。2つの配列クラスターは、2つの個々の配列のペアワイズアラインメントの単純な拡張によって整列され得る。最後のアラインメントは、一連のプログラッシブペアワイズアラインメントによって達成される。このプログラムはまた、クラスタリング関係を表示する樹状図 (dendogram) 又は系図をプロットするのにも使用され得る。このプログラムは特定の配列及びそれらのアミノ酸又はヌクレオチドの座標を配列比較領域として指定することによって実行される。例えば、単量体ドメインファミリーにおいて保存されたアミノ酸を決定するために、又はファミリー内の単量体ドメインの配列を比較するために、本発明の配列又はコード核酸は構造-機能情報を提供するよう整列される。

#### 【0144】

本発明のアンチセンス核酸は、SCLC関連マーカー遺伝子によりコードされるタンパク質を産生する細胞に対して、そのタンパク質をコードするDNA又はmRNAに結合し、それらの

10

20

30

40

50

転写又は翻訳を阻害し、mRNAの分解を促進し、そしてそのタンパク質の発現を阻害することによってそのタンパク質の機能を阻害することにより作用する。

【0145】

本発明のアンチセンス核酸は、その核酸に対して不活性の適当な基剤と混合することによりリニメント剤又は湿布を含む外用剤として製造され得る。

【0146】

また、必要に応じて、本発明のアンチセンス核酸は、賦形剤、等張剤、溶解剤、安定剤、保存剤、鎮痛剤等を添加することによって、錠剤、粉末剤、顆粒剤、カプセル剤、リポソームカプセル剤、注射剤、溶液剤、点鼻剤、及び凍結乾燥剤として処方され得る。これらは以下の公知の方法によって調製され得る。

10

【0147】

本発明のアンチセンス核酸は、病的部位への直接塗布することによって、又は血管への注射により病的部位に到達させることによって患者に投与され得る。アンチセンス封入剤もまた、持続性及び膜透過性を向上するために使用され得る。その例にはリボソーム、ポリ-L-リジン、脂質、コレステロール、リポフェクチン、又はこれらの誘導体が含まれるがこれらに限定されない。

【0148】

本発明の阻害性核酸誘導体の用量は、患者の状態に基づいて適切に調整され得、望ましい用量で使用され得る。例えば、0.1～100mg/kg、好ましくは0.1～50mg/kgの範囲の用量が投与され得る。

20

【0149】

本発明のアンチセンス核酸は、本発明のタンパク質の発現を阻害し、従って本発明のタンパク質の生物学的活性を抑制するのに有用である。さらに、本発明のアンチセンス核酸を含む発現阻害剤は、それらが本発明のタンパク質の生物学的活性を阻害できるという点で有用である。

【0150】

本発明の方法は、上方制御されたSCLC関連遺伝子の細胞中での発現、例えば、細胞の悪性の形質転換から生じた上方制御を変化させるために使用され得る。標的細胞中の表3に列挙されるSCLC関連遺伝子のうちの一つに対応する転写物へのsiRNAの結合は、その細胞によるタンパク質産生を減少させる。

30

【0151】

本発明のアンチセンス核酸は、修飾型オリゴヌクレオチドを含む。例えば、オリゴヌクレオチドにヌクレアーゼ耐性を付与するためにチオ酸化(thioated)オリゴヌクレオチドが使用され得る。

【0152】

また、マーカー遺伝子に対するsiRNAは、マーカー遺伝子の発現レベルを減少させるのに使用され得る。本明細書中、「siRNA」という用語は、標的mRNAの翻訳を妨げる二重鎖RNA分子を意味する。細胞にsiRNAを導入するために、DNAをRNAの転写の錆型として用いる技術を含む標準技術が使用され得る。本発明の文脈では、siRNAはセンス核酸配列、及び表3に列挙されるSCLC関連遺伝子を含む上方制御されたマーカー遺伝子に対するアンチセンス核酸配列を含む。siRNAは、単一の転写物が標的遺伝子由来のセンス配列及び相補的アンチセンス配列の両方を有するよう、例えばヘアピンとして構築される。

40

【0153】

表3に列挙される遺伝子を含むSCLC関連遺伝子のsiRNAは、標的mRNAとハイブリダイズし、それによって通常は単鎖のmRNA転写物に結合することによって翻訳を妨害すること、つまりそのタンパク質の発現を妨害することにより、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子によりコードされるポリペプチドの産生を減少させるか又は阻害する。このようにして、本発明のsiRNA分子は、ストリンジエントな条件下で表3に列挙されるmRNA又はcDNAに特異的にハイブリダイズするそれらの能力によって規定することができる。本発明の目的上、「ハイブリダイズする」又は「特異的にハイブリダイズする」という用語は、「ストリンジエ

50

ントなハイブリダイゼーション条件」下でハイブリダイズする2つの核酸分子の能力を称するのに使用され得る。「ストリンジエントなハイブリダイゼーション条件」という語句は、典型的には核酸の複合混合物中で核酸分子がその標的配列にハイブリダイズするが、他の配列には検出可能な程度ハイブリダイズしない条件を意味する。ストリンジエント条件は配列依存的であり、環境が異なればそれらも異なる。より長い配列はより高温で特異的にハイブリダイズする。核酸のハイブリダイゼーションに関する広範囲の手引きは、Tijssen, *Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Acid Probes*, 「Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays」 (1993) に見られる。一般論として、ストリンジエント条件は、規定のイオン強度pHで特定の配列の融点( $T_m$ )よりも約5~10 低い温度となるよう選択される。 $T_m$ は、標的に相補的なプローブの50%が平衡状態で標的配列とハイブリダイズする、(規定のイオン強度、pH、及び核酸濃度の下の)温度である(標的配列が過剰に存在する場合、 $T_m$ では、平衡状態でプローブの50%が消費される)。ストリンジエント条件はまた、脱安定剤、例えばホルムアミドの添加により達成され得る。選択的又は特異的なハイブリダイゼーションでは、正のシグナルは、バックグラウンドのハイブリダイゼーションの少なくとも2倍、好ましくは10倍である。ストリンジエントなハイブリダイゼーション条件の例は次の通りであり得る: 0.2 × SSC 及び 0.1% SDS、50 での洗浄を行う、50% ホルムアミド、5 × SSC、及び 1% SDS、42 にてインキュベート、又は 5 × SSC、1% SDS、65 にてインキュベート。

10

20

30

40

50

## 【0154】

本発明の文脈では、siRNAは、好ましくは500、200、100、50、又は25ヌクレオチド長未満である。より好ましくは、siRNAは約19~約25ヌクレオチド長である。siRNAの阻害活性を増強するために、標的配列のアンチセンス鎖の3'末端に一つ又は複数のウリジン(「u」)ヌクレオチドが付加され得る。付加される「u」の数は少なくとも2個、一般的には2~10個、好ましくは2~5個である。付加された「u」は、siRNAのアンチセンス鎖の3'末端で単鎖を形成する。

## 【0155】

表3に列挙される遺伝子を含むSCLC関連遺伝子のsiRNAは、mRNA転写物に結合することのできる形態で細胞に直接的に導入され得る。これらの態様において、本発明のsiRNA分子は、典型的にはアンチセンス分子について上述したように修飾される。その他の修飾も可能であり、例えば、コレステロール結合siRNAは、改善された薬理学的特性を示した。Song, et al., *Nature Med.* 9:347-51 (2003)。あるいは、siRNAをコードするDNAがベクターにより送達され得る。

## 【0156】

ベクターは、例えば、SCLC関連遺伝子標的配列をその配列に隣接して機能的に連結された調節配列を有する発現ベクターに、両方の鎖の(DNA分子の転写による)発現が可能な様式でクローニングすることによって生成され得る(Lee, N.S. et al., (2002) *Nature Biotechnology* 20 : 500-5)。SCLC関連遺伝子のmRNAに対するアンチセンス鎖であるRNA分子は、第一プロモーター(例えば、クローニングされたDNAの3'側のプロモーター配列)によって転写され、SCLC関連遺伝子のmRNAに対してセンス鎖であるRNA分子は、第二プロモーター(例えば、クローニングされたDNAの5'側のプロモーター配列)によって転写される。センス鎖及びアンチセンス鎖はインビオでハイブリダイズしてSCLC関連遺伝子のサイレンシングのためのsiRNA構築物を生成する。あるいは、siRNA構築物のセンス鎖及びアンチセンス鎖を生成させるために2つの構築物が使用され得る。クローニングされたSCLC関連遺伝子は、単一の転写物が標的配列由来のセンス配列及び相補的なアンチセンス鎖の両方を有する二次構造、例えばヘアピンを有する構築物をコードし得る。

## 【0157】

任意のヌクレオチド配列からなるループ配列は、ヘアピンループ構造を形成するためにはセンス配列とアンチセンス配列の間に配置され得る。従って、本発明はまた、一般式5'-[A]-[B]-[A']-3'を有するsiRNAを提供する。式中、[A]は表3に列挙されるmRNA又はcDNAに

特異的にハイブリダイズする配列に対応するリボヌクレオチド配列である。好ましい態様において、[A]は表3から選択される遺伝子の配列に対応するリボヌクレオチド配列であり、[B]は約3～約23ヌクレオチドからなるリボヌクレオチド配列であり、かつ[A']は[A]の相補配列からなるリボヌクレオチド配列である。領域[A]は[A']とハイブリダイズし、次いで、領域[B]からなるループが形成される。ループ配列は好ましくは3～23ヌクレオチド長であり得る。ループ配列は、例えば、(www.ambion.com/techlib/tb/tb\_506.htmlに見られる)以下の配列から選択され得る。さらに、23ヌクレオチドからなるループ配列もまた活性なsiRNAを提供する(Jacque, J.M. et al., (2002) Nature 418 : 435-8)。CCC、CCACC、又はCCACACC : Jacque, J. M. et al., (2002) Nature, 418: 435-8。UUCG: Lee, N.S. et al., (2002) Nature Biotechnology 20 : 500-5; Fruscoloni, P. et al., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 1639-44。UUCAAGAGA: Dykxhoorn, D. M. et al., (2003) Nature Reviews Molecular Cell Biology 4: 457-67。 10

## 【0158】

例えば、本発明のヘアピンループ構造を有する好ましいsiRNAを以下に示す。従って、いくつかの態様において、ループ配列[B]は、CCC、UUCG、CCACC、CCACACC、及びUUCAAGAからなる群より選択され得る。好ましいループ配列は、UUCAAGAGA(DNA上は「ttcaagaga」)である。

## 【0159】

ZIC5-siRNAに関しては以下の通りである：

UCAAGCAGGAGCUAUCUG-[B]-CAGAUGAGCUCCUGCUUGA(標的配列がSEQ ID NO: 171の場合)

20

## 【0160】

適切なsiRNAのヌクレオチド配列は、www.ambion.com/techlib/ misc/siRNA\_finder.htmlから入手可能なsiRNA設計用コンピュータプログラムを用いて設計され得る。このコンピュータプログラムは、以下のプロトコルに基づいてsiRNA合成用ヌクレオチド配列を選択する。

## 【0161】

siRNAの標的部位の選択：

1. 目的の転写物のAUG開始コドンを出発点として、その下流をAAジヌクレオチド配列についてスキャンする。有用なsiRNA標的部位として各AAの出現及び3'側に隣接する19ヌクレオチドを記録する。Tuschl, et al. (1999) Genes Dev 13: 3191-7は、5'側及び3'側の非翻訳領域(UTR)並びに開始コドン付近の領域(75塩基内)に対するsiRNAを設計するのは、これらの領域が調節タンパク質結合部位に豊富に存在し得るという理由で推奨しない。UTR結合タンパク質及び/又は翻訳開始複合体は、siRNAエンドヌクレアーゼ複合体の結合と干渉し得る。 30

## 【0162】

2. 標的部位とヒトゲノムデータベースとを比較し、他のコード配列と有意な配列同一性を有するあらゆる標的配列を検討から外す。配列同一性調査は、NCBIサーバ、ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/において見出され得るBLAST(Altschul SF, et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-402; (1990) J Mol Biol. 215(3):403-10)を用いて実行され得る。

40

## 【0163】

3. 合成に適した標的配列を選択する。Ambionアルゴリズムを用いて、好ましくは数個の標的配列が評価する遺伝子に沿って選択され得る。

## 【0164】

標的配列、例えばSEQ ID NO: 171のヌクレオチドの核酸配列を含む単離された核酸分子、又はSEQ ID NO: 171のヌクレオチドの核酸配列に相補的な核酸分子もまた本発明に含まれる。本明細書中で使用する場合、「単離された核酸」は、その本来の環境(例えば、天然に存在する場合はその天然環境)から取り出された核酸分子であり、従って、その天然の状態から合成的に変更された核酸分子である。本発明において、単離された核酸には、DNA、RNA、及びそれらの誘導体が含まれる。単離された核酸がRNA又はその誘導体であ

50

る場合、塩基「t」はそのヌクレオチド配列において「u」で置換される。本明細書中で使用する場合、「相補的」という用語は、核酸分子のヌクレオチド単位間のワトソン-クリック型塩基対又はフーグスティーン型塩基対を意味し、「結合」という用語は、2つの核酸若しくは化合物又は関連する核酸若しくは化合物又はその組み合わせの間の物理的又は化学的相互作用を意味する。相補的核酸配列は適切な条件下でハイブリダイズし、数個の不一致を含む又は不一致を含まない安定な二重鎖複合体 (duplex) を形成する。本発明の目的上、5個又はそれ未満の不一致を有する2つの配列は相補的であるとされる。さらに、本発明の単離されたヌクレオチドのセンス鎖及びアンチセンス鎖は、ハイブリダイゼーションにより二重鎖ヌクレオチド又はヘアピンループ構造を形成し得る。好ましい態様において、このような二重鎖複合体は、10の一一致につき1以下の不一致を含む。特に好ましい態様において、二重鎖複合体の鎖は完全に相補的であり、そのような二重鎖複合体は不一致を含まない。ZIC5に対する核酸分子は4612ヌクレオチド長未満である。例えば、核酸分子は、約500未満、約200未満、又は約75ヌクレオチド長未満である。本明細書中に記載される核酸の一つ又は複数を含むベクター及びそのベクターを含む細胞もまた、本発明に包含される。本発明の単離された核酸は、ZIC5に対するsiRNA、又はこのsiRNAをコードするDNAにとって有用である。核酸がsiRNA用又はそのコードDNA用に使用される場合、センス鎖は好ましくは約19ヌクレオチドよりも長く、より好ましくは21ヌクレオチドよりも長い。  
10

#### 【 0 1 6 5 】

本発明は、ZIC5をコードする遺伝子が非癌性肺細胞と比較して小細胞肺癌 (SCLC) において過剰発現されるという発見に一部基づく。ZIC5のcDNAは4612ヌクレオチド長である。ZIC5の核酸配列及びポリペプチド配列はSEQ ID NO : 175及び176に示される。  
20

#### 【 0 1 6 6 】

SEQ ID NO : 171を含むsiRNAのトランスフェクションは、SCLC細胞株の成長阻害をもたらす。ZIC5は、ノーザンプロット分析及びsiRNA実験により実証されるように、SCLCにおいて上方制御された遺伝子として同定され、大部分のSCLCにおいて活性化される癌精巣抗原であり、かつ細胞の成長 / 生存において中心的な役割を担う。この遺伝子は、5つのC2H 2 ZNFドメインを含む663アミノ酸のタンパク質をコードする。この分子は構造的には、核酸結合性亜鉛イオン結合タンパク質である。  
30

#### 【 0 1 6 7 】

siRNA組成物の構造 :

本発明はまた、ZIC5の発現を阻害することによる、細胞成長、すなわち癌細胞成長の阻害方法を提供する。ZIC5の発現は、例えば、ZIC5遺伝子を特異的に標的とする一つ又は複数の低分子干渉RNA (siRNA) オリゴヌクレオチドによって阻害される。ZIC5標的には、例えば、SEQ ID NO : 171のヌクレオチドが含まれる。  
30

#### 【 0 1 6 8 】

SCLC関連遺伝子配列に隣接する調節配列は、それらの発現が個別に調節され得るよう又は時間的若しくは空間的様式で調節され得るよう、同一であっても異なってもよい。siRNAは、例えば、核内低分子RNA (snRNA) U6、又はヒトH1 RNAプロモーター由来のRNAポリメラーゼIII転写ユニットを含むベクターに、それぞれ、SCLC関連遺伝子の鋳型をクローニングすることによって細胞内で転写される。このベクターを細胞に導入するため、トランスフェクション促進剤が使用され得る。FuGENE (Roche diagnostics)、Lipofectamine 2000 (Invitrogen)、Oligofectamine (Invitrogen)、及びNucleofector (Wako pure Chemical) がトランスフェクション促進剤として有用である。  
40

#### 【 0 1 6 9 】

ZIC5 mRNAの様々な部分に相補的なオリゴヌクレオチドを、標準的な方法に従い、(例えば、肺癌細胞株、例えば、小細胞肺癌 (SCLC) 細胞株を用いて)腫瘍細胞におけるZIC5の産生を減少させる能力についてインビトロで試験した。候補siRNA組成物と接触させた細胞におけるZIC5遺伝子産物が、候補組成物の非存在下で培養された細胞と比較して減少することは、ZIC5の特異的抗体又はその他の検出ストラテジーを用いて検出する。次いで  
50

、インビトロでの細胞系アッセイ又は無細胞アッセイにおいてZIC5の産生を減少させた配列を細胞成長に対する阻害効果について試験する。インビトロでの細胞系アッセイにおいて細胞成長を阻害した配列をラット又はマウスにおいてインビボで試験し、悪性新生物を有する動物においてZIC5産生が減少し、腫瘍細胞成長が減少することを確認する。

#### 【0170】

##### 悪性腫瘍の治療方法

ZIC5の過剰発現により特徴付けられる腫瘍を有する患者は、ZIC5のsiRNAを投与することによって治療される。siRNA療法は、例えば、小細胞肺癌（SCLC）を患っているか又はそれを発症する危険がある患者におけるZIC5の発現を阻害するために使用され得る。このような患者は、特定の腫瘍型についての標準的方法により同定される。小細胞肺癌（SCLC）は、例えば、コンピュータ連動断層撮影（CT）、磁気共鳴画像法（MRI）、内視鏡的逆行性胆道膵管造影法（ERCP）、磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）、又は超音波法によって診断される。治療は、その治療が対象におけるZIC5の発現の減少、又は腫瘍のサイズ、有病率、若しくは転移能の減少を含む臨床上の利益をもたらす場合に有効である。治療が予防的に適用される場合、「有効」は、その治療により腫瘍の形成が遅らされるか若しくは抑止されること、又は腫瘍の臨床的症状が抑止若しくは緩和されることを意味する。有効性は、特定の腫瘍型を診断又は治療するための任意の公知の方法と組み合わせて決定される。Harrison's Principles of Internal Medicine, Kasper, et al., eds, 2005, McGraw-Hillを参照のこと。

#### 【0171】

siRNA療法は、本発明のsiRNAをコードする標準的なベクターによって、及び／又は遺伝子送達系によって、例えば、合成性siRNA分子を送達することによって、一つ又は複数のsiRNAオリゴヌクレオチドを患者に投与することにより行われる。典型的には、合成性siRNA分子は、インビボでのヌクレアーゼによる分解を防止するために化学的に安定化される。化学的に安定化されたRNA分子の調製方法は、当技術分野で周知である。典型的には、このような分子は、リボヌクレアーゼの作用を妨げるよう修飾された骨格及びヌクレオチドを含む。他の修飾も可能であり、例えば、コレステロール結合siRNAは、改善された薬理学的特性を示した（Song et al., (2003) Nature Med. 9:347-51）。その中でも特に、適切な遺伝子送達系には、リポソーム、受容体媒介送達系、又は疱疹ウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルスを含むウイルスベクターが含まれ得る。治療用核酸組成物は、薬学的に許容される担体に処方される。治療組成物はまた、上述のような遺伝子送達系を含み得る。薬学的に許容される担体は、動物への投与に適した生物学的に適合する媒体、例えば、生理学的食塩水である。化合物の治療有効量は、治療対象において医学的に望ましい結果、例えばZIC5遺伝子産物の産生の減少、例えば増殖などの細胞の成長の減少、又は腫瘍の成長の減少を生じることのできる量である。

#### 【0172】

静脈内、皮下、筋肉内、及び腹腔内送達経路を含む非経口投与は、ZIC5のsiRNA組成物を送達するのに使用され得る。肺腫瘍の治療については、肺動脈への直接注入が有用である。

#### 【0173】

任意の一人の患者に対する用量は、患者の大きさ、体表面積、年齢、投与される特定の核酸、性別、投与時間及び投与経路、全般的な健康、並びに同時に投与される他の薬物を含む多くの要因に依存する。核酸の静脈内投与のための用量は、およそ $10^6$ ～ $10^{22}$ コピーの核酸分子である。

#### 【0174】

ポリヌクレオチドは、標準的方法によって、例えば、例として筋肉又は皮膚である組織の間質空間への注射、循環若しくは体腔への導入によって、又は吸入若しくは吹入によって投与される。ポリヌクレオチドは注射されるか、又はそれ以外では水性若しくは部分的に水性の薬学的に許容される液体担体と共に動物に送達される。ポリヌクレオチドは、リポソーム（例えば、カチオン性リポソーム又はアニオン性リポソーム）と組み合わされる

10

20

30

40

50

。ポリヌクレオチドは標的細胞による発現に必要な遺伝子情報、例えばプロモーターを含む。

【0175】

本発明の阻害性オリゴヌクレオチドは、本発明のポリペプチドの一つ又は複数の発現を阻害し、従って本発明のポリペプチドの一つ又は複数の生物学的活性を抑制するのに有用である。また、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド又はsiRNAを含む発現阻害剤は、それらが本発明のポリペプチドの一つ又は複数の生物学的活性を阻害し得る点で有用である。従って、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド又はsiRNAの一つ又は複数を含む組成物は、小細胞肺癌を治療するのに有用である。

【0176】

抗体：

あるいは、SCLCにおいて過剰発現される遺伝子の一つ又は複数の遺伝子産物の機能は、遺伝子産物に結合するかそうでなければその機能を阻害する化合物を投与することによって阻害され得る。例えば、この化合物は、過剰発現される遺伝子産物又は遺伝子産物群に結合する抗体である。

【0177】

本発明は、抗体、特に上方制御されたマーカー遺伝子によりコードされるタンパク質に対する抗体、又はそのような抗体の断片の使用に言及する。本明細書中で使用する場合、「抗体」という用語は、その抗体を合成するのに使用された抗原（すなわち、上方制御されたマーカーの遺伝子産物）又はそれと密接に関連する抗原とのみ相互作用（すなわち、結合）する、特異的な構造を有する免疫グロブリン分子を意味する。さらに、抗体は、マーカー遺伝子によりコードされるタンパク質の一つ又は複数に結合する限り、抗体の断片又は修飾された抗体であり得る。例として、抗体断片は、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、又はH鎖及びL鎖由来のFv断片が適切なリンカーで連結された単鎖Fv(scFv)であり得る(Huston J. S. et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-83)。より具体的には、抗体断片は、パパイン又はペプシンを含む酵素で抗体を処理することによって作製され得る。あるいは、抗体断片をコードする遺伝子が構築され、発現ベクターに挿入され、そして適切な宿主細胞中で発現され得る（例えば、Co M. S. et al., (1994) J. Immunol. 152:2968-76; Better M. and Horwitz A. H. (1989) Methods Enzymol. 178:476-96; Pluckthun A. and Skerra A. (1989) Methods Enzymol. 178:497-515; Lamoyi E. (1986) Methods Enzymol. 121:652-63; Rousseaux J. et al., (1986) Methods Enzymol. 121:663-9; Bird R. E. and Walker B. W. (1991) Trends Biotechnol. 9:132-7を参照のこと）。

【0178】

抗体は、多種の分子、例えばポリエチレングリコール(PEG)との結合により修飾され得る。本発明はこのような修飾された抗体を提供する。修飾抗体は、抗体を化学的に修飾することによって得ることができる。このような修飾方法は当技術分野において慣習的である。

【0179】

あるいは、抗体は、非ヒト抗体由来の可変領域及びヒト抗体由来の定常領域を有するキメラ抗体、又は非ヒト抗体由来の相補性決定領域(CDR)、ヒト抗体由来のフレームワーク領域(FR)及び定常領域を含むヒト化抗体を含み得る。このような抗体は、公知技術を使用して調製され得る。ヒト化は、齧歯類CDR又はCDR配列をヒト抗体の対応する配列と置換することによって実行され得る（例えば、Verhoeyen et al., (1988) Science 239:153-4-6を参照のこと）。従って、このようなヒト化抗体は、実質的に一つ未満の完全なヒト可変ドメインが非ヒト種由来の対応する配列で置換されたキメラ抗体である。

【0180】

ヒトフレームワーク領域及びヒト定常領域に加えてヒト可変領域を含む完全ヒト抗体もまた使用され得る。このような抗体は、当技術分野で公知の多種の技術を用いて製造され得る。例えば、インビトロ法は、バクテリオファージ表面に呈示されたヒト抗体断片の組換えライブリを使用する（例えば、Hoogenboom & Winter, (1992) J. Mol. Biol. 227:

10

20

30

40

50

381-8)。同様に、ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリンの遺伝子座をトランスジェニック動物、例えば、内在性の免疫グロブリン遺伝子が部分的に又は完全に不活性化されたマウスに導入することによって作製され得る。このアプローチについては、例えば、米国特許第6,150,584号、同第5,545,807号、同第5,545,806号、同第5,569,825号、同第5,625,126号、同第5,633,425号、同第5,661,016号に記載される。このような抗体は公知技術を用いて調製され得る。

#### 【0181】

癌細胞において生じた特定の分子的変化を標的とする癌療法は、抗癌薬、例えば、進行乳癌の治療のためのトラスツズマブ(Herceptin)、慢性骨髄性白血病のためのメチル化イマチニブ(Gleevec)、非小細胞肺癌(NSCLC)のためのゲフィチニブ(Iressa)、並びにB細胞リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫のためのリツキシマブ(抗CD20 mAb)の臨床的開発及び承認申請を通じて実証された(Ciardiello F and Tortora G. (2001) Clin Cancer Res.;7:2958-70. Review; Slamon DJ et al., (2001) N Engl J Med;344:783-92; Rehwald U et al., (2003) Blood;101:420-4; Fang G, et al. (2000). Blood, 96, 2246-53)。これらの薬物は、形質転換した細胞のみを標的とするため、従来の抗癌剤よりも臨床的に効果的であり許容性が良い。従って、このような薬物は癌患者の生存率及び生活水準を改善するだけでなく、分子レベルの標的化癌療法の概念をも実証する。さらに、標的化薬物は、標準的な化学療法と併用された場合にその効果を増強し得る(Gianni L. (2002) Oncology, 63 Suppl 1, 47-56; Klejman A, et al. (2002). Oncogene, 21, 5868-76)。従って、将来的に癌治療は、従来の薬物と、腫瘍細胞の異なる特徴、例えば、血管新生及び侵襲性を対象とする標的特異的薬剤との組み合わせにより行われると考えられる。

#### 【0182】

これらの調節方法は、エクスピボ若しくはインビトロで(例えば、細胞を薬剤と共に培養することによって)、あるいはインビボで(例えば、対象に薬剤を投与することによって)行われ得る。本法は、示差的に発現される遺伝子の異常な発現又はそれらの遺伝子産物の異常な活性を相殺するための療法として、タンパク質若しくはタンパク質の組み合わせ、又は核酸分子若しくは核酸分子の組み合わせの投与を含む。

#### 【0183】

遺伝子及び遺伝子産物の、それぞれの発現レベル又は生物学的活性が(疾患又は障害を患っていない対象と比較して)増加したことにより特徴付けられる疾患及び障害は、過剰発現される遺伝子又は遺伝子群の活性と拮抗する(すなわち、減少させる又は阻害する)治療剤で治療され得る。活性と拮抗する治療剤は、治療的又は予防的に投与され得る。

#### 【0184】

従って、本発明の文脈で使用され得る治療剤は、例えば、(i)過剰発現若しくは過小発現される遺伝子若しくは遺伝子群のポリペプチド、又はそれらのアナログ、誘導体、断片、若しくはホモログ、(ii)過剰発現される遺伝子若しくは遺伝子産物に対する抗体、(iii)過剰発現若しくは過小発現される遺伝子若しくは遺伝子群をコードする核酸、(iv)「機能障害性」の(すなわち、一つ又は複数の過剰発現される遺伝子若しくは遺伝子群の核酸への異種的挿入に起因して機能障害性である)アンチセンス核酸若しくは核酸、(v)低分子干渉RNA(siRNA)、又は(vi)調節因子(すなわち、過剰発現若しくは過小発現されるポリペプチドとその結合相手との間の相互作用を変化させる阻害剤、アゴニスト、及びアンタゴニスト)を含む。機能障害性アンチセンス分子は、相同組換えによってポリペプチドの内因的機能を「ノックアウト」するために使用される(例えば、Capecchi, (1989) Science 244: 1288-92を参照のこと)。

#### 【0185】

生物学的活性の(その疾患又は障害を患っていない対象と比較した)減少により特徴付けられる疾患及び障害は、活性を増加させる(すなわちその活性に対するアゴニストである)治療剤を用いて治療され得る。活性を上方制御する治療剤は、治療的又は予防的な様式で投与され得る。使用され得る治療剤には、ポリペプチド(又はそのアナログ、誘導体、断片、若しくはホモログ)又は生物学的利用能を向上させるアゴニストが含まれるがこ

10

20

30

40

50

れらに限定されない。

【0186】

増加又は減少したレベルは、患者の組織試料を（例えば、生検組織から）得、これをインピトロでRNA若しくはペプチドのレベル、発現されたペプチド（若しくは発現が変化した遺伝子のmRNA）の構造及び／又は活性についてアッセイすることによりペプチド及び／又はRNAを定量することによって容易に検出され得る。当技術分野で周知の方法には、免疫アッセイ（例えば、ウェスタンプロット分析、免疫沈降及びその後のドデシル硫酸ナトリウム（SDS）ポリアクリルアミド電気泳動、免疫細胞化学的方法等によるアッセイ）及び／又はmRNAの発現を検出するためのハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、ノーザンアッセイ、ドットプロット、インサイチューハイブリダイゼーション等）が含まれるがこれらに限定されない。

10

【0187】

予防的投与は、疾患の臨床的症状がはっきりと顕れる前に、疾患又は障害が抑止されるあるいはその進行が遅延するよう行われる。

【0188】

本発明の治療的方法は、示差的に発現される遺伝子の遺伝子産物の活性の一つ又は複数を調節する薬剤と細胞を接触させる段階を含み得る。タンパク質の活性を調節する薬剤の例には、核酸、タンパク質、そのようなタンパク質の天然同族リガンド、ペプチド、ペプチド模倣物、及びその他の低分子が含まれるがこれらに限定されない。例えば、適切な薬剤は、一つ又は複数の示差的に過小発現される遺伝子の一つ又は複数のタンパク質の活性を刺激し得る。

20

【0189】

小細胞肺癌に対するワクチン接種：

本発明はまた、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の核酸（すなわち、上方制御された遺伝子）によりコードされる一つ又は複数のポリペプチド、そのポリペプチドの免疫学的に活性な断片（すなわち、エピトープ）、又はそのようなポリペプチド若しくはその断片をコードするポリヌクレオチドを含むワクチンを対象に投与する段階を含む、対象における小細胞肺癌を治療又は予防する方法に関する。一つ又は複数のポリペプチドの投与は、対象における抗腫瘍免疫を誘導する。抗腫瘍免疫を誘導するため、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子からなる群より選択される一つ又は複数の核酸によりコードされる一つ又は複数のポリペプチド、そのポリペプチドの免疫学的に活性な断片、又はそのようなポリペプチド若しくはその断片をコードするポリヌクレオチドがそれを必要とする対象に投与される。ポリペプチド又は免疫学的に活性なその断片は、SCLCに対するワクチンとして有用である。いくつかの場合において、タンパク質又はその断片は、T細胞受容体（TCR）に結合された形態、又はマクロファージ、樹状細胞（DC）、若しくはB細胞を含む抗原提示細胞（APC）により提示される形態で投与され得る。DCは抗原提示能が強いため、APCの中でもDCの使用が最も好ましい。

30

【0190】

免疫学的に活性な断片（すなわち、エピトープ）の同定は、当技術分野で周知である。B細胞エピトープは、隣接するアミノ酸又はタンパク質の三次的フォールディングによって並列する隣接しないアミノ酸の両方から形成され得る。隣接アミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には、変性溶媒に曝されても維持されるが、三次的フォールディングにより形成される（すなわち、立体配座により決定する）エピトープは、典型的には、変性溶媒処理により失われる。エピトープは典型的には、固有の空間的立体配座の中に少なくとも3、通常は少なくとも5又は8~10のアミノ酸を含む。エピトープの空間的立体配座を決定する方法には、例えば、X線結晶構造解析法及び二次元核磁気共鳴法が含まれる。例えば、Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, Glen E. Morris, Ed. (1996)を参照のこと。同じエピトープを認識する抗体は、一方の抗体が標的抗原に対する別の抗体の結合を遮断する能力を有することを示す簡単な免疫アッセイ（例えば、競合的ELISA又は固相放射免疫測定法（SPRIA））によって同定され得る。T

