

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和4年11月11日(2022.11.11)

【特許番号】特許第7150608号(P7150608)

【登録日】令和4年9月30日(2022.9.30)

【特許公報発行日】令和4年10月11日(2022.10.11)

【年通号数】登録公報(特許)2022-184

【出願番号】特願2018-551989(P2018-551989)

【訂正要旨】特許権者の住所の誤載により、下記のとおり全文を訂正する。

10

【国際特許分類】

C 12 N 15/11(2006.01)

C 12 N 15/12(2006.01)

C 12 N 15/54(2006.01)

C 12 N 15/53(2006.01)

C 12 N 15/13(2006.01)

C 12 N 15/88(2006.01)

C 12 N 15/86(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 K 48/00(2006.01)

A 61 K 9/14(2006.01)

A 61 K 35/76(2015.01)

20

【F I】

C 12 N 15/11 Z Z N A

C 12 N 15/12

C 12 N 15/54

C 12 N 15/53

C 12 N 15/13

C 12 N 15/88 Z

C 12 N 15/86 Z

30

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 48/00

A 61 K 9/14

A 61 K 35/76

【記】別紙のとおり

40

50

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7150608号
(P7150608)

(45)発行日 令和4年10月11日(2022.10.11)

(24)登録日 令和4年9月30日(2022.9.30)

(51)国際特許分類

C 1 2 N	15/11 (2006.01)	F I	C 1 2 N	15/11	Z Z N A
C 1 2 N	15/12 (2006.01)		C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/54 (2006.01)		C 1 2 N	15/54	
C 1 2 N	15/53 (2006.01)		C 1 2 N	15/53	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)		C 1 2 N	15/13	

請求項の数 39 (全138頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-551989(P2018-551989)

(86)(22)出願日 平成29年4月7日(2017.4.7)

(65)公表番号 特表2019-513372(P2019-513372
A)

(43)公表日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/026660

(87)国際公開番号 WO2017/177169

(87)国際公開日 平成29年10月12日(2017.10.12)

審査請求日 令和2年4月7日(2020.4.7)

(31)優先権主張番号 62/320,073

(32)優先日 平成28年4月8日(2016.4.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 517316797

トランスレイト バイオ, インコーポレ
イテッドアメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2
4 5 1 . ウォルサム . ウエスト・ストリ

ート 2 0 0

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 多量体コード核酸及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多量体コード核酸 (M C N A) であって、 3 ' 末端を介して連結された 2 つのコードポリヌクレオチドを含み、前記多量体コード核酸が 2 つの 5 ' 末端を含むようにする、前記多量体コード核酸であって、

ここで、前記 2 つのコードポリヌクレオチドの前記 3 ' 末端が、 3 ' - 3 ' 逆方向ホスホジエステル結合を含むオリゴヌクレオチド架橋を介して連結されており、

前記 2 つのコードポリヌクレオチドが、関心対象のタンパク質をコードする合成ポリリボヌクレオチドである、前記多量体コード核酸。

【請求項 2】

前記 2 つのコードポリヌクレオチドの各々が m R N A である、請求項 1 に記載の M C N A 。

【請求項 3】

前記 2 つのコードポリヌクレオチドの各々が同一のタンパク質をコードする、請求項 1 または 2 に記載の M C N A 。

【請求項 4】

前記 2 つのコードポリヌクレオチドの各々が異なるタンパク質をコードする、請求項 1 または 2 に記載の M C N A 。

【請求項 5】

前記コードポリヌクレオチドのうちの 1 つまたは 2 つが、 5 ' 非翻訳領域 (5 ' U T R)

及び／または 3' 非翻訳領域 (3' UTR) を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 6】

前記コードポリヌクレオチドのうちの前記 1 つまたは 2 つが 3' UTR を含む、請求項 5 に記載の M C N A。

【請求項 7】

前記 3' UTR が長さ 5 ~ 2,000 のヌクレオチドである、請求項 6 に記載の M C N A。

【請求項 8】

前記 3' UTR が、中間にスペーサーを備えた複数の多重 A セグメントを含み、前記多重 A セグメントの各々が、8 個 ~ 50 個の連続するアデノシンを含む、請求項 6 または請求項 7 に記載の M C N A。 10

【請求項 9】

前記複数の多重 A セグメントが 1 ~ 100 の範囲である、請求項 8 に記載の M C N A。

【請求項 10】

前記スペーサーが 5 ~ 100 の範囲の様々な長さを有する、請求項 8 から請求項 9 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 11】

前記スペーサーが、RNA、及び／または修飾された塩基を含む、請求項 8 から請求項 10 のいずれか 1 項に記載の M C N A。 20

【請求項 12】

前記修飾された塩基が、2' - OMe - A、2' - OMe - G、2' - OMe - C、2' - OMe - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、LNA - A、LNA - G、LNA - C、LNA - U、N6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン (2sU)、5 - メチルシチジン (5mC)、ブソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルブソイドウリジンから選択される、請求項 11 に記載の M C N A。

【請求項 13】

前記 3' UTR がシュードノット構造を含む、請求項 6 から請求項 12 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 14】

前記 3' UTR にポリアデニル化 (ポリ A) テールが付加されていない、請求項 6 から請求項 13 のいずれか 1 項に記載の M C N A。 30

【請求項 15】

前記コードポリヌクレオチドのうちの 1 つまたは 2 つがポリ A テールを含む、請求項 1 から請求項 13 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 16】

前記ポリ A テールが長さ 25 ~ 5,000 のヌクレオチドである、請求項 15 に記載の M C N A。

【請求項 17】

前記 3' UTR がポリ A 結合タンパク質 (PABP) に結合している、請求項 6 から請求項 16 のいずれか 1 項に記載の M C N A。 40

【請求項 18】

前記 3' UTR が「キッシングループ」配列モチーフを含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 19】

前記オリゴヌクレオチド架橋が、2' - OMe - A、2' - OMe - G、2' - OMe - C、2' - OMe - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、LNA - A、LNA - G、LNA - C、LNA - U、N6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン (2sU)、5 - メチルシチジン (5mC)、ブソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルブソイドウリジンからなる群から選択されるヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の M C 50

N A。

【請求項 2 0】

前記オリゴヌクレオチド架橋が、活性部分への少なくとも 1 つ の共有結合を含む、請求項 1 に記載の M C N A。

【請求項 2 1】

前記活性部分が、標的群、ペプチド、造影剤、小分子、タンパク質、D N A、及び / または R N A である、請求項 2 0 に記載の M C N A。

【請求項 2 2】

前記 3 ' - 3 ' 逆 方向スホジエステル結合の近位にあるヌクレオチドが、1 つ以上の三分岐 G a 1 N a c 標的化剤で官能化されている、請求項 1 および請求項 1 9 から請求項 2 1 のいずれか 1 項に記載の M C N A。 10

【請求項 2 3】

前記コードポリヌクレオチドが 1 つ以上の修飾されたヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 2 4】

前記修飾されたヌクレオチドが、2 ' - O M e - A、2 ' - O M e - G、2 ' - O M e - C 、2 ' - O M e - U、2 ' - F - A、2 ' - F - G、2 ' - F - C、2 ' - F - U、L N A - A 、L N A - G、L N A - C、L N A - U、N 6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン (2 s U)、5 - メチルシチジン (5 m C)、ブソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルブソイドウリジンからなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の M C N A。 20

【請求項 2 5】

前記修飾されたヌクレオチドが、対応する天然塩基の 1 % ~ 1 0 0 % を置換している、請求項 2 4 に記載の M C N A。

【請求項 2 6】

ウリジンの少なくとも 2 5 % が 2 - チオウリジンで置き換えられている、請求項 2 5 に記載の M C N A。

【請求項 2 7】

シチジンの 1 0 0 % が 5 - メチルシチジンで置き換えられている、請求項 2 5 または請求項 2 6 に記載の M C N A。

【請求項 2 8】

前記修飾されたヌクレオチドがそのリボース環上で 4 ' - チオ置換によりさらに修飾されている、請求項 2 3 から請求項 2 7 のいずれか 1 項に記載の M C N A。 30

【請求項 2 9】

前記コードポリヌクレオチドの天然ヌクレオチドがそのリボース環上で 4 ' - チオ置換により修飾されている、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 3 0】

前記 2 つのコードポリヌクレオチドが、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の M C N A。

【請求項 3 1】

前記 2 つのコードポリヌクレオチドが、酵素、受容体、リガンド、抗体の軽鎖もしくは重鎖、ヌクレアーゼ、及び / または D N A 結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 3 0 にいずれか 1 項に記載の M C N A。 40

【請求項 3 2】

前記 2 つのコードポリヌクレオチドが、ヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 3 1 に記載の M C N A。

【請求項 3 3】

送達ビヒクルで封入された、または送達ビヒクルと複合体を形成した、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の M C N A を含む組成物。

【請求項 3 4】

前記送達ビヒクルが、リポソーム、脂質ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ポリマー、ウイ

ルス、ゾルゲル、及びナノゲルからなる群から選択される、請求項3_3に記載の組成物。

【請求項3_5】

請求項1～3_4のいずれか1項に記載のM C N Aを含む、in vivoでタンパク質を产生するための前記M C N Aを送達するための組成物であって、送達を必要とする対象に投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項3_6】

静脈内送達、皮下送達、経口送達、真皮下送達、経眼送達、気管内注射肺送達（例えば、吸入投与）、筋肉内送達、髄腔内送達、または関節内送達からなる群から選択される送達経路を介して投与されることを特徴とする、請求項3_5に記載の組成物。

【請求項3_7】

前記M C N Aが囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（h C F T R）m R N Aを含む、請求項3_5または請求項3_6に記載の組成物。

【請求項3_8】

前記M C N Aがヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ（h P A H）m R N Aを含む、請求項3_5または請求項3_6に記載の組成物。

【請求項3_9】

前記M C N Aがヒトオルニチントランスクカルバミラーゼ（h O T C）m R N Aを含む、請求項3_5または請求項3_6に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****関連出願**

本出願は、2016年4月8日に出願された米国仮出願第62/320,073号に対する優先権を主張するものであり、その仮出願の開示は参照によって本明細書に援用される。

【0002】**配列表**

本明細書は、配列表（「S L_S H R - 1 2 3 7 WO」という名称のテキスト（.txt）ファイルとして2017年4月7日に電子的に提出されたもの）を参照する。このテキストファイルは、2017年4月7日に作成されたものであり、サイズは49,249バイトである。配列表の全内容が、参照によって本明細書に援用される。

10

【背景技術】**【0003】**

核酸を用いた技術は種々の治療用途にますます重要になっており、治療用途には、以下に限定されないが、メッセンジャーRNA療法、遺伝子療法、及び遺伝子編集などが数例として挙げられる。こうした治療用途には、一般的に、外因性ポリヌクレオチド（例えば、DNAまたはRNA）の投与が必要になるが、これらのポリヌクレオチドの安定性が乏しいことが支障になる場合が多い。例えば、対象に投与した後に、ポリヌクレオチドの多くがヌクレアーゼ（例えば、エキソヌクレアーゼ及び/またはエンドヌクレアーゼ）分解を受ける可能性がある。ヌクレアーゼ分解は、ポリヌクレオチドを標的細胞に到達させる機能または転写及び/もしくは翻訳させる機能に悪影響を及ぼし、その結果、外因性ポリヌクレオチドが所定の治療効果をもたらすのを妨げる恐れがある。

20

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0004】**

本発明は、特に、*in vivo*使用及び*in vitro*使用に対して優れた安定性を示す多量体コード核酸を提供するものである。本発明はまた、核酸を用いた治療に対する複雑度と有効性とを増加させることも可能にする。

30

【0005】

一部の態様では、本発明は、多量体コード核酸（MCNA）であって、ポリヌクレオチド（コードまたは非コード）のうちの2つ以上の間で3'末端結合を介して1つ以上の非コードポリヌクレオチドに連結された1つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、該MCNAの化合物が2つ以上の5'末端を含むようにする、該多量体コード核酸を提供する。一部の実施形態では、5'末端のうちの1つ以上が、5'末端キャップ構造を含むように修飾されている。特定の実施形態では、5'末端を有するコードポリヌクレオチドの1つ以上が5'末端キャップ構造を備えて、コードポリヌクレオチドの翻訳を促進する。特定の実施形態では、5'末端構造を有するポリヌクレオチドの1つ以上が5'末端キャップ構造を備えて、MCNAの安定性を高める。

40

【0006】

一部の態様では、本発明は、多量体コード核酸（MCNA）であって、3'末端を介して連結された2つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、該多量体コード核酸の化合物が2つ以上の5'末端を含むようにする、該多量体コード核酸を提供する。一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、合成ポリリボヌクレオチドである。一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、合成ポリデオキシリボヌクレオチドである。一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、合成ポリデオキシリボヌクレオチドか、またはポリリボヌクレオチドである。一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、関心対象のタンパク質をコードする。一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、同一のタンパ

50

ク質をコードする。一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、異なるタンパク質をコードする。

【0007】

一部の実施形態では、M C N A 化合物は、3つ以上のコードポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、該化合物は4つ以上のコードポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、該化合物は5つ以上のコードポリヌクレオチドを含む。

【0008】

一部の実施形態では、コードポリヌクレオチドのうちの1つ以上は、5' 非翻訳領域 (5' U T R) 及び / または 3' 非翻訳領域 (3' U T R) を含む。一部の実施形態では、コードポリヌクレオチドのうちの1つ以上は 3' U T R を含む。一部の実施形態では、3' U T R 10 は長さ 5 ~ 2,000 のヌクレオチドである。一部の実施形態では、3' U T R は、中間にスペーサーを備えた複数の多重 A セグメントを含む。一部の実施形態では、多重 A セグメントの各々は、8個 ~ 50 個の連続するアデノシンを含む。一部の実施形態では、複数の多重 A セグメントは 1 ~ 100 の範囲である。一部の実施形態では、スペーサーは 5 ~ 100 の範囲の様々な長さを有する。一部の実施形態では、スペーサーは D N A 、 R N A 、及び / または修飾された塩基を含む。一部の実施形態では、修飾された塩基は、2' - O M e - A 、 2' - O M e - G 、 2' - O M e - C 、 2' - O M e - U 、 2' - F - A 、 2' - F - G 、 2' - F - C 、 2' - F - U 、 L N A - A 、 L N A - G 、 L N A - C 、 L N A - U 、 N 6 - メチルアデノシン、 2 - チオウリジン (2 s U) 、 5 - メチルシチジン (5 m C) 、 20 プソイドウリジン (U) 、及び 1 - メチルプソイドウリジンから選択される。一部の実施形態では、3' U T R はシュードノット構造を含む。一部の実施形態では、3' U T R には、ポリアデニル化 (ポリ A) テールが付加されていない。一部の実施形態では、コードポリヌクレオチドのうちの1つ以上がポリ A テールを含む。一部の実施形態では、ポリ A テールは、長さ 25 ~ 5,000 のヌクレオチドである。一部の実施形態では、3' U T R はポリ A 結合タンパク質 (P A B P) に結合している。一部の実施形態では、3' U T R は「キッシングループ」配列モチーフを含む。

【0009】

一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの 3' 末端は、3' - 3' 逆方向ホスホジエステル結合を含むオリゴヌクレオチド架橋を介して連結されている。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド架橋を含むヌクレオチドは、2' - O M e - A 、 2' - O M e - G 、 2' - O M e - C 、 2' - O M e - U 、 2' - F - A 、 2' - F - G 、 2' - F - C 、 2' - F - U 、 L N A - A 、 L N A - G 、 L N A - C 、 L N A - U 、 N 6 - メチルアデノシン、 2 - チオウリジン (2 s U) 、 5 - メチルシチジン (5 m C) 、 20 プソイドウリジン (U) 、及び 1 - メチルプソイドウリジンからなる群から選択される。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド架橋は、活性部分への少なくとも1つの共有結合を含む。一部の実施形態では、活性部分は、標的群、ペプチド、造影剤、小分子、タンパク質、D N A 、及び / または R N A である。一部の実施形態では、3' - 3' 逆方向結合の近位にあるヌクレオチドは、1つ以上の三分岐 (tri-antennary) Gal Nac 標的化剤で官能化されている。

【0010】

一部の実施形態では、コードポリヌクレオチドは1つ以上の修飾されたヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、2' - O M e - A 、 2' - O M e - G 、 2' - O M e - C 、 2' - O M e - U 、 2' - F - A 、 2' - F - G 、 2' - F - C 、 2' - F - U 、 L N A - A 、 L N A - G 、 L N A - C 、 L N A - U 、 N 6 - メチルアデノシン、 2 - チオウリジン (2 s U) 、 5 - メチルシチジン (5 m C) 、 20 プソイドウリジン (U) 、及び 1 - メチルプソイドウリジンからなる群から選択される。一部の実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、対応する天然塩基の 1% ~ 100% を置換している。一部の実施形態では、ウリジンの少なくとも 25% は 2 - チオウリジンで置き換えられている。一部の実施形態では、シチジンの 100% は 5 - メチルシチジンで置き換えられている。一部の実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、リボース環上で 4' - チオ置換により 50

さらに修飾されている。一部の実施形態では、天然ヌクレオチドは、リボース環上で 4' - チオ置換により修飾されている。

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態では、M C N A における 1 つ以上のコードポリヌクレオチドは、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含む。一部の実施形態では、M C N A における 1 つ以上のコードポリヌクレオチドは、酵素、受容体、リガンド、抗体の軽鎖もしくは重鎖、ヌクレアーゼ、またはD N A 結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含む。一部の実施形態では、M C N A における 1 つ以上のコードポリヌクレオチドは、ヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチド部分を含む。

【 0 0 1 2 】

一部の実施形態では、M C N A における 2 つ以上のコードポリヌクレオチドはそれぞれ、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含む。一部の実施形態では、M C N A における 2 つ以上のコードポリヌクレオチドはそれぞれ、酵素、受容体、リガンド、抗体の軽鎖もしくは重鎖、ヌクレアーゼ、及び / またはD N A 結合タンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含む。一部の実施形態では、M C N A における 2 つ以上のコードポリヌクレオチドはそれぞれ、ヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチド部分を含む。

【 0 0 1 3 】

一部の実施形態では、M C N A における第一のコードポリヌクレオチドは、第一のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含み、M C N A における第二のコードポリヌクレオチドは、第一のタンパク質と同一のタンパク質である第二のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含む。一部の実施形態では、M C N A における第一のコードポリヌクレオチドは、第一のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含み、M C N A における第二のコードポリヌクレオチドは、第一のタンパク質とは異なる第二のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含む。特定の実施形態では、M C N A における第一のコードポリヌクレオチドは、酵素、受容体、リガンド、抗体の軽鎖もしくは重鎖、ヌクレアーゼ、またはD N A 結合タンパク質に分類される第一のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含み、M C N A における第二のコードポリヌクレオチドは、第一のタンパク質とは異なるが第一のタンパク質と同類である第二のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含む。特定の実施形態では、M C N A における第一のコードポリヌクレオチドは、酵素、受容体、リガンド、抗体の軽鎖もしくは重鎖、ヌクレアーゼ、またはD N A 結合タンパク質に分類される第一のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含み、M C N A における第二のコードポリヌクレオチドは、第一のタンパク質とは異なりかつ第一のタンパク質と異なる種類である第二のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を含む。特定の実施形態では、M C N A における第一のコードポリヌクレオチドは、抗体の軽鎖をコードするポリヌクレオチド部分を含み、M C N A における第二のコードポリヌクレオチドは、抗体の重鎖をコードするポリヌクレオチド部分を含む。

【 0 0 1 4 】

一部の態様では、本発明は、多量体核酸 (M N A) であって、ポリヌクレオチドのうちの 2 つ以上の間で少なくとも 1 つの 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のポリヌクレオチドを含み、該 M N A の化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むようにする、該多量体核酸を提供する。一部の実施形態では、5' 末端のうちの 1 つ以上は、M N A の安定性を高めるように修飾されている。特定の実施形態では、少なくとも 1 つの 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のポリヌクレオチドはそれぞれ、非コードヌクレオチドである。

【 0 0 1 5 】

一部の態様では、本発明は、送達ビヒクルで封入されるかまたは送達ビヒクルと複合体化された、上記に記載のM C N A を含む組成物を提供する。一部の実施形態では、送達ビヒクルは、リポソーム、脂質ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ポリマー、ウイルス、ゾルゲル、及びナノゲルからなる群から選択される。

【 0 0 1 6 】

10

20

30

40

50

一部の態様では、本発明は、*in vivo*でタンパク質を產生するためのM C N Aの送達方法であって、送達を必要とする対象に、上記に記載のM C N Aを投与することを含む、該方法を提供する。一部の実施形態では、M C N Aは、静脈内送達、皮下送達、経口送達、真皮下送達、経眼送達、気管内注射肺送達（例えば、吸入投与）、筋肉内送達、髄腔内送達、または関節内送達からなる群から選択される送達経路を介して投与される。

【 0 0 1 7 】

上記に記載の全ての実施形態は、本発明の全ての態様に適用可能であることが理解されるべきである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

多量体コード核酸（M C N A）であって、3'末端を介して連結された2つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、前記多量体コード核酸の化合物が2つ以上の5'末端を含むようにする、前記多量体コード核酸。

(項目 2)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が合成ポリリボヌクレオチドである、項目1に記載のM C N A。

(項目 3)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が合成ポリデオキシリボヌクレオチドである、項目1に記載のM C N A。

(項目 4)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が、合成ポリデオキシリボヌクレオチドまたはポリリボヌクレオチドである、項目1に記載のM C N A。

(項目 5)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が関心対象のタンパク質をコードする、項目1～4のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目 6)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が同一のタンパク質をコードする、項目5に記載のM C N A。

(項目 7)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が異なるタンパク質をコードする、項目5に記載のM C N A。

(項目 8)

前記化合物が3つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、項目1～7のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目 9)

前記化合物が4つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、項目1～8のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目 10)

前記化合物が5つ以上のコードポリヌクレオチドを含む、項目1～9のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目 11)

前記コードポリヌクレオチドのうちの1つ以上が、5'非翻訳領域（5' UTR）及び/または3'非翻訳領域（3' UTR）を含む、項目1～10のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目 12)

前記コードポリヌクレオチドのうちの前記1つ以上が3' UTRを含む、項目11に記載のM C N A。

(項目 13)

前記3' UTRが長さ5～2,000のヌクレオチドである、項目12に記載のM C N A。

(項目 14)

10

20

30

40

50

前記 3' UTR が、中間にスペーサーを備えた複数の多重 A セグメントを含む、項目 1 2 または項目 1 3 に記載の MCNA。

(項目 15)

前記多重 A セグメントの各々が、8 個～50 個の連続するアデノシンを含む、項目 1 4 に記載の MCNA。

(項目 16)

前記複数の多重 A セグメントが 1～100 の範囲である、項目 1 4 または項目 1 5 に記載の MCNA。

(項目 17)

前記スペーサーが 5～100 の範囲の様々な長さを有する、項目 1 4 から項目 1 6 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 18)

前記スペーサーが、DNA、RNA、及び／または修飾された塩基を含む、項目 1 4 から項目 1 7 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 19)

前記修飾された塩基が、2' - OMe - A、2' - OMe - G、2' - OMe - C、2' - OMe - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、LNA - A、LNA - G、LNA - C、LNA - U、N6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン (2sU)、5 - メチルシチジン (5mC)、ブソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルブソイドウリジンから選択される、項目 1 8 に記載の MCNA。

(項目 20)

前記 3' UTR がシュードノット構造を含む、項目 1 2 から項目 1 9 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 21)

前記 3' UTR にポリアデニル化 (ポリア) テールが付加されていない、項目 1 2 から項目 2 0 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 22)

前記コードポリヌクレオチドのうちの 1 つ以上がポリアテールを含む、項目 1 から項目 2 0 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 23)

前記ポリアテールが長さ 25～5,000 のヌクレオチドである、項目 2 2 に記載の MCNA。

(項目 24)

前記 3' UTR がポリア結合タンパク質 (PABP) に結合している、項目 1 2 から項目 2 3 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 25)

前記 3' UTR が「キッシングループ」配列モチーフを含む、項目 1～2 4 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 26)

前記 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの前記 3' 末端が、3' - 3' 逆方向ホスホジエヌテル結合を含むオリゴヌクレオチド架橋を介して連結されている、項目 1～2 5 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 27)

前記オリゴヌクレオチド架橋を含む前記ヌクレオチドが、2' - OMe - A、2' - OMe - G、2' - OMe - C、2' - OMe - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、LNA - A、LNA - G、LNA - C、LNA - U、N6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン (2sU)、5 - メチルシチジン (5mC)、ブソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルブソイドウリジンからなる群から選択される、項目 2 6 に記載の MCNA。

(項目 28)

10

20

30

40

50

前記オリゴヌクレオチド架橋が、活性部分への少なくとも1つの共有結合を含む、項目26に記載のM C N A。

(項目29)

前記活性部分が、標的群、ペプチド、造影剤、小分子、タンパク質、D N A、及び/またはR N Aである、項目28に記載のM C N A。

(項目30)

前記3'-3'逆方向結合の近位にあるヌクレオチドが、1つ以上の三分岐G a l N a c標的化剤で官能化されている、項目26から項目29のいずれか1項に記載のM C N A。

(項目31)

前記コードポリヌクレオチドが1つ以上の修飾されたヌクレオチドを含む、項目1~3のいずれか1項に記載のM C N A。

10

(項目32)

前記修飾されたヌクレオチドが、2'-O M e - A、2'-O M e - G、2'-O M e - C、2'-O M e - U、2'-F - A、2'-F - G、2'-F - C、2'-F - U、L N A - A、L N A - G、L N A - C、L N A - U、N 6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン(2 s U)、5 - メチルシチジン(5 m C)、ブソイドウリジン(U)、及び1 - メチルブソイドウリジンからなる群から選択される、項目31に記載のM C N A。

(項目33)

前記修飾されたヌクレオチドが、対応する天然塩基の1%~100%を置換している、項目32に記載のM C N A。

20

(項目34)

ウリジンの少なくとも25%が2 - チオウリジンで置き換えられている、項目33に記載のM C N A。

(項目35)

シチジンの100%が5 - メチルシチジンで置き換えられている、項目33または項目34に記載のM C N A。

(項目36)

前記修飾されたヌクレオチドがそのリボース環上で4' - チオ置換によりさらに修飾されている、項目31から項目35のいずれか1項に記載のM C N A。

30

(項目37)

前記天然ヌクレオチドがそのリボース環上で4' - チオ置換により修飾されている、項目1~36のいずれかに記載のM C N A。

(項目38)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、治療用タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、項目1~37のいずれかに記載のM C N A。

(項目39)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、酵素、受容体、リガンド、抗体の軽鎖もしくは重鎖、ヌクレアーゼ、及び/またはD N A結合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、項目1~38にいずれかに記載のM C N A。

(項目40)