40

50

細胞は、CD8細胞については約9アミノ酸、又はCD4細胞については約13～15アミノ酸の隣接するエピトープを認識する。そのエピトープを認識するT細胞は、エピトープに反応して刺激されたT細胞による3H-チミジン取り込みにより (Burke et al., J. Inf. Dis. 170, 1110-9 (1994))、抗原依存的な殺傷により (細胞傷害性Tリンパ球アッセイ、Tigges et al., J. Immunol. (1996) 156:3901-10)、又はサイトカインの分泌により決定される抗原依存的増殖を測定するインビトロアッセイにより同定され得る。免疫原性エピトープの決定方法は、例えば、Reineke, et al., Curr Top Microbiol Immunol (1999) 243:23-36; Mahler, et al., Clin Immunol (2003) 107:65-79; Anthony and Lehmann, Methods (2003) 29:260-9; Parker and Tomer, Methods Mol Biol (2000) 146:185-201; DeLisser, Methods Mol Biol (1999) 96:11-20; Van de Water, et al., Clin Immunol Immunopathol (1997) 85:229-35; Carter, Methods Mol Biol (1994) 36:207-23; 及びPettersson, Mol Biol Rep (1992) 16:149-53に記載される。

10

## 【0191】

本発明において、SCLCに対するワクチンは、動物に接種した場合に抗腫瘍免疫を誘導する能力を有する物質を意味する。本発明によれば、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子によりコードされるポリペプチド、又はそれらの断片は、表3に列挙されるSCLC関連遺伝子を発現するSCLC細胞に対する強力かつ特異的な免疫反応を誘導し得るHLA-A24又はHLA-A\*0201拘束エピトープペプチドである。従って、本発明はまた、本ポリペプチドを用いる抗腫瘍免疫の誘導方法を包含する。一般的に、抗腫瘍免疫には、以下のような免疫反応が含まれる：

20

- 肿瘍に対する細胞傷害性リンパ球の誘導、
- 肿瘍を認識する抗体の誘導、及び
- 抗腫瘍性サイトカイン産生の誘導。

## 【0192】

従って、あるタンパク質が動物に接種された際にこれらの免疫反応のいずれか一つを誘導する場合、そのタンパク質は抗腫瘍免疫誘導効果を有することが決定される。タンパク質による抗腫瘍免疫の誘導は、インビボ又はインビトロでそのタンパク質に対する宿主免疫系の反応を観察することによって検出され得る。

30

## 【0193】

例えば、細胞傷害性Tリンパ球誘導の検出方法は周知である。具体的には、生体に侵入する外来物質は抗原提示細胞 (APC) の作用によりT細胞及びB細胞に提示される。抗原特異的様式でAPCによって提示された抗原に反応したT細胞は、その抗原による刺激により細胞傷害性T細胞 (又は細胞傷害性Tリンパ球；CTL) へと分化して、増殖する (これはT細胞の活性化と呼ばれる)。従って、あるペプチドによるCTLの誘導は、そのペプチドをAPCを通じてT細胞に提示し、CTLの誘導を検出することによって評価され得る。さらに、APCは、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、マクロファージ、好酸球、及びNK細胞を活性化する効果を有する。CD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞もまた、抗腫瘍免疫に重要であるので、そのペプチドの抗腫瘍免疫誘導作用は、これらの細胞の活性化効果を指標として用いて評価され得る。Coligan, Current Protocols in Immunology (前出) を参照のこと。

40

## 【0194】

APCとして樹状細胞 (DC) を用いるCTLの誘導作用の評価方法が当技術分野で周知である。DCは、APCの中でも強力なCTL誘導作用を有する代表的なAPCである。本方法において、試験ポリペプチドはまずDCと接触させ、次いでDCをT細胞と接触させる。DCとの接触後に関心対象の細胞に対する細胞傷害性効果を有するT細胞が検出されることは、試験ポリペプチドが細胞傷害性T細胞を誘導する活性を有することを示す。腫瘍に対するCTLの活性は、例えば、<sup>51</sup>Cr-標識腫瘍細胞の溶解物を指標として用いて検出され得る。あるいは、<sup>3</sup>H-チミジン取り込み活性又はLDH (ラクトースデヒドロゲナーゼ) 放出を指標として用いて腫瘍細胞の損傷の程度を評価する方法もまた周知である。

## 【0195】

DC以外に、末梢血単核細胞 (PBMC) もまたAPCとして使用され得る。GM-CSF及びIL-4の

50

存在下でPBMCを培養することによってCTLの誘導が増強されることが報告されている。同様にCTLは、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) 及びIL-7の存在下でPBMCを培養することによって誘導されることが示されている。

#### 【0196】

これらの方針によってCTL誘導活性を有することが確認された試験ポリペプチドは、DC活性化効果及びそれに続くCTL誘導活性を有するポリペプチドであるとみなされる。従って、腫瘍細胞に対してCTLを誘導するポリペプチドは、腫瘍に対するワクチンとして有用である。さらに、本ポリペプチドとの接触を通じて腫瘍に対するCTLを誘導する能力を獲得したAPCもまた、腫瘍に対するワクチンとして有用である。さらに、APCによる本ポリペプチド抗原の提示によって細胞傷害性を獲得したCTLもまた、腫瘍に対するワクチンとして使用され得る。APC及びCTLによる抗腫瘍免疫を用いる、このような腫瘍の治療的方法は、細胞免疫療法と称される。

10

#### 【0197】

一般的に、細胞免疫療法にポリペプチドを用いる場合、そのCTL誘導の効果は、異なる構造を有する複数のポリペプチドを組み合わせてそれらをDCと接触させることによって向上することが公知である。従って、タンパク質断片でDCを刺激する場合、複数の種類の断片の混合物を使用することが有利である。

20

#### 【0198】

あるいは、ポリペプチドによる抗腫瘍免疫の誘導は、腫瘍に対する抗体産生の誘導を観察することによって確認され得る。例えば、ポリペプチドに対する抗体がそのポリペプチドで免疫した実験動物において誘導される場合、及び腫瘍細胞の成長がこれらの抗体によって抑制される場合、そのポリペプチドは抗腫瘍免疫を誘導する能力を有するとみなされる。

20

#### 【0199】

抗腫瘍免疫は、本発明のワクチンを投与することによって誘導され、抗腫瘍免疫の誘導によりSCLCの治療又は予防が可能になる。癌に対する治療又は癌の発現の予防は、癌性細胞の成長の阻害、癌の退縮、及び癌の発生の抑制を含む段階のいずれかを含む。癌を有する個体の死亡率及び罹患率の減少、血液中の腫瘍マーカーレベルの減少、癌に付随する検出可能な症状の軽減等もまた、癌の治療又は予防に含まれる。このような治療的効果及び予防的効果は、統計的に有意であることが好ましい。例えば、細胞増殖性疾患に対するワクチンの治療的効果又は予防的効果を、ワクチンを投与しない対照と比較した場合、観察における有意水準は5%以下である。例えば、スチューデントt検定、マン-ホイットニーのU検定、又はANOVAが統計分析に使用され得る。

30

#### 【0200】

免疫学的活性を有する上記タンパク質又はそのタンパク質をコードするベクターは、アジュバントと組み合わされ得る。アジュバントは、免疫学的活性を有するタンパク質と一緒に（又は連続して）投与された場合にそのタンパク質に対する免疫反応を増強する化合物を意味する。アジュバントの例には、コレラ毒素、サルモネラ毒素、ミヨウバン等が含まれるがこれらに限定されない。さらに、本発明のワクチンは薬学的に許容される担体と適当に組み合わされ得る。このような担体の例には、無菌水、生理学的食塩水、リン酸緩衝液、培養液等が含まれる。さらに、ワクチンは、必要に応じて、安定剤、懸濁剤、保存剤、界面活性剤等を含有し得る。ワクチンは全身投与、又は、例えば皮内経路、筋肉内経路、皮下経路、経皮経路、口腔投与、若しくは鼻腔内投与を通じて局所投与され得る。ワクチン投与は、一回の投与によって行ってもよく、または、複数回の投与によって追加免疫してもよい。

40

#### 【0201】

本発明のワクチンとしてAPC又はCTLを用いる場合、腫瘍は、例えば、エクスピボ方法によって治療又は予防され得る。より具体的には、治療又は予防を受ける対象のPBMCが採取され、その細胞がエクスピボでポリペプチドと接触させられ、その後、APC又はCTLの誘導後に、その細胞が対象に投与され得る。APCはまた、そのポリペプチドをコードするベク

50

ターをエクスピボでPBMCに導入することによって誘導され得る。インビトロで誘導されたAPC又はCTLは投与前にクローニングされ得る。高い標的細胞損傷活性を有する細胞をクローニングし成長させることによって、細胞免疫療法はより効果的に実施され得る。さらに、この様式で単離されたAPC及びCTLは、その細胞を採取した個体に対する細胞免疫療法だけでなく、他の個体の類似型の腫瘍に対する細胞免疫療法にも使用され得る。

#### 【0202】

ワクチンを開発する一般的な方法は、例えば、Vaccine Protocols, Robinson and Cranage, Eds., 2003, Humana Press; Marshall, Vaccine Handbook: A Practical Guide for Clinicians, 2003, Lippincott Williams & Wilkins; 及び Vaccine Delivery Strategies, Dietrich, et al., Eds., 2003, Springer Verlagに記載される。

10

#### 【0203】

SCLCを阻害するための薬学的組成物：

さらに、薬学的有効量の本発明のポリペプチドを含む、例えばSCLCなどの癌を含む細胞増殖性疾患を治療又は予防するための薬学的組成物が提供される。この薬学的組成物は抗腫瘍免疫を惹起するのに使用され得る。

#### 【0204】

本発明の文脈では、適当な薬学的処方には、経口投与、直腸投与、経鼻投与、局所投与（口腔投与及び舌下投与を含む）、腔投与若しくは非経口投与（筋内投与、皮下投与、及び静脈内投与を含む）に適した処方、又は吸入若しくは吹入による投与に適した処方が含まれる。好ましくは、投与は静脈内投与である。処方物は、別個の投与単位として梱包されてもよい。

20

#### 【0205】

経口投与に適した薬学的処方物には、各々所定の量の有効成分を含有する、カプセル剤、カシェ剤、又は錠剤が含まれる。適切な処方物には、粉末剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤、及び乳化剤も含まれる。有効成分は、ボーラス状の舐剤又はペースト剤として投与してもよい。経口投与用の錠剤及びカプセル剤は、結合剤、增量剤、滑沢剤、崩壊剤、及び／又は湿潤剤を含む従来的な賦形剤を含み得る。錠剤は、任意で一つ又は複数の製剤成分と合わせて圧縮又は成型することによって製造され得る。圧縮錠剤は、任意で結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤、及び／又は分散剤と混合された、粉末状又は顆粒状を含む流動状の有効成分を適当な機械で圧縮することにより調製され得る。湿製錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適当な機械で成型することにより製造され得る。錠剤は、当技術分野で周知の方法に従ってコーティングされ得る。経口用液体製剤は、例えば、水性又は油性の懸濁物、溶液、乳濁液、シロップ、若しくはエリキシルの形態であり得、又は使用前の水若しくはその他の適当な溶媒と併に構成される乾燥製品として製造され得る。このような液体製剤は、懸濁剤、乳化剤、非水性溶媒（食用油を含み得る）、及び／又は保存剤を含む慣習的な添加物を含み得る。錠剤は、それに含まれる有効成分の遅延放出又は徐放を提供するよう処方されていてもよい。錠剤の梱包品は、月に一度ずつ服用される錠剤を含み得る。

30

#### 【0206】

非経口投与に適した処方物には、任意で抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び対象の受容者の血液との等張性をその処方物に与える溶質を含有する、水性及び非水性の無菌注射溶液、並びに懸濁剤及び／又は増粘剤を含む水性及び非水性の無菌懸濁物が含まれる。処方物は、単位用量又は複数回用量の容器、例えば、密封されたアンプル及びバイアルとして製造され得、フリーズドライ（凍結乾燥）条件下で保存され得、使用直前に無菌液体担体、例えば、生理学的食塩水、注射用水を添加することのみを必要とする。あるいは、処方物は、連続注入用に製造され得る。即時注射溶液及び懸濁物は、上記の種類の無菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製され得る。

40

#### 【0207】

直腸投与に適した処方には、カカオ脂又はポリエチレングリコールを含む標準的な担体を含む坐剤が含まれる。口内、例えば口腔内又は舌下への局所投与に適した処方物には、

50

スクロース及びアカシア又はトラガカントを含む芳香基剤中に有効成分を含むトローチ剤、並びにゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアを含む基剤中に有効成分を含む香錠が含まれる。鼻腔内投与のために、本発明の化合物は、液体噴霧剤、分散性粉末剤として、又は液滴の形態で使用され得る。液滴は、一つ又は複数の分散剤、溶解剤、及び／又は懸濁剤も含む水性又は非水性の基剤と共に処方され得る。

【0208】

吸入による投与のために、化合物は、注入器、噴霧器、圧縮パック (pressurized pack s)、又はエアゾール噴霧を送達するその他の従来的手段から好都合に送達され得る。圧縮パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又はその他の適切な気体を含む適切な噴射剤を含み得る。圧縮エアゾール剤の場合、投与単位は、計量した量を送達する弁を提供することにより決定され得る。

10

【0209】

あるいは、吸入又は吹入による投与のために、化合物は、乾燥粉末組成物の形態、例えば、化合物と適切な粉末基剤、例えばラクトース又はデンプンとの粉末混合物の形態をとり得る。粉末組成物は、その粉末が吸入器又は注入器を用いて投与され得る単位投与形態、例えば、カプセル、カートリッジ、ゼラチンパック、又はブリストーパックとして製造され得る。

【0210】

その他の処方物には、治療剤を放出する移植デバイス及び接着パッチが含まれる。

20

【0211】

所望するならば、有効成分を徐放するよう適合された上記製剤が使用され得る。薬学的処方物はまた、抗菌剤、免疫抑制剤、及び／又は保存剤を含むその他の有効成分を含有し得る。

【0212】

本発明の処方物は、具体的に上述した成分に加えて、その処方の種類に関して当技術分野で慣習的な他の薬剤も含み得ることが理解されるべきである。例えば、経口投与に適した処方物は、香味剤を含み得る。

【0213】

好みしい単位投与処方物は、有効成分の後述の有効用量又はその適当な画分を含有する。

30

【0214】

上述の条件の各々について、組成物、例えば、ポリペプチド及び有機化合物は、一日当たり約0.1～約250mg/kgの用量範囲で経口投与又は注射によって投与され得る。成人の用量範囲は一般的に、約5mg～約17.5g/日、好みしくは約5mg～約10g/日、および最も好みしくは約100mg～約3g/日である。錠剤又は別個の単位で提供されるその他の単位投与形態は、適宜、その用量で効果がある量か、又は例えば、約5mg～約500mg、通常約100mg～約500mgを含む同じ単位が複数あることで効果がある量を含み得る。

【0215】

使用される用量は、対象の年齢及び性別、治療される正確な障害、並びにその重篤度を含む多くの要因に依存する。投与経路もまた、その状態及び重篤度に依存して変化し得る。いずれにしても、適切かつ最適な用量は、当業者によって、上述の要因を考慮した上で日常的に算出され得る。

40

【0216】

以下の実施例には本発明の局面が記載されるが、これらの実施例は特許請求の範囲に記載される本発明の範囲を限定することを意図していない。以下の実施例はSCLC細胞において示差的に発現される遺伝子の同定及び特徴付けについて解説する。

【0217】

実施例

材料及び方法

50

## 細胞株

本実施例において使用したヒトSCLC細胞株は、以下の通りであった：DMS114、DMS273、SBC-3、SBC-5、NCI-H196、及びNCI-H446。全ての細胞は、10%ウシ胎仔血清（FCS）を補充した適当な培地の中で単層培養し、5%のCO<sub>2</sub>を含む加湿雰囲気下、37℃で維持した。

### 【0218】

#### 患者及び組織試料

進行型SCLC組織試料（IV期）は死後検体（15人分）からインフォームドコンセントの下で入手した。本研究及び全ての臨床的材料の使用は独立機関たる倫理委員会により承認された。全ての癌組織は、病理学者により組織学的にSCLCであることが確認された。患者のプロファイルは医療記録から得た。病理学的病期は、Union Internationale Contre le Cancerの分類（Travis WD et al., World Health Organization International Histological classification of tumours 1999）に従って決定した。臨床病期は、Veterans Administration Lung Study Groupにより導入された病期分類系（Zelen M, (1973) Cancer Chemother Rep 3; 4:31-42）に従って決定した。15症例のうちの14症例は化学療法により治療された。全ての試料を直ちに凍結し、TissueTek OCT培地（Sakura, Tokyo, Japan）に包埋し、マイクロアレイ分析で使用するまで-80℃で保存した。

### 【0219】

#### レーザーマイクロビームマイクロダイセクション、RNA抽出、及びT7に基づくRNA増幅

レーザーマイクロビームマイクロダイセクションを用いて保存した試料から癌細胞を選択的に採取した（Kakiuchi S et al., Hum Mol Genet. 2004; 13(24):3029-43 及び Mol Cancer Res. 2003;1(7):485-99）。RNAの質を検査するため、各症例の残留組織から抽出した総RNAを、変性アガロースゲル下で電気泳動し、リボソームRNAのバンドの存在によりそれらの質を確認した。総RNAの抽出及びT7に基づく増幅は、以前に記載された通りに行なった（Kakiuchi S et al., (2004) Hum Mol Genet.;13:3029-43 及び (2003) Mol Cancer Res. 2003;1:485-99）。対照プローブとして、正常なヒト肺のポリ（A）RNA（CLONTECH）を同じ方法で増幅し、各癌性組織及び対照から増幅したRNA（aRNA）の2.5 μgアリコートを、それぞれCy5-dCTP 及び Cy3-dCTPの存在下で逆転写した。

### 【0220】

#### cDNAマイクロアレイ

米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）のUniGeneデータベースから選択した32,256のcDNAを含む「網羅的ゲノム」cDNAマイクロアレイ系を、この分析に使用した。マイクロアレイの構築、ハイブリダイゼーション、洗浄、及びシグナル強度の検出については、以前に記載した（Kikuchi T et al., (2003) Oncogene; 22:2192-205, Kakiuchi S et al., (2004) Hum Mol Genet.;13:3029-43 及び (2003) Mol Cancer Res.;1:485-99, Ochi K et al., (2004) Int J Oncol.;24:647-55）。

### 【0221】

#### データの分析

32,256のスポットからのCy3 及び Cy5のシグナル強度は、ArrayVisionソフトウェア（Imaging Research Inc., Ontario, Canada）を用いてバックグラウンドを置き換えることによって定量及び分析した。次に、各標的スポットのCy5（腫瘍）及びCy3（対照）の蛍光強度を、アレイ上の52種類のハウスキーピング遺伝子の平均Cy5/Cy3比が1になるように調整した。低いシグナル強度から得たデータは信頼性が低いため、本発明者らは、以前に記載したように（Kakiuchi S et al., (2003) Mol Cancer Res.;1:485-99）各スライドのカットオフ値を定めて、Cy3及びCy5の両方の色素がこのカットオフより低いシグナル強度を発していた場合はその遺伝子を以降の分析から除外した。その他の遺伝子については、本発明者らは、各試料の生データを用いてCy5/Cy3比を算出した。

### 【0222】

#### 半定量RT-PCR

本発明者らは、高度に上方制御された遺伝子を選択し、それらの発現レベルを半定量RT-PCR実験により調べた。各試料由来のaRNAの計3 μgアリコートを、ランダムプライマー（

Roche) 及びSuperscript II (Invitrogen) を用いて単鎖cDNAに逆転写した。各々のcDNA混合物は、標的DNA又は アクチン (ACTB) 特異的反応のために調製したプライマーセット (表1) を用いたその後のPCR増幅のために希釈した。ACTBの発現は内部対照として用いた。PCR反応は、直線増幅期の産生強度 (product intensity) を得るためにサイクル数を最適化した。

【 0 2 2 3 】

(表1) 半定量RT-PCR用プライマー配列

LMMID	プライマー F	SEQ ID NO	プライマー R	SEQ ID NO
ACTB	GAGGTGATAGCATTGCTTCG	1	CAAGTCAGTGTACAGGTAAGC	2
A1286	CTGCGCGTACATGCGCACT	3	ACTTCATGCTCCTGAAAACCAT	4
A4492	CTCCTTCCTGCTGAGGTG	5	AGCTGTAGGCCTGGAACT	6
A4946	CTGTATAACGCGCTCACCTATT	7	TACACCTTACTCCCTTCCC	8
A6152	AAAGCTAGTGGCATACCTCACAG	9	CGGTCACTGAAAACACATGAT	10
A8458	AATTGTGGCTCTTCCAAGTTC	11	GGTACTCTTCTCCATTGGCT	12
A9165	TCCAGAAATGGAATTGCCTG	13	CTGAGGGAAAAGAAACCCAAT	14
B1221	GTCGTTCAACCAGGTAGTTTG	15	CCTATTGCCAACACAATCTCTC	16
B5456	AGAAATGTGGATTTCAGCACCT	17	CAATACCAACACAACCCAAAC	18
C7252	AGCCCAATCTAAGTATTCCCTGC	19	AGTGACAACAGAAAACATTGCAG	20
C7318	TCCCTGCACAGTAAAGACTTTG	21	CAGACATACACCAGTCAACAGGA	22
C7707	TTTCAGAGGCTGGAGTTAATCTG	23	GGATTGATACAGAACTTGATGCC	24
D4225	CCAGTTACTGTGTCTATCGGGTC	25	AGCCATATGTAGTCAAGTGCAT	26
D4500	GCAAATCATTACAAGGCAGACAG	27	AGGATGGCAGGCTCCTATTAT	28
D5263	TAGGGCAACATGGACTGTTAAG	29	GCTGTGTTTGTCAATTAGCTCC	30
D6248	TCTCCTCCCATATAGAAGGTACTCA	31	CCTCAGAACTCTCAGTTATTCCCTG	32
D7184	CACATGAAAGAGAAAGAAGTGGG	33	AAGTCAAGATCGACAAACACTGC	34
G2326	TTGCTTCCTAATCCCTTGGTC	35	TAAGCTGCATCTGATGCCCTC	36
A3378	CCTACTTGGAGTCCACGAT	37	CATGTCACATCTGATGCAGTT	38
A4807	GGACAGTCCATTCAATTAGTTGTG	39	GGCACTTCATTGTATTGAGGAG	40
A4831	GTTGCCTTTGGACCTACCA	41	CAACCATTACCATGAGATCATTAA	42
A6769	AAGAGGAGACCTGAACATCAACA	43	ACGCTATATTGGGGCATAGAGT	44
A7027	CAAAGCTGCATGTGTAGGATGTA	45	CTCTTGGGAACCAGTACAGAATG	46
A7112	GAGCAACAGGTTGGTAAAAC	47	GCTGTATGAAATAGCATTGGGG	48
A7146	GCAACTCTCCGTCAAACA	49	AGATGCCAATTCATGTTCTCC	50
A9047	CGGTGAGACTGATACAGACTTGA	51	TATTTCTGTAGCTTCCACATCCC	52
B4513	AACCAGAGAGAAAGAGGATCCAG	53	CAGTTGGTGGCTATCAAATTAGG	54
B6180	CCAAATCACAACCAAGATACTC	55	CAATGCTTCATTCTCTGAGTGCT	56
B6190	CATCTGTGGACACCTCATGC	57	GGAAATGGTATGGAATAAGCCAG	58
B7534	TCCAGAATTGCTTGTACGTAGG	59	GGTTCTCAGAGCTGTTTGCTT	60
B7889N	TGATCTGTCTGCTCCTACTCCTC	61	CTGCCCCTAATTGAGAGATGC	62
B8296	GTGCTATGATCATTGTAACCT	63	GTAAATTCTGAAGTAATACTTT	64
C4221	GACGTGCCTCTCCTACTGTGTA	65	AAAGTCCCTCTACCTCGATCTG	66
D5416	CTTCTGACAAGCATTCCCTATTG	67	AATCAATCCCTCGTATTTCCTC	68
D5941	CTGTCAGGGTCATAGTAGGCATT	69	CCAAAGTCAAACTCCCATTCAT	70
F0164	CCTGCCAATTCTCCTTCATC	71	CATGCGCCAGTAAATCAGTACA	72
F3361	GGGTTGTTGCTGCTTTG	73	CACAGGGAAATGGTGGTT	74
F7918	AGCCAGCAGTGGAGCCAGTAT	75	ACCACGCACAAGGAATTAGG	76
A8922	CCCGTCTGCAACTCTCTCAC	77	CTGAGGTTCAGCGAGGGTAA	78
A0167	CAGATGCTGGAGGAAGATTCTAA	79	AAAGAAAGAGGGGAAACAAAG	80
A2466	GAAAGCACCAGCTCCCGGA	81	GCTTCTACATCTCAAATCATGTCC	82
A3700	GGTGGACACGGTCATCTACA	83	GAAGCCCCGAGAAGATGGGTAT	84
A4345	CTTCTCCATTCTGGAGCCAC	85	GCCGTTCTAATTAGCTTGAAGAG	86

10

20

30

40

LMMID	プライマー F	SEQ ID NO	プライマー R	SEQ ID NO
A4383	GGAGAAACTGCAGGACTTGG	87	CAATTAAATGTCTGGGTTGGG	88
A4553	CATCCAGAAGCACAAAGAGCA	89	TTTCCCCTTTAAACCTCCCTG	90
A5456	CCCTTGTCAGACCCCTACCA	91	TTCAGTAGGCACACAGTTAACCC	92
A6175	ACTGGACCACCCGAAGATAG	93	CTACAGCCTGACCACATTCTTG	94
A6900	AGGACTTGGCTATCATTGGAGT	95	CAAAGCAATAACAGCCTTACAC	96
A6909	CCCTAATGTCCCATGAAGATACA	97	GCCTTAGCAAGTCATTTCTGTC	98
A9820	TGAGAGTCCTCAGAGGGTATCAG	99	CTTGAAGTCAAGAGTCCTGGTGT	100
B0075	CTCAGACCTACCAGTTCCCTT	101	GCTTATTAGGGCTAAGCTGGA	102
B0286	ACTCTCCTACAGAGAGCCCTGAT	103	CAGCCAGGATTAGTGCCCAGC	104
B0296	GAAGATCTCGTCTGCTCACCTA	105	CAGACAGATGGAGAGGCTAGAGA	106
B0978	CCTTAGGTCAGTAATTGTTGTGAG	107	CATATCTCTGGGGTGCTTGG	108
B2699	GGCAGACAGGGAAAGTAAGAATA	109	CTGCATCTCACCAACCAATACT	110
B3010	ATATATGAGTTGCTGGGACCTT	111	TGCTTGGTCTGTACAAAGTCTG	112
B3467	GGGAACAATCCTAGAAAACACTG	113	GGGAAGGTCACATTTACCATTA	114
B3668	CAAAAACCAGCTTCTCTGG	115	CAGGAAAGATCACAAACCTCATTC	116
B4030	TATCAGTAACTGCTCCGTGTTCA	117	GGTCTGTCATTGACCAAAACATC	118
B4566	GAAGATTAGGGAAAAGAGGGTCA	119	CAGAGTCCAGTAGAGAATGCGAT	120
B5013	CCCTAGTTTGTAGCTGTCGAA	121	GATCACATGCCAAGAACACAAT	122
B5478	CTTCCATTGGTATGGTGTGTTACC	123	CCCAATTCCCTACTCTCAGCTAT	124
B6283	TGTGTCTCATCTGTGAACGTCTT	125	TTCGTGTTACGGTATATCCTGCT	126
B7303	TATTGGGAAAAGAGAAGGACAC	127	AGAAGTTGGTTCATGTGTAGGCA	128
B8503	GTGAGAATATTCCCTCGTCACAGC	129	ACTGAAGGGGACAGGAAGACTAC	130
B9322	TGCCTGAGGATATAGCAGTAAGC	131	TTCTAAGAAGGGTCTGGCTCA	132
C0468	ACACACTAAAGCCTGATGCAGAT	133	CACTGTTAGGCTTGTAAAGACAGC	134
C0715	CCGTCAGCAGTGTGAAGTCT	135	CCTCCTAACGAGTCAACCTTGT	136
C2290	AAACAAACATACACTCTCCTGGC	137	CGTCACAAAGAAGAGACAATACATA C	138
C7616	ATCTGGTTTTAAGGGTCTGAGC	139	GCAAGCGTAAGAGACTGGTTTA	140
C7862	CCACACAGAGAGATGTCACCTT	141	GATGAGGAGAGACGTGAGAGCTA	142
C9571	AGGAACATGTCAGGGCTTAC	143	AAGTTCAACTAACCCCCAAAGAC	144
C9638	AAAAGGTATGAACCTTGGGG	145	GCTTGCTCTCTATTGGAGGTACA	146
D4459	GGTCGTCTTATCCCTATATGC	147	CAGTGACTCTAAACTGAGCGGT	148
D4971	TCTCCTGGACAGTATGGGTCTAA	149	TGAGCAGGAGATCTTAATTGACAG	150
D5556	CACTTACAGAACAGCAGAAGTGGG	151	AGCTCTACCCAGGAGAACATCAGG	152
D8457	AAAGAGGAACACACTGGGTGTAA	153	AGGAGCCTAGAGAACATCAG	154
D8905	GTGCAAGGTAAGCTGTAAAAAC	155	GAGGTGTTTAACCAGAAAATCG	156
F0283	GCAGGAAAGATCCCAAGTCA	157	AGATGAACGGAACATTGCACAC	158
F2316	GGATTCCAAACATTTCGACAG	159	GCAAATGCAGTTCTGCCAATA	160
F4620	TGTGTGTATAATTGCAAGCGCA	161	TGCTGAATTAATGAGGGCACCAA	162
A6636	AGAACCTTGGCTCCCTTTCC	177	TGCATAGTTGCCTGGAGATG	178
A2448	GTCCATGCCATGAATGAGTG	179	CTCTGGCAGATTGCATCA	180
A0245	CCTCTGGTCTCCCCATTACA	181	CTGAGGTGATGGGTTGGTCT	182

【 0 2 2 4 】

免疫組織化学分析

SCLCにおいて高度に上方制御された2つの候補マークターA6636 (SCAMP5) 及びA0245 (CDC 20) の示差的なタンパク質発現を確認するために、本発明者らは、臨床組織切片をENVISION + Kit / HRP (DakoCytomation) を用いて染色した。簡潔には、内因的なペルオキシダーゼ及びタンパク質のブロッキング反応後、抗ヒトSCAMP5ポリクローナル抗体 (Medical &

10

20

30

40

50

Biological Laboratories, Aichi, Japan) 又は抗ヒトCDC20モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology, CA) を添加し、次いで、HRP標識抗ウサギ又は抗マウスIgGを二次抗体として添加した。次いで基質-色素原を添加し、その検体をヘマトキシリンで対比染色した。

【0225】

ノーザンプロット分析

ヒト多組織プロット (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA) を、個々の遺伝子の<sup>32</sup>P標識PCR産物とハイブリダイズさせた。cDNAプローブはRT-PCRにより調製した。プレハイブリダイゼーション、ハイブリダイゼーション、及び洗浄を、供給元の推奨に従って行った。このプロットを、-80°で168時間、増感スクリーンを用いるオートラジオグラフに供した。

10

【0226】

RNA干渉アッセイ

癌細胞におけるZIC5の生物学的機能を評価するため、本発明者らは、以前に記載したように、標的遺伝子に対する短鎖ヘアピン型RNA発現用のpsiH1BX3.0ベクターを使用した ( Suzuki et al., (2003) Cancer Res, 63: 7038-7041, Kato et al., (2005) Cancer Res. 2005; 65:5638-46, 2005 )。H1プロモーターを、終止シグナルとしての5つのチミジン及びジェネティシン (Sigma) 選択用のneoカセットと共に、この遺伝子に特異的な配列 (標的転写物由来の19ヌクレオチド配列、短いスペーサーTTCAAGAGAにより同じ配列の逆向き相補鎖から分離) の上流にクローニングした。RNAiのための合成オリゴヌクレオチドの標的配列は次の通りであった：対照1 (ルシフェラーゼ (LUC) : Photinus pyralisルシフェラーゼ遺伝子)、5'-CGTACGCGGAATCTTCGA-3' (SEQ ID NO: 163)；対照2 (スクランブル (SCR) : 5S rRNA及び16S rRNAをコードする葉緑体ユーグレナ グラシリス (Euglena gracilis) 遺伝子)、5'-GCGCGCTTGTAGGATTCTG-3' (SEQ ID NO: 167)；si-ZIC5、5'-TCAAGCAGGAGCTCATCTGTTCAAGAGACAGATGAGCTCCTGCTTGA (SEQ ID NO: 171)。

20

【0227】

挿入配列は以下の通りであった：

LUC対照：

TCCCCGTACGCGGAATCTCGATTCAAGAGATCGAAGTATTCCGCGTACG (SEQ ID NO: 164)、及び  
AAAACGTACGCGGAATCTCGATCTTGAATCGAAGTATTCCGCGTACG (SEQ ID NO: 165)；

30

SCR対照：

TCCCGCGCGCTTGTAGGATTCTGTTCAAGAGACGAATCCTACAAAGCGCGC (SEQ ID NO: 168)、及び  
AAAAGCGCGCTTGTAGGATTCTGCTCTTGAACGAATCCTACAAAGCGCGC (SEQ ID NO: 169)；

ZIC5：

TCCCTCAAGCAGGAGCTCATCTGTTCAAGAGACAGATGAGCTCCTGCTTGA (SEQ ID NO: 172)、  
及び

AAAATCAAGCAGGAGCTCATCTGTTGAACAGATGAGCTCCTGCTTGA (SEQ ID NO: 173)。

【0228】

LC319細胞を10cmディッシュに蒔き (1.5 × 10<sup>6</sup>細胞 / ディッシュ)、Lipofectamine 200 (Invitrogen) を製造元の説明書に従って使用してLUC、SCR、及びZIC5に対する標的配列を含むpsiH1BXベクターをトランスフェクトした。1mg/mlのジェネティシン (Invitrogen) を含有する培地で7日間細胞の選択を行い、個々の遺伝子に対するノックダウン効果のRT-PCR分析のために4日後に回収した。これらのRT-PCR実験のプライマーは、上記のプライマーと同じであった。7日間のインキュベーション後、これらの細胞をギムザ溶液で染色してコロニー形成を評価し、そして細胞数を、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド (MTT) アッセイによってアッセイした。

40

【0229】

クラスター分析及びSCLCとNSCLC (腺癌) を判別する遺伝子の同定

本発明者らは、遺伝子及び腫瘍の両方に対して階層的クラスタリング法を適用した。15例のSCLC、及び本発明者らの現在のマイクロアレイシステムにおける32,256種類の遺伝子

50

の部分集団（27,648種類の遺伝子）を含むcDNAマイクロアレイを用いて以前に分析した62例のNSCLC（20例の初期ADC、15例の初期SCC、及び27例の進行型ADC）試料の独立集団（Kikuchi T, et al., (2003) *Oncogene* 22: 2192-205; Kakiuchi S, et al., (2004) *Hum Mol Genet* 13: 3029-43からのデータ、及び同じ35例の初期NSCLC集団における4608種類の遺伝子発現についての本発明者らの未公表データ）の分類についての再現性のあるクラスターを得るために、本発明者らは、それの中から80%の実験において有効データが得られ、その発現比が1.7を超える標準偏差で変化した遺伝子を選択した。本分析は、M. Eisen (<http://rana.lbl.gov/index.htm>) によって作成された、インターネットで入手可能なソフトウェア（「Cluster」及び「TreeView」）を用いて行った（Ball CA, et al., *Nucleic Acids Res.* 2005;33(Database issue):D580-2, Gollub J, et al., *Nucleic Acids Res.* 2003;31(1):94-6, Sherlock G, et al., *Nucleic Acids Res.* 2001;29(1):152-5）。クラスタリングアルゴリズムを適用する前に、本発明者らは、各スポットの蛍光比を対数変換し、次いで、実験の偏りを排除するために各試料のデータの中央値中心（median-center）をとった。

10

#### 【0230】

##### 結果

###### LMMを用いたSCLC細胞の単離

SCLC細胞の正確な発現プロファイルを得るために、本発明者らは試料に非癌性細胞が混入するのを避けるためにLMMを用いた。図1は、マイクロダイセクション前（A、B）及び後（C、D）の代表的な癌、並びに解剖した癌細胞（E、F）の顕微鏡画像を示す。

20

#### 【0231】

###### SCLCにおいて共通して下方／上方制御された遺伝子の同定

本発明者らは、以下の基準に従ってSCLCに共通して上方／下方制御された遺伝子を同定した：（1）本発明者らが、試験した癌の50%超（15症例のうちの少なくとも8症例）において発現データを得ることができた遺伝子、及び（2）その発現比が、情報価値のある症例の少なくとも50%のSCLCにおいて5.0超又は0.2未満であった遺伝子。SCLCにおいて共通して下方制御された計776種類の遺伝子を表2に列挙し、779種類の共通して上方制御された遺伝子を表3に列挙する。

#### 【0232】

それらのうちの83種類の遺伝子について、半定量RT-PCR（図2A）及び／又はノーザンプロット分析（図3）を用いて腫瘍及び正常組織におけるそれらの遺伝子発現パターンを確認した。

#### 【0233】

タンパク質レベルでデータをさらに実証するために、本発明者らは、A6636（SCAMP5）又はA0245（CDC20）の抗体を用い、一組の腫瘍組織切片及び正常組織切片を用いた免疫組織化学分析を行った（図2B）。両方のタンパク質は、SCLCにおいて豊富に発現されるが、正常肺においてはほとんど検出できることを確認した。

#### 【0234】

###### LC319細胞の成長に対するZIC5低分子干渉RNAの効果

本発明者らは、肺癌において高度に発現されるZIC5の配列に特異的なsiRNA発現ベクターを構築し、それらを高レベルのZIC5 mRNAを内因的に発現するLC319細胞株にトランスフェクトした。本発明者らがsi-ZIC5構築物を使用した場合に、RT-PCRによりノックダウン効果を確認した（図4A）。LC319を用いたコロニー形成アッセイ（図4B）及びMTTアッセイ（図4C）は、si-ZIC5をトランスフェクトした細胞の数が劇的に減少することを明らかにした。

30

#### 【0235】

（表2）SCLCにおいて下方制御された遺伝子

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1	A0148	M16038	LYN	V-yes-1 山口肉腫ウイルス関連癌遺伝子 ホモログ
2	A0192	M62829	EGR1	初期増殖応答 1
3	A0423	X00129	RBP4	レチノール結合タンパク質 4、血漿
4	A0764	L10320	FBP1	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ 1
5	A0906	AB209196	RNH	リボヌクレアーゼ／アンジオゲニン阻害 因子
6	A1378	NM_000362	TIMP3	メタロプロテアーゼの組織阻害因子 3 (ソ ースビー基底ジストロフィー、偽炎症性)
7	A1406	L07555	CD69	CD69 抗原 (p60、初期 T 細胞活性化抗原)
8	A1137	L20688	ARHGDI B	Rho GDP 解離阻害因子 (GDI) $\beta$
9	A1445	M27492	IL1R1	インターロイキン 1 受容体、I 型
10	A1813	L36033	CXCL12	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 12 (間質細胞由来因子 1)
11	A2188	J02770	IF	第 I 因子 (補体)
12	A2480	NM_004484	GPC3	グリピカン 3
13	A2508	X03350	ADH1B	アルコールデヒドロゲナーゼ IB (クラス I)、 $\beta$ ポリペプチド
14	A2542	J02874	FABP4	脂肪酸結合タンパク質 4、脂肪細胞
15	A3037	BC030975	IL1RL1	インターロイキン 1 受容体様 1
16	A3536	J03040	SPARC	分泌タンパク質、酸性、システィンリッチ (オステオネクチン)
17	A3867	AF013249	LAIR1	白血球関連 Ig 様受容体 1
18	A4224	BC045651	P2RY5	プリン性受容体 P2Y、G タンパク質共役型、 5
19	A4233	BC078170	WNT2	ウイングレス (Wingless) 型 MMTV 組込み部 位ファミリーメンバー 2
20	A5084	CR614015	CD14	CD14 抗原
21	A5853	N72866	MITF	小眼球症関連転写因子
22	A0854	AB209583	PLCB2	ホスホリパーゼ C、 $\beta$ 2
23	A0797	J04162	FCGR3B	IgG の Fc 断片、低親和性 IIIb、受容体 (CD16b)
24	A1113	BC003512	MSLN	メソテリン
25	A1150	NM_000560	CD53	CD53 抗原
26	A1187	NM_001343	DAB2	ディスエイブルド (Disabled) ホモログ 2、 マイトジエン反応性リンタンパク質 ( <i>Drosophila</i> )
27	A1764	NM_002526	NT5E	5'-ヌクレオチダーゼ、エクト (CD73)
28	A1860	NM_001014448	CPZ	カルボキシペプチダーゼ Z

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
29	A2125	BC022312	C4BPA	補体成分4結合タンパク質、 $\alpha$
30	A2523	D21238	GLRX	グルタレドキシン(チオールトランスフェラーゼ)
31	A2964	BQ219660	GNG11	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質)、 $\gamma$ 11
32	A2942	BG685644	IGLC2	免疫グロブリンλ可変3-21
33	A3613	CR608325	PLA2G7	ホスホリパーゼA2、VII群(血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ、血漿)
34	A3322	NM_001620	MGC5395	AHNAK 核タンパク質(デスマヨキン(desmoyokin))
35	A3739	NM_000090	COL3A1	コラーゲン、III型、 $\alpha$ 1(エーレルス-ダントー症候群IV型、常染色体優性)
36	A3778	BC050277	PELO	インテグリン、 $\alpha$ 1
37	A4486	AF059617	PLK2	ポロ(Polo)様キナーゼ2(Drosophila)
38	A4246	CN479900	CHIT1	キチナーゼ1(キトトリオシダーゼ)
39	A4630	U89281	RODH	ヒドロキシステロイド(17- $\beta$ )デヒドロゲナーゼ6
40	A5870	NM_024829	FLJ22662	仮想タンパク質FLJ22662
41	A5937	BC028315	GABARAPL1	GABA(A)受容体関連タンパク質様1
42	A0417	L03840	FGFR4	線維芽細胞増殖因子受容体4
43	A0657	U37283	MFAP5	ミクロフィブリル関連タンパク質5
44	A0765	BC004102	ALDH3A1	アルデヒドデヒドロゲナーゼ3ファミリー、メンバーA1
45	A0878	L13288	VIPR1	血管作動性腸管ペプチド受容体1
46	A1387	BC038588	AEBP1	AE結合タンパク質1
47	A1414	NM_001855	COL15A1	コラーゲン、XV型、 $\alpha$ 1
48	A1516	U24488	TNXB	テネイシンXB
49	A1815	NM_002664	PLEK	プレクストリン
50	A1951	AL833268	MEF2C	MADSボックス転写エンハンサー因子2、ポリペプチドC(筋細胞エンハンサー因子2C)
51	A2049	BC062358	IGHM	免疫グロブリン重鎖定常 $\mu$
52	A2487	D10923	GPR109B	Gタンパク質共役受容体109B
53	A2811	X00570	APOC1	アポリポタンパク質C-I
54	A2747	NM_004347	CASP5	カスパーゼ5、アポトーシス関連システィンプロテアーゼ
55	A3250	BC066956	VIM	ビメンチン
56	A3333	AK223210	CD79B	CD79B抗原(免疫グロブリン関連 $\beta$ )
57	A3360	NM_031850	AGTR1	アンジオテンシンII受容体、1型
58	A3154	BC012160	TNFRSF7	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー7

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
59	A3429	M28696	FCGR2B	IgG の Fc 断片、低親和性 IIb、受容体 (CD32)
60	A3631	NM_005908	MANBA	マンノシダーゼ、 $\beta$ A、リソソーム
61	A6250	NM_006144	GZMA	グランザイム A(グランザイム 1、細胞傷害性 T-リンパ球関連セリンエステラーゼ 3)
62	A3829	NM_002182	IL1RAP	インターロイキン 1受容体アクセサリータンパク質
63	A4440	NM_182643	DLC1	肝癌において欠失 1
64	A4579	L29394	HP	ハプトグロビン
65	A4234	AI079183	IFI30	インターフェロン、 $\gamma$ 誘導性タンパク質 30
66	A4641	J02854	MYL9	ミオシン、軽鎖ポリペプチド 9、調節性
67	A4890	M16973	C8B	補体成分 8、 $\beta$ ポリペプチド
68	A5154	NM_004120	GBP2	グアニル酸結合タンパク質 2、インターフェロン誘導性
69	A5991	BX537522	FLJ34077	ジンクフィンガータンパク質に弱く類似 195
70	A0212	M77349	TGFBI	トランスホーミング増殖因子、 $\beta$ 誘導性、68kDa
71	A0571	X64652	RBMS1	RNA 結合モチーフ、単鎖相互作用タンパク質 1
72	A1032	M87790	IGLC2	免疫グロブリン $\lambda$ 可変 3-21
73	A1455	M58603	NFKB1	B 細胞における $\kappa$ 軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子 1 (p105)
74	A2202	AJ001016	RAMP3	受容体(カルシトニン)活性修飾タンパク質 3
75	A2408	CR590167	CD74	CD74 抗原(主要組織適合遺伝子複合体の不变ポリペプチド、クラス II 抗原関連)
76	A2467	AF035752	CAV2	カベオリン 2
77	A2182	CR749540	C1R	補体成分 1、r 副成分
78	A2418	M96789	GJA4	ギャップ結合タンパク質、 $\alpha$ 4、37kDa(コネキシン 37)
79	A2530	CA310505	APOD	アポリポタンパク質 D
80	A2644	BC062476	ADH1C	アルコールデヒドロゲナーゼ 1C (クラス I)、 $\gamma$ ポリペプチド
81	A2852	X83006	LCN2	リポカリン 2 (癌遺伝子 24p3)
82	A3044	BC092518	IGHG3	免疫グロブリン重鎖定常 $\mu$
83	A2802	CR592117	CASP1	カスパーーゼ 1、アポトーシス関連システィンプロテアーゼ (インターロイキン 1、 $\beta$ 、コンバターゼ)
84	A2972	X72475		HRV Fab 027-VL
85	A3214	X17042	PRG1	プロテオグリカン 1、分泌顆粒

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
86	A3324	BC057792	CA4	炭酸アンヒドラーーゼ IV
87	A3412	NM_000552	VWF	フォン・ビルブラント因子
88	A3875	BC025717	CCRL2	ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体様 2
89	A4601	BC016758	HCLS1	造血細胞特異的Lyn基質 1
90	A0084	BC075838	LAMB3	ラミニン、 $\beta$ 3
91	A0694	M91211	AGER	高グリコシル化最終産物特異的受容体
92	A0970	BX648382	SLA	Src様アダプター
93	A0593	NM_002290	LAMA4	ラミニン、 $\alpha$ 4
94	A1269	NM_003841	TNFRSF10C	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー10c、細胞内ドメインを有さないデコイ
95	A1108	D26579	ADAM8	ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼドメイン 8
96	A1617	NM_133378	TTN	タイチン
97	A2084	BM709336	AIF1	アログラフト炎症因子 1
98	A2115	BQ949386	FCGR1A	IgGのFc断片、高親和性Ia、受容体 (CD64)
99	A2510	X04481	C2	補体成分 2
100	A2286	NM_000118	ENG	エンドグリーン (オースラー-ランデュ-ウェーバー症候群 1)
101	A2626	NM_004137	KCNMB1	カリウムラージコンダクタンスカルシウム活性化チャネル、サブファミリーM、 $\beta$ メンバー1
102	A2926	X96719	CLECSF2	C型レクチンドメインファミリー 2、メンバーB
103	A2638	U20158	LCP2	リンパ球サイトゾルタンパク質 2 (76kDaのSH2ドメイン含有白血球タンパク質)
104	A6234	NM_000667	ADH1A	アルコールデヒドログナーゼ 1A (クラスI)、 $\alpha$ ポリペプチド
105	A6248	BC005312	HLA-DRB1	主要組織適合遺伝子複合体、クラスII、DR $\beta$ 4
106	A3733	X04665	THBS1	トロンボスponジン 1
107	A4545	BC056898	PLS3	プラスチン 3 (Tアイソフォーム)
108	A4581	M28204	HLA-B	主要組織適合遺伝子複合体、クラスI、B
109	A5027	U89165	NRGN	ニューログラニン (プロテインキナーゼC基質、RC3)
110	A5155	NM_000418	IL4R	インターロイキン4受容体
111	A0460	X55656	HBG2	ヘモグロビン、 $\gamma$ G
112	A0025	AF022184	KLF4	クルッペル(Kruppel)様因子 4 (腸)
113	A0383	M13690	SERPING1	セリン (又はステイン)プロテイナーゼ阻害因子、クレードG (C1阻害因子)、メンバー1、(血管性水腫、遺伝性)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
114	A0791	X63556	FBN1	フィブリリン 1 (マルファン症候群)
115	A1064	S55551	TPSB2	トリプターゼ $\alpha$ / $\beta$ 1
116	A1193	U52682	IRF4	インターフェロン調節因子 4
117	A1254	AF002986	GPR171	G タンパク質共役受容体 171
118	A1423	L38486	MFAP4	ミクロフィブリル関連タンパク質 4
119	A1456	M59305	NPR3	ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体 C/グアニル酸シクラーゼ C(心房性ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体 C)
120	A1301	AF039018	PDLM3	PDZ 及び LIM ドメイン 3
121	A1431	L43821	NEDD9	神経前駆細胞において発現、発達によりダウンレギュレート 9
122	A1736	NM_001456	FLNA	フィラミン A、 $\alpha$ (アクチン結合タンパク質 280)
123	A1708	X85337	MYLK	ミオシン、軽鎖ポリペプチドキナーゼ
124	A2075	L02321	GSTM5	グルタチオン S-トランスフェラーゼ M5
125	A2292	X16832	CTSH	カテプシン H
126	A2388	BC000574	PCOLCE	プロコラーゲン C-エンドペプチダーゼエンハンサー
127	A2557	NM_001928	DF	補体の D 成分 (アジプシン)
128	A2664	BC033820	FGL2	フィブリノゲン様 2
129	A3178	M29696	IL7R	インターロイキン 7 受容体
130	A3297	X01410		T 細胞受容体 $\beta$ 鎖 VB3 JB2.3 (TCRBV3D2J2S3)
131	A3903	AF026692	SFRP4	分泌型フリズルド (frizzled) 関連タンパク質 4
132	A3688	NM_006866	LILRA2	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリー A (TM ドメイン含む)、メンバー 2
133	A4026	NM_004982	KCNJ8	カリウム内部調整チャネル、サブファミリー J、メンバー 8
134	A4559	AK055599	CTSL	カテプシン L
135	A4664	M55153	TGM2	トランスクルタミナーゼ 2 (C ポリペプチド、タンパク質-グルタミン- $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ)
136	A4766	AF001434	EHD1	EH ドメイン含有 1
137	A5015	NM_001451	FOXF1	フォークヘッドボックス F1
138	A0323	X03438	CSF3	コロニー刺激因子 3 (顆粒球)
139	A0399	NM_001912	CTSL	カテプシン L
140	A0941	NM_002922	RGS1	G タンパク質シグナル伝達調節因子 1
141	A0707	NM_000677	ADORA3	アデノシン A3 受容体
142	A1051	BM662950	FCER1G	IgE の Fc 断片、高親和性 I、受容体; $\gamma$ ポリペプチド
143	A1237	Z29678	MITF	小眼球症関連転写因子
144	A1217	NM_002198	IRF1	インターフェロン調節因子 1

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
145	A1450	M33906	HLA-DQA1	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DQ $\alpha$ 1
146	A1718	S81914	IER3	最初期応答 3
147	A1693	X94991	ZYX	ザイキシン
148	A1760	BC039065	ADH6	アルコールデヒドロゲナーゼ 6 (クラス V)
149	A2142	NM_002087	GRN	グラニュリン
150	A2366	NM_000700	ANXA1	アネキシン A1
151	A2224	NM_004469	FIGF	C-fos 誘導性増殖因子 (血管内皮増殖因子 D)
152	A2287	AK127945	HYAL2	ヒアルロノグロコサミニダーゼ 2
153	A2545	BC033873	BST2	骨髓間質細胞抗原 2
154	A2952	D84143	IGLC2	免疫グロブリン $\lambda$ 可変 3-21
155	A2877	NM_014485	PGDS	プロスタグランジン D2 シンターゼ、造血性
156	A3870	AF013611	CTSW	カテプシン W (リンパ痛)
157	A4043	NM_000304	PMP22	末梢ミエリンタンパク質 22
158	A4509	M31732	BCL3	B 細胞 CLL/リンパ腫 3
159	A4200	AA989127	HLA-C	主要組織適合遺伝子複合体、クラス I、C
160	A4236	BM662200	IFITM1	インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質 1 (9-27)
161	A4453	AF027299	EPB41L2	赤血球膜タンパク質バンド 4.1 様 2
162	A5022	AF035528	SMAD6	SMAD、マザーズアゲンスト (mothers against) DPP ホモログ 6 (Drosophila)
163	A5176	NM_022791	MMP19	マトリクスマタロプロテイナーゼ 19
164	A0340	X51345	JUNB	Jun B 癌原遺伝子
165	A0753	L10918	CCR1	ケモカイン (C-C モチーフ)受容体 1
166	A1057	M37766	CD48	CD48 抗原 (B 細胞膜タンパク質)
167	A0760	L05568	SLC6A4	溶質キャリアアミリー6 (神経伝達物質トランスポーター、セロトニン)、メンバ-4
168	A1599	X16150	SELL	セレクチン L (リンパ球接着分子 1)
169	A1797	D00244	PLAU	プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ
170	A2043	BC005330	TFPI2	組織因子経路阻害因子 2
171	A2504	NM_001710	BF	B 因子、プロペルジン
172	A3292	CA430295	FOLR3	葉酸受容体 3 ( $\gamma$ )
173	A4130	AA421322	IGLC2	免疫グロブリン $\lambda$ 可変 3-21
174	A4469	AF044896	C1orf38	第 1 染色体オープンリーディングフレーム 38
175	A4702	NM_014890	DOC1	卵巣癌においてダウンレギュレート 1
176	A5978	BQ003596	GJA5	ギャップ結合タンパク質、 $\alpha$ 5、40kDa (コネキシン 40)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
177	A0325	X03663	CSF1R	コロニー刺激因子 1 受容体、以前はマクドナウネコ肉腫ウイルス (v-fms) 癌遺伝子 ホモログ
178	A0357	X15606	ICAM2	細胞間接着分子 2
179	A0300	BC063685	VEGFC	血管内皮増殖因子 C
180	A0401	NM_005143	HP	ハプトグロビン
181	A0456	CR594071	SERPINA1	セリン (又はシステイン) プロテイナーゼ阻害因子、クレード A ( $\alpha$ -1 アンチプロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー 1
182	A0711	NM_004288	PSCDBP	プレクストリン相同性、Sec7 及びコイルドコイル(coiled-coil) ドメイン、結合タンパク質
183	A1610	NM_002084	GPX3	グルタチオンペルオキシダーゼ 3 (血漿)
184	A1754	AB119995	CES1	カルボキシルエステラーゼ 1 (単球/マクロファージセリンエステラーゼ 1)
185	A1730	X79981	CDH5	カドヘリン 5、2 型、VE-カドヘリン (血管上皮)
186	A1761	K01171	HLA-DRA	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DR $\alpha$
187	A2336	BC032528	LTA4H	ロイコトリエン A4 ヒドロラーゼ
188	A2288	AK127636	IFNGR1	インターフェロン $\gamma$ 受容体 1
189	A2403	NM_001773	CD34	CD34 抗原
190	A2742	NM_002272	KRT4	ケラチン 4
191	A3009	BC009799	AREG	アンフィレギュリン (神経鞘腫由来 増殖因子)
192	A3061	U07643	LTF	ラクトランスフェリン
193	A2715	BC035802	GZMK	グランザイム K (セリンプロテアーゼ、グランザイム 3; トリプターゼ II)
194	A2751	M68874	PLA2G4A	ホスホリパーゼ A2、IVA 群 (サイトゾル、カルシウム依存性)
195	A3015	NM_201442	C1S	補体成分 1、s 副成分
196	A3099	M19722	FGR	ガードナー-ラシードネコ肉腫ウイルス (v-fgr) 癌遺伝子 ホモログ
197	A3224	J04132	CD3Z	CD3Z 抗原、 $\zeta$ ポリペプチド (TiT3 複合体)
198	A3313	BQ188934	DEFA1	ディフェンシン、 $\alpha$ 1、骨髄様関連配列
199	A3402	CR616287	SERPINB9	セリン (又はシステイン) プロテイナーゼ阻害因子、クレード B (オボアルブミン)、メンバー 9
200	A4036	BM667019	HBG2	ヘモグロビン、 $\gamma$ G
201	A4709	BC016952	CYR61	システインリッヂ、脈管形成インデューサー、61
202	A4970	AF062075	LPXN	ロイパキシン (Leupaxin)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
203	A5868	BC037733	SLC40A1	溶質キャリアファミリー40 (鉄調節トランスポーター)、メンバー1
204	A0438	BC035625	EGR2	初期増殖応答 2 (Krox-20 ホモログ、 <i>Drosophila</i> )
205	A0568	BC038239	TIE1	免疫グロブリン様及びEGF様ドメインを含むチロシンキナーゼ 1
206	A0578	NM_004417	DUSP1	二特異的性ホスファターゼ 1
207	A0652	L11015	LTB	リンフォトキシン $\beta$ (TNFスーパーファミリー、メンバー3)
208	A0930	X51420	TYRP1	チロシナーゼ関連タンパク質 1
209	A1404	K02770	IL1B	インターロイキン 1、 $\beta$
210	A1710	NM_002133	HMOX1	ヘムオキシゲナーゼ (開裂性) 1
211	A1748	U29089	PRELP	プロリンアルギニンリッチエンドロイシンリッチ反復タンパク質
212	A2353	AK130133	GLB1	ガラクトシダーゼ、 $\beta$ 1
213	A2359	BX648013	TAP1	トランスポーター1、ATP 結合カセット、サブファミリーB (MDR/TAP)
214	A2836	BQ926240	TNNI2	トロポニン I、骨格、速筋(fast)
215	A3003	BC058928	ANPEP	アラニル (膜) アミノペプチダーゼ (アミノペプチダーゼ N、アミノペプチダーゼ M、ミクロソームアミノペプチダーゼ、CD13、p150)
216	A3027	M28827	CD1C	CD1C 抗原、c ポリペプチド
217	A3054	U01839	FY	ダッフィ血液型
218	A3409	BC069275	STK22B	精巣特異的セリンキナーゼ 2
219	A3299	BM696587	CRYAB	クリスタリン、 $\alpha$ B
220	A3628	U59299	SLC16A5	溶質キャリアファミリー16 (モノカルボン酸トランスポーター)、メンバー5
221	A4373	M87434	OAS2	2'-5'-オリゴアデニル酸シンセターゼ 2、69/71kDa
222	A4819	D17408	CNN1	カルポニン 1、塩基性、平滑筋
223	A4983	X12830	IL6R	インターロイキン 6 受容体
224	A0122	L17075	ACVRL1	アクチビン A 受容体 II 型様 1
225	A0158	M28526	PECAM1	血小板/内皮細胞接着分子 (CD31 抗原)
226	A0451	V00497	HBB	ヘモグロビン、 $\beta$
227	A0090	BC040499	TGFBR2	トランスポーミング増殖因子、 $\beta$ 受容体 II (70/80kDa)
228	A0875	L13740	NR4A1	核受容体サブファミリー4、グループ A、メンバー1
229	A1046	AF266280	LGALS3	レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3 (ガレクチン 3)
230	A0597	X72760	LAMB2	ラミニン、 $\beta$ 2 (ラミニン S)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
231	A0821	NM_002164	INDO	インドールアミン-ピロール 2,3 ジオキシゲナーゼ
232	A0884	U15085	HLA-DMB	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DM $\beta$
233	A1179	U18728	LUM	ルミカン
234	A1147	NM_000129	F13A1	凝固因子 XIII、A1 ポリペプチド
235	A1364	CD013971	CYP3A7	シトクロム P450、ファミリー3、サブファミリーA、ポリペプチド7
236	A1886	BC029261	MYOC	ミオシン、小柱網誘導性グルココルチコイド応答性
237	A2112	BQ182722	PLA2G2A	ホスホリパーゼ A2、IIA 群 (血小板、滑液)
238	A1932	J03037	CA2	炭酸アンヒドライゼ II
239	A2404	M15395	ITGB2	インテグリン、 $\beta$ 2 (抗原 CD18 (p95)、リンパ球機能関連抗原 1; マクロファージ抗原 1 (mac-1) $\beta$ サブユニット)
240	A2548	X67698	NPC2	ニーマン - ピック病、C2 型
241	A2675	NM_005907	MAN1A1	マンノシダーゼ、 $\alpha$ 、クラス 1A、メンバー-1
242	A2822	BQ015859	CSTA	シスタチン A (ステフィン A)
243	A3073	NM_002192	INHBA	インヒビン、 $\beta$ A (アクチビン A、アクチビン AB $\alpha$ ポリペプチド)
244	A3338	M93056	SERPINB1	セリン (又はシスティン) プロテイナーゼ阻害因子、クレード B (オボアルブミン)、メンバー-1
245	A3127	D29642	ARHGAP25	Rho GTPase 活性化タンパク質 25
246	A3288	BU626950	TIMP1	メタロプロテアーゼの組織阻害因子 1 (赤血球増強活性、コラゲナーゼ阻害因子)
247	A3730	AB191261	FN1	フィブロネクチン 1
248	A6251	M25460	IFNB1	インターフェロン、 $\beta$ 1、線維芽細胞
249	A4111	BC033040	SLC1A1	溶質キャリアファミリー1 (神経/上皮 高親和性グルタミン酸トランスポーター、Xag 系)、メンバー-1
250	A3738	NM_002332	LRP1	低密度リポタンパク質関連タンパク質 1 ( $\alpha$ -2-マクログロブリン受容体)
251	A4202	BC053578	GSTA1	グルタチオン S-トランスフェラーゼ A1
252	A0184	NM_000426	LAMA2	ラミニン、 $\alpha$ 2 (メロシン、先天性筋ジストロフィー)
253	A0611	BC037236	DUSP6	二特異的性ホスファターゼ 6
254	A0931	NM_001774	CD37	CD37 抗原
255	A1496	NM_000104	CYP1B1	シトクロム P450、ファミリー1、サブファミリーB、ポリペプチド 1

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
256	A1739	J02761	SFTPB	界面活性物質、肺関連タンパク質 B
257	A2534	M21119	LYZ	リゾチーム(腎アミロイドーシス)
258	A3079	J04599	BGN	ビグリカン
259	A3416	BC033583	CD2	CD2 抗原 (p50)、ヒツジ赤血球受容体
260	A4608	NM_001814	CTSC	カテプシン C
261	A4794	AF064493	LDB2	LIM ドメイン結合 2
262	A4830	NM_004557	NOTCH4	ノッチ(Notch) ホモログ 4 ( <i>Drosophila</i> )
263	A5083	AK125193	LIPA	リパーゼ A、リソソーム酸性、コレステロールエステラーゼ (ウォルマン病)
264	A5690	AB028952	SYNPO	シナプトポディン
265	A7233	AA742701	LCP1	リンパ球サイトゾルタンパク質 1 (L-プラスチン)
266	A7978	BC025176	CYP3A5	シトクロム P450、ファミリー3、サブファミリーA、ポリペプチド 43
267	A7678	U32331	DKK3	ディコブフ (Dickkopf) ホモログ 3 ( <i>Xenopus laevis</i> )
268	A8600	CR749355	GIMAP6	GTPase、IMAP ファミリーメンバー6
269	A9850	AI090386	BAZ2A	フコシルトランスフェラーゼ 1 (ガラクトシド 2- $\alpha$ -L-フコシルトランスフェラーゼ)
270	B0565	AF240635	PCDH12	プロトカドヘリン 12
271	B4100	CR603708	PON2	パラオキソナーゼ 2
272	B6764	M14338	PROS1	タンパク質 S ( $\alpha$ )
273	B9201	BX647427	WIF1	WNT 阻害性因子 1
274	A6458	AK127289	SLCO2B1	溶質キャリア有機アニオントランスポーター ファミリー、メンバー2B1
275	A6717	AF495910	SYNE1	スペクトリン反復含有、核包膜 1
276	A6807	NM_138711	PPARG	ペルオキシソーム増殖活性化受容体、 $\gamma$
277	A8898	AF378756	TENS1	テンシン (Tensin) 様 SH2 ドメイン含有 1
278	A9983	NM_152703	C7orf6	第 7 染色体オープンリーディングフレーム 6
279	B2020	BQ012846	IL1RL1	インターロイキン 1 受容体様 1
280	B3746	NM_003013	SFRP2	分泌型フリズルド関連タンパク質 2
281	B3759	BC092449	MGC27165	仮想タンパク質 MGC27165
282	B3894	BC001356	IFI35	インターフェロン誘導性タンパク質 35
283	C4126	BC033887	HRB2	HIV-1 rev 結合タンパク質 2
284	A6545	NM_004613	TGM2	トランスグルタミナーゼ 2 (C ポリペプチド、タンパク質-グルタミン- $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ)
285	A8162	AL832955	TNFAIP9	腫瘍壞死因子、 $\alpha$ 誘導性タンパク質 9