前記2つ以上のコードポリヌクレオチドが、ヌクレアーゼをコードするポリヌクレオチドを含む、項目39に記載のM C N A。

40

(項目41)

送達ビヒクルで封入された、または送達ビヒクルと複合体を形成した、項目1~40のいずれか1項に記載のM C N Aを含む組成物。

(項目42)

前記送達ビヒクルが、リポソーム、脂質ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ポリマー、ウイルス、ゾルゲル、及びナノゲルからなる群から選択される、項目41に記載の組成物。

(項目43)

i n v i v oでタンパク質を産生するためのM C N Aの送達方法であって、送達を必要

50

とする対象に項目 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の M C N A を投与することを含む、前記方法。

(項目 4 4)

前記 M C N A が、静脈内送達、皮下送達、経口送達、真皮下送達、経眼送達、気管内注射肺送達（例えば、吸入投与）、筋肉内送達、髄腔内送達、または関節内送達からなる群から選択される送達経路を介して投与される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記 M C N A が囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (h C F T R) m R N A をコードするコードポリヌクレオチドを含む、項目 4 3 または項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記 M C N A がヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (h P A H) m R N A をコードするコードポリヌクレオチドを含む、項目 4 3 または項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記 M C N A がヒトオルニチントランスクカルバミラーゼ (h O T C) m R N A をコードするコードポリヌクレオチドを含む、項目 4 3 または項目 4 4 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 8】

図面は、単に例示を目的とするものであり、制限するためのものではない。

【0 0 1 9】

【図 1】 3' - 3' 逆方向 R N A ヌクレオチド二量体を介して連結された 2 つの R N A 種を含む M C N A の例を示す。

【0 0 2 0】

【図 2】 3' - 3' 逆方向 R N A ヌクレオチド二量体を介して連結された 2 つの R N A 種を含む M C N A であって、1 つの三分岐 G a l N a c 標的化剤で官能化されている、該 M C N A の例を示す。

【0 0 2 1】

【図 3】 3' - 3' 逆方向 R N A ヌクレオチド二量体を介して連結された 2 つの R N A 種を含む M C N A であって、2 つの三分岐 G a l N a c 標的化剤で官能化されている、該 M C N A の例を示す。

【0 0 2 2】

【図 4】 M C N A の合成に関する一般的なスキームを示す。

【0 0 2 3】

【図 5】 ゲル電気泳動により検出された合成 E P O M C N A の結果の例を示す。構築物は以下の条件下で合成された： R N A リガーゼ 1 (A) ; R N A リガーゼ 1 + 1 0 % P E G (B) ; R N A リガーゼ 2 (C) 。

【0 0 2 4】

【図 6】 ゲル電気泳動により検出された合成 E P O M C N A の結果の例を示す。レーン 1 はテール無のキャップ E P O R N A を示す。レーン 2 は D N A s e で処理していない E P O M C N A 混合物を示す。レーン 3 は D N A s e で処理した E P O M C N A 混合物を示す。

【0 0 2 5】

【図 7】 テール無 E P O m R N A または h E P O m R N A 含有 M C N A を含む、合成構築物（一構築物あたり 1 マイクログラム）を用いて、 H E K 2 9 3 T 細胞のトランスクフェクションを行った後に分泌された h E P O タンパク質レベルの例示的なグラフを示す。

【0 0 2 6】

【図 8】 ゲル電気泳動により検出された合成 E P O M C N A の結果の例を示す。レーン 1 は R N A ラダーを含み、レーン 2 は未精製の E P O M C N A のライゲーション産物を含み、レーン 3 は精製済みの未反応 / 部分反応産物を含み、レーン 4 は精製済みの E P O M C N A ライゲーション産物を含む。

【0 0 2 7】

10

20

30

40

50

【図9】テール無EPO mRNAまたは精製済みのhEPO mRNA含有MCNAを含む、合成構築物（一構築物あたり250ナノグラム）を用いて、HEK293T細胞のトランスフェクションを行った後に分泌されたhEPOタンパク質レベルの例示的なグラフを示す。

【0028】

【図10】テール無hOTC mRNA (hOTC単量体)またはhOTC mRNA含有MCNAを含む、合成構築物を用いて、HEK293T細胞のトランスフェクションを行った後に、細胞溶解物において測定されたhOTCタンパク質活性レベルの例示的なグラフを示す。

【0029】

【図11】テール無hPAH mRNA (hPAH単量体)またはhPAH mRNA含有MCNAを含む、合成構築物を用いて、HEK293T細胞のトランスフェクションを行った後に產生されたhPAHタンパク質レベルの例示的なグラフを示す。

【0030】

【図12】テール無hCTR mRNA (hCTR単量体)、またはhCTR mRNA含有MCNAを含む合成構築物を用いて、HEK293T細胞のトランスフェクションを行った後のhCTRタンパク質の產生量を表す例示的なウェスタンプロットを示す。

【0031】

【図13】脂質ナノ粒子に封入されたhOTC MCNAを用いて処置した後に、マウスの肝臓で測定されたシトルリンの產生量の例示的なグラフを示す。

【0032】

【図14】脂質ナノ粒子に封入されたhOTC MCNAまたはhOTC単量体を用いて処置した後に、マウスの肝臓で検出されたhOTCの產生量を表す例示的なウェスタンプロットを示す。

【0033】

【図15】脂質ナノ粒子に封入されたhOTC mRNAを用いて処置した後に、マウスの肝臓で測定されたシトルリンの產生量の例示的なグラフを示す。

【0034】

【図16】脂質ナノ粒子に封入されたhOTC mRNAまたはhOTC MCNAを用いて処置したマウスにおいて、投与1週間後のシトルリンの產生量を投与24時間後のシトルリンの產生量の割合として比較した例示的なグラフを示す。

【0035】

【図17】脂質ナノ粒子に封入されたhPAH MCNAまたはhPAH単量体のいずれかをPAHノックアウト (KO) マウスに投与した24時間後に、該マウスの肝臓で検出されたhPAHタンパク質の例示的なグラフを示す。

【0036】

【図18】脂質ナノ粒子に封入されたhPAH MCNAまたはhPAH単量体のいずれかをPAHノックアウト (KO) マウスに投与した24時間後の、該マウスにおける血清フェニルアラニンレベルの例示的なグラフを示す。

【0037】

【図19】脂質ナノ粒子に封入されたhEPO MCNAまたはhEPO単量体のいずれかを野生型マウスに投与した24時間後に、該マウスの血清で検出されたhEPOタンパク質の例示的なグラフを示す。

【0038】

【図20】脂質ナノ粒子に封入されたhCTR MCNAでエアロゾル投与処置した24時間後及び7日後の、CTR KOマウスの肺におけるヒト囊胞性線維症膜コンダクトンス制御因子 (hCTR) タンパク質の免疫組織化学的検出の例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0039】

定義

10

20

30

40

50

本発明をより容易に理解するために、特定の用語を以下にまず定義する。以下の用語及び他の用語のさらなる定義は、本明細書全体を通して記載される。本発明の背景を説明し、その実施に関するさらなる詳細を提供するために本明細書で参照される刊行物及び他の参考資料は、参照によって本明細書に援用される。

【0040】

アミノ酸：本明細書で使用される場合、用語「アミノ酸」は、その最も広い意味で、ポリペプチド鎖に組み込まれ得る任意の化合物及び/または物質を意味する。一部の実施形態では、アミノ酸は、一般構造 $H_2N - C(H)(R) - COOH$ を有する。一部の実施形態では、アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸である。一部の実施形態ではアミノ酸は合成アミノ酸であり、一部の実施形態ではアミノ酸はD-アミノ酸であり、一部の実施形態ではアミノ酸はL-アミノ酸である。「標準アミノ酸」は、天然に存在するペプチドに通常見られる20個の標準L-アミノ酸のいずれかを意味する。「非標準アミノ酸」は、合成して調製されるか天然源から得られるかにかかわらず、標準アミノ酸以外の任意のアミノ酸を意味する。本明細書で使用される場合、「合成アミノ酸」は、塩、アミノ酸誘導体（アミドなど）、及び/または置換を含むがこれらに限定されない、化学修飾されたアミノ酸を包含する。ペプチドにカルボキシ末端アミノ酸及び/またはアミノ末端アミノ酸を含むアミノ酸は、メチル化、アミド化、アセチル化、保護基によって修飾され、及び/またはその活性に悪影響を及ぼすことなくペプチドの循環半減期を変更することができる他の化学基との置換によって修飾され得る。アミノ酸は、ジスルフィド結合に関与する場合がある。アミノ酸は、1つ以上の化学成分（例えば、メチル基、アセテート基、アセチル基、リン酸基、ホルミル部分、イソプレノイド基、硫酸基、ポリエチレングリコール部分、脂質部分、炭水化物部分、ビオチン部分など）との会合といった、一修飾または翻訳後の修飾を含み得る。用語「アミノ酸」は、「アミノ酸残基」と互換的に使用され、遊離アミノ酸及び/またはペプチドのアミノ酸残基を指す場合がある。この用語が遊離アミノ酸かまたはペプチドの残基を指すか否かについては、用語が使用される文脈から明らかになるであろう。

【0041】

動物：本明細書で使用される場合、用語「動物」は、動物界の任意のメンバーを意味する。一部の実施形態では、「動物」は、発達の任意の段階でのヒトを意味する。一部の実施形態では、「動物」は、発達の任意の段階での非ヒト動物を意味する。特定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳類（例えば、ゲッ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、靈長類、及び/またはブタ）である。一部の実施形態では、動物には、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、昆虫類、及び/または蠕虫類が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子組換え動物、及び/またはクローンであり得る。

【0042】

およそまたは約：本明細書で使用される用語「およそ」または「約」は、関心対象となる1つ以上の値に適用される場合、記述された参照値と同等の値を意味する。特定の実施形態では、用語「およそ」または「約」は、特記されない限り、ないしは特に文脈から明らかでない限り、記述された参照値のいずれかの方向（超または未満）における25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、またはそれ以下に入る値の範囲を意味する（かかる数字が取り得る値の100%を超える場合を除く）。

【0043】

生物学的活性：本明細書で使用される場合、用語「生物学的活性」は、生体系、特に生物体において活性を有する任意の作用剤の特徴を意味する。例えば、生物体に投与された場合に、その生物体に対して生物学的作用を有する作用剤は、生物学的活性があると見なされる。

【0044】

送達：本明細書で使用される場合、用語「送達」は局所送達及び全身送達の両方を包含

10

20

30

40

50

する。例えば、M C N A の送達は、M C N A が標的組織に送達され、コードされたタンパク質が発現しつつ標的組織内で保持される（「局所分布」または「局所送達」とも称される）状態、及びM C N A が標的組織に送達され、コードされたタンパク質が発現しつつ患者の循環系（例えば、血清）内に分泌され、系統的に分布し、他の組織によって取り込まれる（「全身分布」または「全身送達」とも称される）状態を包含する。

【 0 0 4 5 】

発現：本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」は、M C N A をポリペプチドへと翻訳すること、複数のポリペプチドをインタクトなタンパク質（例えば、酵素）へと構築すること、及び／またはポリペプチドもしくは完全に構築されたタンパク質（例えば、酵素）の翻訳後修飾をすることを意味する。この用途において、用語「発現」及び「產生」ならびに文法的等価物は互換的に使用される。

10

【 0 0 4 6 】

機能性：本明細書で用いられる場合、「機能性」生体分子は、それが特徴付けられる特性及び／または活性を呈する形態での生体分子である。

【 0 0 4 7 】

半減期：本明細書で使用される場合、用語「半減期」は、核酸またはタンパク質の濃度または活性などの量が、ある期間の開始時に測定された値の半分まで下がるのに要する時間である。

【 0 0 4 8 】

改善、増加、または低減：本明細書で使用される場合、「改善」、「増加」、もしくは「低減」という用語、または文法的等価物は、本明細書に記載される治療の開始前の同一個体での測定値、または本明細書に記載される治療を受けていない対照被験体（または複数の対照被験体）での測定値などの基準測定値に対する相対的な値を示唆するものである。「対照被験体」とは、治療を受けている対象と同じ疾患形態を患っており、治療を受けている対象とほぼ同じ年齢の対象のことである。

20

【 0 0 4 9 】

in vitro：本明細書で使用される場合、用語「*in vitro*」は、多細胞生物体内ではなく、例えば、試験管または反応容器中、細胞培養液中などの人工的な環境で生じる事象を意味する。

【 0 0 5 0 】

30

in vivo：本明細書で使用される場合、用語「*in vivo*」は、ヒト及び非ヒト動物などの多細胞生物体内で生じる事象を意味する。細胞ベース系の文脈において、該用語は、生細胞内で生じる事象を意味するのに（例えば*in vitro*系の対語として）使用され得る。

【 0 0 5 1 】

単離された：本明細書で使用される場合、用語「単離された」は、（1）最初に生成された際に（自然界において及び／または実験的な環境においてにかかわらず）会合した成分の少なくとも一部から分離された、ならびに／または（2）人の手によって生成、調製、及び／もしくは製造された、物質及び／または要素を意味する。単離された物質及び／または要素は、それらが最初に会合した他の成分の約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約99%超から分離され得る。一部の実施形態では、単離された作用物質は、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約99%超純粹である。本明細書で使用される場合、物質は、他の構成成分を実質的に含まない場合に「純粹」である。本明細書で使用される場合、単離された物質及び／または要素のパーセント純度の計算は、賦形剤（例えば、緩衝剤、溶媒、水など）を含むべきではない。

40

【 0 0 5 2 】

メッセンジャー R N A (m R N A)：本明細書で使用される場合、「メッセンジャー R

50

「N A (m R N A) 」または「 m R N A 」という用語は、少なくとも 1 つのポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを意味する。本明細書で使用される m R N A は、修飾及び未修飾の両方の R N A を包含する。 m R N A は、 1 つ以上のコード領域及び非コード領域を含み得る。 m R N A は、自然源から精製されてもよく、組換え発現系を用いて産生されてもよく、また任意選択的に精製、化学合成などをされてもよい。必要に応じて、例えば、化学的に合成された分子の場合、 m R N A は、化学修飾された塩基または糖類、骨格修飾などを有する類似体といった、ヌクレオシド類似体を含み得る。 m R N A 配列は、別段に示されない限り、 5' から 3' の方向に提示される。典型的な m R N A 分子は、 5' 末端と 3' 末端とを有している。一部の実施形態では、 m R N A は、天然のヌクレオシド（例えば、アデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン）；ヌクレオシド類似体（例えば、 2 - アミノアデノシン、 2 - チオチミジン、イノシン、ピロロ - ピリミジン、 3 - メチルアデノシン、 5 - メチルシチジン、 C - 5 プロピニル - シチジン、 C - 5 プロピニル - ウリジン、 2 - アミノアデノシン、 C 5 - プロモウリジン、 C 5 - フルオロウリジン、 C 5 - ヨードウリジン、 C 5 - プロピニル - ウリジン、 C 5 - プロピニル - シチジン、 C 5 - メチルシチジン、 2 - アミノアデノシン、 7 - デアザアデノシン、 7 - デアザグアノシン、 8 - オキソアデノシン、 8 - オキソグアノシン、 O (6) - メチルグアニン、及び 2 - チオシチジン）；化学修飾された塩基；生物学的に修飾された塩基（例えば、メチル化塩基）；介在塩基（ i n t e r c a l a t e d b a s e ）；修飾された糖類（例えば、 2' - フルオロリボース、リボース、 2' - デオキシリボース、アラビノース、及びヘキソース）；及び／もしくは修飾されたリン酸基（例えば、ホスホロチオエート及び 5' - N - ホスホルアミダイト結合）であるか、またはそれらを含む。
10
20

【 0 0 5 3 】

核酸：本明細書で用いられる場合、用語「核酸」は、最も広い意味において、ポリヌクレオチド鎖に組み込まれるか、または組み込まれ得る任意の化合物及び／または物質を意味する。一部の実施形態では、核酸は、ホスホジエステル結合を介してポリヌクレオチド鎖に組み込まれるか、または組み込まれ得る化合物及び／または物質である。一部の実施形態では、「核酸」は、個々の核酸残基（例えば、ヌクレオチド及び／またはヌクレオシド）を意味する。一部の実施形態では、「核酸」は、個々の核酸残基を含むポリヌクレオチド鎖を意味する。一部の実施形態では、「核酸」は、 R N A 、ならびに一本鎖 D N A 及び／または二本鎖 D N A 及び／または c D N A を包含する。
30

【 0 0 5 4 】

患者：本明細書で使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、提供される組成物が、例えば、実験、診断、予防、美容、及び／または治療目的のために投与され得る任意の生物体を意味する。典型的な患者には、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及び／またはヒトなどの哺乳類）が含まれる。一部の実施形態では、患者はヒトである。ヒトには、出生前及び出生後の形態が含まれる。

【 0 0 5 5 】

薬学的に許容される：用語「薬学的に許容される」は、本明細書で使用される場合、適切な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用することに適し、合理的な利益／リスク比に見合う物質を意味する。
40

【 0 0 5 6 】

薬学的に許容される塩：薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、 S . M . B e r g e らは、 J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (1 9 7 7) 6 6 : 1 - 1 9 において薬学的に許容される塩について詳述している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機酸及び有機酸ならびに無機塩基及び有機塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸を用いて、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸を用いて、あるいはイオン交換などの当該技術分野において使用される他の方法を用いて形成された

アミノ基の塩がある。他の薬学的に許容される塩として、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオニ酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ベクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオニ酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオニ酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアニン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩として、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び $N^+ (C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適宜、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウムカチオン、4級アンモニウムカチオン、及びアミンカチオンが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な求電子物質（例えば、ハロゲン化アルキル）を使用して4級化アルキル化アミノ塩を形成する、アミンの4級化から形成される塩が含まれる。

【0057】

全身分布または全身送達：本明細書で使用される場合、用語「全身分布」、「全身送達」、または文法的等価物は、全身もしくは生物体全体に影響を及ぼす送達または分布のメカニズムまたはアプローチを意味する。典型的には、全身分布または全身送達は、身体の循環系、例えば、血流を介して成し遂げられる。「局所分布または局所送達」の定義と比較される。

【0058】

対象：本明細書で使用される場合、用語「対象」は、ヒトまたは任意の非ヒト動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、または霊長類）を意味する。ヒトには、出生前及び出生後の形態が含まれる。多くの実施形態では、対象はヒトである。対象は患者である場合があり、これは、疾患の診断または治療のために医療機関に来院するヒトを意味する。用語「対象」は、本明細書において「個体」または「患者」と交換可能に使用される。対象は、疾患または障害に罹患している可能性があるか、またはそれに感受性を有するが、疾患または障害の症状を表していてもよい。

【0059】

実質的：本明細書で使用される場合、用語「実質的」は、関心対象の特徴または特性の全てもしくはほぼ全ての範囲または程度を示す、定性的な状態を意味する。生物学分野の当業者であれば、生物学的及び化学的な現象が、完了すること及び／もしくは完了の域に到達すること、または絶対的な結果を達成もしくは回避することが、仮にあったとしても稀であることを理解するであろう。したがって、用語「実質的」は、本明細書において、多くの生物学的及び化学的現象に固有の潜在的な完全性の欠如を捉えるのに用いられる。

【0060】

標的組織：本明細書で使用される場合、用語「標的組織」は、治療される疾患の影響を受ける任意の組織を意味する。一部の実施形態では、標的組織には、疾患関連病態、症状、または特徴を現す組織が含まれる。

【0061】

治療有効量：本明細書で使用される場合、治療剤の「治療有効量」という用語は、疾患、障害、及び／もしくは症状に罹患しているか、または感受性を有する対象に投与される場合、その疾患、障害、及び／または症状の徴候を治療する、診断する、予防する、及び

10

20

30

40

50

/またはその開始を遅延するのに十分な量を意味する。当業者は、治療有効量が少なくとも1つの単位用量を含む投与レジメンによって投与されるのが典型的であることを理解するであろう。

【0062】

治療：本明細書で使用される場合、用語「治療する」、「治療」または「治療している」は、ある特定の疾患、障害、及び/または症状の1つ以上の徴候または特徴を、部分的にまたは完全に軽減する、寛解させる、緩和する、抑制する、予防する、その開始を遅延する、その重症度を低減する、及び/またはその発症率を低減するために使用する任意の方法を意味する。疾患の症状を提示していない対象、及び/または疾患の初期の症状のみを提示している対象に対して、該疾患に関連する病態を発症させる危険性を減らすために、治療が行われる場合もある。

[発明を実施するための形態]

【0063】

本発明は、特に、多量体コード核酸（M C N A）の合成方法と、多量体コード核酸（M C N A）を含む組成物とを提供する。詳細には、本発明は、M C N A化合物であって、3'末端を介して連結された2つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、2つ以上の5'末端を含むようにする該M C N A化合物と、その合成方法とを提供する。一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、合成ポリリボヌクレオチドである。一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、合成ポリデオキシリボヌクレオチドである。一部の実施形態では、本発明の合成ポリリボヌクレオチドまたは合成ポリデオキシリボヌクレオチドは、ポリペプチド、タンパク質、酵素、抗体、または受容体をコードする。一部の実施形態では、本発明は、多量体核酸（M N A）であって、ポリヌクレオチドのうちの2つ以上の間で少なくとも1つの3'末端結合を介して連結された2つ以上のポリヌクレオチドを含み、該M N Aの化合物が2つ以上の5'末端を含むようにする、該多量体核酸を提供する。一部の実施形態では、5'末端のうちの1つ以上は、M N Aの安定性を高めるように修飾されている。特定の実施形態では、少なくとも1つの3'末端結合を介して連結された2つ以上のポリヌクレオチドはそれぞれ、非コードヌクレオチドである。一部の実施形態では、M N Aは、ポリペプチド、タンパク質、酵素、抗体、または受容体をコードしない合成ポリリボヌクレオチドまたは合成ポリデオキシリボヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、合成ポリリボヌクレオチドまたは合成ポリデオキシリボヌクレオチドを含むM N Aは、遺伝子発現を抑制する。一部の実施形態では、遺伝子発現を抑制する本発明の合成ポリリボヌクレオチドは、低分子干渉リボ核酸（s i R N A）、マイクロR N A（m i R N A）、または低分子ヘアピンR N A（s h R N A）である。

【0064】

外因性ポリヌクレオチド（例えば、D N AまたはR N A）の投与は疾患の治療を有意に促進させるが、こうした外因性ポリヌクレオチドの投与では、特にi n v i v o投与の後に、このポリヌクレオチドの安定性が乏しいことが支障になる場合が多い。例えば、対象に投与した後に、ポリヌクレオチドの多くがヌクレアーゼ（例えば、エキソヌクレアーゼ及び/またはエンドヌクレアーゼ）分解を受ける可能性がある。ヌクレアーゼ分解は、ポリヌクレオチドを標的細胞に到達させる機能または転写及び/もしくは翻訳させる機能に悪影響を及ぼし、その結果、外因性ポリヌクレオチドが所定の治療効果をもたらすのを妨げる恐れがある。

【0065】

一部の実施形態では、本発明のM C N Aは、3'末端で別のポリヌクレオチドに連結されていない単一ポリヌクレオチド（以下「単量体ポリヌクレオチド」とする）と比べて、i n v i v oでの安定性を増加させている。一部の実施形態では、本発明のM C N Aは、i n v i v oで送達される場合、同一のタンパク質をコードする単量体ポリヌクレオチドと比べて増強されたタンパク質の産生をもたらす。一部の実施形態では、本発明のM C N Aは、対象に送達される場合、対応する単量体ポリヌクレオチドに比べて対象の忍容性が良好である。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

多量体コード核酸 (M C N A)

一部の実施形態では、本発明は多量体コード核酸 (M C N A) を含む組成物と、その合成方法とを提供する。詳細には、本発明は、 M C N A 化合物であって、 3' 末端を介して連結された 2 つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、 2 つ以上の 5' 末端を含むようにする該 M C N A 化合物と、その合成方法とを提供する。一部の実施形態では、 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、合成ポリリボヌクレオチドである。一部の実施形態では、 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、合成ポリデオキシリボヌクレオチドである。一部の実施形態では、 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、合成ポリデオキシリボヌクレオチドか、またはポリリボヌクレオチドである。一部の実施形態では、 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、関心対象のタンパク質をコードする。一部の実施形態では、 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、同一のタンパク質をコードする。一部の実施形態では、 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの各々は、異なるタンパク質をコードする。一部の実施形態では、異なるタンパク質をコードする 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が同数存在する。一部の実施形態では、異なるタンパク質をコードする 2 つ以上のコードポリヌクレオチドの各々が異なる数で存在する（例えば、関心対象のタンパク質 # 1 をコードするポリヌクレオチド 2 コピーと関心対象のタンパク質 # 2 をコードするポリヌクレオチド 1 コピーなど）。一部の実施形態では、 M C N A 化合物は 3 つ以上のコードポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、 M C N A 化合物は 4 つ以上のコードポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、 M C N A 化合物は 5 つ以上のコードポリヌクレオチドを含む。

10

20

30

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、本発明は、多量体核酸 (M N A) であって、ポリヌクレオチドのうちの 2 つ以上の間で少なくとも 1 つの 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のポリヌクレオチドを含み、該 M N A の化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むようにする、該多量体核酸を提供する。一部の実施形態では、 5' 末端のうちの 1 つ以上は、 M N A の安定性を高めるように修飾されている。特定の実施形態では、少なくとも 1 つの 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のポリヌクレオチドのうちの少なくとも 1 つがコードポリヌクレオチドであり、少なくとも 1 つの 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のポリヌクレオチドのうちの少なくとも 1 つが非コードポリヌクレオチドであり、それによって、多量体コード核酸 (M C N A) を構成している。特定の実施形態では、コードポリヌクレオチドは関心対象のタンパク質をコードし、非コードポリヌクレオチドは遺伝子発現を抑制する（例えば、低分子干渉リボ核酸 (s i R N A) 、マイクロ R N A (m i R N A) 、または低分子ヘアピン R N A (s h R N A) など）。

【 0 0 6 8 】

一部の実施形態では、 2 つ以上のコードポリヌクレオチドを含む M C N A 化合物は、抗体または抗体断片の 1 つ以上の鎖をコードする。一部の実施形態では、 2 つ以上のコードポリヌクレオチドは、抗体の重鎖と軽鎖とをコードする。一部の実施形態では、抗体は、インタクトな免疫グロブリン、 (F a b) 2 、 (F a b ') 2 、 F a b 、 F a b ' 、または s c F v である。一部の実施形態では、抗体は I g G である。一部の実施形態では、抗体は、抗 C C L 2 、抗リシリオキシダーゼ様 - 2 (L O X L 2) 、抗 F 1 t - 1 、抗 T N F - 、抗インターロイキン - 2 R 受容体 (C D 2 5) 、抗 T G F - 、抗 B 細胞活性化因子、抗アルファ - 4 インテグリン、抗 B A G E 、抗 - カテニン / m 、抗 B c r - a b 1 、抗 C S 、抗 C A 1 2 5 、抗 C A M E L 、抗 C A P - 1 、抗 C A S P - 8 、抗 C D 4 、抗 C D 1 9 、抗 C D 2 0 、抗 C D 2 2 、抗 C D 2 5 、抗 C D C 2 7 / m 、抗 C D 3 0 、抗 C D 3 3 、抗 C D 5 2 、抗 C D 5 6 、抗 C D 8 0 、抗 C D K 4 / m 、抗 C E A 、抗 C T 、抗 C T L 4 、抗 C y p - B 、抗 D A M 、抗 E G F R 、抗 E r b B 3 、抗 E L F 2 M 、抗 E M M P R I N 、抗 E p C a m 、抗 E T V 6 - A M L 1 、抗 H E R 2 、抗 G 2 5 0 、抗 G A G E 、抗 G n T - V 、抗 G p 1 0 0 、抗 H A G E 、抗 H E R - 2 / n e u 、抗 H L A - A * 0 2 0 1 - R 1 7 0 I 、抗 I G F - 1 R 、抗 I L - 2 R 、抗 I L - S 、抗 M C 1 R 、抗 M I 50

オシン / m、抗MUC1、抗MUM-1、抗MUM-2、抗MUM-3、抗プロテイナーゼ-3、抗p190マイナーバクリ-アブル、抗Pml/RAR_α、抗PRAMS、抗PSA、抗PSM、抗PSMA、抗RAGE、抗RANKL、抗RU1または抗RU2、抗SAGE、抗SART-1または抗SART-3、抗サバイビン、抗TEL/AML1、抗TPI/m、抗TRP-1、抗TRP-2、抗TRP-2/INT2、及び抗VEGFまたは抗VEGF受容体からなる群から選択される。

【0069】

一部の実施形態では、2つ以上のコードポリヌクレオチドを含むMCNA化合物は、1つ以上のヌクレアーゼをコードする。一部の実施形態では、1つ以上のヌクレアーゼの各々は、Cas9、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)、TALEN、ホーミングエンドヌクレアーゼ、ホーミングメガヌクレアーゼ、及びこれらの組み合わせを含む群から選択される。ヌクレアーゼの例として、AfuウラシルDNAグリコシラーゼ(UDG)、TmaエンドヌクレアーゼIII、TthエンドヌクレアーゼIV、アンタークティック熱不安定性(Antarctic Thermolabile)UDG、APE1、Cas9ヌクレアーゼ(NLS(化膿レンサ球菌(S. pyogenes)))、Cas9ヌクレアーゼ(化膿レンサ球菌(S. pyogenes))、DNase I、エンドヌクレアーゼIV、エンドヌクレアーゼV、エンドヌクレアーゼVIII、エキソヌクレアーゼI、エキソヌクレアーゼIII(大腸菌(E. coli))、エキソヌクレアーゼT、エキソヌクレアーゼV(RecBCD)、エキソヌクレアーゼVII、エキソヌクレアーゼVIII(トランケート済み)、Fpg、hAAG、hOGG1、hSMUG1、ラムダエキソヌクレアーゼ、小球菌ヌクレアーゼ、マングビーンヌクレアーゼ、ヌクレアーゼBAL-31、RecAf、RecJf、T4_PDG(T4エンドヌクレアーゼV)、T5エキソヌクレアーゼ、T7エンドヌクレアーゼI、T7エキソヌクレアーゼ、熱安定性FEN1、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤(UGI)が挙げられる。ホーミングヌクレアーゼの例として、I-AabM1、I-AniI、I-CeuI、I-CkamI、I-CpamI、I-CreI、I-DmoI、I-GpeM1、I-GpiI、I-GzeI、I-GzeII、I-HjemI、I-LtrI、I-LtrWI、I-MpeM1、I-MsoI、I-OnuI、I-PanM1、I-SceI、I-SmaM1、I-Vdi141I、PI-SceI、I-CreI(m)、I-MsoI(m)、I-OnuI(E2)、I-AniI/I-OnuI、I-DmoI/I-CreI、I-GpiI/I-OnuI、I-GzeI/I-PanM1、I-LtrI/I-PanM1、I-OnuI/I-LtrI、I-AaeMIP、I-ApamIP、I-GzeMIIIP、I-NcrMIP、I-OsomiIP、I-OsomiP、I-PanMIIIP、I-PanMIIIP、I-ScumIIIP、I-ScumIIP、I-ScumIP、及びI-ScumIVPが挙げられる。

【0070】

一部の実施形態では、MCNA化合物は、1つ、2つ、またはそれを超えるコードポリヌクレオチドを含む2つ以上のポリヌクレオチドを含んでおり、各コードポリヌクレオチドは、表1、表2、表3、表4、表5、または表6から選択される遺伝子用及び/またはタンパク質用のmRNA転写物となるポリヌクレオチド部分を含む。

表1

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

疾患／障害	遺伝子
新形成	PTEN ; ATM ; ATR ; EGFR ; ERBB2 ; ERBB3 ; ERBB4 ; Notch1 ; Notch2 ; Notch3 ; Notch4 ; AKT ; AKT2 ; AKT3 ; HIF ; HIF1a ; HIF3a ; Met ; HRG ; Bcl2 ; PPAR アルファ ; PPAR ガンマ ; WT1 (ウィルムス腫瘍) ; FGF 受容体ファミリー - メンバー (5 つのメンバー : 1, 2, 3, 4, 5) ; CDKN2a ; APC ; RB (網膜芽細胞腫) ; MEN1 ; VHL ; BRCA1 ; BRCA2 ; AR (アンドロゲン受容体) ; TSG101 ; IGF ; IGF 受容体 ; Igf1 (4 つのバリアント) ; Igf2 (3 つのバリアント) ; Igf1 受容体 ; Igf2 受容体 ; Bax ; Bcl2 ; カスパーゼファミリー (9 つのメンバー : 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12) ; Kras ; Apc
加齢性黄斑変性	Aber ; Ccl2 ; Cc2 ; cp (セルロブラスミン) ; Timp3 ; カテプシン D ; Vldlr ; Ccr2
統合失調症障害	ニューレグリン 1 (Nrg1) ; Erb4 (ニューレグリンの受容体) ; コンプレキシン 1 (Cpx1) ; Tph1 トリプトファンヒドロキシラーゼ ; Tph2 トリプトファンヒドロキシラーゼ 2 ; ニューレキシン 1 ; GSK3 ; GSK3a ; GSK3b ; 5-HTT (SLC6A4) ; COMT ; DRD (Drd1a) ; SLC6A3 ; DAOA ; DTNBP1 ; Dao (Dao1)
トリヌクレオチドリビート障害	HTT (ハンチントン Dx) ; SBMA/SMAX1/AR (ケネディ Dx) ; FXN/X25 (フリードライヒ病) ; ATX3 (マシャド・ジョセフ Dx) ; ATXN1 及び ATXN2 (脊髄小脳失調症) ; DMPK (筋緊張性ジストロフィ) ; アトロフィン -1 及び Atn1 (DRPLA Dx) ; CBP (Creb-BP- 全体不安定性) ; VLDLR (アルツハイマー病) ; Atxn7 ; Atxn10
脆弱 X 症候群	FMR2 ; FXR1 ; FXR2 ; mGLUR5
セクレターゼ関連障害	APH-1 (アルファ及びベータ) ; プレセニリン (Psen1) ; ニカストリン (Ncstn) ; PEN-2
その他	Nos1 ; Parp1 ; Nat1 ; Nat2
ブリオン関連障害	Prp
ALS	SOD1 ; ALS2 ; STEX ; FUS ; TARD BP ; VEGF (VEGF-a ; VEGF-b ; VEGF-c)
薬物耽溺	Prkce (アルコール) ; Drd2 ; Drd4 ; ABAT (アルコール) ; GRIA2 ; Grm5 ; Grin1 ; Htr1b ; Grin2a ; Drd3 ; Pdyn ; Grial (アルコール)
自閉性	Mecp2 ; BZRAP1 ; MDGA2 ; Sema5A ; ニューレキシン 1 ; 脆弱 X (FMR2 (AFF2) ; FXR1 ; FXR2 ; Mglur5)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

アルツハイマー病	E1 ; CHIP ; UCH ; UBB ; Tau ; LRP ; PICALM ; クラスタリン ; PS1 ; SORL1 ; CR1 ; Vld1r ; Uba1 ; Uba3 ; CHIP28 (Aqp1、 アクアポリン1) ; Uchl1 ; Uchl3 ; APP
炎症	IL-10 ; IL-1 (IL-1a ; IL-1b) ; IL-13 ; IL-17 (IL-17a (CTLA8) ; IL-17b ; IL-17c ; IL-17d ; IL-17i) ; 11-23 ; Cx3cr1 ; ptpn22 ; TNFa ; IBD の NOD2/CARD15 ; IL-6 ; IL-12 (IL-12a ; IL-12b) ; CTLA4 ; Cx3c11
パーキンソン病	α-シヌクレイン ; DJ-1 ; LRRK2 ; パーキン ; PINK1

表 2

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

細胞機能	遺伝子
血液及び凝固の疾患及び障害	<p>貧血症 (CRAN1、CDA1、RPS19、DBA、PKLR、PK1、NT5C3、UMPH1、PSN1、RHAG、RH50A、NRAMP2、SPTB、ALAS2、ANH1、ASB、ABCB7、ABC7、ASAT) ; ペアリンパ球症候群 (TAPBP、TPSN、TAP2、ABCB3、PSF2、RING11、MHC2TA、C2TA、RFX5、RFXAP、RFX5) ; 出血障害 (TBXA2R、P2RX1、P2X1) ; H 因子及び H 因子様 1 (HF1、CFH、HUS) ; 第 V 因子及び第 VIII 因子 (MCFD2) ; 第 VII 因子欠乏症 (F7) ; 第 X 因子欠乏症 (F10) ; 第 XI 因子欠乏症 (F11) ; 第 XII 因子欠乏症 (F12、HAF) ; 第 XIII A 因子欠乏症 (F13A1、F13A) ; 第 XIII B 因子欠乏症 (F13B) ; ファンコニー貧血 (FANCA、FACA、FA1、FA、FAA、FAAP95、FAAP90、FLJ34064、FANCB、FANCC、FACC、BRCA2、FANCD1、FANCD2、FANCD、</p> <p>FACD、FAD、FANCE、FACE、FANCF、XRCC9、FANCG、BR1P1、BACH1、FANCJ、PHF9、FANCL、FANCM、KIAA1596) ; 血球貪食性リンパ組織球症 (PRF1、HPLH2、UNC13D、MUNC13-4、HPLH3、HLH3、FHL3) ; 血友病 A (F8、FSC、HEMA) ; 血友病 B (F9、HEMB) ; 出血性障害 (PI、ATT、F5) ; 白血球欠乏症及び障害 (ITGB2、CD18、LCAMB、LAD、EIF2B1、EIF2BA、EIF2B2、EIF2B3、EIF2B5、LVWM、CACH、CLE、EIF2B4) ; 鎌状赤血球貧血 (HBB) ; サラセミア (HBA2、HBB、HBD、LCRB、HBA1) 。</p>
細胞調整不全ならびに腫瘍学的疾患及び障害	<p>B細胞非ホジキンリンパ腫 (BCL7A、BCL7) ; 白血病 (TAL1、TCL5、SCL、TAL2、FLT3、NBS1、NBS、ZNFN1A1、1K1、LYF1、HOXD4、HOX4B、BCR、CML、PHL、ALL、ARNT、KRAS2、RASK2、GMPS、AF10、ARHGEF12、LARG、KIAA0382、CALM、CLTH、CEBPA、CEBP、CHIC2、BTL、FLT3、KIT、PBT、LPP、NPM1、NUP214、D9S46E、CAN、CAIN、RUNX1、CBFA2、AML1、WHSC1L1、NSD3、FLT3、AF1Q、NPM1、NUMA1、ZNF145、PLZF、PML、MYL、STAT5B、AF1Q、CALM、CLTH、ARL11、ARLTS1、P2RX7、P2X7、BCR、CML、PHL、ALL、GRAF、NF1、VRNF、WSS、NFNS、PTPN11、PTP2C、SHP2、NS1、BCL2、CCND1、PRAD1、BCL1、TCRA、GATA1、GF1、ERYF1、NFE1、ABL1、NQO1、DIA4、NMOR1、NUP214、D9S46E、CAN、CAIN) 。</p>

10

20

30

40

50

【表2-2】

炎症ならびに免疫関連疾患及び障害	<p>AIDS (KIR3DL1、NKAT3、NKB1、AMB11、K1R3DS1、IFNG、CXCL12、SD F1) ; 自己免疫性リンパ増殖性症候群 (TNFRSF6、APT1、FAS、CD95、ALPS1A) ; 複合型免疫不全 (IL2RG、SCIDX1、SCIDX、IMD4) ; HN-1 (CCL5、SCYA5、D17S136E、TCP228) ; HIV感受性または感染 (IL10、CSIF、CMKBR2、CCR2、CMKBR5、CCCKR5 (CCR5)) ; 免疫不全 (CD3E、CD3G、AICDA、AID、HIGM2、TNFRSF5、CD40、UNG、DGU、HIGM4、TNFSFS、CD40LG、HIGM1、IGM、FOXP3、IPEX、AIID、XPID、PIDX、TNFRSF14B、TACI) ; 炎症 (IL-10、IL-1 (IL-1a、IL-1b) 、IL-13、IL-17 (IL-17a (CTLA8) 、IL-17b、IL-17c、IL-17d、IL-17I) 、IL-23、Cx3cr1、ptpn22、TNFa、IBDのNOD2/CARD15、IL-6、IL-12 (IL-12a、IL-12b) 、CTLA4、Cx3c11) ; 重症複合免疫不全症 (SCID) (JAK3、JAKL、DCLRE1C、ARTEMIS、SCIDA、RAG1、RAG2、ADA、PTPRC、CD45、LCA、IL7R、CD3D、T3D、IL2RG、SCIDX1、SCIDX、IMD4) 。</p>
代謝、肝臓、腎臓、及びタンパク質の疾患及び障害	<p>アミロイド神経障害 (TTR、PALB) ; アミロイドーシス (APOA1、APP、AAA、CVAP、AD1、GSN、FGA、LYZ、TTR、PALB) ; 硬変 (KRT18、KRT8、CIRH1A、NAIC、TEX292、KIAA1988) ; 囊胞性線維症 (CFTR、ABCC7、CF、MRP7) ; 糖原病 (SLC2A2、GLUT2、G6PC、G6PT、G6PT1、GAA、LAMP2、LAMPB、AGL、GDE、GBE1、GYS2、PYGL、PFKM) ; 肝細胞腺腫、142330 (TCF1、HNF1A、MODY3) 、肝不全、早期発症型及び神経障害 (SCOD1、SC01) 、肝性リバーゼ欠損症 (LIP) 、肝芽腫、癌及び癌腫 (CTNNB1、PDGFRL、PDGRL、PRLTS、AXIN1、AXIN、CTNNB1、TP53、P53、LFS1、IGF2R、MPRI、MET、CASP8、MCH5) ; 腎臓質性囊胞症 (UMOD、HNFJ、FJHN、MCKD2、ADMCKD2) ; フェニルケトン尿症 (PAH、PKU1、QDPR、DHPR、PTS) ; 多発性囊胞腎及び肝臓病 (FCYT、PKHD1、ARPKD、PKD1、PKD2、PKD4、PKDTS、PRKCSH、G19P1、PCLD、SEC63) 。</p>
筋肉/骨格疾患及び障害	<p>ベッカー型筋ジストロフィ (DMD、BMD、MYF6) 、デュシェンヌ型筋ジストロフィ (DMD、BMD) ; エメリー・ドライフス筋ジストロフィ (LMNA、LMN1、EMD2、FPLD、CMD1A、HGPS、LGMD1B、LMNA、LMN1、EMD2、FPLD、CMD1A) ; 顔面肩甲上腕筋ジストロフィ (FSHMD1A、FSHHD1A) ; 筋ジストロフィ (FKRP、MDC1C、LGMD2I、LAMA2、LAMM、LARGE、KIAA0609、MDC1D、FCMD、TT1D、MYOT、CAPN3、CANP3、DYSF、LGMD2B、SGCG、LGMD2C、DMDA1、SCG3、SGCA、ADL、DAG2、LGMD2D、DMDA2、SGCB、LGMD2E、SGCD、SGD、LGMD2F、CMD1L、TCAP、LGMD2G、CMD1N、TRIM32、HT2A、LGMD2H、FKRP、MDC1C、LCMD21、TTN、CMD1G、TMD、LGMD2J、POMT1、CAV3、LGMD1C、SEPN1、SELN、RSMD1、PLEC1、PLTN、EBS1) ; 骨化石症 (LRP5、BMND1、LRP7、LR3、OPPG、VBCH2、CLCN7、CLC7、OPTA2、OSTM1、GL、TCIRG1、TIRC7、OC116、OPTB1) ; 筋萎縮症 (VAPB、VAPC、ALS8、SMN1、SMA1、SMA2、SMA3、SMA4、BSCL2、SPG17、GARS、SMAD1、CMT2D、HEXB、IGHMBP2、SMUBP2、CATF1、SMARD1) 。</p>

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

神経性及びニューロン性の疾患及び障害	ALS (SOD1、ALS2、STEX、FUS、TARDBP、VEGF (VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c) ; アルツハイマー病 (APP、AAA、CVAP、AD1、APOE、AD2、PSEN2、AD4、STM2、APBB2、FE65L1、NOS3、PLAU、URK、ACE、DCP1、ACE1、MPO、PAC1P1、PAXIP1L、PTIP、A2M、BLMI、BMH、PSEN1、AD3) ; 自閉症 (Meep2、BZRAP1、MDGA2、Sema5A、ニューレキシン1、GL01、MECP2、RTT、PPMX、MRX16、MRX79、NLGN3、NLGN4、KIAA1260、AUTSX2) ; 脆弱X症候群 (FMR2、FXR1、FXR2、mGLUR5) ; ハンチントン病及び疾患様障害 (HD、IT15、PRNP、PRIP、JPH3、JP3、HDL2、TBP、SCA17) ; パーキンソン病 (NR4A2、NURR1、NOT、TINUR、SNCAIP、TBP、SCA17、SNCA、NACP、PARK1、PARK4、DJ1、PARK7、LRRK2、PARK8、PINK1、PARK6、UCHL1、PARK5、SNCA、NACP、PARK1、PARK4、PRKN、PARK2、PDJ、DBH、NDUFV2) ; レット症候群 (MECP2、RTT、PPMX、MRX16、MRX79、CDKL5、STK9、MECP2、RTT、PPMX、MRX16、MRX79、x-シヌクレイン、DJ-1) ; 統合失調症 (ニューレグリン1 (Nrg1) 、Erb4 (ニューレグリンの受容体) 、コンプレキシン1 (Cplx1) 、Tph1トリプトファン、ヒドロキシラーゼ、Tph2、トリプトファンヒドロキシラーゼ2、ニューレキシン1、GSK3、GSK3a、GSK3b、5-HTT (Slc6a4) 、CONT、DRD (Drd1a) 、SLC6A β 、DAOA、DTNBP1、Dao (Dao1)) ; セクレターゼ関連障害 (APH-1 (アルファ及びベータ) 、プレセニリン (Psen1) 、ニカストリン (Ncstn) 、PEN-2、Nos1、Parp1、Nat1、Nat2) ; トリヌクレオチドリピート障害 (HTT (ハンチントンDx)) 、SBMA/SMAX1/AR (ケネディDx) 、FXN/X25 (フリーードライヒ病) 、ATX3 (マシャド・ジョセフDx) 、ATXN1及びATXN2 (脊髄小脳失調症) 、DMPK (筋緊張性ジストロフィ) 、アトロフィン-1及びAtn1 (DRPLA Dx) 、CBP (Crb-BP-全体不安定性) 、VLDLR (アルツハイマー病) 、Atxn7、Atxn10)
眼の疾患及び障害	加齢性黄斑変性 (Aber、Cc12、Cc2、cp (セルロプラスミン) 、Timp3、カテプシンD、Vldlr、Ccr2) ; 白内障 (CRYAA、CRYA1、CRYBB2、CRYB2、PITX3、BFSP2、CP49、CP47、CRYAA、CRYA1、PAX6、AN2 MGDA、CRYBA1、CRYB1、CRYGC、CRYG3、CCL、LIM2、MP19、CRYGD、CRYG4、BFSP2、CP49、CP47、HSF4、CTM、HSF4、CTM、MIP、AQPO、CRYAB、CRYA2、CTPP2、CRYBB1、CRYGD、CRYG4、CRYBB2、CRYB2、CRYGC、CRYG3、CCL、CRYAA、CRYA1、GJA8、CX50、CAE1、GJA3、CX46、CZP3、CAE3、CCM1、CAM、KRIT1) ; 角膜混濁及びジストロフィ (APOA1、TGFBI、CSD2、CDGG1、CSD、BIGH3、CDG2、TACSTD2、TROP2、M1S1、VSX1、RINX、PPCD、PPD、KTCN、COL8A2、FECD、PPCD2、PIP5K3、CFD) ; 先天性扁平角膜 (KERA、CNA2) ; 緑内障 (MYOC、TIGR、GLC1A、JOAG、GPOA、OPTN、GLC1E、FIP2、HYPL、NRP、CYP1B1、GLC3A、OPA1、NTG、NPG、CYP1B1、GLC3A) ; レーバー先天性黒内障 (CRB1、RP12、CRX、CORD2、CRD、RPGRIPI1、LCA6、CORD9、RPE65、RP20、AIPL1、LCA4、GUCY2D、GUC2D、LCA1、CORD6、RDH12、LCA3) ; 黄斑ジストロフィ (ELOVL4、ADMD、STGD2、STGD3、RDS、RP7、PRPH2、PRPH、AVMD、AOFMD、VMD2) 。

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

てんかん	NHLRC1、EPM2A、EPM2B
デュシェンヌ型筋ジストロフィ	DMD、BMD
AIDS	KIR3DL1、NKAT3、NKB1、AMB11、KIR3DS1、IFNG、CDDCL12、SDF1
アルファ 1-抗トリプシン欠乏症	<p>SERPINA1 (セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA (アルファ1-抗プロテイナーゼ、抗トリプシン) 、メンバー1) ; SERPINA2 (セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA (アルファ1-抗プロテイナーゼ、抗トリプシン) 、メンバー2) ; SERPINA3 (セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA (アルファ1-抗プロテイナーゼ、抗トリプシン) 、メンバー3) ; SERPINA5 (セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA (アルファ1-抗プロテイナーゼ、抗トリプシン) 、メンバー5) , SERPINA6 (セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA (アルファ1-抗プロテイナーゼ、抗トリプシン) 、メンバー6) ;</p> <p>SERPINA7 (セルピンペプチダーゼ阻害剤、グレードA (アルファ1-抗プロテイナーゼ、抗トリプシン) 、メンバー7) ; SERPINA6 (セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA (アルファ1-抗プロテイナーゼ、抗トリプシン) 、メンバー6)</p>

表 3

10

20

30

40

50

【表3-1】

細胞機能	遺伝子	
PI3K/AKT シグナル伝達	PRKCE; ITGAM; ITGA5; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; PTEN; EIF4E; PRKCZ; GRK6; MAPK1; TSC1; PLK1; AKT2; IKBKB; PIK3CA; CDK8; CDKN1B; NFKB2; BCL2; PIK3CB; PPP2R1A; MAPK8; BCL2L1; MAPK3; TSC2; ITGA1; KRAS; EIF4EBP1; RELA; PRKCD; NOS3; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PPP2CA; PIM1; ITGB7; YWHAZ; ILK; TP53; RAF1; IKBKG; RELB; DYRK1A; CDKN1A; ITGB1; MAP2K2; JAK1; AKT1; JAK2; PIK3R1; CHUK; PDPK1; PPP2R5C; CTNNB1; MAP2K1; NFKB1; PAK3; ITGB3; CCND1; GSK3A; FRAP1; SFN; ITGA2; TTK; CSNK1A1; BRAF; GSK3B; AKT3; FOXO1; SGK; HSP90AA1; RPS6KB1	10
ERK/MAPK シグナル伝達	PRKCE; ITGAM; ITGA5; HSPB1; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; RAP1A; TLN1; EIF4E; ELK1; GRK6; MAPK1; RAC2; PLK1; AKT2; PIK3CA; CDK8; CREB1; PRKC1; PTK2; FOS; RPS6KA4; PIK3CB; PPP2R1A; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; ITGA1; ETS1; KRAS; MYCN; EIF4EBP1; PPARG; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; SRC; CDK2; PPP2CA; PIM1; PIK3C2A; ITGB7; YWHAZ; PPP1CC; KSR1; PXN; RAF1; FYN; DYRK1A; ITGB1; MAP2K2; PAK4; PIK3R1; STAT3; PPP2R5C; MAP2K1; PAK3; ITGB3; ESR1; ITGA2; MYC; TTK; CSNK1A1; CRKL; BRAF; ATF4; PRKCA; SRF; STAT1; SGK	20
グルココルチコイド受容体シグナル伝達	RAC1; TAF4B; EP300; SMAD2; TRAF6; PCAF; ELK1; MAPK1; SMAD3; AKT2; IKBKB; NCOR2; UBE21; PIK3CA; CREBI; FOS; HSPA5; NFKB2; BCL2; MAP3K14; STAT5B; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; BCL2L1; MAPK3; TSC22D3; MAPK10; NRIP1; KRAS; MAPK13; RELA; STAT5A; MAPK9; NOS2A; PBX1; NR3C1; PIK3C2A; CDKN1C; TRAF2; SERPINE1; NCOA3; MAPK14; TNF; RAF1; IKBKG; MAP3K7; CREBBP; CDKN1A; MAP2K2; JAK1; IL8; NCOA2; AKT1; JAK2; PIK3R1; CHUK; STAT3; MAP2K1; NFKB1; TGFBR1; ESR1; SMAD4; CEBPB; WN; AR; AKT3; CCL2; MMP1; STAT1; IL6; HSP90AA1	30
軸索誘導シグナル伝達	PRKCE; ITGAM; ROCK1; ITGA5; CXCR4; ADAM12; IGF1; RAC1; RAP1A; EIF4E; PRKCZ; NRP1; NTRK2; ARHGEF7; SMO; ROCK2; MAPK1; PGF; RAC2; PTPN11; GNAS; AKT2; PIK3CA; ERBB2; PRKCI; PTK2; CFL1; GNAQ; PIK3CB; CXCL12; PIK3C3; WNT11; PRKD1; GNB2L1; ABL1; MAPK3; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PIK3C2A; ITGB7; GLI2; PXN; VASP; RAF1; FYN; ITGB1; MAP2K2; PAK4; ADAM17; AKT1; PIK3R1; GLI1; WNT5A; ADAM10; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; VEGFA; ITGA2; EPHA8; CRKL; RND1; GSK3B; AKT3; PRKCA	40