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
286	A8796	AB209591	SLC7A7	溶質キャリアファミリー7 (カチオン性アミノ酸トランスポーター、y <sup>+</sup> 系)、メンバー7
287	B2148	M61900		
288	B4076	NM_000165	GJA1	ギャップ結合タンパク質、α1、43kDa (コネキシン43)
289	A7293	NM_012302	LPHN2	ラトロフィリン2
290	A7454	AF007162	CRYAB	クリスタリン、αB
291	A8148	BU608708	APOL1	アポリポタンパク質L、1
292	B0695	AI208582	MGC33414	ジンクフィンガータンパク質683
293	B3988	NM_152243	CDC42EP1	CDC42 エフェクタータンパク質 (Rho GTPase 結合) 1
294	B4053	NM_000499	CYP1A1	シトクロムP450、ファミリー1、サブファミリーA、ポリペプチド1
295	B4278	AI198543	DOCK6	細胞質分裂専用物質6 (Dedicator of cytokinesis 6)
296	B4525	D38169	ITPKC	イノシトール1,4,5-三リン酸3キナーゼC
297	A6504	AB011146	KIAA0574	KIAA0574タンパク質
298	A7689	X00457	HLA-DPA1	主要組織適合遺伝子複合体、クラスII、DPα1
299	A8639	AI368204	ENPP3	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ3
300	B0232	BC060858	SOCS3	サイトカインシグナル伝達サプレッサー3
301	B3940	K02765	C3	補体成分3
302	B4602	NM_005556	KRT7	ケラチン7
303	B4077	NM_004099	STOM	ストマチン
304	C4884	AA036952	Gup1	GRINL1A複合体上流タンパク質
305	A6719	AI302184	SQRDL	硫化物キノンレダクターゼ様 (酵母)
306	A7265	NM_000847	GSTA3	グルタチオンS-トランスフェラーゼA3
307	A8155	CD242398	LOC51255	仮想タンパク質LOC51255
308	B2641	BX094063	PIN4	タンパク質 (ペプチジル-プロリルシス/トランスイソメラーゼ) NIMA相互作用、4 (パーブリン(parvulin))
309	B0241	BC056414	PLVAP	原形質膜小胞関連タンパク質
310	B0878	NM_005797	EVA1	上皮V様抗原1
311	B1531	BC063304	NPR1	ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体A/グアニル酸シクラーゼA (心房性ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体A)
312	B2663	BC009978	ACTC	アクチン、α、心筋
313	B4085	NM_198098	AQP1	アクアポリン1 (チャネル形成性組込みタンパク質、28kDa)
314	B6287	U66680		

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
315	A8204	BX648041	NEDD9	神経前駆細胞において発現、発達によりダウンレギュレート 9
316	A7286	NM_021201	MS4A7	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリーA、メンバー7
317	A8142	CF528794	MS4A7	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリーA、メンバー7
318	A8531	BX537531	FBLN5	フィブリン 5
319	A8648	X54101	GNLY	グラニュリシン
320	B4606	BU634437	FZD4	フリズルドホモログ 4 (Drosophila)
321	B5155	W84893	AGTRL1	アンジオテンシン II 受容体様 1
322	B5224	NM_013374	PDCD6IP	プログラム細胞死 6 相互作用 タンパク質
323	A6409	AK091288	C9orf19	第 9 染色体オープンリーディングフレーム 19
324	A7411	BC035028	SERPIND1	セリン (又はシステイン) プロテイナーゼ阻害因子、クレード D (ヘパリン補因子)、メンバー1
325	A7429	X17033	ITGA2	インテグリン、 $\alpha$ 2 (CD49B、VLA-2 受容体の $\alpha$ 2 サブユニット)
326	A7901	AA814380		
327	A8156	BQ010373	HEG	HEG ホモログ 1 (ゼブラフィッシュ)
328	A9282	AF086912	OGN	オステオグリシン (骨誘発因子、ミメカン (mimican))
329	A9451	NM_018950	HLA-F	主要組織適合遺伝子複合体、クラス I、F
330	B4086	M21574	PDGFRA	血小板由来増殖因子受容体、 $\alpha$ ポリペプチド
331	C4095	NM_002122	HLA-DQA1	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DQ $\alpha$ 1
332	A6322	BU623850	BZRP	ベンゾジアザビン受容体 (末梢)
333	A6358	AK056079	ATP5J	ATP シンターゼ、H <sup>+</sup> 輸送、ミトコンドリア F0 複合体、サブユニット F6
334	A6683	AB088477	PER1	ピリオド (Period) ホモログ 1 (Drosophila)
335	A7230	NM_001845	COL4A1	コラーゲン、IV 型、 $\alpha$ 1
336	A8607	AK021632	LOC91526	仮想タンパク質 DKFZp434D2328
337	A8682	AL713770	FAM31C	配列類似ファミリー31、メンバーC
338	A9373	AK128695	COL6A2	コラーゲン、VI 型、 $\alpha$ 2
339	B0563	AB209058	HLA-DPA1	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DP $\alpha$ 1
340	B0350	BM981167	LOC132671	精子形成関連 18 ホモログ (ラット)
341	B1004	NM_004530	MMP2	マトリクスメタロプロテイナーゼ 2 (ゼラチナーゼ A、72kDa ゼラチナーゼ、72kDa IV 型コラゲナーゼ)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
342	B1227	W90009	BAZ2A	フコシルトランスフェラーゼ 1 (ガラクトシド 2- $\alpha$ -L-フコシルトランスフェラーゼ)
343	B4674	AA149429	ATP10D	ATPase、クラス V、10D 型
344	B5483	BC018897	SLC2A9	溶質キャリアファミリー2 (グルコース輸送促進性)、メンバー9
345	B4111	BC017059	IFI16	インターフェロン、 $\gamma$ 誘導性タンパク質16
346	B8113	BC020848	RNASE6	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、k6
347	A6750	BQ052434	NKG7	ナチュラルキラー細胞 7 群配列
348	A7222	NM_001911	CTSG	カテプシン G
349	A7809	N63706		仮想 LOC201484
350	B1676	BC025985	IGHG4	免疫グロブリン重鎖定常 $\gamma$ 4 (G4m マーカー)
351	B4060	NM_001953	ECGF1	内皮細胞増殖因子 1 (血小板由来)
352	B4288	AK092766	OLFML3	オルファクトメジン様 3
353	B5138	BM678311	FCN3	フィコリン (コラーゲン/フィブリノゲンドメイン含有) 3 (博多抗原)
354	A6447	AK127088	EPB41L2	赤血球膜タンパク質バンド 4.1 様 2
355	A6617	AF182316	FER1L3	Fer-1 様 3、ミオフェリン (myoferlin) (C. elegans)
356	A8209	AK090439	NOD27	ヌクレオチド結合オリゴマー形成ドメイン 27
357	A8525	W67837	EMP2	上皮膜タンパク質 2
358	A9042	NM_022349	MS4A6A	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリー A、メンバー 6A
359	C4268	BM975803	MGC26610	仮想タンパク質 MGC26610
360	B6888	AI347378	URP2	UNC-112 関連タンパク質 2
361	A6751	NM_002258	KLRB1	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリー B、メンバー 1
362	A6530	NM_006988	ADAMTS1	ディスインテグリン様及びトロンボスプロンジン 1 型モチーフを含むメタロプロテアーゼ (レプロリシン (reprolysin) 型)、1
363	A6731	AK024428	PSCD4	プレクストリニン相同性、Sec7 及び コイルドコイルドメイン 4
364	A7147	NM_006435	IFITM2	インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質 2 (1-8D)
365	A8152	NM_002119	HLA-DOA	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、D0 $\alpha$
366	A8744	NM_001233	CAV2	カベオリン 2

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
367	B4206	CR594594	STK17B	セリン/スレオニンキナーゼ 17b (アポトーシス誘導性)
368	A2257N	BC052998	DDR2	ジスコイジンドメイン受容体ファミリー、メンバ-2
369	A3161N	CR597101	ZFP36	ジンクフィンガータンパク質 36、C3H型、ホモログ (マウス)
370	A3496	BC028129	HK3	ヘキソキナーゼ 3 (白血球)
371	B4130	BC059394	LYN	V-yes-1 山口肉腫ウイルス関連癌遺伝子ホモログ
372	B4750	NM_004665	VNN2	バニン(vanin)2
373	B5421	AA648414	MS4A1	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリーA、メンバ-1
374	B5842N	AF545852	MK2S4	プロテインキナーゼ基質 MK2S4
375	B6305	H03606	NPL	N-アセチルノイラミン酸ピルビン酸リアーゼ(ジヒドロジピコリン酸シンターゼ)
376	B7289N	AF146761	SLAMF8	SLAM ファミリーメンバー-8
377	A1871N	NM_198235	RNASE1	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、1 (臍臍)
378	A2547N	BM017946	S100A10	S100 カルシウム結合タンパク質A10 (アネキシン II リガンド、カルパクチン I、軽鎖ポリペプチド (p11))
379	A4385N	BC039031	IL1R2	インターロイキン 1受容体、II型
380	A0560N	NM_000618	IGF1	インスリン様増殖因子 1 (ソマトメジンC)
381	A3439N	BM994174	HBB	ヘモグロビン、β
382	A7760N	BC047390	ARID5A	AT リッチ相互作用ドメイン 5A (MRF1 様)
383	B3893	AY549722	ITLN1	インテレクチン 1 (ガラクトフラノース結合性)
384	B4440	AB040120	SLC39A8	溶質キャリアファミリー-39 (亜鉛トランスポーター)、メンバ-8
385	B4597	AK125090		CDNA FLJ43100 fis、クローン CTONG2003100
386	B7122	AA480009	DEPDC2	DEP ドメイン含有 2
387	B2559	CA426475	HBE1	ヘモグロビン、ε 1
388	B4852N	BC010954	CXCL10	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 10
389	B5372	BM995690	YME1L1	YME1 様 1 (S. cerevisiae)
390	B5699	NM_033515	ARHGAP18	Rho GTPase 活性化タンパク質 18
391	B6688	NM_003042	SLC6A1	溶質キャリアファミリー-6 (神経伝達物質トランスポーター、GABA)、メンバ-1
392	B7741	NM_177551	GPR109A	G タンパク質共役受容体 109A
393	B9533	W44970	ATXN7	アタキシン 7
394	A0327N	NM_002421	MMP1	マトリクスマタロプロテイナーゼ 1 (間質コラゲナーゼ)
395	A0774N	BC012613	CPA3	カルボキシペプチダーゼ A3 (肥満細胞)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
396	A7247N	AL133118	EMCN	エンドムチン(endomucin)
397	B4598	AK130136	DAB2	ディスエイブルドホモログ 2、マイトジエン反応性リンタンパク質 (Drosophila)
398	B6414N	AB023171	C11orf9	第 11 染色体オープンリーディングフレーム 9
399	B8090	BC043352	ZBTB4	ジングルフィンガー及び BTB ドメイン含有 4
400	B8265	AA156792	HEYL	YRPW モチーフ様を含む毛様/分裂エンハンサー関連 (hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif-like)
401	B8366	AI342255	SYNPO2	シナプトポディン 2
402	A0702N	BQ189297	FLT1	Fms 関連チロシンキナーゼ 1 (血管内皮増殖因子/血管透過因子受容体)
403	A7184	Z18951	CAV1	カベオリン 1、小胞タンパク質、22kDa
404	B4137	NM_053025	MYLK	ミオシン、軽鎖ポリペプチドキナーゼ
405	B4942	T79183	TAX1BP1	Tax1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型) 結合タンパク質 1
406	B5172N	NM_001289	CLIC2	塩素イオン細胞内チャネル 2
407	B5623	AA505359	MYO1F	ミオシン IF
408	B7105	AK055782	PDLM2	PDZ 及び LIM ドメイン 2 (神秘的 (mystique))
409	B8036	R20340	ATP5S	ATP シンターゼ、H <sup>+</sup> 輸送、ミトコンドリア F0 複合体、サブユニット (B 因子)
410	B9524	H84724		転写される遺伝子座、XP_213346.2 PREDICTED に強く類似: 60S リボソームタンパク質 L26 に類似 [Rattus norvegicus]
411	A2632N	NM_003816	ADAM9	ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼドメイン 9 (メルトリンγ)
412	A8786N	NM_003725	RODH	水酸化ステロイド(17-β)デヒドログナーゼ 6
413	B4396	W58589	DDR2	ジスコイジンドメイン受容体ファミリー、メンバー 2
414	B4603	BU739773	AVPI1	アルギニン バソプレシン誘導性 1
415	B5866N	AB040902	FLRT3	フィプロネクチンロイシンリッチ膜貫通タンパク質 3
416	B7171	H75419	CYBRD1	シトクロム b レダクターゼ 1
417	A0225N	M93426	PTPRZ1	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、Z ポリペプチド 1
418	A1818N	NM_033138	CALD1	カルデスモン 1
419	A3200N	AK122763	COL5A1	コラーゲン、V 型、α 1
420	A0704N	NM_005204	MAP3K8	マイトジエン活性化プロテインキナーゼ キナーゼキナーゼ 8

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
421	B5012	AA725828	SOX18	SRY (性決定領域 Y) ボックス 18
422	B8029	AK092472	FLT1	Fms 関連チロシンキナーゼ 1 (血管内皮増殖因子/血管透過因子受容体)
423	A1779N	AK223296	LILRB5	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリー B (TM 及び ITIM ドメインを含む)、メンバー 5
424	A4829N	NM_001650	AQP4	アクアポリン 4
425	A1146N	NM_001909	CTSD	カテプシン D (リソソームアスパルチルプロテアーゼ)
426	A1471N	M83772	FMO3	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 3
427	A2633N	BX648814	ANGPT1	アンジオポエチン 1
428	A6777	BQ276959	LGALS2	レクチン、ガラクトシド結合性、可溶性、2 (ガレクチン 2)
429	B4215	L06175	HCP5	HLA 複合体 P5
430	B4614	AL833852	WWTR1	WW ドメイン含有転写調節因子 1
431	B5151	BU627644	7h3	仮想タンパク質 FLJ13511
432	B8924	AI357442	SPARC	分泌タンパク質、酸性、システィンリッチ (オステオネクチン)
433	B9790	BC067746	CLEC1	C 型レクチンドメインファミリー 1、メンバー A
434	A0038N	W73825	TCF21	転写因子 21
435	A3554	AK130838	HLA-DQA1	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DQ $\alpha$ 1
436	A4375N	NM_003617	RGS5	G タンパク質シグナル伝達調節因子 5
437	B3232	AK024979	LDB2	LIM ドメイン結合性 2
438	B4364	CD365397	TRPV2	一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリー V、メンバー 2
439	B5459	AA666119	GBP3	グアニル酸結合タンパク質 3
440	B8627	R39044	RAB27B	RAB27B、メンバー RAS 癌遺伝子ファミリー
441	B9616	AK057418	NYD-SP21	精巣発生関連 NYD-SP21
442	A1780N	CR606785	ENPP2	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ 2 (オートタキシン)
443	A2087N	BC012617	ACTG2	アクチン、 $\gamma$ 2、平滑筋、腸
444	A3417	AK026432	HCK	造血細胞キナーゼ
445	A5148N	NM_006566	CD226	CD226 抗原
446	A0796N	M68891	GATA2	GATA 結合タンパク質 2
447	A1151N	M55618	TNC	テネイシン C (ヘキサブロキオン)
448	A1807N	BC018986	HPGD	ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ 15 (NAD)
449	A9546N	BQ924772	LOC124220	共通唾液タンパク質 1 に類似

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
450	B2696	BC070085	CSF2RB	コロニー刺激因子 2 受容体、 $\beta$ 、低親和性(顆粒球-マクロファージ)
451	B3889	BC013042	MGC7036	仮想タンパク質 MGC7036
452	B4643	AI332375	FSTL3	フォリスタチン様 3 (分泌型糖タンパク質)
453	B5721N	AK024116	FLJ14054	仮想タンパク質 FLJ14054
454	B5949	NM_016293	BIN2	架橋性インテグレーター2
455	B7441	AA994299	C16orf30	第 16 染色体オープンリーディングフレーム 30
456	B8656	AY260577	C14orf58	第 14 染色体オープンリーディングフレーム 58
457	B9094	AF084481	WFS1	ウォルフラム症候群 1 (ウォルフラミン)
458	A0919N	J05550	MRC1	マンノース受容体、C型 1
459	A1669	M95787	TAGLN	トランスゲリン
460	A1253N	X97229	KIR2DL4	キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2 ドメイン、長い細胞質テイル、4
461	A9393N	W67577	CD74	CD74 抗原 (主要組織適合遺伝子複合体の不变ポリペプチド、クラス II 抗原関連)
462	A7232N	BX648421	IGJ	免疫グロブリン J ポリペプチド、免疫グロブリン $\alpha$ 及び $\mu$ ポリペプチドのリンカータンパク質
463	B3063	BU753099	LY86	リンパ球抗原 86
464	B4922N	NM_014045	LRP10	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 10
465	B5081N	AL832416	C9orf13	スシ(Sushi)、フォン・ビルブラント因子 A 型、EGF 及びペントラキシンドメイン含有 1
466	B7193N	BX109986		転写される遺伝子座
467	B9368	AF504647		纖毛関連タンパク質 (CYS1)
468	B9777	NM_030781	COLEC12	コレクチンサブファミリーメンバー 12
469	B9749	BQ575959	HTRA3	HtrA セリンペプチダーゼ 3
470	A1981	U58514	CHI3L2	キチナーゼ 3 様 2
471	A6696	NM_012072	C1QR1	補体成分 1、q 副成分、受容体 1
472	B1090N	AF361473	ROBO4	ラウンドアバウト (Roundabout) ホモログ 4、マジックラウンドアバウト (Drosophila)
473	B3933	AY358360	ELTD1	EGF、ラトロフィリン、及び 7 回膜貫通 ドメイン含有 1
474	B3966	BC047724	C10orf128	第 10 染色体オープンリーディングフレーム 128
475	B5205N	BC066121	GPR116	G タンパク質共役受容体 116

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
476	B7922	NM_181844	BCL6B	B 細胞 CLL/リンパ腫 6、メンバーB (ジンクフィンガータンパク質)
477	C4756	BQ005590	CCL19	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 19
478	C4973	NM_002658	PLAU	プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ
479	C7592	NM_003974	DOK2	ドッキングタンパク質 2、56kDa
480	C8074	X79204	ATXN1	アタキシン 1
481	C8048	NM_000458	TCF2	転写因子 2、肝臓; LF-B3; 変種肝核因子
482	C6675	AY358677	FAM3D	配列類似ファミリー3、メンバーD
483	C6882	AF186022	DAPP1	ホスホチロシン及び 3-ホスホイノシチドのデュアルアダプター
484	C6547	AA776821	NXF3	核 RNA 輸送因子 3
485	C6721	BC051881	CXorf9	X 染色体オープンリーディングフレーム 9
486	C1703	W84753	EPAS1	内皮 PAS ドメインタンパク質 1
487	C2019	AF205940	EMCN	エンドムチン
488	C4328	AK023966		CDNA FLJ13904 fis、クローン THYRO1001895
489	C4729	N70455		マーカーA mRNA、部分配列
490	C7651	BM560961	PDLM3	PDZ 及び LIM ドメイン 3
491	C7512	NM_000186	CFH	補体因子 H
492	C7687	CB119523	IL6ST	インターロイキン 6 シグナル伝達因子 (gp130、オヌコスタチン M 受容体)
493	C8039	Z22970	CD163	CD163 抗原
494	C9471	AK090411	RGPR	レギュカルチン遺伝子プロモーター領域 関連タンパク質
495	D0946	BC025720	KSP37	Ksp37 タンパク質
496	C0830	AA012832		CDNA FLJ45341 fis、クローン BRHIP3009672
497	C1898	AL713801	SLAMF7	SLAM ファミリーメンバー 7
498	C0893	BC052210	GARP	ロイシンリッチ反復含有 32
499	C4116	NM_001010919	LOC441168	仮想タンパク質 LOC441168
500	C6540	AA010060	FLJ33069	仮想タンパク質 FLJ33069
501	C6900	NM_138636	TLR8	トール(Toll)様受容体 8
502	C7721	NM_000361	THBD	トロンボモジュリン
503	C0371	CA431042		転写される遺伝子座、XP_549577.1 PREDICTED に強く類似: 仮想タンパク質 XP_549577 [Canis familiaris]
504	C0922	AF378757	PLXDC2	プレキシンドメイン含有 2
505	C1602	AK093513		CDNA FLJ36194 fis、クローン TESTI2027615
506	C3763	AF480883	PPAP2B	ホスファチジン酸ホスファターゼ 2B 型
507	C6234	AI247176	ABI3BP	ABI 遺伝子ファミリー、メンバー3 (NESH) 結合タンパク質

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
508	C8051	BM685415	C10orf116	第 10 染色体オープンリーディングフレーム 116
509	C8088	D87465	SPOCK2	スパーク (Sparc) / オステオネクチン、cwcv 及びカザル (kazal) 様ドメイン プロテオグリカン (テスティカン) 2
510	C8146	BF697545	MGP	マトリクス Gla タンパク質
511	D1273	AJ001015	RAMP2	受容体 (カルシトニン) 活性修飾タンパク質 2
512	C5021	AI352534	CAV1	カベオリン 1、小胞タンパク質、22kDa
513	C6068	AL831998	ITGB6	インテグリン、 $\beta$ 6
514	C6974	AK124567	HIBCH	3-ヒドロキシイソブチリル-コエンザイム A ヒドロラーゼ
515	C6687	BQ006452		
516	C7069	U16307	GLIPR1	GLI 病原性関連 1 (神経膠腫)
517	C8846	AL023657	SH2D1A	SH2 ドメインタンパク質 1A、ダンカン病 (リンパ球増殖性症候群)
518	C9305	AI080640	AGR2	アンテリアグラジエント (Anterior gradient) 2 ホモログ (Xenopus laevis)
519	C9513	AA094308	MK2S4	プロテインキナーゼ基質 MK2S4
520	C1412	BX648776	MSRB3	メチオニンスルホキシドレダクターゼ B3
521	C1603	BQ446275	HBD	ヘモグロビン、 $\delta$
522	C1660	NM_001001927	MTUS1	ミトコンドリア腫瘍サプレッサー 1
523	C4979	BC091497	HLA-B	主要組織適合遺伝子複合体、クラス I、B
524	C8228	AK124641	CXCL12	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 12 (間質細胞由来因子 1)
525	C7997	J03565	CR2	補体成分 (3d/エプスタイン - バーウィルス) 受容体 2
526	C8052	U28977	CASP4	カスパーーゼ 4、アポトーシス関連システィンプロテアーゼ
527	C8345	NM_006889	CD86	CD86 抗原 (CD28 抗原リガンド 2、B7-2 抗原)
528	D0735	AA740582		転写される遺伝子座
529	D1185	AA451886	CYP1B1	シトクロム P450、ファミリー 1、サブファミリー B、ポリペプチド 1
530	D1274	BF435815		MRNA; cDNA DKFZp56400862 (クローン DKFZp56400862 由来)
531	C1019	NM_024997	ATF7IP2	活性化転写因子 7 相互作用タンパク質 2
532	C5025	AA931221		転写される遺伝子座、XP_531118.1 PREDICTED に強く類似: 仮想タンパク質 XP_531118 [Pan troglodytes]
533	C7138	BM678096	TNA	C 型レクチンドメインファミリー 3、メンバーバー B

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
534	C7879	NM_000688	ALAS1	アミノレブリン酸、δ-、シルターゼ 1
535	C0629	H16793	C8orf4	第 8 染色体オーブンリーディングフレーム 4
536	C1604	AA044381		
537	C4459	NM_012276	ILT7	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリー A (TM ドメイン含まず)、メンバー 4
538	C5014	AI185804	FN1	フィブロネクチン 1
539	C5174	AL832259	LOC284749	仮想タンパク質 LOC284749
540	C6386	W05570	C1QTNF5	C1q 及び腫瘍壞死因子関連タンパク質 5
541	C7847	BM696919	CRYAB	クリスタリン、α B
542	C8044	NM_004430	EGR3	初期増殖応答 3
543	C8786	AA215586	LOC389119	RIKEN cDNA 6530418L21 に類似
544	C0335	CR590615	ACTA2	アクチン、α 2、平滑筋、大動脈
545	C3746	NM_199511	URB	ステロイド感受性遺伝子 1
546	C4184	NM_020482	FHL5	4 及び 1/2 LIM ドメイン 5
547	C7674	AA148213	WWTR1	WW ドメイン含有転写調節因子 1
548	C8158	CR616676	HP	ハプトグロビン
549	C7773	AF430643	GBP5	グアニル酸結合タンパク質 5
550	B9924	CA432542	ESAM	内皮細胞接着分子
551	C4971	NM_006169	NNMT	ニコチンアミド N-メチルトランスフェラーゼ
552	C4981	AK074480	ANXA1	アネキシン A1
553	C5016	BC093009	PPGB	β-ガラクトシダーゼの保護タンパク質 (ガラクトシアリドーシス)
554	C6826	X52203	LOC91316	bK246H3.1 に類似 (免疫グロブリン I 型 ポリペプチド 1、プレ B 細胞特異的)
555	C6387	AI022180		転写される遺伝子座
556	C7370	BC037568	EOMES	イオメソダミン (Eomesodermin) ホモログ (Xenopus laevis)
557	C8046	NM_002864	PZP	妊娠域 (Pregnancy-zone) タンパク質
558	C8006	M28128	RNASE3	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、3 (好酸球カチオン性タンパク質)
559	C9503	AA621124	LOC338773	仮想タンパク質 LOC338773
560	C0250	NM_016730	FOLR1	葉酸受容体 1 (成体)
561	C0724	NM_002725	PREIP	プロリンアルギニンリッチエンドロイシンロイシンリッチ反復タンパク質
562	C4068	NM_002621	PFC	プロペルジン P 因子、補体
563	C4960	AI185825	B2M	β-2-ミクログロブリン
564	C6906	AK122672	GPCR5A	G タンパク質共役受容体、ファミリー C、グループ 5、メンバー A
565	C7886	AI270402	INHBA	インヒビン、β A (アクチビン A、アクチビン AB α ポリペプチド)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
566	C8023	M81141	HLA-DQB1	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DQ $\beta$ 1
567	C8119	NM_002775	PRSS11	プロテアーゼ、セリン、11 (IGF 結合性)
568	E0507	BM994142	HLA-C	主要組織適合遺伝子複合体、クラス I、C
569	D3727	AA843148	LANCL1	LanC ランチビオティックスシンセターゼ成分 C 様 1 (細菌)
570	D5261	BC033490	LOC285016	仮想タンパク質 LOC285016
571	D7152	NM_003387	WASPIP	ウィスコット・アルドリッヂ症候群タンパク質相互作用タンパク質
572	D7468	BC010943	OSMR	オンコスタチン M 受容体
573	D1727	M59911	ITGA3	インテグリン、 $\alpha$ 3 (抗原 CD49C、VLA-3 受容体の $\alpha$ 3 サブユニット)
574	D3149	AF338109	PACAP	アポトーシス促進性カスパーーゼアダプタータンパク質
575	D9799	AI074177	C1QA	補体成分 1、q 副成分、 $\alpha$ ポリペプチド
576	E0691	BC067086	BTN3A2	ブチロフィリン、サブファミリー3、メンバーA2
577	D4511	AW402154		MHC HLA-SX- $\alpha$ に類似
578	D9839	BE855441		仮想 LOC401131
579	D4936	NM_000908	NPR3	ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体 C/グアニル酸シクラーゼ C (心房性ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体 C)
580	D4503	NM_144673	CKLFSF2	ケモカイン様因子スーパーファミリー2
581	D4978	BG622766	C6orf189	第 6 染色体オープンリーディングフレーム 189
582	D8491	NM_001122	ADFP	脂肪分化関連タンパク質
583	E0733	NM_004684	SPARCL1	スパーク様 1 (マスト 9 (mast9)、ヘビン (hevin))
584	D1758	U14394	TIMP3	メタロプロテアーゼ 3 の組織阻害因子 (ソースビー基底ジストロフィー、偽炎症性)
585	D8910	AF455138	STEAP2	前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原 2
586	E0176	AI090671	FLJ12057	仮想タンパク質 FLJ12057
587	D3351	BC072670	MGC16044	仮想タンパク質 MGC16044
588	D6472	AI160370	MGC26963	仮想タンパク質 MGC26963
589	D8933	BX538309	MAMDC2	MAM ドメイン含有 2
590	E0289	AK098225	R-spondin	マウス上衣板特異的スponジンの推定オルソログ
591	E0644	NM_000610	CD44	CD44 抗原 (ホーミング機能及び インド人血液型群系)
592	E1622	NM_001753	CAV1	カベオリン 1、小胞タンパク質、22kDa

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
593	D3086	AK123160	MGC24133	仮想タンパク質 MGC24133
594	D3831	AW978852		転写される遺伝子座
595	D4744	AW504569		転写される遺伝子座、XP_522527.1 PREDICTED に中程度に類似:心室で発現されるカルニチン欠損関連遺伝子に類似 1 [ <i>Pan troglodytes</i> ]
596	D5083	BM673802	ACE	アンジオテンシン I 変換酵素 (ペプチジル-ジペプチダーゼ A) 1
597	D8527	CR613409	CA2	炭酸アンヒドラーーゼ II
598	D9397	BX360819	IQSEC3	IQ モチーフ及び Sec7 ドメイン 3
599	D3194	AA634405		転写される遺伝子座、NP_908973.1 リング フィンガータンパク質 29 アイソフォームに弱く類似 1; 筋特異的リングフィン ガー 2 [ <i>Homo sapiens</i> ]
600	D4050	C06094	LRAP	白血球由来アルギニニアミノペプチダーゼ
601	D4885	AI139813		ポリシスチン 1 様に類似 3
602	D4980	AA919126	MHC2TA	MHC クラス II トランクス活性化因子
603	D7349	AI016360	FLJ40873	仮想タンパク質 FLJ40873
604	D8515	NM_002345	LUM	ルミカン
605	D1767	BC014357	CCND2	サイクリン D2
606	D6360	NM_021233	DNASE2B	デオキシリボヌクレアーゼ II $\beta$
607	D9290	NM_022153	PP2135	第 10 染色体オープンリーディングフレーム 54
608	E0706	AW298180	MMP7	マトリクスメタロプロテイナーゼ 7 (マト リライジン、ウテリン)
609	E0716	BG012035	NPC2	ニーマン - ピック病、C2 型
610	D4128	NM_173060	CAST	カルパスタチン
611	D4189	W93113	WNT2	ウイングレス型 MMTV 組込み部位ファミリ ーメンバー 2
612	D4428	BM992880	NF1	ニューロフィブロミン 1 (神経線維腫症、 フォン・レックリングハウゼン病、ワトソン病)
613	D4731	BX648450	T3JAM	TRAF3 相互作用 Jun N 末端キナーゼ (JNK) 活性化モジュレーター
614	D7150	AB037886	ABI3	ABI 遺伝子ファミリー、メンバー 3
615	D8412	NM_024508	ZBED2	ジンクフィンガー、BED ドメイン含有 2
616	E0336	AI097529	EPAS1	内皮 PAS ドメインタンパク質 1
617	D4035	BC005839	FSTL3	フォリスタチン様 3 (分泌型糖タンパク質)
618	D4622	AK127644		<i>Homo sapiens</i> 、AD038 に類似、クローン IMAGE:3838464、mRNA
619	D8827	BQ030224	CERKL	セラミドキナーゼ様

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
620	D9990	BQ717155		転写される遺伝子座
621	E0358	AK021543	DNM3	ダイナミン 3
622	E0593	NM_017458	MVP	主要円蓋(Major vault)タンパク質
623	E1436	AK123803	DAB2	ディスエイブルドホモログ 2、マイトジエン反応性リンタンパク質 (Drosophila)
624	A6232N	NM_005795	CALCRL	カルシトニン受容体様
625	A0834N	X06948	FCER1A	IgE の Fc 断片、高親和性 I、 $\alpha$ ポリペプチド受容体
626	A1040	BQ432639	CCL2	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 2
627	C8476	R59552	CHRDL1	コーディン様 1
628	C9661	NM_005771	DHRS9	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ (SDR ファミリー) メンバー9
629	F0049	NM_007289	MME	膜メタロエンドペプチダーゼ (神経エンドペプチダーゼ、エンケファリナーゼ、CALLA、CD10)
630	D6878	AI002365	PDGFRB	血小板由来増殖因子受容体、 $\beta$ ポリペプチド
631	F0916	NM_000686	AGTR2	アンジオテンシン II 受容体、2型
632	F0496	NM_006926	SFTPA2	界面活性物質、肺関連タンパク質 A2
633	F1046	NM_014583	LMCD1	LIM 及びシスティンリッチドメイン 1
634	F1457	M16006	SERPINE1	セリン (又はシスティン) プロテイナーゼ阻害因子、クレード E (ネキシン、プラスミノゲン活性化因子阻害因子 1型)、メンバー1
635	F6208	XM_058513	LRRK2	ロイシンリッチ反復キナーゼ 2
636	A7428	NM_002121	HLA-DPB1	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DP $\beta$ 1
637	A3096	CR601701	ANXA3	アネキシン A3
638	A8575	NM_145641	APOL3	アポリポタンパク質 L、3
639	B7430N	AA522674	LIMS2	G タンパク質共役受容体 17
640	B4689	AB183546	GPR126	G タンパク質共役受容体 126
641	B9057	AF361494	SOSTDC1	スクレロスチン (Sclerostin) ドメイン 含有 1
642	F0169	NM_178445	CCRL1	ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体様 1
643	F0352	NM_018414	SIAT7A	ST6 ( $\alpha$ -N-アセチル- $\beta$ -ガラクトシル-1,3)-N-アセチルガラクトサミニド $\alpha$ -2,6-シアリルトランスフェラーゼ 1
644	F1974	M36634	VIP	血管作動性腸管ペプチド
645	F2686	CR616854	EVI2B	エコトロピックウイルス組込み部位 2B
646	F2724	AK024275	FLJ14213	仮想タンパク質 FLJ14213
647	A0203N	AB209361	FAS	Fas (TNF 受容体スーパーファミリー、メンバー6)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
648	F0018	NM_000963	PTGS2	プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ 2 (プロスタグランジン G/H シンターゼ及びシクロオキシゲナーゼ)
649	A0359N	BC015753	CXCL2	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 2
650	A6274	Y13710	CCL18	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 18 (肺及び活性化調節性)
651	C0081	NM_182485	CPEB2	細胞質ポリアデニル化エレメント結合タンパク質 2
652	F1429	AK021639	CXorf21	X 染色体オープンリーディングフレーム 21
653	F1750	AK022379	B2M	$\beta$ -2-ミクログロブリン
654	F2986	AK027232	LBH	マウス肢芽及び心臓遺伝子の推定オルソログ
655	F3562	AK001862	FLJ11000	仮想タンパク質 FLJ11000
656	F4498	AK023683	KIAA0635	中心体タンパク質 4
657	F6249	AL117617	RBMS1	RNA 結合モチーフ、単鎖相互作用タンパク質 1
658	A1122N	D90402	EDNRB	エンドセリン受容体 B 型
659	A7284N	AF297711	NTN4	ネトリン 4
660	A3258	U19487	PTGER2	プロスタグランジン E 受容体 2 (EP2 亜型)、53kDa
661	C6124	NM_002989	CCL21	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 21
662	F1976	AB029496	LOC56920	セマフォリン sem2
663	F4950	NM_194430	RNASE4	アンジオゲニン、リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、5
664	F6595	AW938336		CDNA FLJ26188 fis、クローン ADG04821
665	A0005N	NM_153683	KL	クロトー (Klotho)
666	A4037N	AF159456	DMBT1	悪性脳腫瘍において欠失 1
667	G2548	NM_001430	EPAS1	内皮 PAS ドメインタンパク質 1
668	B6183N	NM_172200	IL15RA	インターロイキン 15 受容体、 $\alpha$
669	B2304N	BI832920	HCST	造血細胞シグナル伝達因子
670	F3564	CR749667	PDE4B	ホスホジエステラーゼ 4B、cAMP 特異的 (ホスホジエステラーゼ E4 ダンス (dunce) ホモログ、Drosophila)
671	F5634	XM_376412	KIAA0825	KIAA0825 タンパク質
672	F6116	BC030244	TNNC1	トロポニン C、遅延 (slow)
673	F7457	BQ276976	PIP	プロラクチン誘導性タンパク質
674	F1252	AB023193	NTNG1	ネトリン G1
675	A3453	BC041790	TNFAIP3	腫瘍壞死因子、 $\alpha$ 誘導性タンパク質 3
676	B5089N	AA828067	C1QB	補体成分 1、q 副成分、 $\beta$ ポリペプチド
677	B7331	W15232	EHD2	EH ドメイン含有 2

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
678	B9086	BC032365	SH2D3C	SH2 ドメイン含有 3C
679	F0196	AL050224	PTRF	ポリメラーゼ I 及び転写終結因子
680	F0266	NM_000878	IL2RB	インターロイキン 2 受容体、 $\beta$
681	F1121	CR621445	IFI44	インターフェロン誘導性タンパク質 44
682	F1134	NM_001460	FMO2	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 2
683	F2465	U88878	TLR2	トール様受容体 2
684	B3745	N92541		転写される遺伝子座
685	B2139	NM_020530	OSM	オンコスタチン M
686	F0035	NM_000779	CYP4B1	シトクロム P450、ファミリー 4、サブファミリー B、ポリペプチド 1
687	F0121	AF089854	TU3A	TU3A タンパク質
688	F0911	L08177	EBI2	エプスタイン - バーウイルス誘導性遺伝子 2 (リンパ球特異的 G タンパク質共役受容体)
689	F2245	AY198414	PRDM1	PR ドメイン含有 1、ZNF ドメインを含む
690	F2392	NM_001901	CTGF	結合組織増殖因子
691	F7458	BC089435	ADAMTS8	ディスインテグリン様及びトロンボスプロンジン 1 型モチーフを含むメタロプロテアーゼ (レプロリジン型)、8
692	F3558	AB033030	CDGAP	KIAA1204 タンパク質
693	A7140N	BX103455	CCL3	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 3
694	A7440	BC053585	CSF3R	コロニー刺激因子 3 受容体 (顆粒球)
695	B7499	BX641020	ARID5B	AT リッチ相互作用ドメイン 5B (MRF1 様)
696	B9118	NM_018384	GIMAP5	GTPase、IMAP ファミリーメンバー 5
697	F0267	NM_007312	HYAL1	ヒアルロノグロコサミニダーゼ 1
698	F0566	M32315	TNFRSF1B	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー 1B
699	F2076	AL162032	GPR133	G タンパク質共役受容体 133
700	F3313	AK025164	FLJ21511	仮想タンパク質 FLJ21511
701	F5985	AF011333	LY75	リンパ球抗原 75
702	F5702	AK024358	MPEG1	マクロファージ発現性遺伝子 1
703	A0279	NM_005257	GATA6	GATA 結合タンパク質 6
704	F0004	NM_005252	FOS	V-fos FBJ ネズミ骨肉腫ウイルス癌遺伝子 ホモログ
705	B6424	AL049313	CLIC5	塩素イオン細胞内チャネル 5
706	C8355	NM_006762	LAPTM5	リソソーム関連マルチスパン膜タンパク質 5
707	C0484	NM_005472	KCNE3	カリウム電位開口型チャネル、Isk 関連ファミリー、メンバー 3
708	F0528	AK025661	LIMS1	LIM 及び老化細胞抗原様ドメイン 1
709	F0471	AK025015	FLJ13955	仮想タンパク質 FLJ13955
710	F1525	M24736	SELE	セレクチン E (内皮接着分子 1)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
711	F2253	U52513	IFIT3	テトラトリコペプチド反復を含むインターフェロン誘導性タンパク質 3
712	F3502	X05409	ALDH2	アルデヒドデヒドロゲナーゼ 2 ファミリー (ミトコンドリア)
713	F5638	NM_004669	CLIC3	塩素イオン細胞内チャネル 3
714	F5279	L76566	HLA-DRB6	主要組織適合遺伝子複合体、クラス II、DR $\beta$ 6 (偽遺伝子)
715	F4556	AF151978	SLC6A14	溶質キャリアファミリー6 (アミノ酸トランスポーター)、メンバー14
716	F6365	AL080114	C10orf72	第10染色体オープンリーディングフレーム 72
717	A2762N	BI819219	SCGB1A1	セクレトグロビン (Secretoglobin)、ファミリー1A、メンバー1 (ウテログロビン)
718	F0200	AL832950	FLJ31033	仮想タンパク質 FLJ31033
719	F0213	NM_002908	REL	V-rel 細網内皮症ウイルス癌遺伝子 ホモログ (鳥類)
720	E0382	AF178930	CARD15	カスパーゼ動員ドメインファミリー、メンバー15
721	F0288	BC080187	LMOD1	レイオモディン (Leiomodin) 1 (平滑筋)
722	F0671	XM_047357	LBA1	ループス脳抗原 1
723	F4989	AK023309	LOC286126	仮想タンパク質 LOC286126
724	A1022N	M98399	CD36	CD36 抗原 (コラーゲン I 型受容体、トロンボスponジン受容体)
725	F0915	M55284	PRKCH	プロテインキナーゼ C、eta
726	F2335	AK001832	FLJ10970	仮想タンパク質 FLJ10970
727	F2918	AF376061	CARD12	カスパーゼ動員ドメインファミリー、メンバー12
728	F5669	NM_004585	RARRES3	レチン酸受容体レスポンダー (タザロテン誘導性) 3
729	F6994	BM920112	PSMB9	プロテアソーム (プロソーム (prosome)、マクロペイン (macropain)) サブユニット、 $\beta$ 型、9 (大型多機能性プロテアーゼ 2)
730	A7263	XM_039877	MUC5B	ムチン 5、B 亜型、気管気管支
731	B4276	AK056725	ACVRL1	アクチビン A 受容体 II 型様 1
732	C6775	AA708738		転写される遺伝子座
733	D9503	AA928598		
734	F0304	X76534	GPNMB	糖タンパク質 (膜貫通) nmb
735	F1343	BC032404	EVE1	SH3 ドメインタンパク質 D19
736	F1225	AF118108	XLKD1	細胞外連結ドメイン含有 1
737	F3459	AF046888	TNFSF13	腫瘍壞死因子 (リガンド) スーパーファミリー、メンバー12
738	F6844	AK023947		

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
739	F0238	AK001872	PDCD1LG2	プログラム細胞死1リガンド2
740	B1756	NM_017520	HSMPP8	M期リンタンパク質、mpp8
741	F0890	AK022272	PRKCE	プロテインキナーゼC、ε
742	F2909	AK021490		
743	G2841	AI271559	SYT1	シナプトタグミンI
744	G6276	NM_178456	C20orf85	第20染色体オープンリーディングフレーム85
745	B2509	R85681		
746	G0040	NM_147156	TMEM23	膜貫通タンパク質23
747	G2128	AL080208	DMXL1	Dmx様1
748	G8306	AK124472	CPVL	カルボキシペプチダーゼ、ビテロゲニン様
749	F1349	AK001903	INHBA	インヒビン、βA(アクチビンA、アクチビンAB $\alpha$ ポリペプチド)
750	G3717	BM977979		転写される遺伝子座
751	G8521	U27109	MMRN1	マルチメリン(Multimerin)1
752	F2950	AK000865	NPAS3	神経PASドメインタンパク質3
753	F4504	U85992	BMPER	BMP結合内皮調節因子前駆体タンパク質
754	G2260	NM_182920	ADAMTS9	ディスインテグリン様及びトロンボスプロンジン1型モチーフを含むメタロプロテアーゼ(レプロリジン型)、9
755	G2274	BC047894	ATXN1	アタキシン1
756	G3573	AK054824	NCAM1	神経細胞接着分子1
757	G3585	BC022570	MGC27121	MGC27121遺伝子
758	G8708	AJ315733	ADAMTS15	ディスインテグリン様及びトロンボスプロンジン1型モチーフを含むメタロプロテアーゼ(レプロリジン型)、15
759	B2314N	R41489		仮想LOC388617
760	G2622	AF378754	ARHGEF17	Rhoグアニヌクレオチド交換因子(GEF)17
761	G4063	NM_001010923	C6orf190	第6染色体オープンリーディングフレーム190
762	G8295	AF301016	CXCL16	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド16
763	G4051	AL832347	CMYA5	心筋症関連5
764	G6000	BC075802	ARC	活性化調節性細胞骨格関連タンパク質
765	F6698	NM_001295	CCR1	ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体1
766	G2317	AL512703		
767	F1371	AJ271684	CLECSF5	C型レクチンドメインファミリー5、メンバーA
768	G3132	AL713738	IL7R	インターロイキン7受容体
769	G3911	AK097866	CDH4	カドヘリン4、1型、R-カドヘリン(網膜)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
770	G6001	H87471	KYNU	キヌレニナーゼ(L-キヌレニンヒドロラーゼ)
771	G8416	CR626671	TFPI	組織因子経路阻害因子(リボタンパク質関連凝固阻害因子)
772	F0889	AK022052	EPHA6	EPH受容体A6
773	G1752	AL390176		FP6778
774	G2698	CA306377	ALOX5AP	アラキドン酸5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質
775	G3001	NM_003956	CH25H	コレステロール25-ヒドロキシラーゼ
776	G8762	AA778816	CD36	CD36抗原(コラーゲンI型受容体、トロンボスポンジン受容体)

【0236】

(表3) SCLCにおいて上方制御された遺伝子

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
777	A0289	U46838	MCM6	MCM6 ミニ染色体維持欠損 6 (MIS5 ホモログ、 <i>S. pombe</i> ) ( <i>S. cerevisiae</i> )
778	A0692	X57548	CDH2	カドヘリン 2、1 型、N-カドヘリン (神経)
779	A0627	NM_003185	TAF4	TAF4 RNA ポリメラーゼ II、TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、135kDa
780	A0777	M58583	CBLN1	セレベリン 1 前駆体
781	A1957	U20979	CHAF1A	クロマチン集合因子 1、サブユニット A (p150)
782	A2361	NM_003362	UNG	ウラシル-DNA グリコシラーゼ
783	A6175	AI967994	LOC81691	エキソヌクレアーゼ NEF-sp
784	A2955	BM921123	TFF3	三葉型(Trefoil)因子 3 (腸)
785	A3526	BQ423966	RQCD1	細胞分化に必要な RCD1 ホモログ 1 ( <i>S. pombe</i> )
786	A3565	L10678	PFN2	プロフィリン 2
787	A3700	U87864	NEURL	神経分化 (Neuralized) 様 ( <i>Drosophila</i> )
788	A4513	Z21488	CNTN1	コンタクチン 1
789	A4616	AJ007669	FANCG	ファンコーニ貧血、相補群 G
790	A4831	D83017	NELL1	NEL 様 1 (ニワトリ)
791	A5243	AF070541	LOC284244	仮想タンパク質 LOC284244
792	A5313	BM462481	KIF1A	キネシングアミリーメンバー1A
793	A5821	AI671006	DKFZP564B167	DKFZP564B167 タンパク質
794	A0167	NM_001790	CDC25C	細胞分裂周期 25C
795	A0238	U01828	MAP2	微小管関連タンパク質 2
796	A0748	M76180	DDC	ドパデカルボキシラーゼ(芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼ)
797	A6111	NM_018105	THAP1	THAP ドメイン含有、アポトーシス 関連タンパク質 1
798	A0833	BC021085	SORD	ソルビトールデヒドロゲナーゼ
799	A1286	AF034633	GPR39	G タンパク質共役受容体 39
800	A1589	U97188	IMP-3	IGF-II mRNA 結合タンパク質 3
801	A1294	BC041382	CAPON	神経-酸化窒素シンターゼの C 末端 PDZ ドメインリガンド
802	A2466	AJ223728	CDC45L	CDC45 細胞分裂周期 45 様 ( <i>S. cerevisiae</i> )
803	A2755	BC011262	PHGDH	ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ
804	A3315	BQ876913	NPY	神経ペプチド Y

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
805	A6223	AF456477	MAPT	微小管関連タンパク質 $\tau$
806	A3477	NM_000920	PC	ピルビン酸カルボキシラーゼ
807	A3717	U93869	POLR3F	ポリメラーゼ (RNA) III (DNA 志向) ポリペプチド F、39kDa
808	A4024	AK091336	STMN2	スタスミン様 2
809	A4873	BC017723	MAGEA4	黒色腫抗原ファミリー A、4
810	A5324	AI357641	CDKN2C	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 2C (p18、CDK4 を阻害)
811	A6102	R71596		転写される遺伝子座
812	A0547	NM_001527	HDAC2	ヒストンデアセチラーゼ 2
813	A1605	NM_203401	STMN1	スタスミン 1/腫瘍性タンパク質 18
814	A1550	NM_198700	CUGBP1	CUG 三塩基反復、RNA 結合タンパク質 1
815	A2593	BC093053	SGNE1	分泌顆粒、神経内分泌タンパク質 1 (7B2 タンパク質)
816	A6158	NM_005909	MAP1B	微小管関連タンパク質 1B
817	A2670	X74142	FOXG1B	フォークヘッドボックス G1B
818	A2735	BC036811	PTHR2	副甲状腺ホルモン受容体 2
819	A2978	X04741	UCHL1	ユビキチンカルボキシ末端エステラーゼ L1 (ユビキチンチオールエステラーゼ)
820	A3058	NM_202002	FOXM1	フォークヘッドボックス M1
821	A2708	NM_005513	GTF2E1	一般転写因子 II E、ポリペプチド 1、 $\alpha$ 56kDa
822	A3095	U26726	HSD11B2	水酸化ステロイド (11- $\beta$ ) デヒドロゲナーゼ 2
823	A3341	AB209177	PAX6	ペアードボックス遺伝子 6 (無虹彩、角膜炎)
824	A3668	U76362	SLC1A7	溶質キャリアファミリー 1 (グルタミン酸トランスポーター)、メンバー 7
825	A4966	NM_001389	DSCAM	ダウン症候群細胞接着分子
826	A5282	AW975611		転写される遺伝子座
827	A5544	BC070049	LANCL2	LanC ランチビオティックシンセターゼ成分 C 様 2 (細菌)
828	A0303	U79240	PASK	PAS ドメイン含有セリン/スレオニンキナーゼ
829	A0024	AF017790	KNTC2	動原体関連 2
830	A1198	U61849	NPTX1	神経ペントラキシン I
831	A2029	BC034227	D4S234E	第 4 染色体上の DNA セグメント (固有) 234 において発現される配列

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
832	A2610	NM_020546	ADCY2	アデニル酸シクラーゼ 2 (脳)
833	A2796	NM_006681	NMU	ニューロメディン U
834	A2827	X51698	TFF2	三葉型因子 2 (鎮痙タンパク質 1)
835	A3243	CR624652	TTK	TTK プロテインキナーゼ
836	A3272	K02054	GRP	ガストリン放出ペプチド
837	A6247	L10374		(クローン CTG-A4) mRNA 配列
838	A4128	CB530031	GNAS	GNAS 複合体遺伝子座
839	A4273	NM_017495	RNPC1	RNA 結合領域 (RNP1、RRM) 含有 1
840	A4906	NM_025263	PRR3	プロリンリッチ 3
841	A4914	NM_000841	GRM4	グルタミン酸受容体、代謝型 4
842	A5325	R20639	DPYSL5	ジヒドロピリミジナーゼ様 5
843	A5456	AL833943	MGC8407	CaM キナーゼ様小胞関連
844	A5403	AK023284	TEX27	精巣発現配列 27
845	A5623	AF044588	PRC1	細胞質分裂のタンパク質調節因子 1
846	A0333	NM_002466	MYBL2	V-myb 骨髄芽球症ウイルス癌遺伝子ホモログ(鳥類)様 2
847	A0397	U04641	PC	ピルビン酸カルボキシラーゼ
848	A0812	M16937	HOXB7	ホメオボックス B7
849	A1209	NM_001071	TYMS	チミジル酸シンセターゼ
850	A6122	AB040529	MAGED4	黒色腫抗原ファミリーD、4
851	A1683	U16954	AF1Q	染色体 1q 由来 ALL1 融合遺伝子
852	A2254	NM_006845	KIF2C	キネシンファミリーメンバー-2C
853	A3088	AB046378	DNTT	デオキシヌクレオチジルトランスクレーバー、末端
854	A3117	NM_000412	HRG	ヒスチジンリッチ糖タンパク質
855	A3669	U76388	NR5A1	核受容体サブファミリー5、グループ A、メンバー-1
856	A3765	X60673	AK3	アデニル酸キナーゼ 3 様 1
857	A5601	H19339		mRNA; cDNA DKFZp547G036 (クローン DKFZp547G036 由来)
858	A5513	BC000567	SEZ6L2	発作関連 6 ホモログ (マウス) 様 2
859	A6027	AK095553	CACNG3	カルシウム チャネル、電位依存性、 $\gamma$ サブユニット 3
860	A0018	NM_198433	STK6	セリン/スレオニンキナーゼ 6
861	A0245	BC010044	CDC20	CDC20 細胞分裂周期 20 ホモログ (S. cerevisiae)
862	A0499	BM912233	CKS2	CDC28 プロテインキナーゼ調節性サブユニット 2
863	A1223	X73502	KRT20	ケラチン 20
864	A1564	U70370	PITX1	ペアード(Paired) 様ホメオドメイン転写因子 1

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
865	A6127	AI356291	GPT2	グルタミン酸ピルビン酸トランスクレアーゼ(アラニンアミノトランスフェラーゼ) 2
866	A1766	S78296	INA	インターネキシン神経中間フィラメントタンパク質、 $\alpha$
867	A1966	X81438	AMPH	アンフィフィジン (乳癌 128kDa 自己抗原を含むスティッフマン症候群)
868	A1841	NM_004203	PKMYT1	プロテインキナーゼ、膜関連 チロシン/スレオニン 1
869	A4468	NM_206900	RTN2	レチキュロン(Reticulon) 2
870	A5367	BX537405	RANBP6	RAN 結合タンパク質 6
871	A5653	AA455657	ZNF184	ジンクフィンガータンパク質 184 (クルッペル様)
872	A5404	NM_004438	EPHA4	EPH 受容体 A4
873	A5787	CA313915	KIAA0460	KIAA0460 タンパク質
874	A5916	AA536187	SLC24A5	溶質キャリアアミリー-24、メンバ-5
875	A0004	AB003698	CDC7	CDC7 細胞分裂周期 7 (S. cerevisiae)
876	A0269	NM_000465	BARD1	BRCA1 関連 RING ドメイン 1
877	A0813	S82986	HOXC6	ホメオボックス C6
878	A1618	X70683	SOX4	SRY(性決定領域 Y)ボックス 4
879	A2673	X16135	HNRPL	異種核内リボ核タンパク質 L
880	A3539	NM_001275	CHGA	クロモグラニン A (副甲状腺分泌タンパク質 1)
881	A3677	U79666	CACNA1A	カルシウムチャネル、電位依存性、P/Q 型、 $\alpha$ 1A サブユニット
882	A4193	BU737730	RBP1	レチノール結合タンパク質 1、細胞性
883	A4345	BC039257	NUP155	ヌクレオポリン 155kDa
884	A4546	M92299	HOXB5	ホメオボックス B5
885	A4553	NM_004111	FEN1	フラップ構造特異的 エンドヌクレアーゼ 1
886	A4959	AF042282	EXO1	エキソヌクレアーゼ 1
887	A4900	NM_004725	BUB3	ベンゾイミダゾールにより阻害されない BUB3 出芽 3 ホモログ (酵母)
888	A0437	AF047002	THOC4	THO 複合体 4
889	A0917	AF036268	SH3GL2	SH3 ドメイン GRB2 様 2
890	A0895	D78012	CRMP1	コラプシン反応メディエータータンパク質 1
891	A1231	X83957	NEB	ネブリン

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
892	A1767	M93107	BDH	3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ (心臓、ミトコンドリア)
893	A1912	BC052996	CTNNA2	カテニン (カドヘリン関連タンパク質)、 $\alpha$ 2
894	A2154	NM_001033	RRM1	リボヌクレオチドレダクターゼ M1 ポリペプチド
895	A2382	AB208895	EZH2	ゼスト (zeste) ホモログのエンハンサー2 (Drosophila)
896	A2420	D38073	MCM3	MCM3 ミニ染色体維持欠損 3 (S. cerevisiae)
897	A3077	NM_000921	PDE3A	ホスホジエステラーゼ 3A、cGMP 阻害
898	A2807	X02404	CALCB	カルシトニン関連ポリペプチド、 $\beta$
899	A3378	L20814	GRIA2	グルタミン酸受容体、向イオン性、AMPA 2
900	A6229	CR613811	SNRPD1	核内低分子リボ核タンパク質 D1 ポリペプチド 16kDa
901	A3274	NM_001809	CENPA	セントロメアタンパク質 A、17kDa
902	A3298	M91670	UBE2S	ユビキチン結合酵素 E2S
903	A4792	NM_005723	TM4SF9	テトラスパニン 5
904	A4854	BC000442	AURKB	オーロラキナーゼ B
905	A5048	BC014941	ID4	DNA 結合の阻害因子 4、ドミナント ネガティブヘリックスループ-ヘリックスタンパク質
906	A6036	AJ132932	DCT	ドパクロムタウメラーゼ (ドパクロム $\delta$ -イソメラーゼ、チロシン関連タンパク質 2)
907	A5713	AK074119	ZZZ3	ジンクフィンガー、ZZ ドメイン含有 3
908	A5884	BC065204	FLJ35348	FLJ35348
909	A0157	NM_031966	CCNB1	サイクリン B1
910	A0429	BM554470	UBE2C	ユビキチン結合酵素 E2C
911	A6139	BU730831	PAFAH1B3	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ、アイソフォーム Ib、 $\gamma$ サブユニット 29kDa
912	A2282	BC014039	MELK	母系胚性ロイシンジッパークリナーゼ
913	A2596	BC000375	CHGB	クロマトグラニン B (セクレトグラニン 1)
914	A2934	CR621534	NUTF2	核移行因子 2
915	A3151	M83712	CHRNA5	コリン作用性受容体、ニコチン性、 $\alpha$ ポリペプチド 5

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
916	A4110	NM_001976	ENO3	エノラーゼ 3 (β、筋肉)
917	A4383	Z97029	RNASEH2A	リボヌクレアーゼ H2、ラージサブユニット
918	A4417	BC025381	CLUL1	クラスタリン様 1(網膜)
919	A5207	CA422300	MAC30	仮想タンパク質 MAC30
920	A5157	AF027153		EST
921	A5579	R41754	KIAA1906	KIAA1906 タンパク質
922	A5696	BC050464	MGC16824	食道癌関連タンパク質
923	A0207	M73812	CCNE1	サイクリン E1
924	A0724	NM_001520	GTF3C1	一般転写因子 IIIC、ポリペプチド 1、 $\alpha$ 220kDa
925	A1257	BC006992	RAD51AP1	RAD51 関連タンパク質 1
926	A1641	NM_002968	SALL1	Sal 様 1 (Drosophila)
927	A1835	U18018	ETV4	Ets 変種遺伝子 4 (E1A エンハンサー結合タンパク質、E1AF)
928	A6152	XM_376018	KIAA1644	KIAA1644 タンパク質
929	A2498	L11932	SHMT2	セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ 2 (ミトコンドリア)
930	A2448	AF010314	ENC1	外胚葉-神経皮質(BTB 様ドメインを含む)
931	A2996	U11287	GRIN2B	グルタミン酸受容体、向イオン性、N-メチル D-アスパラギン酸 2B
932	A4021	D38081		EST
933	A4563	J04088	TOP2A	トポイソメラーゼ (DNA) II $\alpha$ 170kDa
934	A4849	NM_000555	DCX	二重皮質；脳回欠損、X連鎖性 (ダブルコルチン)
935	A4946	NM_005284	GPR6	G タンパク質共役受容体 6
936	A5400	AK122818	BTBD11	BTB (POZ) ドメイン含有 11
937	A6073	AI290541		CDNA FLJ11723 fis、クローン HEMBA1005314
938	A5918	BX648117	ZNF6	ジンクフィンガータンパク質 6 (CMPX1)
939	A1787	U30872	CENPF	セントロメアタンパク質 F、350/400ka (ミトシン(mitosin))
940	A1995	M14745	BCL2	B 細胞 CLL/リンパ腫 2
941	A4259	BC073991	ENO1	エノラーゼ 1、( $\alpha$ )
942	A4807	AJ001515	RYR3	リアノジン受容体 3
943	A4814	NM_004209	SYNGR3	シナプトジリン(Synaptogyrin) 3
944	A0098	NM_016841	MAPT	微小管関連タンパク質 $\tau$

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
945	A0763	NM_001478	GALGT	UDP-N-アセチル- $\alpha$ -D-ガラクトサミン:(N-アセチルノイロミニル)-ガラクトシルグルコシルセラミドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ (GalNAc-T)
946	A1970	BC000356	MAD2L1	MAD2 有糸分裂停止欠損様 1 (酵母)
947	A2450	NM_001740	CALB2	カルビンジン 2、29kDa (カルレチニン)
948	A2837	BU618918	CDKN3	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 3 (CDK2 関連二特異性ホスファターゼ)
949	A3004	NM_000037	ANK1	アンキリン 1、赤血球
950	A3885	AF117758	SFRP5	分泌型フリズルド関連タンパク質 5
951	A4492	NM_152246	CPT1B	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1B (筋肉)
952	A4438	AF055015	EYA2	眼欠失ホモログ 2 (Drosophila)
953	A5589	H24317		EST
954	A5657	BQ219156	HSPC150	ユビキチン結合酵素 E2T (推定)
955	A5911	AK125888	FBXO32	F ボックススタンパク質 32
956	A5919	AL117393	KIF5C	キネシンファミリーメンバー 5C
957	A6618	BC040293		クローン 23555 mRNA 配列
958	A7608	NM_005189	MGC10561	クロモボックスホモログ 2 (Pc クラスホモログ、Drosophila)
959	A7112	D83699	HRK	ハラキリ (Harakiri)、BCL2 相互作用タンパク質 (BH3 ドメインのみ含有)
960	A8287	R87657	DKFZp762E1312	仮想タンパク質 DKFZp762E1312
961	A9172	AB037848	SYT13	シナプトタグミン XIII
962	B1221	BU076403	MOSPD1	運動精子ドメイン含有 1
963	B2003	AA676866	CIT	シトロン (rho 相互作用、セリン/スレオニンキナーゼ 21)
964	B4069	NM_004415	DSP	デスマグラキン
965	B4861	X14850	H2AFX	H2A ヒストンファミリー、メンバーエーX
966	B4239	NM_058179	PSAT1	ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ 1
967	C4276	NM_001407	CELSR3	カドヘリン、EGF LAG 7 回貫通 G 型受容体 3 (フラミンゴ ホモログ、Drosophila)
968	A6625	BX538010	NRCAM	神経細胞接着分子
969	A6661	CR737409		転写される遺伝子座

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
970	A6891	BU616541	PIAS2	活性化 STAT のタンパク質阻害因子、2
971	A8458	AA490987	SLC35B3	溶質キャリアファミリー35、メンバーB3
972	A8624	XM_087225		雄特異的致死 3 様 1 アイソフォーム a に類似; <i>drosophila</i> MSL3 様 1
973	A9538	AA564637	SMC2L1	第 2 染色体の SMC2 構造維持様 1 (酵母)
974	B2699	AA702785	HMGN3	高移動群ヌクレオソーム結合ドメイン 3
975	B4113	BC044591	WASF1	WAS タンパク質ファミリー、メンバー1
976	B6579	AK126500	APEG1	大動脈で優先発現される遺伝子 1
977	A6384	NM_004378	CRABP1	細胞レチン酸結合タンパク質 1
978	A7787	BC066913	RAB26	RAB26、メンバーRAS 癌遺伝子ファミリー
979	A8928	R38549		AK098833 に支持される仮想遺伝子
980	A9139	AF056085	GPR51	G タンパク質共役受容体 51
981	A9820	AI215798	SPIRE2	スパイヤー(Spire) ホモログ 2 ( <i>Drosophila</i> )
982	B0811	AW183154	KIF14	キネシンファミリーメンバー14
983	B1303	AI674977	SR140	U2 関連 SR140 タンパク質
984	B2004	AW085193	KCNK9	カリウムチャネル、サブファミリーK、メンバー9
985	B4864	NM_002145	HOXB2	ホメオボックス B2
986	B9222	AF450487	KIF21A	キネシンファミリーメンバー21A
987	A7143	BM473942	NME1	非転移細胞 1、タンパク質(NM23A) が発現
988	A7780	NM_005650	TCF20	転写因子 20 (AR1)
989	A9047	NM_004626	WNT11	ウイングレス型 MMTV 組込み部位 ファミリー、メンバー11
990	B4211	AI142644	HSF2	熱ショック転写因子 2
991	A6670	AB018279	SV2A	シナプス小胞糖タンパク質 2A
992	A7908	AA490691	HOXD11	ホメオボックス D11
993	A8066	AL136588	DKFZp761D112	仮想タンパク質 DKFZp761D112
994	A8922	AK090707	KCNK9	カリウムチャネル、サブファミリーK、メンバー9
995	B0812	AF306679	ESCO2	凝集生成 (Establishment of cohesion) 1 ホモログ 2 ( <i>S. cerevisiae</i> )
996	B2515	BG674807	HCN3	過分極活性化サイクリックヌクレオチド依存性カリウムチャネル 3

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
997	B6769	AF032862	HMMR	ヒアルロナン仲介運動受容体(RHAMM)
998	A9304	AA812940	MLLT6	骨髓系/リンパ系又は混合系統白血病(トリソラックスホモログ、 <i>Drosophila</i> )；転座、6
999	A9280	AW136599	HUNK	ホルモンによりアップレギュレートされるNeu関連キナーゼ
1000	B0978	AA633743	GNG3	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質)、 $\gamma$ 3
1001	B2909	CR625760	TOP2A	トポイソメラーゼ(DNA)II $\alpha$ 170kDa
1002	B2185	AA678952	SUV420H2	ふ入り4-20のサブレッサーホモログ2( <i>Drosophila</i> )
1003	B2346	AA669023	PCDH9	プロトカドヘリン9
1004	A6842	AB043585	RPRM	レプリモ(Reprimo)、TP53依存性G2停止メディエーター候補
1005	A9165	AB209499	CACNA1E	カルシウムチャネル、電位依存性、 $\alpha$ 1Eサブユニット
1006	C2323	AB011127	KIAA0555	Jak及び微小管相互作用タンパク質2
1007	C4885	BM977947	CIB2	カルシウム及びインテグリン結合ファミリーメンバー2
1008	A6598	BM677885	RASL11B	RAS様、ファミリー11、メンバーB
1009	B2824	BC050557	TIMELESS	タイムレス(Timeless)ホモログ( <i>Drosophila</i> )
1010	A6900	R58925	RUFY2	RUN及びFYVEドメイン含有2
1011	A7024	BU734286	RBP1	レチノール結合タンパク質1、細胞性
1012	A6869	BC011665	TCF3	転写因子3(E2A免疫グロブリンエンハンサー結合因子E12/E47)
1013	B0075	BM671360	BRUNOL4	ブルーノ(Bruno)様4、RNA結合タンパク質( <i>Drosophila</i> )
1014	B0657	BC000336	SCGN	セクレタゴジン(Secretagogin)、EFハンドカルシウム結合タンパク質
1015	B0286	BC069280	HIST1H4D	ヒストン1、H4d
1016	B0979	BC030666	MGC33993	リングフィンガータンパク質182
1017	B3668	AA004208	KIF4A	キネシングアミリーメンバー4A
1018	B8243	XM_031689	MGA	MAX遺伝子関連
1019	C3700	BC080569	GTF2IRD1	GTF2I反復ドメイン含有1
1020	A6615	AL833942	SEPT3	セプチン3