【表3-2】

エフリン受容体シグナル伝達	PRKCE; ITGAM; ROCK1; ITGA5; CXCR4; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; RAP1A; GRK6; ROCK2; MAPK1; PGF; RAC2; PTPN11; GNAS; PLK1; AKT2; DOK1; CDK8; CREB1; PTK2; CFL1; GNAQ; MAP3K14; CXCL12; MAPK8; GNB2L1; ABL1; MAPK3; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; SRC; CDK2; PIM1; ITGB7; PXN; RAF1; FYN; DYRK1A; ITGB1; MAP2K2; PAK4, AKT1; JAK2; STAT3; ADAM10; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; VEGFA; ITGA2; EPHA8; TTK; CSNK1A1; CRKL; BRAF; PTPN13; ATF4; AKT3; SGK	10
アクチン細胞骨格シグナル伝達	ACTN4; PRKCE; ITGAM; ROCK1; ITGA5; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; INS; ARHGEF7; GRK6; ROCK2; MAPK1; RAC2; PLK1; AKT2; PIK3CA; CDK8; PTK2; CPL1; PIK3CB; MYH9; DIAPH1; PIK3C3; MAPK8; F2R; MAPK3; SLC9A1; ITGA1; KRAS; RHOA; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; PIK3C2A; ITGB7; PPP1CC; PXN; VIL2; RAF1; GSN; DYRK1A; ITGB1; MAP2K2; PAK4; PIP5K1A; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; APC; ITGA2; TTK; CSNK1A1; CRKL; BRAF; VAV3; SGK	
ハンチントン病シグナル伝達	PRKCE; IGF1; EP300; RCOR1; PRKCZ; HDAC4; TGM2; MAPK1; CAPNS1; AKT2; EGFR; NCOR2; SP1; CAPN2; PIK3CA; HDAC5; CREB1; PRKCI; HSPA5; REST; GNAQ; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; IGF1R; PRKD1; GNB2L1; BCL2L1; CAPN1; MAPK3; CASP8; HDAC2; HDAC7A; PRKCD; HDAC11; MAPK9; HDAC9; PIK3C2A; HDAC3; TP53; CASP9; CREBBP; AKT1; PIK3R1; PDPK1; CASP1; APAF1; FRAP1; CASP2; JUN; BAX; ATF4; AKT3; PRKCA; CLTC; SGK; HDAC6; CASP3	20
アボトーシスシグナル伝達	PRKCE; ROCK1; BID; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; BAK1; BIRC4; GRK6; MAPK1; CAPNS1; PLK1; AKT2; IKBKB; CAPN2; CDK8; FAS; NFKB2; BCL2; MAP3K14; MAPK8; BCL2L1; CAPN1; MAPK3; CASP8; KRAS; RELA; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; TP53; TNF; RAF1; IKBKG; RELB; CASP9; DYRK1A; MAP2K2; CHUK; APAF1; MAP2K1; NFKB1; PAK3; LMNA; CASP2; BIRC2; TTK; CSNK1A1; BRAF; BAX; PRKCA; SGK; CASP3; BIRC3; PARP1	30
B細胞受容体シグナル伝達	RAC1; PTEN; LYN; ELK1; MAPK1; RAC2; PTPN11; AKT2; IKBKB; PIK3CA; CREB1; SYK; NFKB2; CAMK2A; MAP3K14; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; BCL2L1; ABL1; MAPK3; ETS1; KRAS; MAPK13; RELA; PTPN6; MAPK9; EGR1; PIK3C2A; BTK; MAPK14; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; CHUK; MAP2K1; NFKB1; CDC42; GSK3A; FRAP1; BCL6; BCL10; JUN; GSK3B; ATF4; AKT3; VAV3; RPS6KB1	40

【表 3 - 3】

白血球血管外遊出シグナル伝達	ACTN4; CD44; PRKCE; ITGAM; ROCK1; CXCR4; CYBA; RAC1; RAP1A; PRKCZ; ROCK2; RAC2; PTPN11; MMP14; PIK3CA; PRKCI; PTK2; PIK3CB; CXCL12; PIK3C3; MAPK8; PRKD1; ABL1; MAPK10; CYBB; MAPK13; RHOA; PRKCD; MAPK9; SRC; PIK3C2A; BTK; MAPK14; NOX1; PXN; VIL2; VASP; ITGB1; MAP2K2; CTNN1; PIK3R1; CTNNB1; CLDN1; CDC42; F11R; ITK; CRKL; VAV3; CTTN; PRKCA; MMP1; MMP9	10
インテグリンシグナル伝達	ACTN4; ITGAM; ROCK1; ITGA5; RAC1; PTEN; RAP1A; TLN1; ARHGEF7; MAPK1; RAC2; CAPNS1; AKT2; CAPN2; PIK3CA; PTK2; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; CAV1; CAPN1; ABL1; MAPK3; ITGA1; KRAS; RHOA; SRC; PIK3C2A; ITGB7; PPP1CC; ILK; PXN; VASP; RAF1; FYN; ITGB1; MAP2K2; PAK4; AKT1; PIK3R1; TNK2; MAP2K1; PAK3; ITGB3; CDC42; RND3; ITGA2; CRKL; BRAF; GSK3B; AKT3	
急性期反応シグナル伝達	IRAK1; SOD2; MYD88; TRAF6; ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; IKBKB; PIK3CA; FOS; NFKB2; MAP3K14; PIK3CB; MAPK8; RIPK1; MAPK3; IL6ST; KRAS; MAPK13; IL6R; RELA; SOCS1; MAPK9; FTL; NR3C1; TRAF2; SERPINE1; MAPK14; TNF; RAF1; PDK1; IKBKG; RELB; MAP3K7; MAP2K2; AKT1; JAK2; PIK3R1; CHUK; STAT3; MAP2K1; NFKB1; FRAP1; CEBPB; JUN; AKT3; IL1R1; IL6	20
PTEN シグナル伝達	ITGAM; ITGA5; RAC1; PTEN; PRKCZ; BCL2L11; MAPK1; RAC2; AKT2; EGFR; IKBKB; CBL; PIK3CA; CDKN1B; PTK2; NFKB2; BCL2; PIK3CB; BCL2L1; MAPK3; ITGA1; KRAS; ITGB7; ILK; PDGFRB; INSR; RAF1; IKBKG; CASP9; CDKN1A; ITGB1; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; CHUK; PDGFRA; PDPK1; MAP2K1; NFKB1; ITGB3; CDC42; CCND1; GSK3A; ITGA2; GSK3B; AKT3; FOXO1; CASP3; RPS6KB1	
p53 シグナル伝達	PTEN; EP300; BBC3; PCAF; FASN; BRCA1; GADD45A; BIRC5; AKT2; PIK3CA; CHEK1; TP53INP1; BCL2; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; THBS1; ATR; BCL2L1; E2F1; PMAIP1; CHEK2; TNFRSF10B; TP73; RB1; HDAC9; CDK2; PIK3C2A; MAPK14; TP53; LRDD; CDKN1A; HIPK2; AKT1; PIK3R1; RRM2B; APAF1; CTNNB1; SIRT1; CCND1; PRKDC; ATM; SFN; CDKN2A; JUN; SNAI2; GSK3B; BAX; AKT3	30
アリール炭化水素受容体シグナル伝達	HSPR1; EP300; FASN; TGM2; RXRA; MAPK1; NQO1; NCOR2; SP1; ARNT; CDKN1B; FOS; CHEK1; SMARCA4; NEKB2; MAPK8; ALDH1A1; ATR; E2F1; MAPK3; NRIP1; CHEK2; RELA; TP73; GSTP1; RB1; SRC; CDK2; AHR; NFE2L2; NCOA3; TP53; TNF; CDKN1A; NCOA2; APAF1; NFKB1; CCND1; ATM; ESR1; CDKN2A; MYC; JUN; ESR2; BAX; IL6; CYP1B1; HSP90AA1	40

【表3-4】

異物代謝シグナル伝達	PRKCE; EP300; PRKCZ; RXRA; MAPK1; NQO1; NCOR2; PIK3CA; ARNT; PRKCI; NFKB2; CAMK2A; PIK3CB; PPP2R1A; PIK3C3; MAPK8; PRKD1; ALDH1A1; MAPK3; NRIP1; KRAS; MAPK13; PRKCD; GSTP1; MAPK9; NOS2A; ABCB1; AHR; PPP2CA; FTL; NFE2L2; PIK3C2A; PPARGC1A; MAPK14; TNF; RAF1; CREBBP; MAP2K2; PIK3R1; PPP2R5C; MAP2K1; NFKB1; KEAP1; PRKCA; EIF2AK3; IL6; CYP1B1; HSP90AA1	
SAPK/JNK シグナル伝達	PRKCE; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; RAC1; ELK1; GRK6; MAPK1; GADD45A; RAC2; PLK1; AKT2; PIK3CA; FADD; CDK8; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; RIPK1; GNB2L1; IRS1; MAPK3; MAPK10; DAXX; KRAS; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; PIK3C2A; TRAF2; TP53; LCK; MAP3K7; DYRK1A; MAP2K2; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; CDC42; JUN; TTK; CSNK1A1; CRKL; BRAF; SGK	10
PPAr/RXR シグナル伝達	PRKAA2; EP300; INS; SMAD2; TRAF6; PPARA; FASN; RXRA; MAPK1; SMAD3; GNAS; IKBKB; NCOR2; ABCA1; GNAQ; NFKB2; MAP3K14; STAT5B; MAPK8; IRS1; MAPK3; KRAS; RELA; PRKAA1; PPARGC1A; NCOA3; MAPK14; INSR; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; JAK2; CHUK; MAP2K1; NFKB1; TGFB1; SMAD4; JUN; IL1R1; PRKCA; IL6; HSP90AA1; ADIPOQ	20
NF-KB シグナル伝達	IRAK1; EIF2AK2; EP300; INS; MYD88; PRKCZ; TRAF6; TBK1; AKT2; EGFR; IKBKB; PIK3CA; BTRC; NFKB2; MAP3K14; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; RIPK1; HDAC2; KRAS; RELA; PIK3C2A; TRAF2; TLR4; PDGFRB; TNF; INSR; LCK; IKBKG; RELB; MAP3K7; CREBBP; AKT1; PIK3R1; CHUK; PDGFRA; NFKB1; TLR2; BCL10; GSK3B; AKT3; TNFAIP3; IL1R1	
ニューレグリンシグナル伝達	ERBB4; PRKCE; ITGAM; ITGA5; PTEN; PRKCZ; ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; EGFR; ERBB2; PRKCI; CDKN1B; STAT5B; PRKD1; MAPK3; ITGA1; KRAS; PRKCD; STAT5A; SRC; ITGB7; RAF1; ITGB1; MAP2K2; ADAM17; AKT1; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; ITGB3; EREG; FRAP1; PSEN1; ITGA2; MYC; NRG1; CRKL; AKT3; PRKCA; HSP90AA1; RPS6KB1	30
Wnt ベータカテニンシグナル伝達	CD44; EP300; LRP6; DVL3; CSNK1E; GJA1; SMO; AKT2; PIN1; CDH1; BTRC; GNAQ; MARK2; PPP2R1A; WNT11; SRC; DKK1; PPP2CA; SOX6; SFRP2; ILK; LEF1; SOX9; TP53; MAP3K7; CREBBP; TCF7L2; AKT1; PPP2R5C; WNT5A; LRP5; CTNNB1; TGFB1; CCND1; GSK3A; DVL1; APC; CDKN2A; MYC; CSNK1A1; GSK3B; AKT3; SOX2	40

【表 3 - 5】

インスリン受容体シグナル伝達	PTEN; INS; EIF4E; PTPN1; PRKCZ; MAPK1; TSC1; PTPN11; AKT2; CBL; PIK3CA; PRKCI; PIK3CB; PIK3C3; MAPKS; IRS1; MAPK3; TSC2; KRAS; EIF4EBP1; SLC2A4; PIK3C2A; PPP1CC; INSR; RAF1; FYN; MAP2K2; JAK1; AKT1; JAK2; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; GSK3A; FRAP1; CRKL; GSK3B; AKT3; FOXO1; SGK; RPS6KB1
IL-6 シグナル伝達	HSPB1; TRAF6; MAPKAPK2; ELK1; MAPK1; PTPN11; IKBKB; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPKS; MAPK3; MAPK10; IL6ST; KRAS; MAPK13; IL6R; RELA; SOCS1; MAPK9; ABCB1; TRAF2; MAPK14; TNF; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; MAP2K2; IL8; JAK2; CHUK; STAT3; MAP2K1; NFKB1; CEBPB; JUN; IL1R1; SRF; IL6
肝臓胆汁うつ滞	PRKCE; IRAK1; INS; MYDSS; PRKCZ; TRAF6; PPARA; RXRA; IKBKB; PRKCI; NFKB2; MAP3K14; MAPKS; PRKD1; MAPK10; RELA; PRKCD; MAPK9; ABCB1; TRAF2; TLR4; TNF; INSR; IKBKG; RELB; MAP3K7; IL8; CHUK; NR1H2; TJP2; NFKB1; ESR1; REBF1; FGFR4; JUN; IL1R1; PRKCA; IL6
IGF-1 シグナル伝達	IGF1; PRKCZ; ELK1; MAPK1; PTPN11; NEDD4; AKT2; PIK3CA; PRKCI; PTK2; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPKS; IGF1R; IRS1; MAPK3; IGFBP7; KRAS; PIK3C2A; YWHAZ; PXN; RAF1; CASP9; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; IGFBP2; SFN; JUN; CYR61; AKT3; FOXO1; SRF; CTGF; RPS6KB1
NRF2 媒介酸化ストレス反応	PRKCE; EP300; SOD2; PRKCZ; MAPK1; SQSTM1; NQO1; PIK3CA; PRKCI; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; PRKD1; MAPK3; KRAS; PRKCD; GSTP1; MAPK9; FTL; NFE2L2; PIK3C2A; MAPK14; RAF1; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; PPIB; JUN; KEAP1; GSK3B; ATF4; PRKCA; EIF2AK3; HSP90AA1
肝線維症/肝星細胞活性化	EDN1; IGF1; KDR; FLT1; SMAD2; FGFR1; MET; PGF; SMAD3; EGFR; FAS; CSF1; NFKB2; BCL2; MYH9; IGF1R; IL6R; RELA; TLR4; PDGFRB; TNF; RELB; IL8; PDGFRA; NFKB1; TGFBR1; SMAD4; VEGFA; BAX; IL1R1; CCL2; HGF; MMP1; STAT1; IL6; CTGF; MMP9
PPAR シグナル伝達	EP300; INS; TRAF6; PPARA; RXRA; MAPK1; IKBKB; NCOR2; FOS; NFKB2; MAP3K14; STAT5B; MAPK3; NRIP1; KRAS; PPARG; RELA; STAT5A; TRAF2; PPARGC1A; PDGFRB; TNF; INSR; RAF1; IKBKG; RELB; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; CHUK; PDGFRA; MAP2K1; NFKB1; JUN; IL1R1; HSP90AA1
Fc イプロシン R1 シグナル伝達	PRKCE; RAC1; PRKCZ; LYN; MAPK1; RAC2; PTPN11; AKT2; PIK3CA; SYK; PRKCI; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; PRKD1; MAPK3; MAPK10; KRAS; MAPK13; PRKCD; MAPK9; PIK3C2A; BTK; MAPK14; TNF; RAF1; FYN; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; AKT3; VAV3; PRKCA

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

G タンパク質共役受容体シグナル伝達	PRKCE; RAPIA; RGS16; MAPK1; GNAS; AKT2; IKBKB; PIK3CA; CREB1; GNAQ; NFKB2; CAMK2A; PIK3CB; PIK3C3; MAPK3; KRAS; RELA; SRC; PIK3C2A; RAF1; IKBKG; RELB; FYN; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; CHUK; PDPK1; STAT3; MAP2K1; NFKB1; BRAF; ATF4; AKT3; PRKCA	
イノシトールリン酸代謝	PRKCE; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; PTEN; GRK6; MAPK1; PLK1; AKT2; PIK3CA; CDK8; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; PIK3C2A; DYRK1A; MAP2K2; PIP5K1A; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; ATM; TTK; CSNK1A1; BRAF; SGK	10
PDGF シグナル伝達	EIF2AK2; ELK1; ABL2; MAPK1; PIK3CA; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; CAV1; ABL1; MAPK3; KRAS; SRC; PIK3C2A; PDGFRB; RAF1; MAP2K2; JAK1; JAK2; PIK3R1; PDGFRA; STAT3; SPHK1; MAP2K1; MYC; JUN; CRKL; PRKCA; SRF; STAT1; SPHK2	
VEGF シグナル伝達	ACTN4; ROCK1; KDR; FLT1; ROCK2; MAPK1; PGF; AKT2; PIK3CA; ARNT; PTK2; BCL2; PIK3CB; PIK3C3; BCL2L1; MAPK3; KRAS; HIF1A; NOS3; PIK3C2A; PXN; RAF1; MAP2K2; ELAVL1; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; SFN; VEGFA; AKT3; FOXO1; PRKCA	20
ナチュラルキラー細胞シグナル伝達	PRKCE; RAC1; PRKCZ; MAPK1; RAC2; PTPN11; KIR2DL3; AKT2; PIK3CA; SYK; PRKCI; PIK3CB; PIK3C3; PRKD1; MAPK3; KRAS; PRKCD; PTPN6; PIK3C2A; LCK; RAF1; FYN; MAP2K2; PAK4; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; PAK3; AKT3; VAV3; PRKCA	
細胞周期:G1/S チェックポイント調節	HDAC4; SMAD3; SUV39H1; HDAC5; CDKN1B; BTRC; ATR; ABL1; E2F1; HDAC2; HDAC7A; RB1; HDAC11; HDAC9; CDK2; E2F2; HDAC3; TP53; CDKN1A; CCND1; E2F4; ATM; RBL2; SMAD4; CDKN2A; MYC; NRG1; GSK3B; RBL1; HDAC6	
T 細胞受容体シグナル伝達	RAC1; ELK1; MAPK1; IKBKB; CBL; PIK3CA; FOS; NFKB2; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; KRAS; RELA; PIK3C2A; BTK; LCK; RAF1; IKBKG; RELB; FYN; MAP2K2; PIK3R1; CHUK; MAP2K1; NFKB1; ITK; BCL10; JUN; VAV3	30
死受容体シグナル伝達	CRADD; HSPB1; BID; BIRC4; TBK1; IKBKB; FADD; FAS; NFKB2; BCL2; MAP3K14; MAPK8; RIPK1; CASP8; DAXX; TNFRSF10B; RELA; TRAF2; TNF; IKBKG; RELB; CASP9; CHUK; APAF1; NFKB1; CASP2; BIRC2; CASP3; BIRC3	
FGF シグナル伝達	RAC1; FGFR1; MET; MAPKAPK2; MAPK1; PTPN11; AKT2; PIK3CA; CREB1; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; MAPK13; PTPN6; PIK3C2A; MAPK14; RAF1; AKT1; PIK3R1; STAT3; MAP2K1; FGFR4; CRKL; ATF4; AKT3; PRKCA; HGF	40

【表 3 - 7】

GN-CSF シグナル伝達	LYN; ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; PIK3CA; CAMK2A; STAT5B; PIK3CB; PIK3C3; GNB2L1; BCL2L1; MAPK3; ETS1; KRAS; RUNX1; PIM1; PIK3C2A; RAF1; MAP2K2; AKT1; JAK2; PIK3R1; STAT3; MAP2K1; CCND1; AKT3; STAT1
筋萎縮性側索硬化症シグナル伝達	BID; IGF1; RAC1; BIRC4; PGF; CAPNS1; CAPN2; PIK3CA; BCL2; PIK3CB; PIK3C3; BCL2L1; CAPN1; PIK3C2A; TP53; CASP9; PIK3R1; RAB5A; CASP1; APAF1; VEGFA; BIRC2; BAX; AKT3; CASP3; BIRC3
JAK/Stat シグナル伝達	PTPN1; MAPK1; PTPN11; AKT2; PIK3CA; STAT5B; PIK3CB; PIK3C3; MAPK3; KRAS; SOCS1; STAT5A; PTPN6; PIK3C2A; RAF1; CDKN1A; MAP2K2; JAK1; AKT1; JAK2; PIK3R1; STAT3; MAP2K1; FRAP1; AKT3; STAT1
ニコチン酸代謝及びニコチン酸アミド代謝	PRKCE; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; GRK6; MAPK1; LK1; AKT2; T2; CDK8; MAPK8; MAPK3; PRKCD; PRKAA1; PBEF1; MAPK9; CDK2; PIM1; DYRK1A; MAP2K2; MAP2K1; PAK3; NT5E; TTK; CSNK1A1; BRAF; SGK
ケモカインシグナル伝達	CXCR4; ROCK2; MAPK1; PTK2; FOS; CFL1; GNAQ; CAMK2A; CXCL12; MAPK8; MAPK3; KRAS; MAPK13; RHOA; CCR3; SRC; PPP1CC; MAPK14; NOX1; RAF1; MAP2K2; MAP2K1; JUN; CCL2; PRKCA
IL-2 シグナル伝達	ELK1; MAPK1; PTPN11; AKT2; PIK3CA; SYK; FOS; STAT5B; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; KRAS; SOCS1; STAT5A; PIK3C2A; LCK; RAF1; MAP2K2; JAK1; AKT1; PIK3R1; MAP2K1; JUN; AKT3
シナプス長期抑圧	PRKCE; IGF1; PRKCZ; PRDX6; LYN; MAPK1; GNAS; PRKCI; GNAQ; PPP2R1A; IGF1R; PRKD1; MAPK3; KRAS; GRN; PRKCD; NOS3; NOS2A; PPP2CA; YWHAZ; RAF1; MAP2K2; PPP2R5C; MAP2K1; PRKCA
エストロゲン受容体シグナル伝達	TAF4B; EP300; CARM1; PCAF; MAPK1; NCOR2; SMARCA4; MAPK3; NRIP1; KRAS; SRC; NR3C1; HDAC3; PPARG1A; RBM9; NCOA3; RAF1; CREBBP; MAP2K2; NCOA2; MAP2K1; PRKDC; ESR1; ESR2
タンパク質ユビキチン化経路	TRAF6; SMURF1; BIRC4; BRCA1; UCHL1; NEDD4; CBL; UBE2I; BTRC; HSPA5; USP7; USP10; FBXW7; USP9X; STUB1; USP22; B2M; BIRC2; PARK2; USP8; USP1; VHL; HSP90AA1; BIRC3
IL-10 シグナル伝達	TRAF6; CCR1; ELK1; IKBKB; SP1; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPK8; MAPK13; RELA; MAPK14; TNF; IKBKG; RELB; MAP3K7; JAK1; CHUK; STAT3; NFKB1; JUN; IL1R1; IL6
VDR/RXR 活性化	PRKCE; EP300; PRKCZ; RXRA; GADD45A; HES1; NCOR2; SP1; PRKCI; CDKN1B; PRKD1; PRKCD; RUNX2; KLF4; YY1; NCOA3; CDKN1A; NCOA2; SPP1; LRP5; CEBPB; FOXO1; PRKCA

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

TGF ベータシグナル伝達	EP300; SMAD2; SMURF1; MAPK1; SMAD3; SMAD1; FOS; MAPK8; MAPK3; KRAS; MAPK9; RUNX2; SERPINE1; RAF1; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; MAP2K1; TGFB1; SMAD4; JUN; SMAD5	
トール様受容体シグナル伝達	IRAK1; EIF2AK2; MYD88; TRAF6; PPARA; ELK1; IKBKB; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPK8; MAPK13; RELA; TLR4; MAPK14; IKBKG; RELB; MAP3K7; CHUK; NFKB1; TLR2; JUN	
P38 MAPK シグナル伝達	HSPB1; IRAK1; TRAF6; MAPKAPK2; ELK1; FADD; FAS; CREB1; DDIT3; RPS6KA4; DAXX; MAPK13; TRAF2; MAPK14; TNF; MAP3K7; TGFB1; MYC; ATF4; IL1R1; SRF; STAT1	10
ニューロトロフィン/TRK シグナル伝達	NTRK2; MAPK1; PTPN11; PIK3CA; CREB1; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; KRAS; PIK3C2A; RAF1; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; PDPK1; MAP2K1; CDC42; JUN; ATF4	
FXR/RXR 活性化	INS; PPARA; FASN; RXRA; AKT2; SDC1; MAPK8; APOB; MAPK10; PPARG; MTTP; MAPK9; PPARGC1A; TNF; CREBBP; AKT1; SREBF1; FGFR4; AKT3; FOXO1	
シナプス長期増強	PRKCE; RAP1A; EP300; PRKCZ; MAPK1; CREB1; PRKCI; GNAQ; CAMK2A; PRKD1; MAPK3; KRAS; PRKCD; PPP1CC; RAF1; CREBBP; MAP2K2; MAP2K1; ATF4; PRKCA	
カルシウムシグナル伝達	RAP1A; EP300; HDAC4; MAPK1; HDAC5; CREB1; CAMK2A; MYH9; MAPK3; HDAC2; HDAC7A; HDAC11; HDAC9; HDAC3; CREBBP; CALR; CAMKK2; ATF4; HDAC6	20
EGF シグナル伝達	ELK1; MAPK1; EGFR; PIK3CA; FOS; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; MAPK3; PIK3C2A; RAF1; JAK1; PIK3R1; STAT3; MAP2K1; JUN; PRKCA; SRF; STAT1	
心臓血管系における低酸素症シグナル伝達	EDN1; PTEN; EP300; NQO1; UBE2I; CREB1; ARNT; HIF1A; SLC2A4; NOS3; TP53; LDHA; AKT1; ATM; VEGFA; JUN; ATF4; VHL; HSP90AA1	
RXR 機能の LPS/IL-1 媒介阻害	IRAK1; MYD88; TRAF6; PPARA; RXRA; ABCA1; MAPK8; ALDH1A1; GSTP1; MAPK9; ABCB1; TRAF2; TLR4; TNF; MAP3K7; NR1H2; SREBF1; JUN; IL1R1	30
LXR/RXR 活性化	FASN; RXRA; NCOR2; ABCA1; NFKB2; IRF3; RELA; NOS2A; TLR4; TNF; RELB; LDDR; NR1H2; NFKB1; SREBF1; IL1R1; CCL2; IL6; MMP9	
アミロイド処理	PRKCE; CSNK1E; MAPK1; CAPNS1; AKT2; CAPN2; CAPN1; MAPK3; MAPK13; MAPT; MAPK14; AKT1; PSEN1; CSNK1A1; GSK3B; AKT3; APP	
IL-4 シグナル伝達	AKT2; PIK3CA; PIK3CB; PIK3C3; IRS1; KRAS; SOCS1; PTPN6; NR3C1; PIK3C2A; JAK1; AKT1; JAK2; PIK3R1; FRAP1; AKT3; RPS6KB1	40