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1021	A7432	M32313	SRD5A1	ステロイド-5- $\alpha$ -レダクターゼ、 $\alpha$ ポリペプチド 1 (3-オキソ-5 $\alpha$ -ステロイド $\delta$ 4-デヒドロゲナーゼ $\alpha$ 1)
1022	A7870	NM_018492	PBK	PDZ 結合キナーゼ
1023	B0296	AA025738	RPIP8	RaP2 相互作用タンパク質 8
1024	A6759	CR605190	CBX5	クロモボックスホモログ 5 (HP1 $\alpha$ ホモログ、 <i>Drosophila</i> )
1025	A7027	AY037298	ELOVL4	超長鎖脂肪酸伸長 (FEN1/Elo2、SUR4/Elo3、酵母) 様 4
1026	A7146	X53655	NTF3	ニューロトロフィン 3
1027	A7724	BC004988	FEM1A	Fem-1 ホモログ a ( <i>C. elegans</i> )
1028	A8598	NM_001005389	NFASC	ニューロファシン
1029	B4097	CR596974	MARCKSL1	MARCKS 様 1
1030	C0565	BC025725	CXorf50	X 染色体オープンリーディングフレーム 50
1031	A6673	AL137430	LOC283070	仮想タンパク質 LOC283070
1032	A6769	NM_002594	PCSK2	プロタンパク質コンバターゼサブチリシン/ケキシン (kexin) 2 型
1033	A7991	AA858368	TUBB	チューブリン、 $\beta$ ポリペプチド
1034	B1119	AI215478	HMMR	ヒアルロナン仲介運動受容体 (RHAMM)
1035	C3611	BC025714	PPP3CA	プロテインホスファターゼ 3 (以前は 2B)、触媒サブユニット、 $\alpha$ アイソフォーム (カルシニューリン A $\alpha$ )
1036	C4066	NM_013259	TAGLN3	トランスゲリン 3
1037	A6666	BU728456	RIMS2	シナプス膜エキソサイトーシスを調節 2
1038	A6914	R61693	SUV420H2	ふ入り 4-20 のサプレッサー ホモログ 2 ( <i>Drosophila</i> )
1039	A8381	AA766314	RASSF6	Ras 関連 (RalGDS/AF-6) ドメイン ファミリー 6
1040	B0164	NM_001012271	BIRC5	バキュロウイルス IAP 反復含有 5 (サバイビン)
1041	A5678N	BC037346	TMPO	サイモポイエチン
1042	B3027	AL832036	FLJ40629	仮想タンパク質 FLJ40629
1043	B3467	AK127169	FLJ14624	仮想タンパク質 FLJ14624
1044	B5461	R56840	MCM8	MCM8 ミニ染色体維持欠損 8 ( <i>S. cerevisiae</i> )
1045	B8296	AA192306	TRDN	トリアディン (Triadin)
1046	B8658	CA429220	SKP2	S 期キナーゼ関連タンパク質 2 (p45)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1047	A6636	NM_138967	SCAMP5	分泌キャリア膜タンパク質 5
1048	A9044	BC003186	Pfs2	DNA複製複合体 GINS タンパク質 PSF2
1049	A8913N	CA427305	SMAD2	SMAD、マザーズアゲンスト DPP ホモログ 2 ( <i>Drosophila</i> )
1050	B3206	AI492066	JMJD1A	ジューモンジ (Jumonji) ドメイン含有 1A
1051	B4566	BC056909	DDA3	ディファレンシャルディスプレイ及び p35 により活性化
1052	B4535	BC007217	BRD9	プロモドメイン含有 9
1053	B5904	BC008947	C10orf3	第 10 染色体オープンリーディングフレーム 3
1054	B6570N	BX571741	KIF3C	キネシンファミリーメンバー 3C
1055	B6723	AK096415	KLHL11	ケルチ (Kelch) 様 11 ( <i>Drosophila</i> )
1056	B6813	BX092653		転写される遺伝子座、NP_002137.3 ホメオボックス B3 に強く類似；ホメオボックス 2G；ホメオボックスタンパク質 Hox-B3 [Homo sapiens]
1057	B7534	AI298501	SDK1	サイドキック (Sidekick) ホモログ 1 (ニワトリ)
1058	B8870	NM_018685	ANLN	アニリン (Anillin)、アクチン 結合 タンパク質 (スクラップス (scraps) ホモログ、 <i>Drosophila</i> )
1059	B9850	N63620		CDNA FLJ39261 fis、クローン OCBBF2009391
1060	A0220	BC017452	RFC4	複製因子 C (活性化因子) 4、37kDa
1061	A3529N	D89016	ARHGEF16	Rho グアニン交換因子 (GEF) 16
1062	A8047	BU187168	TP53BP1	腫瘍タンパク質 p53 結合タンパク質、1
1063	A5346N	AA747005	WNK2	WNK リシン欠損プロテインキナーゼ 2
1064	A9236N	BX117945		転写される遺伝子座、NP_000843.1 グルタチオントランスフェラーゼに強く類似；難聴、X 連鎖性 7；脂肪酸エチルエステルシンターゼ III [Homo sapiens]
1065	B1253N	NM_005915	MCM6	MCM6 ミニ染色体維持欠損 6 (MIS5 ホモログ、 <i>S. pombe</i> ) ( <i>S. cerevisiae</i> )
1066	B4821N	BC008366	DDC	ドパデカルボキシラーゼ (芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼ)
1067	B5169	AF177227	CKAP2	細胞骨格関連タンパク質 2

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1068	B5412N	CR590914	FLJ10156	配列類似ファミリー64、メンバーA
1069	B6599	AW299854	PFKFB2	6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/フルクトース-2, 6-ビホスファターゼ 2
1070	B8035	AL834240	KIAA1576	KIAA1576 タンパク質
1071	B9480	AB018345	KIAA0802	KIAA0802
1072	A2059N	M81883	GAD1	グルタミン酸デカルボキシラーゼ 1 (脳、67kDa)
1073	B3049	BC009333	UNC5A	Unc-5 ホモログ A (C. elegans)
1074	B3536	BX091598		Homo sapiens、クローン IMAGE:5750475、mRNA
1075	B4168	AA665612	HSPA4	熱ショック 70kDa タンパク質 4
1076	B4925N	AI168314	NBEA	ニューロビアクチン
1077	B5865	AJ249900	SMOC1	スパーク関連モジュラーカルシウム 結合 1
1078	B7303	H10302	KIAA1853	KIAA1853 タンパク質
1079	B7475	R49594		転写される遺伝子座、NP_775622.1 発現配列 AW121567 に中程度に類似 [Mus musculus]
1080	B8043	AK124568		CDNA FLJ37441 fis、クローン BRAWH2006543
1081	A0061	AF053306	BUB1B	ベンゾイミダゾールによって阻害されない BUB1 出芽 1 ホモログ β (酵母)
1082	A6224	U55970	LOC147343	仮想タンパク質 LOC147343
1083	A9617N	BX109949	FAM24A	配列類似ファミリー24、メンバーA
1084	B2980	AA858174		Homo sapiens、クローン IMAGE:3839141、mRNA
1085	B2863	NM_178155	FUT8	フコシルトランスフェラーゼ 8 (α (1, 6) フコシルトランスフェラーゼ)
1086	B4456	BX537652	FLJ12892	コイルドコイルドメイン含有 14
1087	B4512	AK123362	COCH	凝固因子 C ホモログ、コークリン (cochlin) (Limulus polyphemus)
1088	B7281	NM_058186	FAM3B	配列類似ファミリー3、メンバーB
1089	B7113	AF061573	PCDH8	プロトカドヘリン 8
1090	B7197N	R07614		EST
1091	B8070	AL110252	GDAP1	ガングリオシド誘導性分化関連タンパク質 1
1092	B8213	AA729769	LOC112476	リンパ球抗原 6 複合体に類似、遺伝子座 G5B; G5b タンパク質; オープンリーディングフレーム 31

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1093	B8756	D84294	TTC3	テトラトリコペプチド反復ドメイン3
1094	B9060	AB028641	SOX11	SRY (性決定領域 Y) ボックス 11
1095	A2065N	AK124656	ENO2	エノラーゼ 2 (γ、神経)
1096	A2574N	NM_213621	HTR3A	5-ヒドロキシトリプトアミン (セロトニン) 受容体 3A
1097	A9518N	AA570186		AK096951 に支持される仮想遺伝子; BC066547
1098	B5150N	NM_016065	MRPS16	ミトコンドリアリボソームタンパク質 S16
1099	B6180	AF052098	LGI2	ロイシンリッチ反復 LGI ファミリー、メンバー2
1100	B6283	AY257469	CIT	シトロン (rho-相互作用、セリン/スレオニンキナーゼ 21)
1101	B6539	NM_198270	NHS	ナンス-ホーラン症候群 (先天性白内障及び歯性異常)
1102	B7439	N51406	FLJ14503	仮想タンパク質 FLJ14503
1103	B8194	BX112665	NOL4	核小体タンパク質 4
1104	B8448	AK025598	FLJ21945	仮想タンパク質 FLJ21945
1105	B8631	AB075826	KIAA1946	KIAA1946
1106	B8367	BC036011	PKIB	プロテインキナーゼ (cAMP 依存性、触媒性) 阻害因子 β
1107	B9340	T78186	DNMT3A	DNA (シトシン-5)-メチルトランスフェラーゼ 3α
1108	A2000	BC014564	MEST	中胚葉特異的転写ホモログ (マウス)
1109	A1221N	AA714394	HMGB2	高移動群ボックス 2
1110	A7506N	AF124726	ACIN1	アポトーシス性クロマチン凝縮誘発因子 1
1111	A8318N	CR602279	ENC1	外胚葉-神経皮質 (BTB 様ドメインを含む)
1112	B2587	BC038986	REV3L	REV3 様、DNA ポリメラーゼ δ の触媒サブユニット (酵母)
1113	B3640	BM668692	MGC2654	仮想タンパク質 MGC2654
1114	B3425	CB051043		転写される遺伝子座
1115	B4513	AB033078	SGPL1	スフィンゴシン-1-リン酸リーゼ 1
1116	B6353	R19310	RELN	リーリン
1117	B6383	R39854	SLC35F1	溶質キャリアアミリー35、メンバーF1
1118	B8889	T10122	T1	チュラリック (Tularik) 遺伝子 1
1119	B8503	AF225426	FMN2	フォーミン 2
1120	B8902	AI280015	FLJ25555	仮想タンパク質 FLJ25555

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1121	B9303	AK129960	LOC92558	仮想タンパク質 LOC92558
1122	B3010	BX537920	SENP1	SUMO1/セントリン(sentrin)特異的プロテアーゼ 1
1123	B3732	BC014851	LFNG	ルナティックフリンジ(Lunatic fringe) ホモログ (Drosophila)
1124	B3942	AA191573	SYNJ2	シナプトジャニン 2
1125	B3971	AF290612	NUSAP1	核小体及び紡錘体関連タンパク質 1
1126	B4030	AK055793	C20orf129	第 20 染色体オープンリーディングフレーム 129
1127	B5434N	NM_152329	PPIL5	ペプチジルプロリルイソメラーゼ (サイクロフィリン) 様 5
1128	B5992	NM_003045	SLC7A1	溶質キャリアファミリー7 (カチオン性アミノ酸トランスポーター、y+系)、メンバー1
1129	B8059	BC011000	CDCA5	細胞分裂周期関連 5
1130	B8234	AF070632		クローン 24405 mRNA 配列
1131	B9542	AA001410	DKFZP434I2117	配列類似ファミリー57、メンバーB
1132	B9855	F10439		EST
1133	A0907N	NM_016083	CNR1	カンナビノイド受容体 1 (脳)
1134	A2515	X16396	MTHFD2	メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (NADP+ 依存性) 2、メチレンテトラヒドロ葉酸シクロヒドロラーゼ
1135	A6857N	BC015152	MGC33584	仮想タンパク質 MGC33584
1136	B3950	AK023245	FLJ21144	仮想タンパク質 FLJ21144
1137	B3876	BG354581	CDCA8	細胞分裂周期関連 8
1138	B4587	AB096683	MGC57827	RIKEN cDNA 2700049P18 遺伝子に類似
1139	B5013	T90472	TBC1D7	TBC1 ドメインファミリー、メンバー7
1140	B5281	BC050525	USP1	ユビキチン特異的プロテアーゼ 1
1141	B6647	XM_350880	PPM1H	プロテインホスファターゼ 1H (PP2C ドメイン含有)
1142	B6693	AW968496	PAX5	ペアードボックス遺伝子 5 (B 細胞系統特異的活性化因子)
1143	B7367	CR616479	AMACR	$\alpha$ -メチルアシル-CoA ラセマーゼ
1144	B7889N	AB051529	DISP2	ディスパッチド(Dispatched) ホモログ 2 (Drosophila)
1145	A4045N	BE538546	PMCH	プロメラニン凝集ホルモン
1146	A7820	AK091904		CDNA FLJ34585 fis、クローン KIDNE2008758
1147	A8297N	BX648236	BHC80	PHD フィンガータンパク質 21A

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1148	B3781	AK056473	FAM33A	配列類似ファミリー33、メンバーA
1149	B4447	NM_032287	LDOC1L	ロイシンジッパー、癌においてダウンレギュレート1様
1150	B4688	BC036521	ASF1B	ASF1 抗サイレンシング機能1ホログ B ( <i>S. cerevisiae</i> )
1151	B5478	AA018042	PAR1	プラダーワイリ/アンジェルマン領域1
1152	B5765	CR617576		仮想 LOC400813
1153	B5860N	BM683578	DEPDC1	DEP ドメイン含有1
1154	B6369	AU152505	MAPK8	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ8
1155	B6190	AF169675	FLRT1	フィブロネクチンロイシンリッチ膜貫通タンパク質1
1156	B6595N	BC009493	DOLPP1	ドリチル(Dolichyl)ピロリン酸ホスファターゼ1
1157	B6968	BC016950	MGC2610	ホスファターゼ、オーファン2
1158	B7805	R91157	KIAA1467	セロトニン7受容体偽遺伝子
1159	B8597	H05706		EST
1160	B9234	NM_173582	PGM2L1	ホスホグルコムターゼ2様1
1161	B9322	R61893	MAP3K4	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ4
1162	A0969N	NM_001873	CPE	カルボキシペプチダーゼE
1163	A2753N	BC009924	NPTX2	神経ペントラキシンII
1164	A6574N	NM_032932	RAB11FIP4	RAB11 ファミリー相互作用タンパク質4(クラスII)
1165	A6909	NM_018667	SMPD3	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ3神経膜(神経スフィンゴミエリナーゼII)
1166	B3160N	AA778238	LOC374654	キネシングファミリーメンバー7
1167	B4319N	NM_017934	PHIP	プレクストリン相同性ドメイン相互作用タンパク質
1168	B4915N	NM_175864	CBFA2T2	コア結合因子、ラント(runt)ドメイン、 $\alpha$ サブユニット2; 転座、2
1169	B4788N	AA776829		転写される遺伝子座、XP_496265.1 PREDICTEDに強く類似: 仮想タンパク質XP_496265 [Homo sapiens]
1170	B5382N	AK125194	MAP1B	微小管関連タンパク質1B
1171	B6357	BC000157	LOC51058	仮想タンパク質LOC51058
1172	B6264	H70605	FLJ21148	仮想タンパク質FLJ21148
1173	B9393	BC067362	SAMD10	不妊(Sterile) $\alpha$ モチーフドメイン含有10
1174	B9353	AF429308	TSGA14	精巢特異的、14

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1175	B9838	AA018510	C18orf54	第 18 染色体オープンリーディングフレーム 54
1176	A2603N	Z46629	SOX9	SRY (性決定領域 Y) ボックス 9 (屈曲肢異形成、常染色体性転換)
1177	A7435N	BC004312	IGFBP2	インスリン様増殖因子結合タンパク質 2、36kDa
1178	A5656N	CR624273	DSCR2	ダウン症候群決定領域遺伝子 2
1179	B1221N	CX166508	MOSPD1	運動精子ドメイン含有 1
1180	B3542N	AA804242	FLJ12973	仮想タンパク質 FLJ12973
1181	B6082	BX537781	FNDC5	フィブロネクチン III 型ドメイン含有 5
1182	B6346	BC044632	TCF19	転写因子 19 (SC1)
1183	B6379	NM_033512	TSPYL5	TSPY 様 5
1184	B6879	BG260518		ヒ素トランス活性化タンパク質 1
1185	B7622	AB051490	ZNF407	ジンクフィンガータンパク質 407
1186	B8105	AI023320		仮想 LOC387790
1187	B8716	AY376439	ECT2	上皮細胞トランスフォーミング配列 2 癌遺伝子
1188	B8415	BC053858	ZNF550	ジンクフィンガータンパク質 550
1189	B8882	BC005832	KIAA0101	KIAA0101
1190	B9324	AI192179		転写される遺伝子座
1191	B9860	AA921341	LPGAT1	リゾホスファチジルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1
1192	B9973	BC035561	FLJ23825	仮想タンパク質 FLJ23825
1193	C0213	BX110085		転写される遺伝子座
1194	C0468	BX648336	ZNF451	KIAA1702 タンパク質
1195	C0741	AK090555	KIAA0676	KIAA0676 タンパク質
1196	C1701	H60869		EST
1197	C1730	BU682808	GNAS	GNAS 複合体遺伝子座
1198	C4591	N66152		転写される遺伝子座
1199	C4641	BF115786	ZCCHC11	ジンクフィンガー、CCHC ドメイン含有 11
1200	C4825	BX106774	DMXL1	Dmx 様 1
1201	C4786	N72266	LOC90110	仮想タンパク質 LOC90110
1202	C5144	F22544	ANK1	アンキリン 1、赤血球
1203	C5431	AW080025	TEBP	不活性プロゲステロン受容体、23kD
1204	C6986	NM_020946	KIAA1608	KIAA1608
1205	C6425	W94690		全長挿入 cDNA クローン ZE04G11
1206	C6915	AW016811		CDNA: FLJ22648 fis、クローン HSI07329
1207	C7152	AI338356	SPPL3	シグナルペプチドペプチダーゼ 3

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1208	C7252	AB037820	MARCH-IV	膜関連リングフィンガー(C3HC4)4
1209	C7658	AA143060	MUM1	黒色腫関連抗原(変異型)1
1210	C7977	AL833463	LOC283658	仮想タンパク質 LOC283658
1211	C8621	AW195492		転写される遺伝子座、NP_000541.1 チロシナーゼ関連タンパク質1に 弱く類似 [Homo sapiens]
1212	D0470	BC011873	MTRF1L	ミトコンドリア翻訳放出因子1様
1213	D0952	AI014551	ACTR1B	ARP1 アクチン関連タンパク質1ホ モログB、セントラクチンβ(酵 母)
1214	D1223	CR609058	DLX5	遠位不在(Distal-less)ホメオボ ックス5
1215	C0715	BE620837	KLP1	K562細胞由来ロイシンジッパー様 タンパク質1
1216	C1372	BP386622	PCSK1N	プロタンパク質コンバターゼサブ チリシン/ケキシン1型阻害因子
1217	C1609	NM_000315	PTH	副甲状腺ホルモン
1218	C2050	BF060678	C14orf118	第14染色体オープンリーディン グフレーム118
1219	C4149	AI668649		転写される遺伝子座
1220	C4539	AK025455	C14orf169	第14染色体オープンリーディン グフレーム169
1221	C5971	BG396731	TMSNB	チモシン様8
1222	C7573	AA781731	FLJ20364	仮想タンパク質 FLJ20364
1223	C7706	BC008667	PANK2	パントテン酸キナーゼ2(ハレル フォルデン-シュバッツ症候群)
1224	C8802	AA436403	FZD3	フリズルドホモログ3 ( <i>Drosophila</i> )
1225	D0715	AK126649		CDNA FLJ44692 fis、クローン BRACE3013986
1226	D1311	AA461492	SPINK5L3	セリンPIカザル5型様3
1227	D1320	AK131393	WTAP	ウィルムス腫瘍1関連タンパク質
1228	C0227	N49962	BCL2	B細胞 CLL/リンパ腫2
1229	C0743	H23209		CDNA FLJ37694 fis、クローン BRHIP2015224
1230	C1928	CA310956		転写される遺伝子座、XP_543946.1 PREDICTEDに弱く類似: 第10染色 体オープンリーディングフレーム 12に類似 [Canis familiaris]
1231	C4099	N37039	CHMP1.5	クロマチン修飾タンパク質1B
1232	C4284	AL834247	MYPN	ミオパラディン
1233	C4464	AA514648	LAMA1	ラミニン、α1

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1234	C4909	BM665681	C6orf129	第6染色体オープンリーディングフレーム129
1235	C7393	BU169416	SEC11L3	SEC11様3(S. cerevisiae)
1236	C8084	U36448	CADPS	Ca2+依存性分泌活性化因子
1237	C8701	AA195938		Homo sapiens の正常化胎盤Cot25の全長cDNAクローン CSODI011YD16 (Full-length cDNA clone CSODI011YD16 of Placenta Cot 25 normalized of Homo sapiens) (ヒト)
1238	C8825	AA706627		転写される遺伝子座
1239	C9858	NM_006892	DNMT3B	DNA (シトシン-5)-メチルトランスフェラーゼ3β
1240	C1063	BC035771	RAD1	RAD1ホモログ(S. pombe)
1241	C2259	CA436350		転写される遺伝子座
1242	C3711	AU253494	FARP1	FERM、RhoGEF (ARHGEF) 及びプレクストリンドメインタンパク質1(軟骨細胞由来)
1243	C3688	BC075836	RBBP4	網膜芽結合タンパク質4
1244	C4303	BC014476	GKAP1	Gキナーゼアンカータンパク質1
1245	C4541	AI701591		転写される遺伝子座
1246	C7766	NM_021174	KIAA1967	KIAA1967
1247	D0006	NM_145697	CDCA1	細胞分裂周期関連1
1248	D1350	AK022625	LOC92270	仮想タンパク質LOC92270
1249	C0911	BU728526	FLJ14768	仮想タンパク質FLJ14768
1250	C2290	XM_044178	KIAA1211	KIAA1211タンパク質
1251	C4175	BM683457	EPHA7	EPH受容体A7
1252	C5153	AK093996	C9orf52	第9染色体オープンリーディングフレーム52
1253	C6909	BX537704	ALS2CR13	筋萎縮側索硬化2(若年性)染色体領域、候補13
1254	C8624	NM_005858	AKAP8	キナーゼ(PRKA)アンカータンパク質8
1255	D0919	BC030692	ELAVL2	ELAV(胎生致死、視覚異常、Drosophila)様2(Hu抗原B)
1256	D1058	BX105057	BSN	バスーン(Bassoon)(シナプス前細胞質基質タンパク質)
1257	C1388	BM675070	HIST1H2BD	ヒストン1、H2bd
1258	C1869	BC046365	LOC253012	仮想タンパク質LOC253012
1259	C2298	AF260237	HES6	毛様(Hairy)及び分裂(split)エンハンサー6(Drosophila)
1260	C4573	CR599655	TIGD3	ティガー(Tigger)転移性エレメント由来3

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1261	C7230	BC009563		Homo sapiens、クローン IMAGE:3901628、mRNA
1262	C7529	AF311339	C6orf162	第6染色体オープンリーディング フレーム 162
1263	C8428	NM_003884	PCAF	P300/CBP 関連因子
1264	C8633	BM480220	MGC10911	仮想タンパク質 MGC10911
1265	C9998	NM_004316	ASCL1	アキートースクート複合体様 1 ( <i>Drosophila</i> )
1266	D1322	BX647857	ASB5	アンキリン反復及び SOCS ボックス含有 5
1267	C0532	H09657	MGC39900	仮想タンパク質 MGC39900
1268	C1982	AI076840	MGC33926	仮想タンパク質 MGC33926
1269	C2021	AL118812	UGT8	UDP-グリコシルトランスフェラーゼ 8 (UDP-ガラクトースセラミドガラクトシルトランスフェラーゼ)
1270	C6875	AA043381	HOXD10	ホメオボックス D10
1271	C7114	BU738386	LOC284352	仮想タンパク質 LOC284352
1272	C7048	AK127778	CXXC4	CXXC フィンガー 4
1273	C9473	AK127016	PDZK4	PDZ ドメイン含有 4
1274	D0393	AA400194		転写される遺伝子座、XP_496793.1 PREDICTEDに弱く類似:シグナル変換アダプタータンパク質 2 に類似; brk キナーゼ基質 [Homo sapiens]
1275	D1366	NM_001008393	LOC201725	仮想タンパク質 LOC201725
1276	C0589	AF161506	HSPC157	HSPC157 タンパク質
1277	C0824	AI474181	AHI1	エーベルソンヘルパー組込み部位
1278	C0453	AW205849	PIAS2	活性化 STAT のタンパク質阻害因子、2
1279	C0651	BM666770	ADNP	活性依存性神経保護因子
1280	C9030	AK129763		AK000477 に支持される仮想遺伝子
1281	C8776	AA766028	AF15Q14	癌感受性候補 5
1282	D1432	AB023144	SEZ6L	発作関連 6 ホモログ (マウス) 様
1283	C1093	AW976357	CDCA1	細胞分裂周期関連 1
1284	C5005	BX648571	FLJ38736	仮想タンパク質 FLJ38736
1285	C5869	NM_003447	ZNF165	ジンクフィンガータンパク質 165
1286	C5994	BX117516		Homo sapiens、クローン IMAGE:5271474、mRNA
1287	C7862	AK002107	RAB3B	RAB3B、メンバーRAS 癌遺伝子ファミリー
1288	D0694	BC015867	SDCCAG8	血清学的に規定される結腸癌抗原 8

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1289	D0657	AB058780	SIAT2	ST6 $\beta$ -ガラクトサミド $\alpha$ -2,6-シリルトランスフェラーゼ 2
1290	C0247	BG390319	LSM7	LSM7 ホモログ、U6 核内低分子 RNA 関連 ( <i>S. cerevisiae</i> )
1291	C1624	CA310876	TULP4	タビー (Tubby) 様タンパク質 4
1292	C2005	AV702357		転写される遺伝子座
1293	C1399	AA129217	FLJ34048	仮想タンパク質 FLJ34048
1294	C4221	NM_030913	SEMA6C	セマ (Sema) ドメイン、膜貫通ドメイン (TM)、及び細胞質ドメイン、(セマフォリン) 6C
1295	C4588	AA016977		MRNA; cDNA DKFZp686F1844 (クローン DKFZp686F1844 由来)
1296	C8107	NM_031890	CECR6	ネコの目症候群染色体領域、候補 6
1297	C8118	BC048799	SYN1	シナプシン I
1298	C9517	H73947	POLR2J	ポリメラーゼ (RNA) II (DNA 指向性) ポリペプチド J、13.3kDa
1299	C9571	N36794	TRIM67	三分裂 (Tripartite) モチーフ含有 67
1300	D0010	AA358397		転写される遺伝子座、XP_517655.1 PREDICTED に弱く類似: KIAA0825 タンパク質に類似 [Pan troglodytes]
1301	B9876	R42862		転写される遺伝子座、XP_531995.1 PREDICTED に中程度に類似: カリシンに類似 [Canis familiaris]
1302	C1890	CR621991	PLEK2	プレクストリン 2
1303	C5995	AL137736	ARHGEF19	Rho グアニヌクレオチド交換因子 (GEF) 19
1304	C6914	AB037753	FBXO42	F ボックスタンパク質 42
1305	C6634	AA398740		MRNA、第 1 染色体特異的転写物 KIAA0504
1306	C7318	BM677716	ATP8A2	ATPase、アミノリン脂質トランスポーター様、クラス I、8A 型、メンバー 2
1307	C9638	CB129979 NM_033132	ZIC5	Zic ファミリーメンバー 5 (オッドペアードホモログ、 <i>Drosophila</i> )
1308	D1113	AA939201	MGC51082	仮想タンパク質 MGC51082
1309	C0162	CX865705	WHSC1	ウォルフ-ハーシュホーン症候群 候補 1
1310	C0827	BC012568	FLJ20364	仮想タンパク質 FLJ20364
1311	C1590	BU172301	SMC4L1	第 4 染色体の SMC4 構造維持様 1 (酵母)

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1312	C2132	AW134658	MSI2	ムサシ(Musashi)ホモログ 2 ( <i>Drosophila</i> )
1313	C3642	BX648749	SYNJ2	シナプトジャニン 2
1314	C4633	NM_152380	TBX15	T ボックス 15
1315	C4821	BC018841	C20orf20	第 20 染色体オープンリーディングフレーム 20
1316	C6086	BG029496	RPL4	リボソームタンパク質 L4
1317	C7616	NM_001015049	BAG5	BCL2 関連エタノジーン (athanogene) 5
1318	C7757	AK024506	C14orf80	第 14 染色体オープンリーディングフレーム 80
1319	C9520	NM_033428	C9orf123	第 9 染色体オープンリーディングフレーム 123
1320	D0729	AL365454	INSR	インスリン受容体
1321	D1222	AY190526	B3GTL	$\beta$ 3-グリコシルトランスフェラーゼ様
1322	D3205	AY024361	MLL3	B 黒色腫抗原ファミリー、メンバー 4
1323	D4260	BX648541		Homo sapiens、クローン IMAGE:5270438、mRNA
1324	D4500	AL833102	CEPT1	コリン/エタノールアミンホスホトランスフェラーゼ 1
1325	D6683	NM_003106	SOX2	SRY(性決定領域 Y)ボックス 2
1326	D6996	AA928117	ATP8A2	ATPase、アミノリン脂質 トランスポーター様、クラス I、8A 型、メンバー 2
1327	D8807	BU730306	MGC39606	仮想タンパク質 MGC39606
1328	E0002	BF195994	PIAS2	活性化 STAT のタンパク質阻害因子、2
1329	D9482	AI049911	ZNF643	ジンクフィンガータンパク質 643
1330	E0371	BC051333	FLJ38944	仮想タンパク質 FLJ38944
1331	E0912	CR606585	FLJ20345	仮想タンパク質 FLJ20345
1332	D3851	BF512494	AGTPBP1	ATP/GTP 結合タンパク質 1
1333	D4284	AI217674	ZNF516	ジンクフィンガータンパク質 516
1334	D4789	AW070371	SIMP	免疫優性 MHC 関連ペプチド源
1335	D5753	AA971042	RHPN1	ロフィリン(Rhophilin)、Rho GTPase 結合タンパク質 1
1336	D6248	AW295407	FLJ25078	仮想タンパク質 FLJ25078
1337	D7209	AA058578		CDNA FLJ34585 fis、クローン KIDNE2008758

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1338	D7481	BX392279		転写される遺伝子座、XP_496781.1 PREDICTED に強く類似: トランス ポゾン由来バスター(Buster)3 ト ランススポゾン様 [Homo sapiens]
1339	D9991	AK001720	FLJ10858	Nei エンドヌクレアーゼ VIII 様 3 ( <i>E. coli</i> )
1340	E0702	BE045592	SLC7A1	溶質キャリアファミリー 7 (カチ オン性アミノ酸トランスポータ ー、y <sup>+</sup> 系)、メンバー1
1341	E0898	NM_182551	LYCAT	リソカルディオリピン (Lysocardiolipin)アシルトラン スフェラーゼ
1342	E1118	BX648933	CLASP1	細胞質リンカー関連タンパク質 1
1343	D5565	AK055216	QTRT1	キューイン(Queuine) tRNA-リボシ ルトランスフェラーゼ 1 (tRNA-グ アニン トランスクリコシラーゼ)
1344	D5692	AL133031	MLR1	転写因子 MLR1
1345	D6407	AA992705	B4GALT6	UDP-Gal: $\beta$ GlcNAc $\beta$ 1,4-ガラクト シルトランスフェラーゼ、ポリペ プチド 6
1346	D6549	BC004888	FLJ10052	スシドメイン含有 4
1347	D7184	CA948670	XPR1	異種指向性及び多向性 (polytropic) レトロウイルス受容 体
1348	D8071	BU786809		転写される遺伝子座
1349	D8457	AA830551	FLJ13848	仮想タンパク質 FLJ13848
1350	D4077	BC030960	FLJ20225	リングフィンガータンパク質 186
1351	D5316	H89599	USP33	ユビキチン特異的プロテアーゼ 33
1352	D5081	BX111010		XK 関連タンパク質 7
1353	D5263	NM_199355	ADAMTS18	ディスインテグリン様及びトロン ボスポンジン 1 型モチーフを含む メタロプロテアーゼ (レプロリシ ン型)、18
1354	D6309	BU608866	KIF5A	キネシングファミリー メンバー 5A
1355	D6165	AK124850	RUTBC2	RUN 及び TBC1 ドメイン含有 2
1356	D8019	AA502265	EXOSC2	エキソソーム成分 2
1357	E0128	AI089023	FXYD7	FXYD ドメイン含有イオン輸送調節 因子 7
1358	D2965	BU622474		D(1B) ドーパミン受容体 (D(5) ド ーパミン受容体) (D1 $\beta$ ドーパミ ン受容体) に類似