【表 3 - 9】

細胞周期: G2/M DNA 損傷チェックポイント調節	EP300; PCAF; BRCA1; GADD45A; PLK1; BTRC; CHEK1; ATR; CHEK2; YWHAZ; TP53; CDKN1A; PRKDC; ATM; SFN; CDKN2A
心臓血管系における酸化窒素シグナル伝達	KDR; FLT1; PGF; AKT2; PIK3CA; PIK3CB; PIK3C3; CAV1; PRKCD; NOS3; PIK3C2A; AKT1; PIK3R1; VEGFA; AKT3; HSP90AA1
プリン代謝	NME2; SMARCA4; MYH9; RRM2; ADAR; EIF2AK4; PKM2; ENTPD1; RAD51; RRM2B; TJP2; RAD51C; NT5E; POLD1; NME1
cAMP 媒介シグナル伝達	RAP1A; MAPK1; GNAS; CREB1; CAMK2A; MAPK3; SRC; RAF1; MAP2K2; STAT3; MAP2K1; BRAF; ATF4
ミトコンドリア機能障害	SOD2; MAPK8; CASP8; MAPK10; MAPK9; CASP9; PARK7; PSEN1; PARK2; APP; CASP3
Notch シグナル伝達	HES1; JAG1; NUMB; NOTCH4; ADAM17; NOTCH2; PSEN1; NOTCH3; NOTCH1; DLL4
小胞体ストレス経路	HSPA5; MAPK8; XBP1; TRAF2; ATF6; CASP9; ATF4; EIF2AK3; CASP3
ビリミジン代謝	NME2; AICDA; RRM2; EIF2AK4; ENTPD1; RRM2B; NT5E; POLD1; NME1
バーキンソン病シグナル伝達	UCHL1; MAPK8; MAPK13; MAPK14; CASP9; PARK7; PARK2; CASP3
心臓のペータアドレナリシグナル伝達	GNAS; GNAQ; PPP2R1A; GNB2L1; PPP2CA; PPP1CC; PPP2R5C
解糖/糖新生	HK2; GCK; GPI; ALDH1A1; PKM2; LDHA; HK1
インターフェロンシグナル伝達	IRF1; SOCS1; JAK1; JAK2; IFITM1; STAT1; IFIT3
ソニック・ヘッジホッギングナル伝達	ARRB2; SMO; GLI2; DYRK1A; GLI1; GSK39; DYRK1B
グリセロリン脂質代謝	PLD1; GRN; GPAM; YWHAZ; SPHK1; SPHK2
リン脂質分解	PRDX6; PLD1; GRN; YWHAZ; SPHK1; SPHK2
トリプトファン代謝	SIAH2; PRMT5; NEDD4; ALDH1A1; CYP1B1; SIAH1
リジン分解	SUV39H1; EHMT2; NSD1; SETD7; PPP2R5C
ヌクレオチド切除修復経路	ERCC5; ERCC4; XPA; XPC; ERCC1
デンプン及びスクロース代謝	UCHL1; HK2; GCK; GPI; HK1
アミノ糖代謝	NQO1; HK2; GCK; HK1
アラキドン酸代謝	PRDX6; GRN; YWHAZ; CYP1B1

10

20

30

40

50

【表 3 - 10】

概日リズムシグナル伝達	CSNK1E; CREB1; ATF4; NR1D1
凝固系	BDKRB1; F2R; SERPINE1; F3
ドーパミン受容体シグナル伝達	PPP2R1A; PPP2CA; PPP1CC; PPP2R5C
グルタチオン代謝	IDH2; GSTP1; ANPEP; IDH1
グリセロ脂質代謝	ALDH1A1; GPAM; SPHK1; SPHK2
リノール酸代謝	PRDX6; GRN; YWHAZ; CYP1B1
メチオニン代謝	DNMT1; DNMT3B; AHCY; DNMT3A
ピルビン酸代謝	GL01; ALDH1A1; PKM2; LDHA
アルギニン及びプロリンの代謝	ALDH1A1; NOS3; NOS2A
エイコサノイドシグナル伝達	PRDX6; GRN; YWHAZ
フルクトース及びマンノース代謝	HK2; GCK; HK1
ガラクトース代謝	HK2; GCK; HK1
スチルベン、クマリン、及びリグニンの生合成	PRDX6; PRDX1; TYR
抗原提示経路	CALR; B2M
ステロイドの生合成	NQO1; DHCR7
ブタノ酸代謝	ALDH1A1; NLGN1
クエン酸回路	IDH2; IDH1
脂肪酸代謝	ALDH1A1; CYP1B1
グリセロリン脂質代謝	PRDX6; CHKA
ヒスチジン代謝	PRMT5; ALDH1A1
イノシトール代謝	ERO1L; APEX1
シトクロムP450による生体異物の代謝	GSTP1; CYP1B1
メタン代謝	PRDX6; PRDX1
フェニルアラニン代謝	PRDX6; PRDX1
プロパン酸代謝	ALDH1A1; LDHA
セレノアミノ酸代謝	PRMT5; AHCY
スフィンゴ脂質代謝	SPHK1; SPHK2

10

20

30

40

50

【表 3 - 11】

アミノホスホン酸代謝	PRMT5	
アンドロゲン代謝及びエストロゲン代謝	PRMT5	
アスコルビン酸代謝及びアルダル酸代謝	ALDH1A1	
胆汁酸合成	ALDH1A1	
システイン代謝	LDHA	
脂肪酸合成	FASN	10
グルタミン酸受容体シグナル伝達	GNB2L1	
NRF2 媒介酸化ストレス反応	PRDX1	
ペントースリン酸経路	GPI	
ペントースとグルクロン酸の相互変換	UCHL1	
レチノール代謝	ALDH1A1	
リボフラビン代謝	TYR	20
チロシン代謝	PRMT5, TYR	
ユビキノン合成	PRMT5	
バリン、ロイシン、及びイソロイシンの分解	ALDH1A1	
グリシン、セリン、及びトレオニンの代謝	CHKA	
リジン分解	ALDH1A1	
疼痛/味覚	TRPM5; TRPA1	
疼痛	TRPM7; TRPC5; TRPC6; TRPC1; Cnr1; cnr2; Grk2; Trpa1; Pome; Cgrp; Crf; Pka; Era; Nr2b; TRPM5; Prkaca; Prkacb; Prkar1a; Prkar2a	30
ミトコンドリア機能	AIF; CytC; SMAC (Diablo); Aifm-1; Aifm-2	
発達神経学	BMP-4; コーディン (Chrd) ; ノギン (Nog) ; WNT (Wnt2; Wnt2b、Wnt3a、Wnt4; Wnt5a; Wnt6; Wnt7b; Wnt8b; Wnt9a; Wnt9b; Wnt10a; Wnt10b、Wnt16) ; ベータ-カテニン; Dkk-1; Frizzled関連タンパク質; Otx-2; Gbx2; FGF-8; リーリン; Dab1; unc-86 (Pou4f1またはBrn3a) ; Numb; Re1n	40

表 4

【表 4 - 1】

適応症	治療用タンパク質	
メープルシロップ尿症	3-メチル-2-オキソブタン酸デヒドロゲナーゼ	
中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症	アシル CoA デヒドロゲナーゼ	
アルファ 1-抗トリプシン欠乏症	アルファ 1 プロテアーゼ阻害剤	
ポンペ病	アルファグルコシダーゼ	
発作性夜間血色素尿症	抗補体因子 C5 Mab	
家族性異常ベータリポタンパク血症	アポリポタンパク質 E	
アルギニン血症	アルギナーゼ	10
アルギニノコハク酸血症	アルギニノコハク酸リアーゼ	
シトルリン血症 I 型	アルギニノコハク酸シンターゼ	
短鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症	ブチリル CoA デヒドロゲナーゼ	
遺伝性血管浮腫	C1 エステラーゼ阻害剤	
カルバミルリン酸シンセターゼ欠損症	カルバミルリン酸シンセターゼ	
囊胞性線維症	CFTR	
血友病 B	第 IX 因子	
血友病 A、血友病 B	第 VII 因子	
血友病 A	第 VIII 因子	
古典的ガラクトース血症	ガラクトース-1-リン酸ウリジリルトランスフェラーゼ	20
フォンギールケ病	グルコース-6-ホスファターゼ	
グルタル酸血症 I 型	グルタリル CoA デヒドロゲナーゼ	
イソ吉草酸尿症	イソ吉草酸 CoA デヒドロゲナーゼ欠損症	
ホモ接合型家族性高コレステロール血症	LDL 受容体	
長鎖 3-OH アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症	長鎖-3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ	
極長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症	長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ	
メチルマロニル CoA ムターゼ欠損症	メチルマロニル CoA ムターゼ	
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	オルニチントランスカルバミラーゼ	30
フェニルケトン尿症	フェニルアラニンヒドロキシラーゼ	
急性間欠性ボルフィリン症	ボルホビリノーゲンデアミナーゼ	
プロビオン酸血症	プロビオニル CoA カルボキシラーゼ	
高シュウ酸尿症 I 型	セリン-ピルビン酸アミノトランスフェラーゼ	
クリグラー・ナジャー症候群	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ	
非ホジキンリンパ腫	抗 CD20mAb	
アレルギー喘息	抗 IgE mAb	
乾癬	抗 IL-12mAb 及び抗 IL-23mAb	
関節リウマチ	抗インターロイキン-6 (IL-6) mAb	
貧血	エリスロポエチン	
関節リウマチ	T 細胞共刺激遮断剤	
関節リウマチ	TNF アルファ阻害剤 (抗 TNF アルファ mAb を含む)	
痛風	尿酸オキシダーゼ	40

【表4-2】

家族性カイロミクロン血症	リボタンパク質リバーゼ	
メラノーマ	抗 CTLA4mAb	
頭頸部癌、転移性大腸癌	抗 EGFr mAb	
HER2 陽性乳癌、胃癌	抗 HER2 mAb	
転移性大腸癌、NSCLC、その他	抗 VEGF mAb	
眼瞼痙攣、頸部ジストニア、慢性片頭痛、その他	ボツリヌス毒素	
女性不妊症	卵胞刺激ホルモン	
2型糖尿病	グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) アゴニスト	10
成長ホルモン欠損症	成長ホルモン1/成長ホルモン2	
2型糖尿病	インスリン	
副甲状腺機能低下症	副甲状腺ホルモン	
喘息	SERCA2	
喘息	FoxP3	
界面活性物質欠乏症	肺表面活性物質 (SFTPA1, SFTPB, SFTPC, SFTPD)	
肺胞タンパク症	GM-CSF 受容体 (CSF2RA, CSF2RB)	
アルポート症候群	Col4A5	
シュタルガルト病	ABCA4	
網膜色素変性症	ロドプシン	
副腎白質ジストロフィ	ABCD1	
アデノシンデアミナーゼ欠損症	アデノシンデアミナーゼ	
家族性腺腫性ポリポーシス	APC	
常染色体劣性多発性囊胞腎	ARPKD	20
異染色性白質ジストロフィ	アリールスルファターゼA	
バッテン病	バッテニン (Battenin) 及びその他	
ベータサラセミア	ベータグロビン	
X連鎖無ガンマグロブリン血症	ブルトンチロシンキナーゼ	
ベッカ一型筋ジストロフィ	ジストロフィン	
デュシェンヌ型筋ジストロフィ	ジストロフィン	
マルファン症候群	FBN1	
脆弱X症候群	FMRP	
クラッペ病	ガラクトセレブロシダーゼ	
鎌状赤血球症	ヘモグロビン	
サンフィリボ症候群A型 (MPS IIIA)	ヘバランN-スルファターゼ	30
GM2 ガングリオシドーシス	HEXA, HEXB	
ヘモクロマトーシス	HFE タンパク質	
ハンチントン病	ハンチントン	
レッシュ・ナイハン症候群	ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ1	
マッカードル病	筋グリコーゲンホスホリラーゼ	
サンフィリボ症候群B型 (MPS IIIB)	N-アセチル-アルファ-D-グルコサミニダーゼ	
レーベル遺伝性視神経症	NADH デヒドログナーゼ	
神経線維腫症1型	NF-1	
ニーマン・ピック病C型	NPC1	
アルパース病	POLG	
フォン・ヒッペル・リンードウ病	pVHL	40

【表 4 - 3】

骨パジェット病	セクエストソーム 1
カルニチン欠乏症	SLC22A5
シスチン尿症	SLC7A9
ニーマン・ピック病 A/B 型	SMPD1
脊髄性筋萎縮症	生存運動ニューロンタンパク質
リー・フラウメニ症候群	TP53
ファブリー病	アルファガラクトシダーゼ
アルファマンノース症	アルファ-D-マンノシダーゼ
ハーラー症候群 (MPS I)	アルファ L-イズロニダーゼ
溶血性尿毒症候群	抗補体因子 C5 mAb
モルキオ症候群 B 型 (MPS IVB)	ベータガラクトシダーゼ
複合カルボキシラーゼ欠損症	ビオチン-メチルクロトノイル CoA カルボキシラーゼリガーゼ
ホモシスチン尿症	シスタチオニンベータ-シンターゼ
シスチン症	シスチノシン
囊胞性線維症	デオキシリボヌクレアーゼ I
赤血球増殖性プロトポルフィリン症	フェロケラターゼ
チロシン血症 I 型	フマリルアセトアセターゼ
GALK 欠損症	ガラクトキナーゼ
モルキオ症候群 A 型 (MPS IVA)	ガラクトース 6-硫酸スルファターゼ
GALE 欠損症	ガラクトースエピメラーゼ
ゴーシエ病	グルコセレブロシダーゼ
アルカブトン尿症	ホモゲンチジン酸-1, 2-ジオキシゲナーゼ
ハンター症候群 (MPS II)	イズロン酸-2-スルファターゼ
リソソーム酸リバーゼ欠損症	リソソーム酸リバーゼ
高メチオニン血症	メチオニニアデノシルトランスフェラーゼ
3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症	メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ
3-メチルグルタコン酸尿症	メチルグルタコニル CoA ヒドラターゼ
マロトー・ラミー症候群 (MPS VI)	N-アセチルガラクトサミン 4-スルファターゼ
家族性地中海熱	バイリン (MEFV)
テトラヒドロビオブテリン欠損高フェニルアラニン血症	テトラヒドロビオブテリン
若年性関節リウマチ	TNF-アルファ阻害剤
乾癬性関節炎	TNF-アルファ阻害剤
低ホスファターゼ症	TNSALP
ジルベール症候群	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
晩発性皮膚ポルフィリン症	ウロポルフィリノーゲンデカルボキシラーゼ
ウィルソン病	ウィルソン病タンパク質
全身性エリテマトーデス	抗 BAFF
骨粗鬆症	抗 RANKL mAb
多発性硬化症	抗 VLA-4 mAb
好中球減少症	G-CSF
免疫グロブリン欠損症	免疫グロブリン
原発性体液性免疫不全症 (例えば、CVID)	免疫グロブリン
感染症ワクチン	感染性抗原
B 型肝炎、C 型肝炎	インターフェロンアルファ

10

20

30

40

50

【表4-4】

多発性硬化症	インターフェロンベータ
慢性免疫性血小板減少症	トロンボポエチン
エーラース・ダンロス症候群1型	ADAMTS2、B3GALT6、B4GALT7、CHST14、COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL5A1、COL5A2、DSE、FKBP14、PL0D1、PRDM5、SLC39A13、TNXB、及びZNF469によってコードされるタンパク質
スティックラー症候群	COL11A1、COL11A2、COL2A1、COL9A1、COL9A2、及びCOL9A3によってコードされるタンパク質
遺伝性出血性毛細管拡張症	ACVRL1、ENG、及びSMAD4によってコードされるタンパク質
遺伝性球状赤血球症	ANK1、EPB42、SLC4A1、SPTA1、及びSPTBによってコードされるタンパク質
ブルガダ症候群	CACNA1C、CACNA2D1、CACNB2、GPD1L、HCN4、KCND3、KCNE3、KCNE5、KCNJ8、RANGRF、SCN1B、SCN2B、SCN3B、SCN5A、SLMAP、及びTRPM4によってコードされるタンパク質
骨化石症	CA2、CLCN7、IKBKG、ITGB3、OSTM1、PLEKHM1、TCIRG1、TNFRSF11A、及びTNFSF11によってコードされるタンパク質
ミトコンドリア酸化的リン酸化障害	FBXL4及びNDUFB9によってコードされるタンパク質

表5

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

適応症	治療用タンパク質	遺伝子
色覚異常2型	環状ヌクレオチド-依存性チャネル $\alpha 3$ サブユニット	CNGA3
色覚異常3型	環状ヌクレオチド-依存性チャネル $\beta 3$ サブユニット	CNGB3
オーラン島眼疾患	Cav1.4 : カルシウムチャネル、電位-依存性、L型、 $\alpha 1F$ サブユニット	CACNA1F
アンダーセン・タヴィル症候群	Kir2.1 : カリウムチャネル、内向き-整流性、サブファミリーJ、メンバー2	KCNJ2
良性家族性乳児てんかん	Nav2.1 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、II型、 α サブユニット	SCN2A
	Kv7.2 : カリウムチャネル、電位-依存性、KQT-様サブファミリー、メンバー2	KCNQ2
	Kv7.3 : カリウムチャネル、電位-依存性、KQT-様サブファミリー、メンバー3	KCNQ3
ベストロフィノバチー、常染色体劣性	ベストロフィン1	BEST1
セントラルコア病	RyR1 : リアノジン受容体1	RYR1
シャルコー・マリー・トゥース病2C型	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4	TRPV4
小児期欠神てんかん	γ -アミノ酪酸A受容体、 $\alpha 1$ サブユニット	GABRA1
	γ -アミノ酪酸A受容体、 $\alpha 6$ サブユニット	GABRA6
	γ -アミノ酪酸A受容体、 $\beta 3$ サブユニット	GABRB3
	γ -アミノ酪酸A受容体、 $\gamma 2$ サブユニット	GABRG2
Cav3.2 : カルシウムチャネル、電位-依存性、T型、 $\alpha 1H$ サブユニット		CACNA1H
小脳失調を伴うかまたは伴わない認知障害	Nav1.6 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、VIII型、 α サブユニット	SCN8A
錐体-軸体ジストロフィ、X-連鎖性、3型	Cav1.4 : カルシウムチャネル、電位-依存性、L型、 $\alpha 1F$ サブユニット	CACNA1F
先天性遠位型脊髄性筋萎縮症	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4	TRPV4
先天性無痛症、常染色体劣性	Nav1.7 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、IX型、 α サブユニット	SCN9A

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

先天性筋無力症候群	コリン受容体、筋ニコチン性、 α1サブユニット	CHRNA1
	コリン受容体、筋ニコチン性、 β1サブユニット	CHRNB1
	コリン受容体、筋ニコチン性、 δサブユニット	CHRND
	コリン受容体、筋ニコチン性、 εサブユニット	CHRNE
	Nav1.4 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、IV型、αサブユニット	SCN4A
先天性停止性夜盲症1C型	一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリーM、メンバー1	TRPM1
先天性停止性夜盲症2A型	Cav1.4 : カルシウムチャネル、 電位-依存性、L型、α1Fサブユニット	CACNA1F
聴覚消失、常染色体-優性、2A型	Kv7.4 : カリウムチャネル、電位-依存性、KQT-様サブファミリー、メンバー4	KCNQ4
聴覚消失、常染色体-劣性、4型、肥大前庭水管肥大	Kir4.1 : カリウムチャネル、内向き-整流性、サブファミリーJ、メンバー10	KCNJ10
ドラベ症候群	Nav1.1 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、I型、αサブユニット	SCN1A
	γ-アミノ酪酸A受容体、γ2サブユニット	GABRG2
早期乳児てんかん性脳症7型	Kv7.2 : カリウムチャネル、電位-依存性、KQT-様サブファミリー、メンバー2	KCNQ2
早期乳児てんかん性脳症11型	Nav2.1 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、II型、αサブユニット	SCN2A
早期乳児てんかん性脳症13型	Nav1.6 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、VIII型、αサブユニット	SCN8A
早期乳児てんかん性脳症14型	KCa4.1 : カリウムチャネル、サブファミリーT、メンバー1	KCNT1
EAST/SeSAME症候群	Kir4.1 : カリウムチャネル、内向き-整流性、サブファミリーJ、メンバー10	KCNJ10
発作性運動失調症1型	Kv1.1 : カリウムチャネル、電位-依存性、シェーカー-関連サブファミリー、メンバー1	KCNA1
発作性運動失調症2型	Cav2.1 : カルシウムチャネル、 電位-依存性、P/Q型、α1Aサブユニット	CACNA1A
発作性運動失調症5型	Cavβ4 : カルシウムチャネル、 電位-依存性、β4サブユニット	CACNB4

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

家族性偶発性疼痛症候群	一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリーA、メンバー1	TRPA1
家族性片麻痺性偏頭痛1型	Cav2.1 : カルシウムチャネル、電位-依存性、P/Q型、 α 1Aサブユニット	CACNA1A
家族性片麻痺性偏頭痛3型	Nav1.1 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、I型、 α サブユニット	SCN1A
熱性痙攣プラスを有する全般てんかん (GEFS+)	Nav β 1 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、I型、 β サブユニット	SCN1B
	Nav1.1 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、I型、 α サブユニット	SCN1A
	γ -アミノ酪酸A受容体、 γ 2サブユニット	GABRG2
発作性ジスキネジアを伴う全般てんかん	KCa1.1 : カリウムチャネル、カルシウム-活性化型、大コンダクタンス、サブファミリーM、 α 1サブユニット	KCNMA1
遺伝性過剰驚愕症	グリシン受容体、 α 1サブユニット	GLRA1
	グリシン受容体、 β サブユニット	GLRB
高カリウム血性周期性四肢麻痺	Nav1.4 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、IV型、 α サブユニット	SCN4A
低カリウム血性周期性四肢麻痺1型	Cav1.1 : カルシウムチャネル、電位-依存性、L型、 α 1Sサブユニット	CACNA1S
低カリウム血性周期性四肢麻痺2型	Nav1.4 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、IV型、 α サブユニット	SCN4A
若年性黄斑変性症	環状スクレオチド-依存性チャネル β 3サブユニット	CNGB3
若年性ミオクロニーてんかん	γ -アミノ酪酸A受容体、 α 1サブユニット	GABRA1
	Cav β 4 : カルシウムチャネル、電位-依存性、 β 4サブユニット	CACNB4
悪性高熱症感受性	RyR1 : リアノジン受容体1	RYR1
	Cav1.1 : カルシウムチャネル、電位-依存性、L型、 α 1Sサブユニット	CACNA1S
ムコリピドーシスIV型	TRPML1/ムコリピン1	MCOLN1
多発性翼状片症候群、致死型	コリン受容体、筋ニコチン性、 α 1サブユニット	CHRNA1
多発性翼状片症候群、非致死型 (Escobarバリエント)	コリン受容体、筋ニコチン性、 δ サブユニット	CHRND
	コリン受容体、筋ニコチン性、 γ サブユニット	CHRNG

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

先天性筋緊張症、常染色体-優性 (トムゼン病)	C1C-1 : クロライドチャネル1、 電位-依存性	CLCN1
先天性筋緊張症、常染色体-劣性 (ベッカー病)	C1C-1 : クロライドチャネル1、 電位-依存性	CLCN1
夜間前頭葉てんかん1型	コリン受容体、神経型ニコチン 性、 α 4サブユニット	CHRNA4
夜間前頭葉てんかん3型	コリン受容体、神経型ニコチン 性、 β 2サブユニット	CHRN2
夜間前頭葉てんかん4型	コリン受容体、神経型ニコチン 性、 α 2サブユニット	CHRNA2
夜間前頭葉てんかん5型	KCa4.1 : カリウムチャネル、サ ブファミリーT、メンバー1	KCNT1
先天性パラミオトニア	Nav1.4 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、IV型、 α サブユニ ット	SCN4A
発作性激痛症	Nav1.7 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、IX型、 α サブユニ ット	SCN9A
カリウム惹起性ミオトニア	Nav1.4 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、IV型、 α サブユニ ット	SCN4A
原発性肢端紅痛症	Nav1.7 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、IX型、 α サブユニ ット	SCN9A
網膜色素変性45型、常染色体劣 性	環状ヌクレオチド-依存性チャ ネル β 1サブユニット	CNGB1
網膜色素変性49型、常染色体劣 性	環状ヌクレオチド-依存性チャ ネル α 1サブユニット	CNGA1
網膜色素変性50型、常染色体優 性	ベストロフィン1	BEST1
肩甲腓骨型脊髄性筋萎縮症	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4	TRPV4
小径線維ニューロパシー	Nav1.7 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、IX型、 α サブユニ ット	SCN9A
脊髄小脳失調症6型	Cav2.1 : カルシウムチャネル、 電位-依存性、P/Q型、 α 1Aサブ ユニット	CACNA1A
脊髄小脳失調症13型	Kv3.3 : カリウムチャネル、電位 -依存性、Shaw-関連サブファミ リー、メンバー3	KCNC3
卵黄様黄斑ジストロフィ	ベストロフィン1	BEST1
硝子体網脈絡膜症	ベストロフィン1	BEST1

10

20

30

40

表 6 - 分泌タンパク質

【表 6 - 1】

Uniprot ID	タンパク質名	遺伝子名
A1E959	歯原性エナメル芽細胞関連タンパク質	ODAM
A1KZ92	ペルオキシダシン (Peroxidasin) 様タンパク質	PXDNL
A1L453	セリンプロテアーゼ 38	PRSS38
A1L4H1	可溶性スカベンジャー受容体システィンリッチドメイン含有タンパク質 SSC5D	SSC5D
A2RUU4	コリバーゼ様タンパク質 1	CLPSL1
A2VDF0	フコースムタロターゼ	FUOM
A2VEC9	SCO-スポンジン	SSPO
A3KMH1	フォン ウィルブランド因子 A ドメイン含有タンパク質 8	VWA8
A4D0S4	ラミニンサブユニットベータ-4	LAMB4
A4D1T9	不活性セリンプロテアーゼ 37 (推定)	PRSS37
A5D8T8	C 型レクチンドメインファミリー-18 メンバーA	CLEC18A
A6NC86	ホスホリバーゼ A2 阻害剤及び Ly6/PLAUR ドメイン含有タンパク質	PINLYP
A6NCI4	フォン ウィルブランド因子 A ドメイン含有タンパク質 3A	VWA3A
A6ND01	葉酸受容体デルタ (推定)	FOLR4
A6NDD2	ベータデフェンシン 108B 様	
A6NE02	BTB/POZ ドメイン含有タンパク質 17	BTBD17
A6NEF6	成長ホルモン 1	GH1
A6NF02	NPIP 様タンパク質 LOC730153	
A6NFB4	HCG1749481、アイソフォーム CRA_k	CSH1
A6NFZ4	タンパク質 FAM24A	FAM24A
A6NG13	グリコシルトランスフェラーゼ 54 ドメイン含有タンパク質	
A6NGN9	IgLON ファミリーメンバー-5	IGLON5
A6NHN0	オトリン (Otolin) -1	OTOL1
A6NHN6	核膜孔複合体相互作用タンパク質様 2	NPIPL2
A6NI73	白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーA メンバー-5	LILRA5
A6NIT4	絨毛性ソマトマンモトロビンホルモン 2 アイソフォーム 2	CSH2
A6NJ69	IgA 誘導タンパク質ホモログ	IGIP
A6NKQ9	絨毛性ゴナドトロビンサブユニットベータバリアント 1	CGB1
A6NMZ7	コラーゲンアルファ-6 (VI) 鎮	COL6A6
A6NNS2	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ SDR ファミリーメンバー-7C	DHRS7C
A6XGL2	インスリン A 鎮	INS
A8K0G1	タンパク質 Wnt	WNT7B
A8K2U0	アルファ-2-マクログロブリン様タンパク質 1	A2ML1
A8K714	カルシウム活性化クロライドチャネル調節因子 1	CLCA1
A8MTL9	セルビン様タンパク質 HMSD	HMSD
A8MV23	セルビン E3	SERpine3
A8MZH6	卵母細胞分泌タンパク質 1 ホモログ	O0SP1
A8TX70	コラーゲンアルファ-5 (VI) 鎮	COL6A5
B0ZBE8	ナトリウム利尿ペプチド	NPPA

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

B1A4G9	ゾマトロビン	GH1
B1A4H2	HCG1749481、アイソフォーム CRA_d	CSH1
B1A4H9	絨毛性ゾマトマンモトロビンホルモン	CSH2
B1AJZ6	タンパク質 Wnt	WNT4
B1AKI9	イスミン (Isthmin) -1	ISM1
B2RNN3	補体 C1q 及び腫瘍壞死因子関連タンパク質 9B	C1QTNF9B
B2RUY7	フォンヴィルブランド因子 C ドメイン含有タンパク質 2 様	VWC2L
B3GLJ2	前立腺及び精巣発現タンパク質 3	PATE3
B4DI03	SEC11 様 3 (出芽酵母 (S. cerevisiae)) 、アイソフォーム CRA_a	SEC11L3
B4DJF9	タンパク質 Wnt	WNT4
B4DUL4	SEC11 様 1 (出芽酵母 (S. cerevisiae)) 、アイソフォーム CRA_d	SEC11L1
B5MCC8	タンパク質 Wnt	WNT10B
B8A595	タンパク質 Wnt	WNT7B
B8A597	タンパク質 Wnt	WNT7B
B8A598	タンパク質 Wnt	WNT7B
B9A064	免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド 5	IGLL5
C9J3H3	タンパク質 Wnt	WNT10B
C9J8I8	タンパク質 Wnt	WNT5A
C9JAF2	インスリン様成長因子 II Ala-25 欠失	IGF2
C9JCI2	タンパク質 Wnt	WNT10B
C9JL84	HERV-H LTR-会合タンパク質 1	HHLA1
C9JNR5	インスリン A 鎮	INS
C9JUI2	タンパク質 Wnt	WNT2
D6RF47	タンパク質 Wnt	WNT8A
D6RF94	タンパク質 Wnt	WNT8A
E2RYF7	タンパク質 PBMUCL2	HCG22
E5RFR1	PENK (114-133)	PENK
E7EML9	セリンプロテアーゼ 44	PRSS44
E7EPC3	タンパク質 Wnt	WNT9B
E7EVP0	ノシセプチン	PNOC
E9PD02	インスリン様成長因子 I	IGF1
E9PH60	タンパク質 Wnt	WNT16
E9PJL6	タンパク質 Wnt	WNT11
F5GYM2	タンパク質 Wnt	WNT5B
F5H034	タンパク質 Wnt	WNT5B
F5H364	タンパク質 Wnt	WNT5B
F5H7Q6	タンパク質 Wnt	WNT5B
F8WCM5	タンパク質 INS-IGF2	INS-IGF2
F8WDR1	タンパク質 Wnt	WNT2
HOY663	タンパク質 Wnt	WNT4
HOYK72	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
HOYK83	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
HOYM39	絨毛性ゾマトマンモトロビンホルモン	CSH2

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

HOYMT7	絨毛性ソマトマンモトロビンホルモン	CSH1
HOYN17	絨毛性ソマトマンモトロビンホルモン	CSH2
HOYNA5	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
HOYNG3	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
HOYNX5	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
H7BZB8	タンパク質 Wnt	WNT10A
H9KV56	絨毛性ゴナドトロビンサブユニットベータバリアント 2	CGB2
I3L0L8	タンパク質 Wnt	WNT9B
J3KNZ1	絨毛性ゴナドトロビンサブユニットベータバリアント 1	CGB1
J3KP00	絨毛性ゴナドトロビンサブユニットベータ	CGB7
J3QT02	絨毛性ゴナドトロビンサブユニットベータバリアント 1	CGB1
000175	C-C モチーフケモカイン 24	CCL24
000182	ガレクチン-9	LGALS9
000187	マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ 2	MASP2
000230	コルチスタチン	CORT
000253	アグーチ関連タンパク質	AGRP
000270	12-(S)-ヒドロキシ-5, 8, 10, 14-エイコサテトラエン酸受容体	GPR31
000292	左右決定因子 2	LEFTY2
000294	Tubby 関連タンパク質 1	TULP1
000295	Tubby 関連タンパク質 2	TULP2
000300	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	TNFRSF11B
000339	マトリリン-2	MATN2
000391	スルフヒドリルオキシダーゼ 1	QSOX1
000468	アグリン	AGRIN
000515	ラジニン (Ladinin) -1	LAD1
000533	処理された神経細胞接着分子 L1 様タンパク質	CHL1
000584	リボヌクレアーゼ T2	RNASET2
000585	C-C モチーフケモカイン 21	CCL21
000602	フィコリン-1	FCN1
000622	タンパク質 CYR61	CYR61
000626	MDC (5-69)	CCL22
000634	ネトリン-3	NTN3
000744	タンパク質 Wnt-10b	WNT10B
000755	タンパク質 Wnt-7a	WNT7A
014498	ロイシンリッチリピートタンパク質を含む免疫グロブリンスーパーファミリー	ISLR
014511	プロニューレグリン-2、膜結合型アイソフォーム	NRG2
014594	ニューロカンコアタンパク質	NCAN
014625	C-X-C モチーフケモカイン 11	CXCL11
014638	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ファミリーメンバー3	ENPP3
014656	トーシン-1A	TOR1A
014657	トーシン-1B	TOR1B
014786	ニューロビリン-1	NRP1

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

014788	腫瘍壞死因子リガンドスーパーファミリーメンバー11、膜型	TNFSF11
014791	アボリポタンパク質 L1	APOL1
014793	成長/分化因子 8	MSTN
014904	タンパク質 Wnt-9a	WNT9A
014905	タンパク質 Wnt-9b	WNT9B
014944	プロエピレギュリン (Proepiregulin)	EREG
014960	白血球細胞由来ケモタキシン 2	LECT2
015018	処理された PDZ ドメイン含有タンパク質 2	PDZD2
015041	セマフォリン-3E	SEMA3E
015072	トロンボスポンジンモチーフ 3 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS3
015123	アンジオポエチン-2	ANGPT2
015130	ニューロペプチド FF	NPFF
015197	エフリン B 型受容体 6	EPHB6
015204	ADAM DEC1	ADAMDEC1
015230	ラミニンサブユニットアルファ-5	LAMA5
015232	マトリリン-3	MATN3
015240	神経内分泌調節因子ペプチド-1	VGF
015263	ペータデフェンシン 4A	DEFB4A
015335	コンドロアドヘリン	CHAD
015393	膜貫通プロテアーゼセリン 2 触媒鎖	TMPRSS2
015444	C-C モチーフケモカイン 25	CCL25
015467	C-C モチーフケモカイン 16	CCL16
015496	10 群分泌ホスホリパーゼ A2	PLA2G10
015520	線維芽細胞成長因子 10	FGF10
015537	レチノスキン	RS1
043157	プレキシン-B1	PLXNB1
043184	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含有タンパク質 12	ADAM12
043240	カリクレイン 10	KLK10
043278	クニッツ型プロテアーゼ阻害剤 1	SPINT1
043320	線維芽細胞成長因子 16	FGF16
043323	デザートヘッジホッグタンパク質 C 産物	DHH
043405	コクリン (Cochlin)	COCH
043508	腫瘍壞死因子リガンドスーパーファミリーメンバー12、膜型	TNFSF12
043555	プロゴナドリベリン-2	GNRH2
043557	腫瘍壞死因子リガンドスーパーファミリーメンバー14、可溶型	TNFSF14
043692	ペプチダーゼ阻害剤 15	PI15
043699	シアル酸結合 Ig 様レクチン 6	SIGLEC6
043820	ヒアルロニダーゼ-3	HYAL3
043827	アンジオポエチン関連タンパク質 7	ANGPTL7
043852	カルメニン	CALU

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

043854	EGF 様リピート及びジスコイジン I 様ドメイン含有タンパク質 3	EDIL3
043866	CD5 抗原様	CD5L
043897	トロイド様タンパク質 1	TLL1
043915	血管内皮成長因子 D	FIGF
043927	C-X-C モチーフケモカイン 13	CXCL13
060218	アルド・ケトレダクターーゼファミリー 1 メンバー B10	AKR1B10
060235	膜貫通プロテアーゼセリシン 11D	TMPRSS11D
060258	線維芽細胞成長因子 17	FGF17
060259	カリクレイン-8	KLK8
060383	成長/分化因子 9	GDF9
060469	ダウン症候群細胞接着分子	DSCAM
060542	パーセフィン	PSPN
060565	グレムリン-1	GREM1
060575	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型 4	SPINK4
060676	シスタチン-8	CST8
060687	Sushi リピート含有タンパク質 SRPX2	SRPX2
060844	チモーゲン顆粒膜タンパク質 16	ZG16
060882	マトリックスマタロプロテイナーゼ-20	MMP20
060938	ケラトカン	KERA
075015	低親和性免疫グロブリンガンマ Fc 領域受容体 III-B	FCGR3B
075077	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含有タンパク質 23	ADAM23
075093	スリット (Slit) ホモログ 1 タンパク質	SLIT1
075094	スリットホモログ 3 タンパク質	SLIT3
075095	複数の上皮成長因子様ドメインタンパク質 6	MEGF6
075173	トロンボスボンジンモチーフ 4 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS4
075200	核膜孔複合体相互作用タンパク質様 1	NPIPL1
075339	軟骨中間層タンパク質 1 C1	CILP
075354	エクトヌクレオチド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ 6	ENTPD6
075386	Tubby 関連タンパク質 3	TULP3
075398	変形上皮自己調節因子 1 ホモログ	DEAF1
075443	アルファ-テクトリン	TECTA
075445	アッシャリン (Usherin)	USH2A
075462	サイトカイン受容体様因子 1	CRLF1
075487	グリビカン-4	GPC4
075493	カルボニックアンヒドライザーゼ関連タンパク質 11	CA11
075594	ペプチドグリカン認識タンパク質 1	PGLYRP1
075596	C 型レクチンドメインファミリー 3 メンバー A	CLEC3A
075610	左右決定因子 1	LEFTY1
075629	タンパク質 CREG1	CREG1
075636	フィコリン-3	FCN3
075711	スクレイピー反応タンパク質 1	SCRG1
075715	精巣上体分泌グルタチオンペルオキシダーゼ	GPX5
075718	軟骨関連タンパク質	CRTAP

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

075829	軟骨サーファクタント (Chondrosurfactant) タンパク質	LECT1
075830	セルピン I2	SERPINI2
075882	アトラクチン	ATRN
075888	腫瘍壞死因子リガンドスーパーファミリーメンバー13	TNFSF13
075900	マトリックスマタロプロテイナーゼ-23	MMP23A
075951	リゾチーム様タンパク質 6	LYZL6
075973	C1q 関連因子	C1QL1
076038	セクレタゴギン	SCGN
076061	スタニオカルシン-2	STC2
076076	WNT1 誘導性シグナル伝達経路タンパク質 2	WISP2
076093	線維芽細胞成長因子 18	FGF18
076096	シスタチン F	CST7
094769	細胞外マトリックスタンパク質 2	ECM2
094813	スリットホモログ 2 タンパク質 C 産物	SLIT2
094907	ディックコップ (Dickkopf) 関連タンパク質 1	DKK1
094919	エンドヌクレアーゼドメイン含有 1 タンパク質	ENDOD1
094964	N 末端型	SOGA1
095025	セマフォリン-3D	SEMA3D
095084	セリンプロテアーゼ 23	PRSS23
095150	腫瘍壞死因子リガンドスーパーファミリーメンバー15	TNFSF15
095156	ニューレキソフィリン-2	NXPH2
095157	ニューレキソフィリン-3	NXPH3
095158	ニューレキソフィリン-4	NXPH4
095388	WNT1 誘導性シグナル伝達経路タンパク質 1	WISP1
095389	WNT1 誘導性シグナル伝達経路タンパク質 3	WISP3
095390	成長/分化因子 11	GDF11
095393	骨形成タンパク質 10	BMP10
095399	ウロテンシン-2	UTS2
095407	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーメンバー6B	TNFRSF6B
095428	パピリン	PAPLN
095445	アボリボタンパク質 M	APOM
095450	トロンボスポンジンモチーフ 2 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS2
095460	マトリリン-4	MATN4
095467	LHAL テトラペプチド	GNAS
095631	ネトリン-1	NTN1
095633	フォリスタチン関連タンパク質 3	FSTL3
095711	リンパ球抗原 86	LY86
095715	C-X-C モチーフケモカイン 14	CXCL14
095750	線維芽細胞成長因子 19	FGF19
095760	インターロイキン-33	IL33
095813	ケルベロス (Cerberus)	CER1
095841	アンジオポエチン関連タンパク質 1	ANGPTL1
095897	ノエリン-2	OLFM2
095925	エッピン (Eppin)	EPPIN

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

095965	インテグリンベータ様タンパク質 1	ITGBL1
095967	EGF 含有フィビュリン様細胞外マトリックスタンパク質 2	EFEMP2
095968	セクレトグロビンファミリー1D メンバー1	SCGB1D1
095969	セクレトグロビンファミリー1D メンバー2	SCGB1D2
095970	ロイシンリッチグリオーマ不活性化タンパク質 1	LGI1
095972	骨形成タンパク質 15	BMP15
095994	前勾配タンパク質 2 ホモログ	AGR2
095998	インターロイキン 18 結合タンパク質	IL18BP
096009	ナプシン A	NAPSA
096014	タンパク質 Wnt-11	WNT11
P00450	セルロプラスミン	CP
P00451	第 VIIIa 因子軽鎖	F8
P00488	凝固第 XIII 因子 A 鎮	F13A1
P00533	上皮成長因子受容体	EGFR
P00709	アルファラクトアルブミン	LALBA
P00734	プロトロンビン	F2
P00738	ハプトグロビンベータ鎖	HP
P00739	ハプトグロビン関連タンパク質	HPR
P00740	凝固第 IXa 因子重鎖	F9
P00742	第 X 因子重鎖	F10
P00746	補体因子 D	CFD
P00747	プラスミン軽鎖 B	PLG
P00748	凝固第 XIIa 因子軽鎖	F12
P00749	ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子長鎖 A	PLAU
P00750	組織型プラスミノーゲン活性化因子	PLAT
P00751	補体因子 B Ba 断片	CFB
P00797	レニン	REN
P00973	2'-5'-オリゴアデニル酸シンターゼ 1	OAS1
P00995	腺分泌性トリプシンインヒビター	SPINK1
P01008	抗トロンビン-III	SERPINC1
P01009	アルファ 1 抗トリプシン	SERPINA1
P01011	アルファ 1 抗キモトリプシン His-Pro-less	SERPINA3
P01019	アンギオテンシン-1	AGT
P01023	アルファ-2-マクログロブリン	A2M
P01024	アシル化刺激タンパク質	C3
P01031	補体 C5 ベータ鎖	C5
P01033	メタロプロテイナーゼ阻害剤 1	TIMP1
P01034	シスタチン-C	CST3
P01036	シスタチン-S	CST4
P01037	シスタチン-SN	CST1
P01042	キニノーゲン-1 軽鎖	KNG1
P01127	血小板由来成長因子サブユニット B	PDGFB
P01135	トランスフォーミング成長因子アルファ	TGFA
P01137	トランスフォーミング成長因子ベータ-1	TGFB1

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

P01138	ベータ神経成長因子	NGF	
P01148	ゴナドリベリン-1	GNRH1	
P01160	心房性ナトリウム利尿因子	NPPA	
P01178	オキシトシン	OXT	
P01185	パソプレッシン-ニューロフィジン 2-コペプチド	AVP	
P01189	コルチコトロビン	POMC	
P01210	PENK (237-258)	PENK	
P01213	アルファ-ネオエンドルフィン	PDYN	
P01215	糖タンパク質ホルモンアルファ鎖	CGA	
P01222	サイロトロビンサブユニットベータ	TSHB	10
P01225	フォリトロビンサブユニットベータ	FSHB	
P01229	ルトロビンサブユニットベータ	LHB	
P01233	絨毛性ゴナドトロビンサブユニットベータ	CGB8	
P01236	プロラクチン	PRL	
P01241	ゾマトトロビン	GH1	
P01242	成長ホルモン変異体	GH2	
P01243	絨毛性ゾマトマンモトロビンホルモン	CSH2	
P01258	カタカルシン	CALCA	
P01266	チログロブリン	TG	
P01270	副甲状腺ホルモン	PTH	
P01275	グルカゴン	GCG	
P01282	腸ペプチド PHM-27	VIP	20
P01286	ゾマトリベリン	GHRH	
P01298	膝臓プロホルモン	PPY	
P01303	NPY の C-フランキングペプチド	NPY	
P01308	インスリン	INS	
P01344	インスリン様成長因子 II	IGF2	
P01350	大ガストリン	GAST	
P01374	リンホトキシン-アルファ	LTA	
P01375	C ドメイン 1	TNF	
P01562	インターフェロンアルファ-1/13	IFNA1	
P01563	インターフェロンアルファ-2	IFNA2	
P01566	インターフェロンアルファ-10	IFNA10	
P01567	インターフェロンアルファ-7	IFNA7	30
P01568	インターフェロンアルファ-21	IFNA21	
P01569	インターフェロンアルファ-5	IFNA5	
P01570	インターフェロンアルファ-14	IFNA14	
P01571	インターフェロンアルファ-17	IFNA17	
P01574	インターフェロンベータ	IFNB1	
P01579	インターフェロンガンマ	IFNG	
P01583	インターロイキン-1 アルファ	IL1A	
P01584	インターロイキン-1 ベータ	IL1B	
P01588	エリスロポエチン	EPO	
P01591	免疫グロブリン J 鎮	IGJ	
P01732	T 細胞表面糖タンパク質 CD8 アルファ鎖	CD8A	40

【表 6 - 9】

P01833	多量体免疫グロブリン受容体	PIGR
P01857	Ig ガンマ-1鎖 C 領域	IGHG1
P01859	Ig ガンマ-2鎖 C 領域	IGHG2
P01860	Ig ガンマ-3鎖 C 領域	IGHG3
P01861	Ig ガンマ-4鎖 C 領域	IGHG4
P01871	Ig mu 鎖 C 領域	IGHM
P01880	Ig デルタ鎖 C 領域	IGHD
P02452	コラーゲンアルファ-1 (I) 鎖	COL1A1
P02458	コンドロカルシン	COL2A1
P02461	コラーゲンアルファ-1 (III) 鎖	COL3A1
P02462	コラーゲンアルファ-1 (IV) 鎖	COL4A1
P02647	アボリボタンパク質 A-I	APOA1
P02649	アボリボタンパク質 E	APOE
P02652	アボリボタンパク質 A-II	APOA2
P02654	アボリボタンパク質 C-I	APOC1
P02655	アボリボタンパク質 C-II	APOC2
P02656	アボリボタンパク質 C-III	APOC3
P02671	フィブリノゲンアルファ鎖	FGA
P02675	フィブリノペプチド B	FGB
P02679	フィブリノゲンガンマ鎖	FGG
P02741	C 反応性タンパク質	CRP
P02743	血清アミロイド P 成分 (1-203)	APCS
P02745	補体 C1q 副成分サブユニット A	C1QA
P02746	補体 C1q 副成分サブユニット B	C1QB
P02747	補体 C1q 副成分サブユニット C	C1QC
P02748	補体成分 C9b	C9
P02749	ベータ-2-糖タンパク質 1	APOH
P02750	ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質	LRG1
P02751	Ug1-Y2	FN1
P02753	レチノール結合タンパク質 4	RBP4
P02760	トリプスタチン	AMBP
P02763	アルファ-1-酸性糖タンパク質 1	ORM1
P02765	アルファ-2-HS-糖タンパク質鎖 A	AHSG
P02766	トランスサイレチン	TTR
P02768	血清アルブミン	ALB
P02771	アルファ-フェトプロテイン	AFP
P02774	ビタミン D 結合タンパク質	GC
P02775	結合組織活性化ペプチド III	PPBP
P02776	血小板因子 4	PF4
P02778	CXCL10 (1-73)	CXCL10
P02786	トランスフェリン受容体タンパク質 1	TFRC
P02787	セロトランスフェリン	TF
P02788	ラクトフェロキシン-C	LTF
P02790	ヘモペキシン	HPX
P02808	スタテリン	STATH

10

20

30

40

50

【表 6 - 10】

P02810	唾液酸性プロリンリッチリンタンパク質 1/2	PRH2
P02812	塩基性唾液プロリンリッチタンパク質 2	PRB2
P02814	ペプチド D1A	SMR3B
P02818	オスティオカルシン	BGLAP
P03950	アンジオゲニン	ANG
P03951	凝固第 Xla 因子重鎖	F11
P03952	血漿カリクレイン	KLKB1
P03956	27kDa 間質コラゲナーゼ	MMP1
P03971	ミューラー管抑制因子	AMH
P03973	抗ロイコプロティナーゼ	SLPI
P04003	C4b 結合タンパク質アルファ鎖	C4BPA
P04004	ソマトメジン-B	VTN
P04054	ホスホリパーゼ A2	PLA2G1B
P04085	血小板由来成長因子サブユニット A	PDGFA
P04090	リラキシン A 鎮	RLN2
P04114	アボリボタンパク質 B-100	APOB
P04118	コリパーゼ	CLPS
P04141	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	CSF2
P04155	トレフォイル因子 1	TFF1
P04180	ホスファチジルコリン-ステロールアシルトランスフェラーゼ	LCAT
P04196	ヒスチジンリッチ糖タンパク質	HRG
P04217	アルファ-1B-糖タンパク質	A1BG
P04275	フォンウィルブランド抗原 2	VWF
P04278	性ホルモン結合グロブリン	SHBG
P04279	アルファ-インヒビン-31	SEMG1
P04280	塩基性唾液プロリンリッチタンパク質 1	PRB1
P04628	癌原遺伝子 Wnt-1	WNT1
P04745	アルファ-アミラーゼ 1	AMY1A
P04746	胰臓アルファ-アミラーゼ	AMY2A
P04808	プロレラクシン H1	RLN1
P05000	インターフェロンオメガ-1	IFNW1
P05013	インターフェロンアルファ-6	IFNA6
P05014	インターフェロンアルファ-4	IFNA4
P05015	インターフェロンアルファ-16	IFNA16
P05019	インスリン様成長因子 I	IGF1
P05060	GAWK ペプチド	CHGB
P05090	アボリボタンパク質 D	APOD
P05109	タンパク質 S100-A8	S100A8
P05111	インヒビンアルファ鎖	INHA
P05112	インターロイキン-4	IL4
P05113	インターロイキン-5	IL5
P05120	プラスミノーゲン活性化因子阻害剤 2	SERPINB2
P05121	プラスミノーゲン活性化因子阻害剤 1	SERpine1
P05154	血漿セリンプロテアーゼ阻害剤	SERPINA5

10

20

30

40

50

【表 6 - 11】

P05155	血漿プロテアーゼ C1 阻害剤	SERPING1
P05156	補体第 I 因子重鎖	CFI
P05160	凝固第 XIII 因子 B 鎖	F13B
P05161	ユビキチン様タンパク質 ISG15	ISG15
P05230	線維芽細胞成長因子 1	FGF1
P05231	インターロイキン-6	IL6
P05305	大エンドセリン-1	EDN1
P05408	C 末端ペプチド	SCG5
P05451	リトスタチン-1-アルファ	REG1A
P05452	テトラネクチン	CLEC3B
P05543	チロキシン結合グロブリン	SERPINA7
P05814	ベータ-カゼイン	CSN2
P05997	コラーゲンアルファ-2 (V) 鎖	COL5A2
P06276	コリンエスチラーゼ	BCHE
P06307	コレシストキニン-12	CCK
P06396	ゲルゾリン	GSN
P06681	補体 C2	C2
P06702	タンパク質 S100-A9	S100A9
P06727	アボリボタンパク質 A-IV	APOA4
P06734	低親和性免疫グロブリンイプロシン Fc 受容体可溶型	FCER2
P06744	グルコース-6-リン酸イソメラーゼ	GPI
P06850	コルチコリベリン	CRH
P06858	リポタンパク質リバーゼ	LPL
P06881	カルシトニン遺伝子関連ペプチド 1	CALCA
P07093	グリア由来ネキシン	SERPINE2
P07098	胃トリアシルグリセロールリバーゼ	LIPF
P07225	ビタミン K 依存性タンパク質 S	PROS1
P07237	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ	P4HB
P07288	前立腺特異抗原	KLK3
P07306	アシアロ糖タンパク質受容体 1	ASGR1
P07355	アネキシン A2	ANXA2
P07357	補体成分 C8 アルファ鎖	C8A
P07358	補体成分 C8 ベータ鎖	C8B
P07360	補体成分 C8 ガンマ鎖	C8G
P07477	アルファ-トリプシン鎖 2	PRSS1
P07478	トリプシン-2	PRSS2
P07492	ニューロメジン-C	GRP
P07498	カッパー-カゼイン	CSN3
P07585	デコリン	DCN
P07911	ウロモジュリン	UMOD
P07942	ラミニンサブユニットベータ-1	LAMB1
P07988	肺サーファクタント関連タンパク質 B	SFTPB
P07998	脾リボヌクレアーゼ	RNASE1
P08118	ベータ-ミクロセミノプロテイン	MSMB
P08123	コラーゲンアルファ-2 (I) 鎖	COL1A2