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1359	D4164	BC068567	MGC99813	RIKEN cDNA A230078I05 遺伝子に類似
1360	D6767	BM312795		転写される遺伝子座
1361	D8239	AK026765	C6orf59	第6染色体オープンリーディングフレーム 59
1362	D7512	AI066545	ADAM12	ディスインテグリン及びメタロプロテアーゼドメイン 12 (メルトリン $\alpha$ )
1363	D9544	H05758		転写される遺伝子座、NP_775735.1 1(3)mbt 様 4 に中程度に類似 [Homo sapiens]
1364	E0573	BC020516	IRF2BP2	インターフェロン調節因子 2 結合タンパク質 2
1365	E1412	AI989840		EST
1366	D3125	AA761702		EST
1367	D4920	AI247180	GUCY1B2	グアニル酸シクラーゼ 1、可溶性、 $\beta$ 2
1368	D7212	AA132702	XTP2	BAT2 ドメイン含有 1
1369	D7652	AA976388		EST
1370	D8822	AI052358	BACE2	$\beta$ 部位 APP 切断酵素 2
1371	D9500	AI361654		EST
1372	D3142	AA767335	PAX5	ペアードボックス遺伝子 5 (B 細胞系統特異的活性化因子)
1373	D3190	AK124869	LOC400745	AK124869 により支持される仮想遺伝子
1374	D4225	BC028087	VMD2L3	卵黄様黄斑ジストロフィー 2 様 3
1375	D5415	AW135928	HOXB3	ホメオボックス B3
1376	D5556	CR605673	CBX5	クロモボックスホモログ 5 (HP1 $\alpha$ ホモログ、Drosophila)
1377	D5349	AI025236		アスパラギンシンセターゼに類似；グルタミン依存性アスパラギンシンセターゼ；TS11 細胞周期制御タンパク質
1378	D7443	AI017753	AHI1	エーベルソンヘルパー組込み部位
1379	D6707	AA885838		転写される遺伝子座
1380	E1260	BF793356	XPO5	エクスポートチン 5
1381	D4203	AA781829		仮想タンパク質 BC009489 に類似
1382	D4215	AB096175	SP5	Sp5 転写因子
1383	D4968	BG054785		転写される遺伝子座、NP_997360.1 FLJ27365 タンパク質に弱く類似 [Homo sapiens]
1384	D5491	AA947258		転写される遺伝子座
1385	D5898	BX091406	RAB6IP2	RAB6 相互作用タンパク質 2

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1386	D5941	AF293337	SLC4A5	溶質キャリアファミリー4、炭酸水素ナトリウムコトランスポーター、メンバー5
1387	D6154	AK123297	ZNF37B	ジンクフィンガータンパク質 37b (K0X 21)
1388	D6320	XM_086879		仮想 LOC150371
1389	D8901	AI262277	PFN2	プロフィリン 2
1390	D5416	AF209747	KCNMB2	カリウムラージコンダクタンスカルシウム活性化チャネル、サブファミリーM、 $\beta$ メンバー2
1391	D6708	BC036529	EPC1	ポリコームホモログのエンハンサー1 ( <i>Drosophila</i> )
1392	D8294	CD675645	CSMD2	CUB 及びスシ多ドメイン 2
1393	E1507	NM_013286	RBM15B	RNA 結合モチーフタンパク質 15B
1394	D2882	AA777954		EST
1395	D3959	CR742308	KLF12	クルッペル様因子 12
1396	D4459	AI553756	PSMA3	プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) サブユニット、 $\alpha$ 型、3
1397	D4961	AW972234		転写される遺伝子座
1398	D5370	AA907927	MDS009	X009 タンパク質
1399	D7159	AF317392	BCOR	BCL6 コレプレッサー
1400	D7669	BE348434		転写される遺伝子座
1401	D8876	AL110204		MRNA; cDNA DKFZp586K1922 (クローン DKFZp586K1922 由来)
1402	D9621	NM_178229	IQGAP3	IQ モチーフ含有 GTPase 活性化タンパク質 3
1403	E0087	BX484485	MLL3	B 黒色腫抗原ファミリー、メンバー4
1404	E0623	AL162079	SLC16A1	溶質キャリアファミリー16 (モノカルボン酸トランスポーター)、メンバー1
1405	E0228	H93431	MYEF2	ミエリン発現因子 2
1406	E1227	NM_182964	NAV2	神経ナビゲーター2
1407	E1349	BC041395		<i>Homo sapiens</i> 、透明 (diaphanous) ホモログ 3 に類似 ( <i>Drosophila</i> )、クローン IMAGE:5277415、mRNA
1408	D3016	AA781633	LOC96610	KIAA0187 遺伝子産物に類似する仮想タンパク質
1409	D4168	BM665164	AP1S2	アダプター関連タンパク質複合体 1、 $\Sigma$ 2 サブユニット
1410	D5785	AI553802		転写される遺伝子座

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1411	D7831	N66442	CACNB2	カルシウムチャネル、電位依存性、 $\beta 2$ ブニット
1412	D4532	BM681974	HSPC129	仮想タンパク質 HSPC129
1413	D4971	AA918686	PFKFB2	6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/フルクトース-2, 6-ビホスファターゼ 2
1414	D4999	AA971400	MGC47816	仮想タンパク質 MGC47816
1415	D8440	AA826148	NRCAM	神経細胞接着分子
1416	D8905	AI021894	MAP4K3	マイトジエン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ 3
1417	D9505	BX100129		LOC440048
1418	E0506	NM_006904	PRKDC	プロテインキナーゼ、DNA 活性化、触媒ポリペプチド
1419	A3896	BC015050	OIP5	Opa 相互作用タンパク質 5
1420	C8129	R42281		仮想 LOC147975
1421	E2104	CN280172	YWHAQ	チロシン 3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン 5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質、 $\theta$ ポリペプチド
1422	F0411	AW898615		EST
1423	F2358	AK021481	GPC6	グリビカン 6
1424	F4579	AK022347	PRKG1	プロテインキナーゼ、cGMP 依存性、I 型
1425	F7162	AK000364	CHD7	クロモドメインヘリカーゼ DNA 結合タンパク質 7
1426	F8390	AL831863		全長挿入 cDNA クローン YY86C01
1427	F1471	AB209394	TNFRSF21	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー-21
1428	D0740	AA425325	FLJ13305	仮想タンパク質 FLJ13305
1429	D8310	AA772401		EST
1430	D8441	AA826176	ATRX	$\alpha$ サラセミア/X 連鎖性精神遅滞症候群(RAD54 ホモログ、S. cerevisiae)
1431	F1227	BX648495	SLC38A1	溶質キャリアファミリー-38、メンバー-1
1432	F2779	BC001226	PLEK2	プレクストリン 2
1433	F3387	AB020704	PPFLA4	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体型、f ポリペプチド(PTPRF)、相互作用タンパク質(リプリン)、 $\alpha 4$
1434	F6592	AY358353	STK32B	セリン/スレオニンキナーゼ 32B
1435	F8155	AA935795		RIKEN cDNA 9930021J17 に類似

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1436	F8586	AA579871	SMARCC1	SWI/SNF 関連、マトリクス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーc、メンバー1
1437	F8672	AI291049	PEX14	ペルオキシソーム生合成因子 14
1438	A5933	XM_059689		CG4502-PA に類似
1439	B6582	R41184	C13orf7	第 13 染色体オープンリーディングフレーム 7
1440	C0640	BC026307	C18orf9	第 18 染色体オープンリーディングフレーム 9
1441	F2230	AK000112	FLJ20105	FLJ20105 タンパク質
1442	F6998	AF188703	TBX4	T ボックス 4
1443	A8190	AB011102	ZNF292	ジンクフィンガータンパク質 292
1444	B4853N	CD013889	CHRNA1	コリン作用性受容体、ニコチン性、 $\alpha$ ポリペプチド 1 (筋肉)
1445	C7707	AA152312	LRFN5	ロイシンリッチ反復及びフィブロネクチン III 型ドメイン含有 5
1446	F1112	AF107203	A2BP1	アタキシン 2 結合タンパク質 1
1447	F3847	AK027006	TNRC9	三ヌクレオチド反復含有 9
1448	F4080	NM_004523	KIF11	キネシンファミリーメンバー11
1449	F4620	AK021722	AGPAT5	1-アシルグリセロ-3-リン酸 0-アシルトランスフェラーゼ 5 (リソホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼ、 $\epsilon$ )
1450	F6507	AL046246	PGAP1	GPI デアシラーゼ
1451	F7407	AF095288	PTTG2	下垂体腫瘍トランスフォーミング 2
1452	F7399	AI928242	TFCP2L1	転写因子 CP2 様 1
1453	F7652	AK023043	E2F7	E2F 転写因子 7
1454	A0576N	NM_138555	KIF23	キネシンファミリーメンバー23
1455	E2082	BX537667	FARP1	FERM、RhoGEF (ARHGEF) 及びプレクストリンドメインタンパク質 1 (軟骨細胞由来)
1456	F0164	AB002362	IGSF1	免疫グロブリンスーパーファミリー、メンバー1
1457	F2316	AB033090	PAK7	P21(CDKN1A) 活性化キナーゼ 7
1458	F3465	AY033998	ELAVL4	ELAV (胎生致死、視覚異常、Drosophila) 様 4 (Hu 抗原 D)
1459	F2938	AK021734	LOC153811	仮想タンパク質 LOC153811
1460	F6193	AK026280		CDNA: FLJ22627 fis、クローン HSI06152
1461	F7647	AW241714	TOX	胸腺高移動群ボックスタンパク質 TOX

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1462	B7594N	AL045782		転写される遺伝子座
1463	E1632	BU633335	SMAD4	SMAD、マザーズアゲンスト DPP ホモログ 4 ( <i>Drosophila</i> )
1464	F0283	AK123311	GAP43	増殖関連タンパク質 43
1465	F0331	AL050002	OLFML2A	オルファクトメジン様 2A
1466	F2073	NM_020990		クレアチンキナーゼ、ミトコンドリア 1A
1467	F2807	AL080146	CCNB2	サイクリン B2
1468	F3374	AF195765	RAMP	RA 調節性核マトリクス関連タンパク質
1469	F3431	AK021954	NRCAM	神経細胞接着分子
1470	F5930	NM_002509	NKX2-2	NK2 転写因子関連、遺伝子座 2 ( <i>Drosophila</i> )
1471	F4952	AL080082		mRNA; cDNA DKFZp564G1162 (クローン DKFZp564G1162 由来)
1472	F4987	AK000053	MCLC	Mid-1 関連塩素イオンチャネル 1
1473	F6022	AK022479	HDHD1A	ハロ酸デハロゲナーゼ様ヒドロラーゼドメイン含有 1A
1474	F6910	BF940192	KIAA0776	KIAA0776
1475	F7918	AK124726	NRXN1	ニューレキシン 1
1476	B5456	N62789	DPP10	ジペプチジルペプチダーゼ 10
1477	C9358	AI126777	FLJ45455	FLJ45455 タンパク質
1478	F0134	AL833269	LRRIQ2	ロイシンリッチ反復及び IQ モチーフ含有 2
1479	F0983	AL832106	MLR2	リガンド依存性コレプレッサー
1480	F1653	BC011621	HOOK1	フック (Hook) ホモログ 1 ( <i>Drosophila</i> )
1481	A2921	NM_001012334	MDK	ミッドカイン (神経突起成長促進因子 2)
1482	B9628	BM449624		EST
1483	E1638	CA447923	ZBTB10	ジンクフィンガー及び BTB ドメイン 含有 10
1484	F1394	AB046773	KIAA1553	KIAA1553
1485	F2445	AK022644	MGC3101	仮想タンパク質 MGC3101
1486	F2861	CR598555	KIF20A	キネシンファミリーメンバー20A
1487	F4025	AK021428	C6orf210	第 6 染色体オープンリーディング フレーム 210
1488	F4070	NM_020897	HCN3	過分極活性化サイクリックヌクレオチド依存性カリウムチャネル 3
1489	F3361	AK090857	SNAP25	シナプトソーム関連タンパク質、25kDa
1490	F5806	AF000381		EST

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1491	A6212	T35708	PAK1	P21/Cdc42/Rac1活性化キナーゼ 1 (STE20 ホモログ、酵母)
1492	A6689	BU741863	SPOCK	スパーク/オステオネクチン、cwcv 及びカザル様ドメインプロテオグリカン (テスティカン)
1493	C9981	AI961235	FLJ12505	仮想タンパク質 FLJ12505
1494	F2294	AK024900	AP2B1	アダプター関連タンパク質複合体 2、 $\beta$ 1 サブユニット
1495	F2376	AK021714		CDNA FLJ11652 fis、クローン HEMBA1004461
1496	F2929	AF022109	CDC6	CDC6 細胞分裂周期 6 ホモログ (S. cerevisiae)
1497	F3624	AF319045	CNTNAP2	コンタクチン関連タンパク質様 2
1498	F5215	AL049314	LOC92482	仮想タンパク質 LOC92482
1499	F7562	AI146812		EST
1500	F7685	AV699624		転写される遺伝子座
1501	A3339	M93119	INSM1	インスリノーマ関連 1
1502	C4168	W33155		EST
1503	D3317	AA884583		転写される遺伝子座
1504	F1332	CR592757	BRRN1	バレン (Barren) ホモログ (Drosophila)
1505	F2556	U91641	SIAT8E	ST8 $\alpha$ -N-アセチル-ノイラミニド $\alpha$ -2, 8-シアリルトランスフェラーゼ 5
1506	F3349	AL109706		mRNA 全長挿入 cDNA クローン EUROIMAGE 362430
1507	F6689	AK021848		EST
1508	B8706	R52614	CDK5R1	サイクリン依存性キナーゼ 5、調節サブユニット 1 (p35)
1509	F4976	AF165527	DGCR8	ディ・ジョージ症候群決定領域遺伝子 8
1510	A0636	Z29066	NEK2	NIMA (never in mitosis gene a) 関連キナーゼ 2
1511	F0967	AB006000	LECT1	白血球細胞由来ケモタキシン 1
1512	F2228	X51688	CCNA2	サイクリン A2
1513	F6269	AY327407	C2orf10	第 2 染色体オープンリーディング フレーム 10
1514	B4408	AK074029	FLJ20255	仮想タンパク質 FLJ20255
1515	F4649	L19183	MAC30	仮想タンパク質 MAC30
1516	F5946	AL137529	ACPL2	酸性ホスファターゼ様 2
1517	F5974	AF070581	PAK3	P21 (CDKN1A) 活性化キナーゼ 3
1518	F4158	BC047767	APOBEC2	アポリポタンパク質 B mRNA 編集酵素、触媒ポリペプチド様 2

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1519	C1813	NM_133372	KIAA1961	KIAA1961 遺伝子
1520	G2326	BI496673	BAI3	脳特異的血管新生阻害因子 3
1521	B7569	T66310	SCUBE3	シグナルペプチド、CUB ドメイン、EGF 様 3
1522	G3673	BM677658	PHIP	プレクストリン相同性ドメイン相互作用タンパク質
1523	G5139	AY077841	PURG	プリンリッヂエレメント結合タンパク質 G
1524	G5155	BF055352	SEC11L3	SEC11 様 3 (S. cerevisiae)
1525	F4405	NM_003540		EST
1526	G3375	AW300826		転写される遺伝子座
1527	B3505	AA725827		転写される遺伝子座
1528	C1747	H63387		MRNA; cDNA DKFZp761I2317 (クローン DKFZp761I2317 由来)
1529	F1579	AK021717		CDNA FLJ11655 fis、クローン HEMBA1004554
1530	F6220	AW976075	C7orf24	第 7 染色体オープンリーディングフレーム 24
1531	G3363	AK094436	KIAA0802	KIAA0802
1532	F6572	NM_003545		EST
1533	G2316	AJ412030	DLEU1	リンパ性白血病において欠失 1
1534	G3606	BM680332		EST
1535	F8619	AI632567	TFCP2L1	転写因子 CP2 様 1
1536	G2535	AI700987	C11orf23	第 11 染色体オープンリーディングフレーム 23
1537	G2892	AI024536		転写される遺伝子座
1538	G2797	BC033114	LOC144501	仮想タンパク質 LOC144501
1539	G3676	BM669634		EST
1540	G5950	H17455		EST
1541	A7040N	H53856		EST
1542	G2350	AW134492	C6orf31	第 6 染色体オープンリーディングフレーム 31
1543	G3232	BU619489	TFAP2A	転写因子 AP-2 $\alpha$ (活性化エンハンサー結合タンパク質 2 $\alpha$ )
1544	G3318	NM_020686	ABAT	4-アミノ酪酸アミノトランスフェラーゼ
1545	G6544	CR749603	C6orf167	第 6 染色体オープンリーディングフレーム 167
1546	G3342	BE156543		EST
1547	G5799	AA946808	DEFB1	ディフェンシン、 $\beta$ 1
1548	G7085	AW978782	SYK	脾臓チロシンキナーゼ
1549	F4452	AK001432		LOC440030

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1550	G2266	AW805032	IGSF4	免疫グロブリンスーパーファミリー、メンバー4
1551	G2192	BC007393	ZNF553	ジンクフィンガータンパク質 553
1552	G2617	BQ020506		転写される遺伝子座、NP_872301.1 仮想タンパク質 FLJ25224 に中程度に類似 [Homo sapiens]
1553	G2961	N58198	HSC20	J型コシャペロン HSC20
1554	G3525	AK055418		CDNA FLJ30856 fis、クローン FEBRA2003258
1555	F1303	AK125482	LOC92312	仮想タンパク質 LOC92312

## 【 0 2 3 7 】

## NSCLCと比較してSCLCにおいて示差的に上方制御された遺伝子の同定

SCLCの性質を特徴付け、NSCLCの性質と識別する遺伝子を同定するために、本発明者らは、15の進行型SCLC症例、並びに同じcDNAマイクロアレイシステムを用いて以前に得た35例の初期NSCLC (ADC及びSCC) 及び27例の進行型NSCLC (ADC) (P期；IIIB又はIV) (Kakiuchi S et al., Hum Mol Genet. 2004;13(24):3029-43, Kikuchi T et al., Oncogene 2003;22: 2192-2205) の発現プロファイルを比較した (図5A)。62個のNSCLC試料は、本発明者らの現在のマイクロアレイシステムにおける32,256種類の遺伝子の部分集団 (27,648種類の遺伝子) について分析したため、本発明者らは、試験した症例の80%超において有効な値を得ることができたものについて、この27,648遺伝子の部分集団の情報を分析した。本発明者らはまた、観察された標準偏差が1.7未満の遺伝子を除外した。このカットオフフィルターを通過した475種類の遺伝子をさらに分析した。図5Aの試料軸 (横軸) において、77症例からの81個の試料 (本発明者らの実験手法の再現性及び信頼性を実証するために、4つの症例を複製して試験した) を、それらの発現プロファイルに基づき2つの大グループにクラスター化した。図5の上部に示す樹状図は、個々の症例間の発現パターンにおける類似性を示す。枝が短いほど類似性が大きい。独立した実験において標識し及びハイブリダイズさせた4つの複製で試験した症例 (13番、20番、K91番、及びLC12番) は、同じグループの最も近くにクラスター化された (図5B)。スライドガラス上の異なる位置にスポットされた同一遺伝子もまた、近接する列にクラスター化された (図5B)。これらの結果は、本発明者らの実験的手法に高い再現性及び信頼性があることを裏付ける。77の症例のうち、15例のSCLCは一つの大グループにクラスター化され、20例の初期ADC及び15例のSCC並びに27例の進行型ADCは、単独のグループにクラスター化された。SCLC及びNSCLCは、病因論的及び臨床病理学的な性質の相違を反映する異なる遺伝子発現プロファイルを有することがはっきり表れている。

## 【 0 2 3 8 】

本分析において、本発明者らはSCLCにおいて豊富に発現される34種類の遺伝子を得、そのうちのいくつかの特定の神経機能、例えば、神経発生及び神経保護の特徴を明らかにした (図5A、5Bにおけるクラスター1、表4、すなわち、DPYSL2、ADNP等)。

## 【 0 2 3 9 】

(表4) NSCLCと比較してSCLCにおいて上方制御された遺伝子

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1556		AI341170	<i>Cep70</i>	P10 結合タンパク質
1557		AA788924	<i>C5</i>	補体成分 5
1558		AL365454	<i>INSR</i>	インスリン受容体
1559		AK054999	<i>FLJ30437</i>	CDNA FLJ30437 fis、クローン BRACE2009045
1560		AI928242	<i>TFCP2L1</i>	転写因子 CP2 様 1
1561		NM_172164	<i>NASP</i>	核自己抗原精子タンパク質 (ヒストン結合性)
1562		NM_001609	<i>ACADSB</i>	アシルコエンザイム A デヒドロゲナーゼ、短鎖/分枝鎖
1563		NM_015458	<i>MTMR9</i>	ミオチューブラリン関連タンパク質 9
1564		AA058578	<i>FLJ34585</i>	CDNA FLJ34585 fis、クローン KIDNE2008758
1565		AA921341	<i>LPGAT1</i>	リソホスファチジルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1
1566		CA503163	<i>ADNP</i>	活性依存性神経保護因子
1567		BC042688	<i>RASD1</i>	RAS、デキサメタゾン誘導性 1
1568		AK096960	<i>RAD1</i>	RAD1 ホモログ (S. pombe)
1569		AL832815	<i>TMEM30A</i>	膜貫通タンパク質 30A
1570		CR596214	<i>HNRPA0</i>	異種核リボ核タンパク質 A0
1571		BQ016211	<i>FLJ10154</i>	仮想タンパク質 FLJ10154
1572		BX647115	<i>DPYSL2</i>	ジヒドロピリミジナーゼ様 2
1573		AL137572	<i>C1orf24</i>	第 1 染色体オープンリーディングフレーム 24
1574		NM_133265	<i>AMOT</i>	アンジオモチン
1575		AA602499	<i>GLCCI1</i>	グルココルチコイド誘導性転写物 1
1576		U33749	<i>TITF1</i>	甲状腺転写因子 1
1577		BQ002875	<i>PARP8</i>	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ ファミリー、メンバー 8
1578		AK124953	<i>FLJ36144</i>	仮想タンパク質 FLJ36144 に類似
1579		NM_033632	<i>FBXW7</i>	F ボックス及び WD-40 ドメインタンパク質 7 (アーキペラゴ (archipelago) ホモログ、Drosophila)
1580		AK096344	<i>FLJ35220</i>	仮想タンパク質 FLJ35220
1581		R42757	<i>IGSF4</i>	免疫グロブリンスーパーファミリー、メンバー 4
1582		AB209404	<i>GLIS3</i>	GLIS ファミリーリージンクフィンガー 3
1583		AA418594	<i>THRAP2</i>	甲状腺ホルモン受容体関連タンパク質 2
1584		AB011124	<i>ProSAPiP1</i>	ProSAPiP1 タンパク質

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1585		AL110212	<i>H2AFV</i>	H2A ヒストンファミリー、メンバーV
1586		N29574	<i>RRAGD</i>	Ras 関連 GTP 結合性 D
1587		AF326917	<i>AUTS2</i>	自閉症感受性候補 2
1588		AF059611	<i>ENC1</i>	外胚葉-神経皮質 (BTB 様ドメインを含む)
1589		AK022881	<i>KIAA1272</i>	第 20 染色体オープンリーディングフレーム 74

10

## 【 0 2 4 0 】

## 化学療法抵抗性に関連する遺伝子の同定

化学療法抵抗性は癌の治療にとって大きな障害となるため、特定の化学療法に失敗した患者から得た癌細胞において共通して上方制御された遺伝子の同定は、化学療法抵抗性の機序を理解しこの問題を克服する新規の癌療法を確立するのに有効なアプローチの一つである。本発明者らは、化学療法抵抗性肺癌患者から得た進行型SCLC及び進行型ADCの両方において豊富に発現される68種類の遺伝子を得た（図5A、5Cのクラスター2、表5）。「化学療法抵抗性肺癌患者」は、一回または複数回の化学療法治療を受けたことのある（しかし、これらの患者に提供された化学療法プロトコルは同じでない）、生存する又は死亡した肺癌患者を意味する。TAF5L、TFCP2L4、PHF20、LM04、TCF20、RFX2、及びDKFZp5471048を含む、これらのうちのいくつかは、転写因子及び／又は遺伝子発現調節因子として公知である。さらに、C9orf76、EHD3、及びGIMAP4を含むヌクレオチド結合タンパク質をコードするいくつかの遺伝子もまた、表中に見られる。

20

## 【 0 2 4 1 】

さらに、本発明者らは、化学療法感受性肺癌組織と比較して進行型SCLCにおいて特異的に上方制御された化学療法抵抗性肺癌の治療標的としての候補遺伝子を同定した（表6）。

。

## 【 0 2 4 2 】

上述の化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子は、進行型SCLC及び進行NSCLC（表5）又は進行型SCLC（表6）における遺伝子発現レベルを決定し、その発現レベルが化学療法感受性肺癌における対照発現レベルと比較して増加した遺伝子を選択することにより得た。対照発現レベルは、既知の化学療法感受性肺癌発現プロファイルを参照することで得ることもできるし、又は化学療法抵抗性肺癌患者から調製した対照試料を鋳型として用いて同時に決定することもできる。

30

## 【 0 2 4 3 】

（表5）化学療法感受性肺癌組織と比較して進行型SCLC及び進行型NSCLCにおいて上方制御された遺伝子

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1590	C7072	AB007952	<i>FBXO28</i>	F ボックスタンパク質 28
1591	A6380	NM_005141	<i>FGB</i>	フィブリノゲンβ鎖
1592	D3853	AA830326	<i>EST</i>	
1593	B2655	AA677491	<i>STX8</i>	シンタキシン 8
1594	B0828	AK091100	<i>LOC284591</i>	仮想タンパク質 LOC284591
1595	D0791	AA464854	<i>FAT3</i>	FAT 腫瘍サプレッサー ホモログ 3 (Drosophila)
1596	A7111N	BC029858	<i>B7</i>	B7 遺伝子
1597	B6562	CA306079	<i>PLEKHJ1</i>	プレクストリン相同性ドメイン含有、ファミリーJ メンバー1
1598	B1721	NM_005650	<i>TCF20</i>	転写因子 20 (AR1)
1599	A2343N	AK025742	<i>UCP2</i>	脱共役タンパク質 2 (ミトコンドリア、プロトンキャリア)
1600	C6048	AK075509	<i>NRM</i>	ヌリム (Nurim) (核包膜膜タンパク質)
1601	F4090	NM_001336	<i>CTSZ</i>	カテプシン Z
1602	B9465	BC039999	<i>C9orf76</i>	第 9 染色体オープンリーディング フレーム 76
1603	A0065N	AF502289	<i>TRIP10</i>	甲状腺ホルモン受容体相互作用因子 10
1604	C9194	BC041070	<i>KRTHA4</i>	ケラチン、毛髪、酸性、4
1605	C4127	NM_001007094	<i>ZNF37A</i>	ジンクフィンガータンパク質 37a (KOX 21)
1606	C4205	AA868706	<i>KCTD15</i>	カリウムチャネル四量体化ドメイン含有 15
1607	E0494	CV424097	<i>LMO4</i>	LIM ドメインオンリー4
1608	C8848	AF214736	<i>EHD3</i>	EH ドメイン含有 3
1609	B5323	AA757392	<i>EST</i>	
1610	C8152	D87463	<i>PHYHIP</i>	フィタノイル-CoA ヒドロキシラーゼ相互作用タンパク質
1611	C8844	BM916826	<i>PHF20</i>	PHD フィンガータンパク質 20
1612	C8182	H12117	<i>MOBKL2B</i>	MOB1、Mps ワンバインダー (One Binder) キナーゼ 活性化因子様 2B (酵母)
1613	B8435	R32836	<i>EST</i>	
1614	A9545	AA563634	<i>MGC29671</i>	仮想タンパク質 MGC29671
1615	C0829	NM_203371	<i>LOC387758</i>	RIKEN cDNA 1110018M03 に類似
1616	A1092	NM_002184	<i>IL6ST</i>	インターロイキン 6 シグナル伝達因子 (gp130、オンコスタチン M 受容体)
1617	B9769	AK097664	<i>LOC90557</i>	仮想タンパク質 BC016861

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1618	A6912	AA813719	<i>DKFZp547I048</i>	第 1 染色体オープンリーディングフレーム 173
1619	D3154	NM_182798	<i>FLJ39155</i>	仮想タンパク質 FLJ39155
1620	C0465	AK057053	<i>METRN</i>	メテオリン、グリア細胞分化調節因子
1621	C8310	H11638	<i>CHN2</i>	キメリン(Chimerin (chimaerin)) 2
1622	C4220	N93264	<i>C9orf115</i>	第 9 染色体オープンリーディングフレーム 115
1623	D9015	BC036890	<i>TFCP2L4</i>	グレイニー ヘッド 様 3 (Drosophila)
1624	D0380	BX109199	<i>EST</i>	
1625	C4284	AL834247	<i>MYPN</i>	ミオパラディン
1626	B1143	NM_000692	<i>ALDH1B1</i>	アルデヒドデヒドロゲナーゼ 1 ファミリー、メンバー B1
1627	C6026	R49124	<i>SLC2A9</i>	溶質キャリアアファミリー 2 (促進性グルコーストランスポーター)、メンバー 9
1628	D1438	AA828735	<i>NMNAT2</i>	ニコチンアミドヌクレオチドアデニルトランスフェラーゼ 2
1629	F6820	CR749297	<i>SKIP</i>	SPHK1 (スフィンゴシンキナーゼ 1 型) 相互作用タンパク質
1630	B6115N	AF097431	<i>LEPRE1</i>	ロイシンプロリン濃縮プロテオグリカン (レプレカン (leprecan)) 1
1631	B6971	BG209407	<i>EST</i>	転写される遺伝子座
1632	D4018	AI347994	<i>TAF4B</i>	TAF4b RNA ポリメラーゼ II、TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、105kDa
1633	E0647	BU628989	<i>EST</i>	
1634	D0852	AA429665	<i>EST</i>	
1635	B8067	BX648249	<i>STN2</i>	ストニン 2
1636	A4095N	N93656	<i>RAMP2</i>	受容体 (カルシトニン) 活性修飾タンパク質 2
1637	A3977	NM_014409	<i>TAF5L</i>	TAF5 様 RNA ポリメラーゼ II、p300/CBP 関連因子 (PCAF) 関連因子、65kDa
1638	B2995	W52081	<i>LOC114926</i>	仮想タンパク質 BC013035
1639	B9222	AF450487	<i>KIF21A</i>	キネシンファミリー メンバー 21A
1640	B2937	BM472056	<i>H2AFZ</i>	H2A ヒストンファミリー、メンバー Z
1641	A3519	CR606023	<i>ATIC</i>	5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ/IMP シクロヒドロラーゼ

10

20

30

40

割当て番号	LMMID	GenBank ID	記号	遺伝子名
1642	C6040	H05226	<i>EST</i>	
1643	B7501	AB014578	<i>DNAJC13</i>	DnaJ (Hsp40) ホモログ、サブファミリーC、メンバー13
1644	B9182	AI288717	<i>RFX2</i>	調節因子 X、2 (HLA クラス II 発現に影響)
1645	C6846	BC053521	<i>SPTAN1</i>	スペクトリン、 $\alpha$ 、非赤血球 1 ( $\alpha$ -ホドリン)
1646	A1581	U89942	<i>LOXL2</i>	リシリオキシダーゼ様 2
1647	B9973	BC035561	<i>FLJ23825</i>	仮想タンパク質 FLJ23825
1648	A2593	BC093053	<i>SGNE1</i>	分泌顆粒、神経内分泌タンパク質 1 (7B2 タンパク質)
1649	E0836	NM_032236	<i>USP48</i>	ユビキチン特異的プロテアーゼ 48
1650	F3362	AK023995	<i>FLJ12442</i>	仮想タンパク質 FLJ12442
1651	C0505	NM_018326	<i>GIMAP4</i>	GTPase、IMAP ファミリーメンバー4
1652	D6314	NM_018243	<i>SEPT11</i>	セプチン 11
1653	B7487	AA195424	<i>C2orf22</i>	PQ ループ反復含有 3
1654	F3351	Y12735	<i>DYRK3</i>	二特異的性チロシン-(Y)-リン酸化調節キナーゼ 3
1655	B8166	NM_182964	<i>NAV2</i>	神経ナビゲーター2
1656	B3835	NM_001695	<i>ATP6V1C1</i>	ATPase、H <sup>+</sup> 輸送、リソソーム 42kDa、V1 サブユニット C、アイソフォーム 1
1657	A5089	U36501	<i>SP100</i>	核抗原 Sp100

## 【 0 2 4 4 】

(表 6) 化学療法感受性肺癌組織と比較して進行型SCLCにおいて上方制御された遺伝子

割当て番号	GenBank ID	記号	遺伝子名
1658	BC035561	FLJ23825	仮想タンパク質 FLJ23825
1659	AF450487	KIF21A	キネシンファミリーメンバー21A
1660	AL834247	MYPN	ミオパラディン
1661	NM_182964	NAV2	神経ナビゲーター2
1662	BC093053	SGNE1	分泌顆粒、神経内分泌タンパク質 1 (7B2 タンパク質)
1663	NM_005650	TCF20	転写因子 20 (AR1)

## 【 0 2 4 5 】

## 考察

肺癌は世界で最も一般的な癌である。その病期 (LD若しくはEDのいずれか) 又は一般状態に関係なく全てのSCLC患者の治療にとって、化学療法は依然として必須要素である。LDにおいて、放射線療法の追加は化学療法単独の場合よりも生存率を改善する。SCLCは通常、化学療法及び放射線療法に対して最初は感受性があるが、その応答が長く続くことは稀である。もどかしいことに、最終的にはほとんどのSCLC患者は高度に治療抵抗性の疾患を再発し、その患者の最終的な結末は5年生存率が10%未満と芳しくない。従って、原発癌及び/又は再発の初期段階を検出する新規の診断ツール、並びに低分子及び抗体に基づくアプローチを含む分子標的化療法、並びに癌特異的抗原を標的とする新規の免疫療法の開発に対する必要性は高い。従って、SCLCの遺伝子発現プロファイルは、薬物標的を選別する最初の一歩である。