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

P08185	コルチコステロイド結合グロブリン	SERPINA6	
P08217	キモトリプシン様エラスターーゼファミリーメンバー2A	CELA2A	
P08218	キモトリプシン様エラスターーゼファミリーメンバー2B	CELA2B	
P08253	72kDa IV型コラゲナーゼ	MMP2	
P08254	ストロメライシン-1	MMP3	
P08294	細胞外スーパーオキシドジスムターゼ (Cu-Zn)	SOD3	
P08476	インヒビンベータA鎖	INHBA	
P08493	マトリックスG1aタンパク質	MGP	
P08572	コラーゲンアルファ-2(IV)鎖	COL4A2	
P08581	肝細胞成長因子受容体	MET	10
P08603	補体因子H	CFH	
P08620	線維芽細胞成長因子4	FGF4	
P08637	低親和性免疫グロブリンガンマFc領域受容体III-A	FCGR3A	
P08697	アルファ-2-抗プラスミン	SERPINF2	
P08700	インターロイキン-3	IL3	
P08709	凝固第VII因子	F7	
P08833	インスリン様成長因子結合タンパク質1	IGFBP1	
P08887	インターロイキン-6受容体サブユニットアルファ	IL6R	
P08949	ニューロメジン-B-32	NMB	
P08F94	フィブロシスチン	PKHD1	
P09038	線維芽細胞成長因子2	FGF2	
P09228	シスタチン-SA	CST2	
P09237	マトリリシン	MMP7	
P09238	ストロメライシン-2	MMP10	
P09341	成長調節アルファタンパク質	CXCL1	
P09382	ガレクチン-1	LGALS1	
P09466	グリコデリン	PAEP	
P09486	SPARC	SPARC	
P09529	インヒビンベータB鎖	INHBB	
P09544	タンパク質Wnt-2	WNT2	
P09603	処理されたマクロファージコロニー刺激因子1	CSF1	
P09681	胃抑制ポリペプチド	GIP	
P09683	セクレチン	SCT	30
P09919	顆粒球コロニー刺激因子	CSF3	
POC091	FRAS1関連細胞外マトリックスタンパク質3	FREM3	
POCOL4	C4d-A	C4A	
POCOL5	補体C4-Bアルファ鎖	C4B	
POCOP6	ニューロペプチドS	NPS	
POC7L1	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型8	SPINK8	
POC862	補体C1q及び腫瘍壞死因子関連タンパク質9A	C1QTNF9	
POC8F1	前立腺及び精巣発現タンパク質4	PATE4	
POCG01	ガストロカイン-3	GKN3P	
POCG36	潜在ファミリータンパク質1B	CFC1B	
POCG37	潜在タンパク質	CFC1	
POCJ68	ヒューマニン様タンパク質1	MTRNR2L1	40

【表 6 - 13】

POCJ69	ヒューマニン様タンパク質2	MTRNR2L2	
POCJ70	ヒューマニン様タンパク質3	MTRNR2L3	
POCJ71	ヒューマニン様タンパク質4	MTRNR2L4	
POCJ72	ヒューマニン様タンパク質5	MTRNR2L5	
POCJ73	ヒューマニン様タンパク質6	MTRNR2L6	
POCJ74	ヒューマニン様タンパク質7	MTRNR2L7	
POCJ75	ヒューマニン様タンパク質8	MTRNR2L8	
POCJ76	ヒューマニン様タンパク質9	MTRNR2L9	
POCJ77	ヒューマニン様タンパク質10	MTRNR2L10	
POJDJ7	ペプシンA-4	PGA4	10
POJDJ8	ペプシンA-3	PGA3	
POJDJ9	ペプシンA-5	PGA5	
PODJI8	アミロイドタンパク質A	SAA1	
PODJI9	血清アミロイドA-2タンパク質	SAA2	
P10082	ペプチドYY(3-36)	PYY	
P10092	カルシトニン遺伝子関連ペプチド2	CALCB	
P10124	セルグリシン	SRGN	
P10145	MDNCF-a	IL8	
P10147	MIP-1-アルファ(4-69)	CCL3	
P10163	ペプチドP-D	PRB4	
P10451	オステオポンチン	SPP1	
P10599	チオレドキシン	TXN	20
P10600	トランスフォーミング成長因子ベータ-3	TGFB3	
P10643	補体成分C7	C7	
P10645	バソスタチン-2	CHGA	
P10646	組織因子経路阻害剤	TFPI	
P10720	血小板第4因子変異体(4-74)	PF4V1	
P10745	レチノール結合タンパク質3	RBP3	
P10767	線維芽細胞成長因子6	FGF6	
P10909	グラスタリンアルファ鎖	CLU	
P10912	成長ホルモン受容体	GHR	
P10915	ヒアルロン酸及びプロテオグリカン結合タンパク質1	HAPLN1	
P10966	T細胞表面糖タンパク質CD8ベータ鎖	CD8B	
P10997	胰島アミロイドポリペプチド	IAPP	30
P11047	ラミニンサブユニットガンマ-1	LAMC1	
P11150	肝臓トリアシルグリセロールリバーゼ	LIPC	
P11226	マンノース結合タンパク質C	MBL2	
P11464	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質1	PSG1	
P11465	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質2	PSG2	
P11487	線維芽細胞成長因子3	FGF3	
P11597	コレステリルエステル転送タンパク質	CETP	
P11684	ウテログロビン	SCGB1A1	
P11686	肺サーファクタント関連タンパク質C	SFTPC	
P12034	線維芽細胞成長因子5	FGF5	
P12107	コラーゲンアルファ-1(XI)鎖	COL11A1	40

【表 6 - 14】

P12109	コラーゲンアルファ-1 (VI) 鎮	COL6A1	
P12110	コラーゲンアルファ-2 (VI) 鎮	COL6A2	
P12111	コラーゲンアルファ-3 (VI) 鎮	COL6A3	
P12259	凝固第V因子	F5	
P12272	PTHrP (1-36)	PTHLH	
P12273	プロラクチン誘導性タンパク質	PIP	
P12544	グランザイムA	GZMA	10
P12643	骨形成タンパク質2	BMP2	
P12644	骨形成タンパク質4	BMP4	
P12645	骨形成タンパク質3	BMP3	
P12724	好酸球カチオン性タンパク質	RNASE3	
P12821	アングiotensin変換酵素、可溶型	ACE	
P12838	好中球デフェンシン4	DEFA4	
P12872	モチリン	MLN	
P13232	インターロイキン-7	IL7	
P13236	C-Cモチーフケモカイン4	CCL4	
P13284	ガンマ-インターフェロン誘導性リソソームチオールレダクターゼ	IFI30	
P13500	C-Cモチーフケモカイン2	CCL2	
P13501	C-Cモチーフケモカイン5	CCL5	
P13521	セクレトグラニン-2	SCG2	
P13591	神経細胞接着分子1	NCAM1	20
P13611	バーシカシコアタンパク質	VCAN	
P13671	補体成分C6	C6	
P13688	癌胎児性抗原関連細胞接着分子1	CEACAM1	
P13725	オンコスタチン-M	OSM	
P13726	組織因子	F3	
P13727	好酸球顆粒主要塩基性タンパク質	PRG2	
P13942	コラーゲンアルファ-2 (XI) 鎮	COL11A2	
P13987	CD59 糖タンパク質	CD59	
P14138	エンドセリン-3	EDN3	
P14174	マクロファージ遊走阻止因子	MIF	
P14207	葉酸受容体ベータ	FOLR2	
P14222	パーフォリン-1	PRF1	30
P14543	ナイドジエン-1	NID1	
P14555	ホスホリバーゼA2、膜結合	PLA2G2A	
P14625	エンドプラスミン	HSP90B1	
P14735	インスリン分解酵素	IDE	
P14778	インターロイキン-1受容体1型、可溶型	IL1R1	
P14780	82kDaマトリックスマタロプロテイナーゼ-9	MMP9	
P15018	白血病抑制因子	LIF	
P15085	カルボキシペプチダーゼA1	CPA1	
P15086	カルボキシペプチダーゼB	CPB1	
P15151	ポリオウイルス受容体	PVR	
P15169	カルボキシペプチダーゼN触媒鎖	CPN1	40

【表 6 - 15】

P15248	インターロイキン-9	IL9
P15291	N-アセチルラクトサミンシンターゼ	B4GALT1
P15309	PAPf39	ACPP
P15328	葉酸受容体アルファ	FOLR1
P15374	ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼアイソザイム L3	UCHL3
P15502	エラスチン	ELN
P15509	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体サブユニットアルファ	CSF2RA
P15515	ヒスタチン-1	HTN1
P15516	His3-(31-51)-ペプチド	HTN3
P15692	血管内皮成長因子A	VEGFA
P15814	免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド1	IGLL1
P15907	ベータ-ガラクトシドアルファ-2,6-シアリルトランスフェラーゼ1	ST6GAL1
P15941	ムチン-1サブユニットベータ	MUC1
P16035	メタロプロテイナーゼ阻害剤2	TIMP2
P16112	アグリカンコアタンパク質2	ACAN
P16233	臍トリアシルグリセロールリパーゼ	PNLIP
P16442	組織血液型ABO系トランスフェラーゼ	ABO
P16471	プロラクチン受容体	PRLR
P16562	システインリッチ分泌タンパク質2	CRISP2
P16619	C-Cモチーフケモカイン3様1	CCL3L1
P16860	BNP (3-29)	NPPB
P16870	カルボキシペプチダーゼE	CPE
P16871	インターロイキン-7受容体サブユニットアルファ	IL7R
P17213	殺菌性透過性増加タンパク質	BPI
P17538	キモトリプシンogen B	CTRB1
P17931	ガレクチン-3	LGALS3
P17936	インスリン様成長因子結合タンパク質3	IGFBP3
P17948	血管内皮成長因子受容体1	FLT1
P18065	インスリン様成長因子結合タンパク質2	IGFBP2
P18075	骨形成タンパク質7	BMP7
P18428	リボ多糖結合タンパク質	LBP
P18509	PACAP関連ペプチド	ADCYAP1
P18510	インターロイキン-1受容体アンタゴニストタンパク質	IL1RN
P18827	シンデカン-1	SDC1
P19021	ペプチジルグリシンアルファ-ヒドロキシル化モノオキシゲナーゼ	PAM
P19235	エリスロポエチン受容体	EPOR
P19438	腫瘍壞死因子結合タンパク質1	TNFRSF1A
P19652	アルファ-1-酸性糖タンパク質2	ORM2
P19801	アミロライド感受性アミノキシダーゼ(銅含有)	ABP1
P19823	インターリンガントリプシン阻害剤重鎖H2	ITIH2
P19827	インターリンガントリプシン阻害剤重鎖H1	ITIH1
P19835	胆汁酸塩活性化リバーゼ	CEL

10

20

30

40

50

【表 6 - 16】

P19875	C-X-C モチーフケモカイン 2	CXCL2	
P19876	C-X-C モチーフケモカイン 3	CXCL3	
P19883	フォリスタチン	FST	
P19957	エラフィン	PI3	
P19961	アルファ-アミラーゼ 2B	AMY2B	
P20061	トランスクーバラミン-1	TCN1	
P20062	トランスクーバラミン-2	TCN2	
P20142	ガストリシン (Gastricsin)	PGC	
P20155	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型 2	SPINK2	
P20231	トリプターゼベータ-2	TPSB2	10
P20333	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーメンバー1B	TNFRSF1B	
P20366	サブスタンスP	TAC1	
P20382	メラニン凝集ホルモン	PMCH	
P20396	チロリベリン	TRH	
P20742	妊娠領域タンパク質	PZP	
P20774	ミメカン	OGN	
P20783	ニューロトロフィン-3	NTF3	
P20800	エンドセリン-2	EDN2	
P20809	インターロイキン-11	IL11	
P20827	エフリン-A1	EFNA1	
P20849	コラーゲンアルファ-1 (IX) 鎮	COL9A1	
P20851	C4b 結合タンパク質ベータ鎖	C4BPB	
P20908	コラーゲンアルファ-1 (V) 鎮	COL5A1	
P21128	ポリ (U) -特異的エンドリボヌクレアーゼ	ENDOU	
P21246	プレイオトロフィン	PTN	
P21583	Kit リガンド	KITLG	
P21741	ミッドカイン	MDK	
P21754	透明帯精子結合タンパク質 3	ZP3	
P21781	線維芽細胞成長因子 7	FGF7	
P21802	線維芽細胞成長因子受容体 2	FGFR2	
P21810	ビグリカン	BGN	
P21815	骨シアロタンパク質 2	IBSP	
P21860	受容体チロシンプロテインキナーゼ erbB-3	ERBB3	
P21941	軟骨マトリックスタンパク質	MATN1	30
P22003	骨形成タンパク質 5	BMP5	
P22004	骨形成タンパク質 6	BMP6	
P22079	ラクトペルオキシダーゼ	LPO	
P22105	テネイシン-X	TNXB	
P22301	インターロイキン-10	IL10	
P22303	アセチルコリンエステラーゼ	ACHE	
P22352	グルタチオンペルオキシダーゼ 3	GPX3	
P22362	C-C モチーフケモカイン 1	CCL1	
P22455	線維芽細胞成長因子受容体 4	FGFR4	
P22466	ガラニンメッセージ関連ペプチド	GAL	
P22692	インスリン様成長因子結合タンパク質 4	IGFBP4	40

【表 6 - 17】

P22749	グラニュライシン	GNLY	
P22792	カルボキシペプチダーゼ N サブユニット 2	CPN2	
P22891	ビタミン K 依存性タンパク質 Z	PROZ	
P22894	好中球コラゲナーゼ	MMP8	
P23142	フィビュリン-1	FBLN1	
P23280	カルボニックアンヒドライゼ 6	CA6	
P23352	アノスミン (Anosmin) -1	KAL1	
P23435	セレベリン-1	CBLN1	
P23560	脳由来神経栄養因子	BDNF	10
P23582	C 型ナトリウム利尿ペプチド	NPPC	
P23946	キマーゼ	CMA1	
P24043	ラミニンサブユニットアルファ-2	LAMA2	
P24071	免疫グロブリンアルファ Fc 受容体	FCAR	
P24347	ストロメライシン-3	MMP11	
P24387	副腎皮質刺激ホルモン放出因子結合タンパク質	CRHBP	
P24592	インスリン様成長因子結合タンパク質 6	IGFBP6	
P24593	インスリン様成長因子結合タンパク質 5	IGFBP5	
P24821	テネイシン	TNC	
P24855	デオキシリボヌクレアーゼ 1	DNASE1	
P25067	コラーゲンアルファ-2 (VIII) 鎮	COL8A2	
P25311	亜鉛アルファ-2-糖タンパク質	AZGP1	
P25391	ラミニンサブユニットアルファ-1	LAMA1	
P25445	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーメンバー-6	FAS	
P25940	コラーゲンアルファ-3 (V) 鎮	COL5A3	
P25942	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーメンバー-5	CD40	
P26022	ペントラキシン関連タンパク質 PTX3	PTX3	
P26927	肝細胞成長因子様タンパク質ベータ鎮	MST1	
P27169	血清パラオキソナーゼ/アリールエステラーゼ 1	PON1	
P27352	胃内因子	GIF	
P27487	ジペプチジルペプチダーゼ 4 膜型	DPP4	
P27539	胚成長/分化因子 1	GDF1	
P27658	バスタチン	COL8A1	
P27797	カルレティキュリン	CALR	30
P27918	プロパージン	CFP	
P28039	アシルオキシアシルヒドロラーゼ	AOAH	
P28300	タンパク質-リジン 6-オキシダーゼ	LOX	
P28325	シスタチン-D	CST5	
P28799	グラニュリン-1	GRN	
P29122	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 6 型	PCSK6	
P29279	結合組織成長因子	CTGF	
P29320	エフリン A 型受容体 3	EPHA3	
P29400	コラーゲンアルファ-5 (IV) 鎮	COL4A5	
P29459	インターロイキン-12 サブユニットアルファ	IL12A	
P29460	インターロイキン-12 サブユニットベータ	IL12B	
P29508	セルビン B3	SERPINB3	40

【表 6 - 18】

P29622	カリスタチン	SERPINA4	
P29965	CD40 リガンド、可溶型	CD40LG	
P30990	ニューロテンシン/ニューロメジン N	NTS	
P31025	リポカリン-1	LCN1	
P31151	タンパク質 S100-A7	S100A7	
P31371	線維芽細胞成長因子 9	FGF9	
P31431	シンデカン-4	SDC4	
P31947	14-3-3 タンパク質シグマ	SFN	
P32455	インターフェロン誘導グアニル酸結合タンパク質 1	GBP1	10
P32881	インターフェロンアルファ-8	IFNA8	
P34096	リポスクレアーゼ 4	RNASE4	
P34130	ニューロトロフィン-4	NTF4	
P34820	骨形成タンパク質 8B	BMP8B	
P35030	トリプシン-3	PRSS3	
P35052	分泌グリビカン-1	GPC1	
P35070	ベータセルリン	BTC	
P35225	インターロイキン-13	IL13	
P35247	肺サーファクタント関連タンパク質 D	SFTPD	
P35318	ADM	ADM	
P35542	血清アミロイド A-4 タンパク質	SAA4	
P35555	フィブリリン-1	FBN1	
P35556	フィブリリン-2	FBN2	
P35625	メタロプロテイナーゼ阻害剤 3	TIMP3	
P35858	インスリン様成長因子結合タンパク質複合体酸不安定サブユニット	IGFALS	20
P35916	血管内皮成長因子受容体 3	FLT4	
P35968	血管内皮成長因子受容体 2	KDR	
P36222	キチナーゼ-3 様タンパク質 1	CHI3L1	
P36952	セルピン B5	SERPINB5	
P36955	色素上皮由来因子	SERPINF1	
P36980	補体因子 H 関連タンパク質 2	CFHR2	
P39059	コラーゲンアルファ-1 (XV) 鎮	COL15A1	
P39060	コラーゲンアルファ-1 (XVIII) 鎮	COL18A1	30
P39877	カルシウム依存性ホスホリバーゼ A2	PLA2G5	
P39900	マクロファージメタロエラスター	MMP12	
P39905	グリア細胞株由来神経栄養因子	GDNF	
P40225	トロンボポエチン	THPO	
P40967	M-アルファ	PMEL	
P41159	レブチン	LEP	
P41221	タンパク質 Wnt-5a	WNT5A	
P41222	プロスタグランジン-H2 D-イソメラーゼ	PTGDS	
P41271	腫瘍原性 1 の神経芽細胞腫サブレッサー	NBL1	
P41439	葉酸受容体ガンマ	FOLR3	
P42127	アグーチシグナル伝達タンパク質	ASIP	
P42702	白血病抑制因子受容体	LIFR	40

【表 6 - 19】

P42830	ENA-78 (9-78)	CXCL5	
P43026	成長/分化因子 5	GDF5	
P43251	ビオチニダーゼ	BTD	
P43652	アファミン	AFM	
P45452	コラゲナーゼ 3	MMP13	
P47710	カソキシン-D	CSN1S1	
P47929	ガレクチン-7	LGALS7B	
P47972	ニューロンベントラキシン-2	NPTX2	
P47989	キサンチンオキシダーゼ	XDH	
P47992	リンホタクチン	XCL1	10
P48023	腫瘍壞死因子リガンドスーパーファミリーメンバー6、膜型	FASLG	
P48052	カルボキシペプチダーゼ A2	CPA2	
P48061	間質細胞由来因子 1	CXCL12	
P48304	リトスタチン-1-ベータ	REG1B	
P48307	組織因子経路阻害剤 2	TFPI2	
P48357	レブチン受容体	LEPR	
P48594	セルビン B4	SERPINB4	
P48645	ニューロメジン-U-25	NMU	
P48740	マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ 1	MASP1	
P48745	タンパク質 NOV ホモログ	NOV	
P48960	CD97 抗原サブユニットベータ	CD97	20
P49223	クニッツ型プロテアーゼ阻害剤 3	SPINT3	
P49747	軟骨オリゴマーマトリックスタンパク質	COMP	
P49763	胎盤成長因子	PGF	
P49765	血管内皮成長因子 B	VEGFB	
P49767	血管内皮成長因子 C	VEGFC	
P49771	Fms 関連チロシンキナーゼ 3 リガンド	FLT3LG	
P49862	カリクレイン-7	KLK7	
P49863	グランザイム K	GZMK	
P49908	セレノプロテイン P	SEPP1	
P49913	抗菌性タンパク質 FALL-39	CAMP	
P50607	Tubby タンパク質ホモログ	TUB	
P51124	グランザイム M	GZMM	30
P51512	マトリックスメタロプロテイナーゼ-16	MMP16	
P51654	グリビカン-3	GPC3	
P51671	エオタキシン	CCL11	
P51884	ルミカン	LUM	
P51888	プロラルギン (Prolargin)	PRELP	
P52798	エフリン-A4	EFNA4	
P52823	スタニオカルシン-1	STC1	
P53420	コラーゲンアルファ-4 (IV) 鎮	COL4A4	
P53621	コートマーサブユニットアルファ	COPA	
P54108	システィンリッチ分泌タンパク質 3	CRISP3	
P54315	瞬リバーゼ関連タンパク質 1	PNLIPRP1	40

【表 6 - 20】

P54317	膜リバーゼ関連タンパク質 2	PNLIPRP2	
P54793	アリールスルファターゼ F	ARSF	
P55000	分泌 Ly-6/uPAR 関連タンパク質 1	SLURP1	
P55001	ミクロフィブリル関連タンパク質 2	MFAP2	
P55056	アポリボタンパク質 C-IV	APOC4	
P55058	リン脂質転移タンパク質	PLTP	
P55075	線維芽細胞成長因子 8	FGF8	
P55081	ミクロフィブリル関連タンパク質 1	MFAP1	
P55083	ミクロフィブリル関連糖タンパク質 4	MFAP4	
P55107	骨形成タンパク質 3B	GDF10	10
P55145	中脳星状細胞由来神経栄養因子	MANF	
P55259	臍臓分泌顆粒膜主要糖タンパク質 GP2	GP2	
P55268	ラミニンサブユニットベータ-2	LAMB2	
P55773	CCL23 (30-99)	CCL23	
P55774	C-C モチーフケモカイン 18	CCL18	
P55789	FAD 連結スルフヒドリルオキシダーゼ ALR	GFER	
P56703	癌原遺伝子 Wnt-3	WNT3	
P56704	タンパク質 Wnt-3a	WNT3A	
P56705	タンパク質 Wnt-4	WNT4	
P56706	タンパク質 Wnt-7b	WNT7B	
P56730	ニューロトリプシン	PRSS12	
P56851	精巣上体分泌タンパク質 E3-ベータ	EDDM3B	20
P56975	ニューレグリン-3	NRG3	
P58062	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型 7	SPINK7	
P58215	リシルオキシダーゼホモログ 3	LOXL3	
P58294	プロキネチシン-1	PROK1	
P58335	炭疽毒素受容体 2	ANTXR2	
P58397	トロンボスボンジンモチーフ 12 を有するディスインテグリン及びメタロプロティナーゼ	ADAMTS12	
P58417	ニューレキソフィリン-1	NXPH1	
P58499	タンパク質 FAM3B	FAM3B	
P59510	トロンボスボンジンモチーフ 20 を有するディスインテグリン及びメタロプロティナーゼ	ADAMTS20	
P59665	好中球デフェンシン 1	DEFA1B	30
P59666	好中球デフェンシン 3	DEFA3	
P59796	グルタチオンペルオキシダーゼ 6	GPX6	
P59826	BPI フォールド含有ファミリー B メンバー 3	BPIFB3	
P59827	BPI フォールド含有ファミリー B メンバー 4	BPIFB4	
P59861	ベータデフェンシン 131	DEFB131	
P60022	ベータデフェンシン 1	DEFB1	
P60153	不活性型リボヌクレアーゼ様タンパク質 9	RNASE9	
P60827	補体 C1q 腫瘍壞死因子関連タンパク質 8	C1QTNF8	
P60852	透明帯精子結合タンパク質 1	ZP1	
P60985	ケラチノサイト分化関連タンパク質	KRTDAP	
P61109	腎臓アンドロゲン調節タンパク質	KAP	
P61278	ゾマトスタチン-14	SST	40

【表 6 - 21】

P61366	オスティオクリン	OSTN
P61626	リゾチーム C	LYZ
P61769	ベータ-2-ミクログロブリン	B2M
P61812	トランシスフォーミング成長因子ベータ-2	TGFB2
P61916	精巣上体分泌タンパク質 E1	NPC2
P62502	精巣上体特異的リポカリン-6	LCN6
P62937	ペプチジルプロリルリストランスイソメラーゼ A	PPIA
P67809	ヌクレアーゼ感受性エレメント結合タンパク質 1	YBX1
P67812	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
P78310	コクサッキーウイルス及びアデノウイルス受容体	CXADR
P78333	分泌グリビカン-5	GPC5
P78380	酸化低密度リポタンパク質受容体 1	OLR1
P78423	処理されたフラクタルカイン	CX3CL1
P78509	リーリン	RELN
P78556	CCL20 (2-70)	CCL20
P80075	MCP-2 (6-76)	CCL8
P80098	C-C モチーフケモカイン 7	CCL7
P80108	ホスマチジルイノシトール-グリカン特異的ホスホリバーゼ D	GPLD1
P80162	C-X-C モチーフケモカイン 6	CXCL6
P80188	好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン	LCN2
P80303	ヌクレオバインディン-2	NUCB2
P80511	カルシテルミン (Calcitermin)	S100A12
P81172	ヘプシジン-25	HAMP
P81277	プロラクチン放出ペプチド	PRLH
P81534	ベータデフェンシン 103	DEFB103A
P81605	ダームシジン	DCD
P82279	タンパク質 crumbs ホモログ 1	CRB1
P82987	ADAMTS 様タンパク質 3	ADAMTSL3
P83105	セリンプロテアーゼ HTRA4	HTRA4
P83110	セリンプロテアーゼ HTRA3	HTRA3
P83859	食欲促進ニューロペプチド QRFP	QRFP
P98088	ムチン-5AC	MUC5AC
P98095	フィビュリン-2	FBLN2
P98160	基底膜特異的ヘパラン硫酸プロテオグリカンコアタンパク質	HSPG2
P98173	タンパク質 FAM3A	FAM3A
Q00604	ノルリン	NDP
Q00796	ソルビトールデヒドロゲナーゼ	SORD
Q00887	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 9	PSG9
Q00888	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 4	PSG4
Q00889	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 6	PSG6
Q01523	HD5 (56-94)	DEFA5
Q01524	デフェンシン-6	DEFA6
Q01955	コラーゲンアルファ-3 (IV) 鎮	COL4A3
Q02297	プロニューレグリン-1、膜結合型アイソフォーム	NRG1