## 【 0 2 4 6 】

SCLCの遺伝子発現プロファイルを分析するために、本発明者らは32,256のcDNAを含む網

10

20

30

40

50

羅的ゲノムcDNAマイクロアレイを使用した。間質組織から癌細胞を単離する能力は、レーザーマイクロダイセクション技術の登場によって大きく改善した。本法を用いれば、周辺の非癌性細胞の混入率は0.3%未満と推定され (Yanagawa R et al., (2001) *Neoplasia*; 3:395-401, Kakiuchi et al., (2004) *Hum Mol Genet.*; 13:3029-43 及び (2003) *Mol Cancer Res.*; 1:485-99)、これは、そのデータが高度に純粋なSCLC細胞集団の発現プロファイルを表すものであるという結論と矛盾しない。

#### 【0247】

本発明者らは、SCLCにおいて示差的に発現される遺伝子群についての詳細な網羅的ゲノムデータベースを構築した。今日までに、本発明者らは癌において特異的に上方制御された779種類の候補遺伝子を腫瘍マーカー又は治療標的として同定した (表3を参照のこと)。これらの上方制御された遺伝子は、神経内分泌機能に関連する遺伝子又は癌精巣抗原若しくは腫瘍胎児抗原をコードする遺伝子、並びに細胞の成長、増殖、生存、及び形質転換に重要な遺伝子を含む多種の機能を示した。これらの遺伝子は、膜貫通型 / 分泌型タンパク質、及び癌精巣抗原又は腫瘍胎児抗原、並びに細胞接着、細胞骨格構造、シグナル伝達、及び細胞増殖において重要なタンパク質を含む多種の機能を有するタンパク質をコードする。これらのうちのいくつかは、診断 / 予後マーカーとして、及び肺癌治療のための新規の分子標的化薬剤又は免疫療法を開発するための治療標的として有用である。腫瘍特異的な膜貫通型 / 分泌型タンパク質は、それらが細胞表面上に存在し、分子マーカー及び治療標的として容易に接近できるために非常に有利である。CYFRA又はPro-GRPを含む、現在入手可能ないいくつかの腫瘍特異的マーカーは、膜貫通型 / 分泌型タンパク質である (Miake Y, et al., (1994) *Cancer Res.*; 54:2136-40; Pujol JL, et al., (1993) *Cancer Res.*; 53:61-6)。CD20陽性リンパ腫に対するキメラモノクローナル抗体であるリツキシマブ (Rituxan) の例は、特定の細胞表面タンパク質を標的とすることが我々に大きな臨床的利益をもたらし得るという概念を実証している (Hennessy BT, et al., (2004) *Lancet Oncol.*; 5:341-53)。他方、現在までに同定された腫瘍抗原の中でも、癌精巣抗原 (CTA) は、癌ワクチンにとって非常に魅力的な標的群であると認識されている。他の要因、例えば、タンパク質のインビオでの免疫原性もまた重要でありさらなる実験が必要であるが、本発明者らの候補遺伝子は実際のところTSGA14を含む公知のCTAを含む。この発現プロファイルを用いてさらに研究を進めれば、SCLCの免疫療法にとってよい標的となる新規のCTAを同定できるのは間違いない。これらの標的は、診断 / 予後マーカーとして、及び肺癌治療における新規の分子標的化薬剤又は免疫療法を開発するための治療標的として有用である。上方制御された遺伝子の中で、本発明者らは半定量RT-PCR実験による実証のために83種類の遺伝子を選択し、それらの癌特異的発現を確認した (図2A)。

#### 【0248】

さらに、本発明者らは、上方制御された遺伝子として同定したZIC5 (SEQ ID NO: 176をコードするSEQ ID NO: 175) が、ノーザンプロット分析及びsiRNA実験により実証されるように、SCLCの大部分において活性化される癌精巣抗原であり、細胞の成長 / 生存において中心的な役割を果たすことを発見した。この遺伝子は、5つのC2H2 ZNFドメインを有する663アミノ酸のタンパク質をコードする。この分子は、構造的には、核酸結合性の亜鉛イオン結合タンパク質である。現在までに同定されている腫瘍抗原の中でも、癌精巣抗原は、癌ワクチンにとって非常に魅力的な標的群と認識されている。他の要因、例えば、タンパク質のインビオでの免疫原性もまた重要でありさらなる実験が必要であるが、ZIC5は免疫療法に都合の良い標的であると同時に、新規の抗癌薬の開発に都合の良い標的でもある。

#### 【0249】

化学療法抵抗性は、臨床的に、進行癌又は末期癌を有する患者の治療を改善するために解決すべき非常に重要な問題である。15例の検死試料及び化学療法の臨床歴のある進行型ADCから得た本発明者らの遺伝子発現プロファイルデータ (図5A、5Cのクラスター2、表5) は、化学療法抵抗性を獲得した進行肺癌の特徴を反映すると判断した。これらの部分集団の教師なしクラスター分析 (unsupervised cluster analysis) により、転写因子活性

10

20

30

40

50

を有することが公知のTAF5L、TFCP2L4、PHF20、LM04、TCF20、及びRFX2を含む上方制御された遺伝子を同定した。いくつかの転写因子は、化学療法抵抗性の獲得と関係があることが報告されている。例えば、複数の細胞プロセスに関する転写因子NF- $\kappa$ Bの恒常的な活性化は、癌細胞の生存を支持し、化学療法薬に対する感受性を減少させるようである (Artz A & Schafer H. (2002) *Int J Clin Pharmacol Ther.*; 40:336-47)。他方、本リストのいくつかの遺伝子には、ヌクレオチドに結合することが見出されたC9orf76、EHD3、及びGIMAP4が含まれていた。いくつかのDNA結合タンパク質は、DNA修復プロセスにおいて重要な役割を担うことが公知であったため、上に示した遺伝子もまた、DNA修復における何らかの機能を有し、化学療法抵抗性の亢進に寄与している。この群の遺伝子のさらなる分析は、化学療法抵抗性腫瘍に対する新規の療法の開発に重要である。

10

## 【0250】

肺の神経内分泌腫瘍は、十分に分化した神経内分泌癌腫（典型的なカルチノイド）から中程度のもの（異型性癌腫）又は非常に侵襲的な未分化の病巣（大細胞神経内分泌癌腫（LCNEC）及びSCLC）を含む。SCLCは、一般的に、肺の主要な神経内分泌腫瘍と考えられ、いくつかの傍腫瘍性神経内分泌症候群を引き起こす。これらの症候群は、SCLC患者において臨床的に異なる症状を表出させる。上方制御された遺伝子には、インスリノーマ関連1（INSM1）、クロモグラニンA（副甲状腺分泌タンパク質1；CHGA）、及びアキート-スクート（achaete-scute）複合体様1（*Drosophila*；ASCL1）を含む神経内分泌機能に関連するいくつかの遺伝子が含まれており、このことはSCLCと神経内分泌症候群の分子レベルでの強い関係をさらに支持するものである。本発明者らの遺伝子リストはまた、悪液質を含むいくつかの癌関連症候群に関連する遺伝子群も含む。

20

## 【0251】

まとめると、本発明者らのLMMシステムと組み合わせたcDNAマイクロアレイ分析により、細胞周期／成長、及びシグナル伝達の機能を有するタンパク質、又は未知の機能を有する産物、並びに膜貫通型／分泌型タンパク質及びCTAをコードする上方制御された遺伝子が関わるSCLCの最も包括的な遺伝子発現プロファイルが明らかになった。動物モデルを用いたさらなる分析により、肺癌に対する可能性のある治療標的及び診断標的を絞り込むと考えられる。ZIC5等の候補遺伝子を選択するための、ヒトの癌器官組織及び正常器官組織の統合的遺伝子発現データベース及びsiRNAの併用的使用は、個別療法のための標的分子の迅速な同定及びさらなる評価のための強力なストラテジーを提供する。

30

## 【0252】

## 産業上の利用可能性

レーザーキャプチャーダイセクション（laser-capture dissection）及び網羅的ゲノムcDNAマイクロアレイの組み合わせを通じて得られた、本明細書中に記載される小細胞肺癌の遺伝子発現分析により、癌の予防及び治療の標的として特定の遺伝子が同定された。これらの示差的に発現される遺伝子の部分集団の発現に基づき、本発明は、小細胞肺癌を同定及び検出するための分子診断マーカーを提供する。

## 【0253】

本明細書中に記載される方法はまた、小細胞肺癌の予防、診断、及び治療のためのさらなる分子標的を同定するのにも有用である。本明細書で報告されたデータは、小細胞肺癌の包括的な知識を与え、新規の診断ストラテジーの構築を容易にし、かつ治療薬及び予防剤のための分子標的の同定の糸口を提供する。このような情報は、小細胞肺癌化に関する知識をより深めるのに貢献し、小細胞肺癌を診断、治療、及び究極的には予防する新規のストラテジーを構築するための指標を提供する。

40

## 【0254】

本発明者らはまた、ZIC5遺伝子を特異的に標的とする低分子干渉RNA（siRNA）によって細胞成長が抑制されることも示した。従って、この新規のsiRNAは、抗癌医薬品開発にとって有用な標的である。例えば、ZIC5の発現を遮断するか又はその活性を妨げる薬剤には、抗癌剤として、具体的には小細胞肺癌を含む肺癌の治療のための抗癌剤としての治療的用途が見出される。

50

## 【0255】

さらに、ランダム順列試験により同定した34種類の遺伝子の発現データに対してクラスタリングアルゴリズムを適用することで、肺癌の2つの主要な組織型である非小細胞肺癌（NSCLC）とSCLCを簡単に識別した。これらのデータは、この種類の癌に対する新規の診断システム及び治療標的分子を同定するための価値ある情報を提供する。肺癌に対する化学療法は、小細胞肺癌と非小細胞肺癌で完全に異なる。従って、肺癌に対する治療ストラテジーを決定するためには、SCLCとNSCLCを識別することが重要である。しかし、従来の病理組織学的診断法は、それらを識別するのに特別な技術を要する。従って、本発明において同定された遺伝子は、肺癌を治療するために非常に有用である。

## 【0256】

本発明はさらに同定された化学療法抵抗性肺癌関連遺伝子又はSCLC関連遺伝子を提供する。これらの遺伝子は、化学療法抵抗性肺癌又はSCLCにおいて上方制御された。従って、化学療法抵抗性肺癌又はSCLCは、診断マーカーとしてこれらの遺伝子の発現レベルを用いることで予測され得る。結果的に、効果のない化学療法により生じる任意の有害作用が回避でき、より適切かつ効果的な治療ストラテジーを選択することができる。

10

## 【0257】

本明細書中で引用した全ての特許、特許出願、及び公報は、その全体が参考により本明細書に組み入れられる。

## 【0258】

さらに、本発明は詳細にかつその特定の態様を参考して記載されているが、上記の記載は本来例示及び説明を目的とするものであり、本発明及びその好ましい態様を解説することを意図するものと理解されなければならない。当業者は、日常的な実験を通じて、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく本発明において多種の変更及び修正がなされ得ることを容易に認識すると考えられる。従って、本発明は、上記の説明ではなく、添付の特許請求の範囲及びその等価物によって規定されることを意図する。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0259】

【図1】2つの代表的なSCLCのレーザーマイクロビームマイクロダイセクション（LMM）を示す画像を示す。上段パネル（A、B）は解剖前の試料を、中段パネル（C、D）はマイクロダイセクション後の同じ部位を示す（H.E.染色×400）。また、回収キャップで捕捉したマイクロダイセクションを行った癌細胞も下段パネル（E、F）に示す。

30

【図2】図2Aは83種類の候補遺伝子の半定量RT-PCRを示し、図2Bは、試験したSCLC組織及び正常肺組織由来の代表的な試料の、2つの候補タンパク質マーカーA6636（SCAMP5）及びA0245（CDC20）に対する抗体を用いた、免疫組織化学的染色を示す（×100、×200）。

【図3】多組織ノーザンプロットを用いた正常な器官における8種類の候補遺伝子の発現を示す。

【図4】LC319細胞におけるZIC5に対するsiRNAのノックダウン効果を示す。ZIC5 siRNA発現ベクター（si-ZIC5）及びルシフェラーゼsiRNA発現ベクター（si-LUC）並びに負の対照としてのスクランブルsiRNA発現ベクター（si-SCR）を、LC319細胞にトランスフェクトした。図4A、ZIC5転写物に対するノックダウン効果は、定量対照としてACTBの発現を用いるRT-PCRにより確認した。図4B、C、si-ZIC5は強いノックダウン効果を示したが、si-LUC及びsi-SCRはZIC5転写物のレベルに対していかなる効果も示さなかった。si-ZIC5ベクターのトランスフェクションは、si-LUC又はsi-SCRをトランスフェクトした細胞と比較して、コロニー数（B）及び生存細胞数（C）の減少をもたらした。

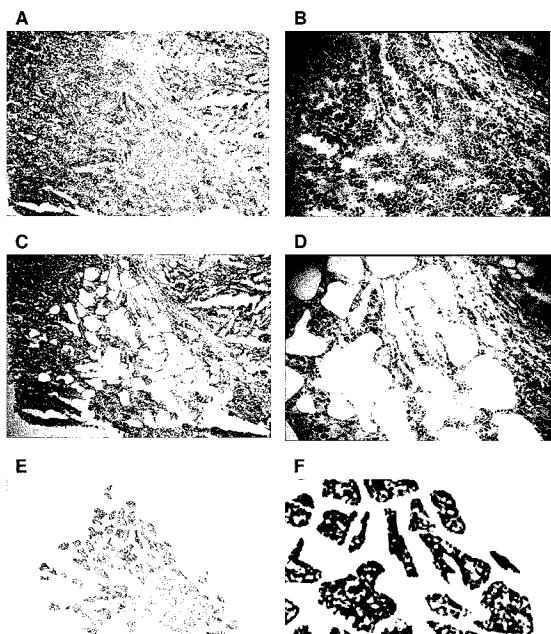
40

【図5】SCLC及びNSCLC（腺癌）の教師付きクラスター分析（supervised cluster analysis）を示す。図5A、77の肺癌症例由来の試料にまたがる遺伝子の二次元階層的クラスター分析の樹状図。各ウェルの色は赤色及び緑色で表示され、それぞれ、転写レベルが全ての試料にまたがるその遺伝子の中央値より高いこと及び低いことを示す。黒色、発現に変化なし。灰色、発現が検出できない。77例の肺癌を表す横軸において、15例の進行型SCLC、35例の初期NSCLC（20例のADC及び15例のSCC）並びに27例の進行型ADCは4つの主要部に分

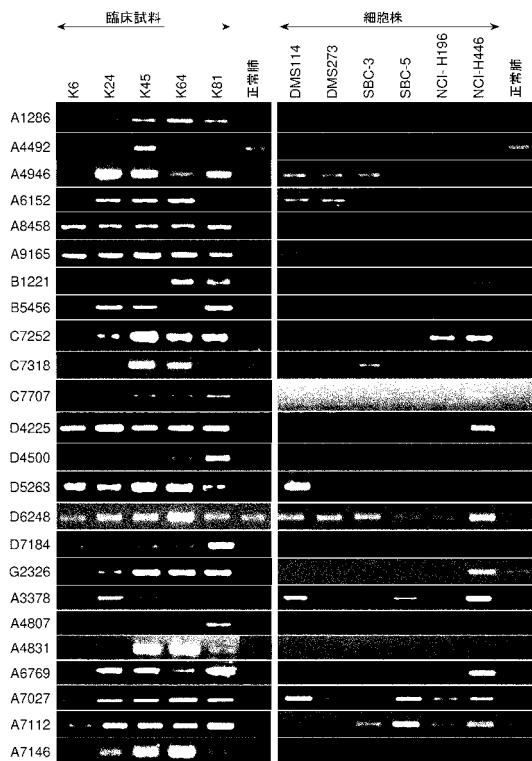
50

かれた。縦軸において、相対発現比における類似性に従って475種類の遺伝子を異なる枝にクラスタリングした。図5B、クラスター1はNSCLCよりもSCLCにおいて豊富に発現した34種類の遺伝子を含む。独立した実験として標識及びハイブリダイズを行った4つの複製での実験例（No. 13、20、K91、及びLC12）は、同じグループ内の最も近くにクラスタリングされた。スライドガラス上の異なる位置にスポットした同一遺伝子もまた、近接する列にクラスタリングされた。図5C、クラスター2は、その両方に対して化学療法による治療がなされた進行型SCLC及び進行型NSCLCにおいて共通して発現される68種類の遺伝子を含む。

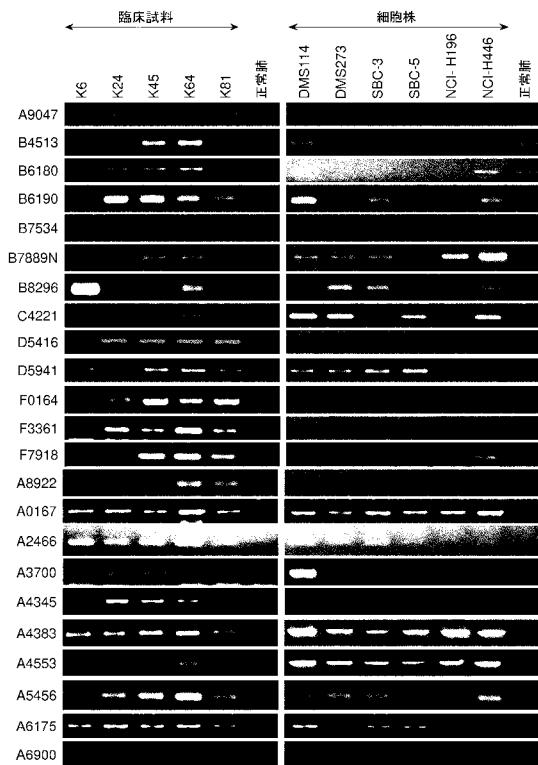
【図1】



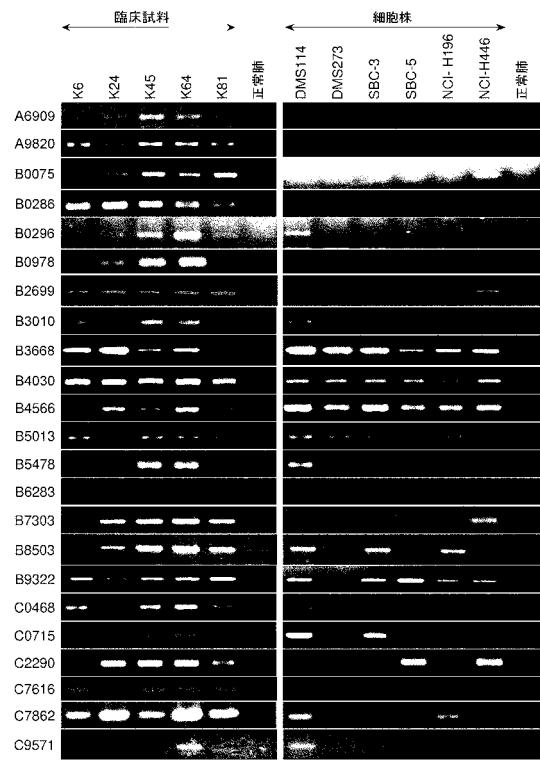
【図2 A - 1】



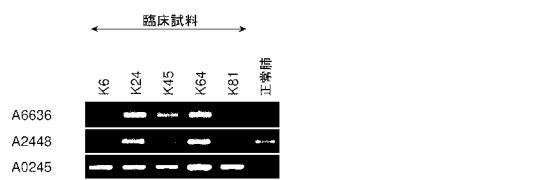
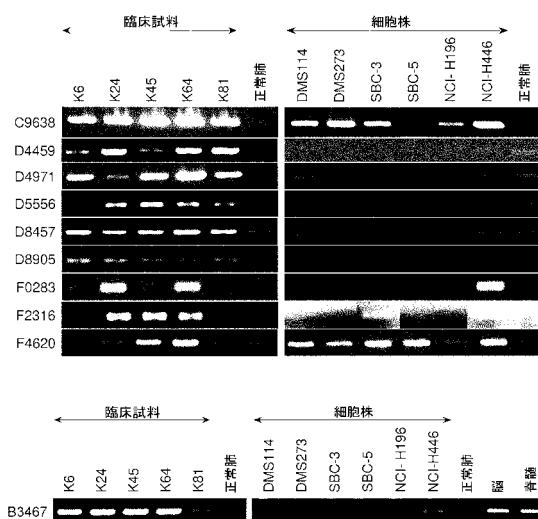
【図 2 A - 2】



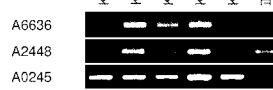
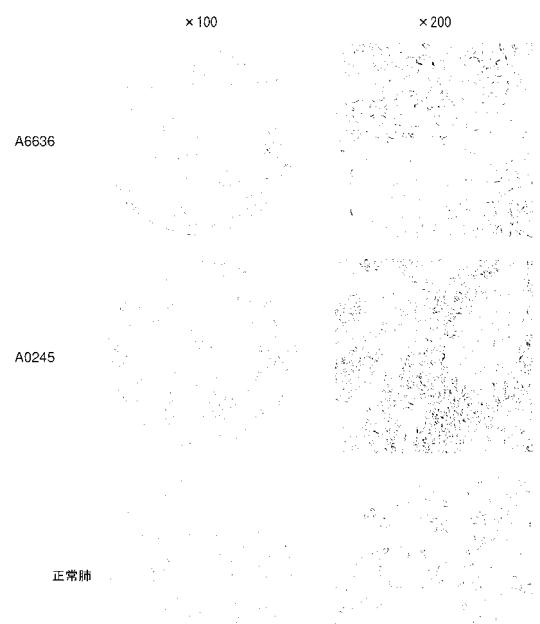
【図 2 A - 3】



【図 2 A - 4】



【図 2 B】



【図3-1】

C7707



D5263



A6769

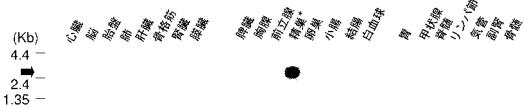


F7918



【図3-2】

A6175



B3467



B3668

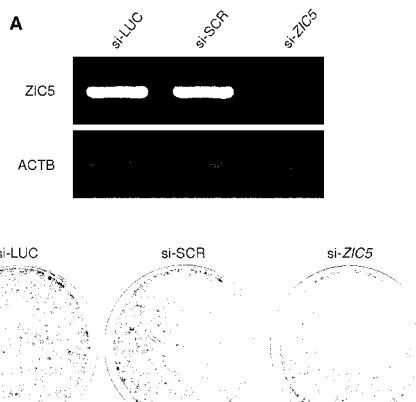
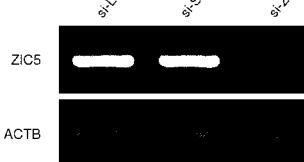


C9638

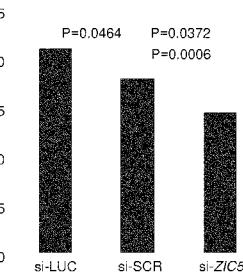


【図4】

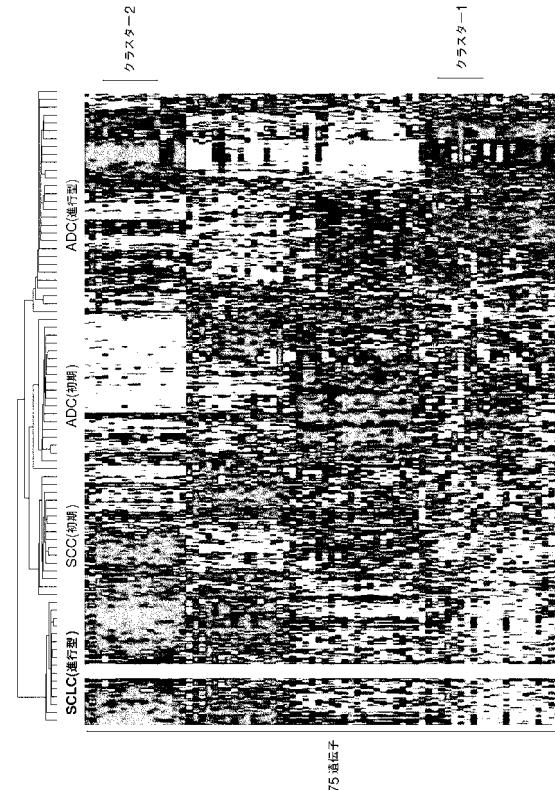
A



B



【図5A】



【図 5 B】



【図 5 C】



【配列表】

[2009502115000001.app](http://2009502115000001.app)

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/JP2006/315254
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12Q1/68 C12N15/11		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BHATTACHARJEE A ET AL: "Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC, US, vol. 98, no. 24, 20 November 2001 (2001-11-20), pages 13790-13795, XP002384660 ISSN: 0027-8424 page 13791, column 2, line 10 - line 13 page 13792; figure 1D the whole document	1-3, 6-11,20, 21
Y		15-19, 22-28, 30-32 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  1 December 2006		Date of mailing of the International search report  10/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Werner, Andreas

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/JP2006/315254
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	<p>-&amp; DATABASE GENEANNOT [Online] Weizmann Institute; 22 November 2006 (2006-11-22), XP002408461 Database accession no. 40117_at <a href="http://bioinfo2.weizmann.ac.il/cgi-bin/genannot/GA_search.pl?keyword_type=probe_set_id&amp;target=genecards&amp;keyword=40117_at&amp;array=HG-U95">http://bioinfo2.weizmann.ac.il/cgi-bin/genannot/GA_search.pl?keyword_type=probe_set_id&amp;target=genecards&amp;keyword=40117_at&amp;array=HG-U95</a> the whole document -----</p>	21
X	<p>BANGUR S C ET AL: "Identification of genes over-expressed in small cell lung carcinoma using suppression subtractive hybridization and cDNA microarray expression analysis" ONCOGENE, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 21, 11 January 2002 (2002-01-11), pages 3814-3825, XP002904254 ISSN: 0950-9232 page 3817 - page 3819; table 2 -----</p>	1,6-11
X	<p>EP 1 498 424 A2 (HINZMANN BERND DR [DE]; HERMANN KLAUS DR [DE]; HEIDEN ESMERALDA [DE];) 19 January 2005 (2005-01-19) the whole document -----</p>	1,6-11, 15-24, 28,30-32
Y		15-19, 22-24, 28,30-32
X	<p>-&amp; DATABASE EPO PROTEINS CQ981824 XP002408462 the whole document -----</p>	1,6-11, 15-28, 30-32
Y	<p>ROSSI A ET AL: "The role of new targeted therapies in small-cell lung cancer" CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY-HEMATOLOGY, vol. 51, no. 1, July 2004 (2004-07), pages 45-53, XP002408453 ISSN: 1040-8428 the whole document -----</p>	22-28, 30-32
Y	<p>SUMIMOTO H ET AL: "Gene therapy for human small-cell lung carcinoma by inactivation of Skp-2 with virally mediated RNA interference" GENE THERAPY, vol. 12, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 95-100, XP002408454 ISSN: 0969-7128 the whole document -----</p>	16,17, 23,28, 30,32
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/JP2006/315254
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HEIDEBRECHT HANS-JUERGEN ET AL: "Ki-Mcm6, a new monoclonal antibody specific to Mcm6: Comparison of the distribution profile of Mcm6 and the Ki-67 antigen" LABORATORY INVESTIGATION, vol. 81, no. 8, August 2001 (2001-08), pages 1163-1165, XP002408455 ISSN: 0023-6837 the whole document	15, 24, 28, 31, 32
Y	HELFENSTEIN ANDREAS ET AL: "Minichromosome maintenance protein (MCM6) in low-grade chondrosarcoma. Distinction from enchondroma and identification of progressive tumors" AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, vol. 122, no. 6, December 2004 (2004-12), pages 912-918, XP009075317 ISSN: 0002-9173 the whole document	15, 24, 28, 31, 32
A	HARVEY CLARE B ET AL: "Characterisation of a human homologue of a yeast cell division cycle gene, MCM6, located adjacent to the 5' end of the lactase gene on chromosome 2q21" FEBS LETTERS, vol. 398, no. 2-3, 1996, pages 135-140, XP002408356 ISSN: 0014-5793 the whole document	1-3, 6-11, 15-32

International Application No. PCT/JP2006/315254

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210****Continuation of Box II.1**

Although claims 22-29, 34-38 and 76-84 are directed to methods of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

**Continuation of Box II.1**

Claims Nos.: 12-14, 22-29, 34-38, 64-65, 76-84

Claims 12-14 and 64-65 are directed to gene expression profiles, which amount to mere presentations of information that are excluded from patentability and hence need not be searched and examined (Rule 39.1(v) and 67.1(v) PCT).

**Continuation of Box II.2**

Claims Nos.: 12-14, 64-65

Claims 12-14 and 64-65 are directed to gene expression profiles, which amount to mere presentations of information that are excluded from patentability and hence need not be searched and examined (Rule 39.1(v) and 67.1(v) PCT).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2006/315254

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1.  Claims Nos.: 12-14, 22-29, 34-38, 64-65, 76-84  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 22-29, 34-38 and 76-84 are directed to methods of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: 12-14, 64-65  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-3, 6-11, 15-28, 30-32 (in part)

## Remark on Protest

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

International Application No. PCT/JP2006/315254

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

**1. claims: 1-3, 6-11, 15-28, 30-32 (in part)**

Inventions 1-530 and 532-779: SCLC genes No. 777-1306 and 1308-1555 (Table 3 - first invention: MCM6)  
Detection kit thereof;  
Array thereof;  
Use thereof in methods of diagnosing SCLC by determining the expression level in a patient's sample relative to a normal control, wherein an increased expression level (by at least 10%) is indicative of SCLC;  
Use thereof in methods of screening for a compound for treating or preventing SCLC by detecting binding, cellular expression, biological activity or transcriptional regulation;  
Use thereof in methods of treating or preventing SCLC by administering an antisense oligonucleotide, an siRNA, an antibody or fragment thereof; a vaccine; an active compound; a nucleic acid or polypeptide; or by inducing anti-tumor immunity;  
Composition thereof for treating SCLC.  
---

**2. claims: 34-55 (in full), 1-3, 6-11, 15-28, 30-32 (in part)**

Invention 531: SCLC gene 1307 (Table 3, ZIC5)  
same as above but with respect to SCLC gene 1307, and in addition:  
microRNA or siRNA binding to a target site (SEQ\_ID:171) of the ZIC5 gene (SEQ\_ID:175);  
Vector encoding nucleic acid thereof;  
Pharmaceutical composition thereof.  
---

**3. claims: 4-5, 29 (in full), 1, 6-11, 15-28, 30-32 (in part)**

Inventions 780-1555: SCLC genes No. 1-776 (Table 2)  
Detection kit thereof;  
Array thereof;  
Use thereof in methods of diagnosing SCLC by determining the expression level in a patient's sample relative to a normal control, wherein a decreased expression level is indicative of SCLC;  
Use thereof in methods of screening for a compound for treating or preventing SCLC by detecting binding, cellular expression, biological activity or transcriptional regulation;  
Use thereof in methods of treating or preventing SCLC by administering an antisense oligonucleotide, an siRNA, an antibody or fragment thereof; a vaccine; an active compound; a nucleic acid or polypeptide; or by inducing anti-tumor immunity;  
Composition thereof for treating SCLC.

International Application No. PCT/JP2006/315254

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

**4. claim: 33 (in full)**

Inventions 1556-1589: SCLC genes No. 1556-1589 (Table 4)  
Use thereof in methods of discriminating SCLC from non-SCLC  
by determining the expression level in a patient's sample  
relative to a non-SCLC control, wherein an increased  
expression level allows to differentiate SCLC patients from  
non-SCLC patients.

---

**5. claims: 56-63, 66-89 (in full)**

Inventions 1590-1657: SCLC genes No. 1590-1657 (Tables 5 and  
6)  
Use thereof in methods of diagnosing chemotherapy-resistant  
lung cancer, preferentially SCLC, by determining the  
expression level in a patient's sample relative to a  
control, wherein an increased expression level indicates  
that the patient suffers from chemotherapy-resistant lung  
cancer.

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/JP2006/315254

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1498424	A2 19-01-2005 DE	10316701 A1	04-11-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>G 0 1 N 33/50 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/15	Z 4 C 0 8 5
<b>G 0 1 N 33/574 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/50	Z
<b>A 6 1 K 48/00 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/574	A
<b>A 6 1 K 38/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 48/00	
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/02	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	D
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 35/02	

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

(72) 発明者 中村 祐輔

東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(72) 発明者 醍醐 弥太郎

東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(72) 発明者 中鶴 修一

神奈川県川崎市高津区坂戸3丁目2-1 オンコセラピー・サイエンス株式会社内

F ターム(参考) 2G045 AA40 CA26 CB02 CB07 CB08 DA36 FA11 FB03

4B024 AA11 AA19 BA36 CA04 CA05 CA09 HA14

4B029 AA07 FA12

4B063 QA08 QA13 QA18 QA19 QQ08 QQ42 QR32 QR55 QR62 QR77

QS25 QS34

4C084 AA01 AA02 AA13 BA03 BA44 CA27 DC50 NA14 ZB262 ZB272

4C085 AA03 AA13 AA16 BB11 DD23 DD61 EE06 FF11