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 2】

Q02325	プラスミノーゲン様タンパク質 B	PLGLB1	
Q02383	セメノゲリン-2	SEMG2	
Q02388	コラーゲンアルファ-1 (VII) 鎮	COL7A1	
Q02505	ムチン-3A	MUC3A	
Q02509	オトコニン (Otoconin) -90	OC90	
Q02747	グアニリン	GUCA2A	
Q02763	アンジオポエチン-1受容体	TEK	
Q02817	ムチン-2	MUC2	
Q02985	補体因子H関連タンパク質 3	CFHR3	10
Q03167	トランスフォーミング成長因子ベータ受容体 3型	TGFBR3	
Q03403	トレフォイル因子 2	TFF2	
Q03405	ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子表面受容体	PLAUR	
Q03591	補体因子H関連タンパク質 1	CFHR1	
Q03692	コラーゲンアルファ-1 (X) 鎮	COL10A1	
Q04118	塩基性唾液プロリンリッチタンパク質 3	PRB3	
Q04756	肝細胞成長因子活性化因子短鎖	HGFAC	
Q04900	シアロムチンコアタンパク質 24	CD164	
Q05315	好酸球リゾホスホリバーゼ	CLC	
Q05707	コラーゲンアルファ-1 (XIV) 鎮	COL14A1	
Q05996	処理された透明帯精子結合タンパク質 2	ZP2	
Q06033	インター-アルファ-トリプシン阻害剤重鎖 H3	ITIH3	20
Q06141	再生腺島由来タンパク質 3-アルファ	REG3A	
Q06828	フィブロモジュリン	FMOD	
Q07092	コラーゲンアルファ-1 (XVI) 鎮	COL16A1	
Q07325	C-X-C モチーフケモカイン 9	CXCL9	
Q07507	デルマトポンチン	DPT	
Q07522	精子タンパク質バインダー-ホモログ 1	BSPH1	
Q07654	トレフォイル因子 3	TFF3	
Q07699	ナトリウムチャネルサブユニットベータ-1	SCN1B	
Q08345	上皮ジスコイジンドメイン含有受容体 1	DDR1	
Q08380	ガレクチン-3-結合タンパク質	LGALS3BP	
Q08397	リシルオキシダーゼホモログ 1	LOXL1	
Q08431	ラクトアドヘリン	MFGE8	30
Q08629	テスティカン-1	SPOCK1	
Q08648	精子関連抗原 11B	SPAG11B	
Q08830	フィブリノゲン様タンパク質 1	FGL1	
Q10471	ポリペプチド N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 2	GALNT2	
Q10472	ポリペプチド N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 1	GALNT1	
Q11201	CMP-N-アセチルノイロイミン酸-ベータ-ガラクトサミド-アルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ 1	ST3GAL1	
Q11203	CMP-N-アセチルノイロイミン酸-ベータ-1,4-ガラクトシド アルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ	ST3GAL3	
Q11206	CMP-N-アセチルノイロイミン酸-ベータ-ガラクトサミド-アルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ 4	ST3GAL4	40

【表 6 - 2 3】

Q12794	ヒアルロニダーゼ-1	HYAL1
Q12805	EGF 含有フィビュリン様細胞外マトリックスタンパク質 1	EFEMP1
Q12836	透明帯精子結合タンパク質 4	ZP4
Q12841	フォリスタチン関連タンパク質 1	FSTL1
Q12904	アミノアシル tRNA シンターゼ複合体相互作用多機能性タンパク質 1	AIMP1
Q13018	可溶性分泌ホスホリバーゼ A2 受容体	PLA2R1
Q13072	B メラノーマ抗原 1	BAGE
Q13093	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ	PLA2G7
Q13103	分泌リンタンパク質 24	SPP2
Q13162	ペルオキシレドキシン-4	PRDX4
Q13201	血小板糖タンパク質 Ia*	MMRN1
Q13214	セマフォリン-3B	SEMA3B
Q13219	パパリシン (Pappalysin) -1	PAPPA
Q13231	キトトリオシダーゼ-1	CHIT1
Q13253	ノギン	NOG
Q13261	インターロイキン-15 受容体サブユニットアルファ	IL15RA
Q13275	セマフォリン-3F	SEMA3F
Q13291	シグナル伝達リンパ球活性化分子	SLAMF1
Q13316	象牙質マトリックス酸性リンタンパク質 1	DMP1
Q13361	ミクロフィブリル関連タンパク質 5	MFAP5
Q13410	ブチロフィリンサブファミリー-1 メンバーA1	BTN1A1
Q13421	メソテリン、切断型	MSLN
Q13429	インスリン様成長因子 I	IGF-I
Q13443	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含有タンパク質 9	ADAM9
Q13519	ニューロペプチド 1	PNOC
Q13751	ラミニンサブユニットベータ-3	LAMB3
Q13753	ラミニンサブユニットガンマ-2	LAMC2
Q13790	アボリボタンパク質 F	APOF
Q13822	エクトヌクレオチドビロホスファターゼ/ホスホジエストラーゼファミリーメンバー2	ENPP2
Q14031	コラーゲンアルファ-6 (IV) 鎮	COL4A6
Q14050	コラーゲンアルファ-3 (IX) 鎮	COL9A3
Q14055	コラーゲンアルファ-2 (IX) 鎮	COL9A2
Q14112	ナイドジェン-2	NID2
Q14114	低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質 8	LRP8
Q14118	ジストログリカン	DAG1
Q14314	フィブロロイキン (Fibroleukin)	FGL2
Q14393	成長停止特異的タンパク質 6	GAS6
Q14406	絨毛性ソマトマンモトロビンホルモン様 1	CSHL1
Q14507	精巣上体分泌タンパク質 E3-アルファ	EDDM3A
Q14508	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質 2	WFDC2
Q14512	線維芽細胞成長因子結合タンパク質 1	FGFBP1
Q14515	SPARC 様タンパク質 1	SPARCL1

10

20

30

40

50

【表 6 - 24】

Q14520	ヒアルロナン結合タンパク質 2 27kDa 軽鎖	HABP2
Q14563	セマフォリン-3A	SEMA3A
Q14623	インディアン・ヘッジホッグタンパク質	IHH
Q14624	インターファー-トリプシン阻害剤重鎖 H4	ITIH4
Q14667	UPF0378 タンパク質 KIAA0100	KIAA0100
Q14703	膜結合転写因子サイト-1 プロテアーゼ	MBTPS1
Q14766	潜在的トランスフォーミング成長因子ベータ-結合タンパク質 1	LTBP1
Q14767	潜在的トランスフォーミング成長因子ベータ-結合タンパク質 2	LTBP2
Q14773	細胞間接着分子 4	ICAM4
Q14993	コラーゲンアルファ-1 (XIX) 鎮	COL19A1
Q14CN2	カルシウム活性化クロライドチャネル調節因子 4、110kDa 型	CLCA4
Q15046	リジン tRNA リガーゼ	KARS
Q15063	ペリオスチン	POSTN
Q15109	高度糖化最終産物特異的受容体	AGER
Q15113	プロコラーゲン C-エンドペプチダーゼエンハンサー1	PCOLCE
Q15166	血清パラオキソナーゼ/ラクトナーゼ 3	PON3
Q15195	プラスミノーゲン様タンパク質 A	PLGLA
Q15198	血小板由来成長因子受容体様タンパク質	PDGFRL
Q15223	ポリオウイルス受容体関連タンパク質 1	PVRL1
Q15238	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 5	PSG5
Q15363	膜貫通型 emp24 ドメイン含有タンパク質 2	TMED2
Q15375	エフリン A 型受容体 7	EPHA7
Q15389	アンジオポエチン-1	ANGPT1
Q15465	ゾニック・ヘッジホッグタンパク質	SHH
Q15485	フィコリン-2	FCN2
Q15517	コルネオデスマシン	CDSN
Q15582	トランスフォーミング成長因子-ベータ-誘導タンパク質 ig-h3	TGFBI
Q15661	トリプターゼアルファ/ベータ-1	TPSAB1
Q15726	メタスチン	KISS1
Q15782	キチナーゼ-3 様タンパク質 2	CHI3L2
Q15828	シスタチン-M	CST6
Q15846	クラスタリン様タンパク質 1	CLUL1
Q15848	アディポネクチン	ADIPOQ
Q16206	タンパク質ジスルフィド-チオールオキシドレダクターゼ	ENOX2
Q16270	インスリン様成長因子結合タンパク質 7	IGFBP7
Q16363	ラミニンサブユニットアルファ-4	LAMA4
Q16378	プロリンリッチタンパク質 4	PRR4
Q16557	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 3	PSG3
Q16568	CART (42-89)	CARTPT
Q16610	細胞外マトリックスタンパク質 1	ECM1
Q16619	カルジオトロフィン-1	CTF1

10

20

30

40

50

【表 6 - 25】

Q16623	シンタキシン-1A	STX1A
Q16627	HCC-1 (9-74)	CCL14
Q16651	プロスタシン軽鎖	PRSS8
Q16661	グアニル酸シクラーゼ C 活性化ペプチド 2	GUCA2B
Q16663	CCL15 (29-92)	CCL15
Q16674	メラノーマ由来成長調節タンパク質	MIA
Q16769	グルタミニルペプチドシクロトランスフェラーゼ	QPCT
Q16787	ラミニンサブユニットアルファ-3	LAMA3
Q16842	CMP-N-アセチルノイロamin酸-ベータ-ガラクトサミド-アルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ 2	ST3GAL2
Q17RR3	膝リバーゼ関連タンパク質 3	PNLIPRP3
Q17RW2	コラーゲンアルファ-1 (XXIV) 鎮	COL24A1
Q17RY6	リンパ球抗原 6K	LY6K
Q1L6U9	前立腺関連ミクロセミノプロテイン	MSMP
Q1W4C9	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型 13	SPINK13
Q1ZYI8	Izumo 精子・卵子融合タンパク質 4	IZUMO4
Q29960	HLA クラス I 組織適合抗原、Cw-16 アルファ鎖	HLA-C
Q2I0M5	R-スボンジン-4	RSP04
Q2L4Q9	セリンプロテアーゼ 53	PRSS53
Q2MKA7	R-スボンジン-1	RSP01
Q2MV58	Tectonic-1	TCTN1
Q2TAL6	プロリン (Brorin)	VWC2
Q2UY09	コラーゲンアルファ-1 (XXVIII) 鎮	COL28A1
Q2VPA4	補体成分受容体 1 様タンパク質	CR1L
Q2WEN9	癌胎児性抗原関連細胞接着分子 16	CEACAM16
Q30KP8	ベータデフェンシン 136	DEFB136
Q30KP9	ベータデフェンシン 135	DEFB135
Q30KQ1	ベータデフェンシン 133	DEFB133
Q30KQ2	ベータデフェンシン 130	DEFB130
Q30KQ4	ベータデフェンシン 116	DEFB116
Q30KQ5	ベータデフェンシン 115	DEFB115
Q30KQ6	ベータデフェンシン 114	DEFB114
Q30KQ7	ベータデフェンシン 113	DEFB113
Q30KQ8	ベータデフェンシン 112	DEFB112
Q30KQ9	ベータデフェンシン 110	DEFB110
Q30KR1	ベータデフェンシン 109	DEFB109P1
Q32P28	プロリル 3-ヒドロキシラーゼ 1	LEPRE1
Q3B7J2	グルコース-フルクトースオキシドレダクターゼドメイソン含有タンパク質 2	GFOD2
Q3SY79	タンパク質 Wnt	WNT3A
Q3T906	N-アセチルグルコサミン-1-ホスホトランスフェラーゼサブユニットアルファ/ベータ	GNPTAB
Q495T6	膜メタロエンドペプチダーゼ様 1	MMEL1
Q49AH0	脳ドーパミン神経栄養因子	CDNF
Q4G0G5	セクレトグロビンファミリー-2B メンバー-2	SCGB2B2
Q4G0M1	タンパク質 FAM132B	FAM132B

10

20

30

40

50

【表 6 - 26】

Q4LDE5	Sushi、フォンヴィルブランド因子A型、EGF及びペントラキシンドメイン含有タンパク質1	SVEP1
Q4QY38	ベータデフェンシン134	DEFB134
Q4VAJ4	タンパク質Wnt	WNT10B
Q4W5P6	タンパク質TMEM155	TMEM155
Q4ZHG4	フィブロネクチンIII型ドメイン含有タンパク質1	FNDC1
Q53H76	ホスホリバーゼA1メンバーA	PLA1A
Q53RD9	フィビュリン-7	FBLN7
Q53S33	Bo1A様タンパク質3	BOLA3
Q5BLP8	ニューロペプチド様タンパク質C4orf48	C4orf48
Q5DT21	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型9	SPINK9
Q5EBL8	PDZドメイン含有タンパク質11	PDZD11
Q5FYB0	アリールスルファターゼJ	ARSJ
Q5FYB1	アリールスルファターゼI	ARSI
Q5GAN3	リボヌクレアーゼ様タンパク質13	RNASE13
Q5GAN4	リボヌクレアーゼ様タンパク質12	RNASE12
Q5GAN6	リボヌクレアーゼ様タンパク質10	RNASE10
Q5GFL6	フォンヴィルブランド因子Aドメイン含有タンパク質2	VWA2
Q5H8A3	ニューロメジン-S	NMS
Q5H8C1	FRAS1関連細胞外マトリックスタンパク質1	FREM1
Q5IJ48	タンパク質crumbsホモログ2	CRB2
Q5J5C9	ベータデフェンシン121	DEFB121
Q5JS37	NHLリピート含有タンパク質3	NHLRC3
Q5JTB6	胎盤特異的タンパク質9	PLAC9
Q5JU69	トーシン-2A	TOR2A
Q5JXM2	メチルトランスフェラーゼ様タンパク質24	METTL24
Q5JZY3	エフリンA型受容体10	EPHA10
Q5K4E3	ポリセラーゼ-2	PRSS36
Q5SRR4	リンパ球抗原6複合座タンパク質G5c	LY6G5C
Q5T1H1	タンパク質眼shutホモログ	EYS
Q5T4F7	分泌Frizzled関連タンパク質5	SFRP5
Q5T4W7	アルテミン	ARTN
Q5T7M4	タンパク質FAM132A	FAM132A
Q5TEH8	タンパク質Wnt	WNT2B
Q5TIE3	フォンヴィルブランド因子Aドメイン含有タンパク質5B1	VWA5B1
Q5UCC4	ER膜タンパク質複合体サブユニット10	EMC10
Q5VST6	アブヒドロラーゼドメイン含有タンパク質FAM108B1	FAM108B1
Q5VTL7	フィブロネクチンIII型ドメイン含有タンパク質7	FNDC7
Q5VUM1	UPF0369タンパク質C6orf57	C6orf57
Q5VWV43	ディスレクシア関連タンパク質KIAA0319	KIAA0319
Q5VWW1	補体C1q様タンパク質3	C1QL3
Q5VXI9	リバーゼメンバーN	LIPN
Q5VXJ0	リバーゼメンバーK	LIPK
Q5VXM1	CUBドメイン含有タンパク質2	CDCP2
Q5VYX0	レナラーゼ	RNLS

10

20

30

40

50

【表 6 - 27】

Q5VY2	リバーゼメンバーミ	LIPM
Q5W186	シスタチン-9	CST9
Q5W5W9	調節内分泌特異的タンパク質 18	RESP18
Q5XG92	カルボキシルエステラーゼ 4A	CES4A
Q63HQ2	ピカチュリン	EGFLAM
Q641Q3	メテオリン様タンパク質	METRNL
Q66K79	カルボキシペプチダーゼ Z	CPZ
Q685J3	ムチン-17	MUC17
Q68BL7	オルファクトメジン様タンパク質 2A	OLFML2A
Q68BL8	オルファクトメジン様タンパク質 2B	OLFML2B
Q68DV7	E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ RNF43	RNF43
Q6B9Z1	インスリン成長因子様ファミリーメンバー-4	IGFL4
Q6BAA4	Fc 受容体様 B	FCRLB
Q6E0U4	デルモカイン (Dermokine)	DMKN
Q6EMK4	バソリン (Vasorin)	VASN
Q6FHJ7	分泌 Frizzled 関連タンパク質 4	SFRP4
Q6GPI1	キモトリプシン B2 鎮 B	CTRB2
Q6GTS8	カルボキシペプチダーゼ PM20D1 (推定)	PM20D1
Q6H9L7	Isthmin-2	ISM2
Q6IE36	オボスタチンホモログ 2	OVOS2
Q6IE37	オボスタチンホモログ 1	OVOS1
Q6IE38	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型 14	SPINK14
Q6ISS4	白血球関連免疫グロブリン様受容体 2	LATR2
Q6JVE5	精巣上体特異的リボカリン-12	LCN12
Q6JVE6	精巣上体特異的リボカリン-10	LCN10
Q6JVE9	精巣上体特異的リボカリン-8	LCN8
Q6KF10	成長/分化因子 6	GDF6
Q6MZ2	フォリスタチン関連タンパク質 4	FSTL4
Q6NSX1	コイルドコイルドメイン含有タンパク質 70	CCDC70
Q6NT32	カルボキシルエステラーゼ 5A	CES5A
Q6NT52	絨毛性ゴナドトロピンサブユニットベータバリアント 2	CGB2
Q6NUI6	コンドロアドヘリン様タンパク質	CHADL
Q6NUJ1	サポシン A 様	PSAPL1
Q6P093	アリルアセタミドデアセチラーゼ様 2	AADACL2
Q6P4A8	ホスホリバーゼ B 様 1	PLBD1
Q6P5S2	UPF0762 タンパク質 C6orf58	C6orf58
Q6P988	タンパク質 notum ホモログ	NOTUM
Q6PCB0	フォンウィルブランド因子 A ドメイン含有タンパク質 1	VWA1
Q6PDA7	精子関連抗原 11A	SPAG11A
Q6PEW0	不活性セリンプロテアーゼ 54	PRSS54
Q6PEZ8	ボドカン様タンパク質 1	PODNL1
Q6PKH6	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ SDR ファミリーメンバー-4 様 2	DHRS4L2
Q6Q788	アボリボタンパク質 A-V	APOA5
Q6SPF0	Atherin	SAMD1

10

20

30

40

50

【表 6 - 28】

Q6UDR6	グニッツ型プロテアーゼ阻害剤 4	SPINT4
Q6URK8	精巢、前立腺、及び胎盤発現タンパク質	TEPP
Q6UW01	セレベリン-3	CBLN3
Q6UW10	サーファクタント関連タンパク質 2	SFTA2
Q6UW15	再生臍島由来タンパク質 3-ガンマ	REG3G
Q6UW32	インスリン成長因子様ファミリーメンバー1	IGFL1
Q6UW78	UPF0723 タンパク質 C11orf83	C11orf83
Q6UW88	エビジェン	EPGN
Q6UWE3	コリパーゼ様タンパク質 2	CLPSL2
Q6UWF7	NXPE ファミリーメンバー4	NXPE4
Q6UWF9	タンパク質 FAM180A	FAM180A
Q6UWM5	GLIPR1 様タンパク質 1	GLIPR1L1
Q6UWN8	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型 6	SPINK6
Q6UWP2	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ SDR ファミリーメンバー-11	DHRS11
Q6UWP8	スプラバシン	SBSN
Q6UWQ5	リブチーム様タンパク質 1	LYZL1
Q6UWQ7	インスリン成長因子様ファミリーメンバー2	IGFL2
Q6UWR7	エクトヌクレオチドビロホスファターゼ/ホスホジエストラーゼファミリーメンバー6 可溶型	ENPP6
Q6UWT2	アドロビン (Adropin)	ENHO
Q6UWU2	ベータ-ガラクトシダーゼ-1 様タンパク質	GLB1L
Q6UWW0	リポカリン-15	LCN15
Q6UWX4	HHIP 様タンパク質 2	HHIPL2
Q6UWY0	アリールスルファターゼ K	ARSK
Q6UWY2	セリンプロテアーゼ 57	PRSS57
Q6UWY5	オルファクトメジン様タンパク質 1	OLFML1
Q6UX06	オルファクトメジン-4	OLFML4
Q6UX07	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ SDR ファミリーメンバー-13	DHRS13
Q6UX39	アメロチン	AMTN
Q6UX46	タンパク質 FAM150B	FAM150B
Q6UX73	UPF0764 タンパク質 C16orf89	C16orf89
Q6UXB0	タンパク質 FAM131A	FAM131A
Q6UXB1	インスリン成長因子様ファミリーメンバー3	IGFL3
Q6UXB2	VEGF 共調節ケモカイン 1	CXCL17
Q6UXF7	C 型レクチンドメインファミリー-18 メンバーB	CLEC18B
Q6UXH0	肝細胞癌関連タンパク質 TD26	C19orf80
Q6UXH1	システィンリッチ EGF 様ドメインタンパク質 2	CRELD2
Q6UXH8	コラーゲン及びカルシウム結合 EGF ドメイン含有タンパク質 1	CCBE1
Q6UXH9	不活性セリンプロテアーゼ PAMR1	PAMR1
Q6UXI7	Vitrin	VIT
Q6UXI9	ネフロネクチン	NPNT
Q6UXN2	Trem 様転写物 4 タンパク質	TREML4
Q6UXS0	C 型レクチンドメインファミリー-19 メンバーA	CLEC19A

10

20

30

40

50

【表 6 - 29】

Q6UXT8	タンパク質 FAM150A	FAM150A
Q6UXT9	アブヒドローゼドメイン含有タンパク質 15	ABHD15
Q6UXV4	アボリボタンパク質 0 様	APOOL
Q6UXX5	インターフィラーフィー-トリプシン阻害剤重鎖 H6	ITIH6
Q6UXX9	R-スボンジン-2	RSP02
Q6UY14	ADAMTS 様タンパク質 4	ADAMTSL4
Q6UY27	前立腺及び精巣発現タンパク質 2	PATE2
Q6W4X9	ムチン-6	MUC6
Q6WN34	コーディン様タンパク質 2	CHRDL2
Q6WR10	免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー-10	IGSF10
Q6X4U4	スクレロスチンドメイン含有タンパク質 1	SOSTDC1
Q6X784	透明帯結合タンパク質 2	ZPBP2
Q6XE38	セクレトグロビンファミリー-1D メンバー-4	SCGB1D4
Q6XPR3	レペチン	RPTN
Q6XZB0	リバーゼメンバー I	LIPI
Q6ZMM2	ADAMTS 様タンパク質 5	ADAMTSL5
Q6ZMP0	トロンボスボンジン 1 型ドメイン含有タンパク質 4	THSD4
Q6ZNF0	鉄/亜鉛紫酸ホスファターゼ様タンパク質	PAPL
Q6ZRI0	オトゲリン (Otogelin)	OTOG
Q6ZRP7	スルフヒドリルオキシダーゼ 2	QSOX2
Q6ZWJ8	キエリン (Kielin) /コーディン様タンパク質	KCP
Q75N90	フィブリリン-3	FBN3
Q765I0	ウロテンシン-2B	UTS2D
Q76B58	タンパク質 FAM5C	FAM5C
Q76LX8	トロンボスボンジンモチーフ 13 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS13
Q76M96	コイルドコイルドメイン含有タンパク質 80	CCDC80
Q7L1S5	炭水化物スルホトランスフェラーゼ 9	CHST9
Q7L513	Fc 受容体様 A	FCRLA
Q7L8A9	バソヒビン-1	VASH1
Q7RTM1	オトペトリン-1	OTOP1
Q7RTW8	オトアンコリン (Otoancorin)	OTOA
Q7RTY5	セリンプロテアーゼ 48	PRSS48
Q7RTY7	オボキマーゼ (Ovochymase) -1	OVCH1
Q7RTZ1	オボキマーゼ-2	OVCH2
Q7Z304	MAM ドメイン含有タンパク質 2	MAMDC2
Q7Z3S9	Notch ホモログ 2N 末端様タンパク質	NOTCH2NL
Q7Z4H4	インターメジン-short	ADM2
Q7Z4P5	成長/分化因子 7	GDF7
Q7Z4R8	UPF0669 タンパク質 C6orf120	C6orf120
Q7Z4W2	リゾチーム様タンパク質 2	LYZL2
Q7Z5A4	セリンプロテアーゼ 42	PRSS42
Q7Z5A7	タンパク質 FAM19A5	FAM19A5
Q7Z5A8	タンパク質 FAM19A3	FAM19A3
Q7Z5A9	タンパク質 FAM19A1	FAM19A1

10

20

30

40

50

【表 6 - 30】

Q7Z5J1	ヒドロキシステロイド11-ベータ-デヒドロゲナーゼ1様タンパク質	HSD11B1L	
Q7Z5L0	卵黄膜外層タンパク質1ホモログ	VM01	
Q7Z5L3	補体C1q様タンパク質2	C1QL2	
Q7Z5L7	ボドカン	PODN	
Q7Z5P4	17-ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ13	HSD17B13	
Q7Z5P9	ムチン-19	MUC19	
Q7Z5Y6	骨形成タンパク質8A	BMP8A	
Q7Z7B7	ベータデフェンシン132	DEFB132	10
Q7Z7B8	ベータデフェンシン128	DEFB128	
Q7Z7C8	転写開始因子TFIIDサブユニット8	TAF8	
Q7Z7H5	膜貫通型emp24ドメイン含有タンパク質4	TMED4	
Q86SG7	リゾチームg様タンパク質2	LYG2	
Q86SI9	タンパク質CEI	C5orf38	
Q86TE4	ロイシンジッパータンパク質2	LUZP2	
Q86TH1	ADAMTS様タンパク質2	ADAMTSL2	
Q86U17	セルビンA11	SERPINA11	
Q86UU9	エンドキニン-A	TAC4	
Q86UW8	ヒアルロン酸及びプロテオグリカン結合タンパク質4	HAPLN4	
Q86UX2	インターフィラーフィブリブリン阻害剤重鎖H5	ITIH5	
Q86V24	アディポネクチン受容体タンパク質2	ADIPOR2	
Q86VB7	可溶性CD163	CD163	20
Q86VR8	FJX1(Four-jointed boxタンパク質1)	FJX1	
Q86WD7	セルビンA9	SERPINA9	
Q86WN2	インターフェロンイプシロン	IFNE	
Q86WS3	胎盤特異的1様タンパク質	PLAC1L	
Q86X52	コンドロイチン硫酸シンターゼ1	CHSY1	
Q86XP6	ガストロカイン-2	GKN2	
Q86XS5	アンジオポエチン関連タンパク質5	ANGPTL5	
Q86Y27	Bメラノーマ抗原5	BAGE5	
Q86Y28	Bメラノーマ抗原4	BAGE4	
Q86Y29	Bメラノーマ抗原3	BAGE3	
Q86Y30	Bメラノーマ抗原2	BAGE2	
Q86Y38	キシロシルトランスフェラーゼ1	XYLT1	30
Q86Y78	Ly6/PLAURドメイン含有タンパク質6	LYPD6	
Q86YD3	膜貫通タンパク質25	TMEM25	
Q86YJ6	トレオニンシンターゼ様2	THNSL2	
Q86YW7	糖タンパク質ホルモンベータ-5	GPHB5	
Q86Z23	補体C1q様タンパク質4	C1QL4	
Q8IU57	インターロイキン-28受容体サブユニットアルファ	IL28RA	
Q8IUA0	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質8	WFDC8	
Q8IUB2	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質3	WFDC3	
Q8IUB3	タンパク質WFDC10B	WFDC10B	
Q8IUB5	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質13	WFDC13	
Q8IUH2	タンパク質CREG2	CREG2	40

【表 6 - 3 1】

Q8IUK5	プレキシンドメイン含有タンパク質 1	PLXDC1
Q8IUL8	軟骨中間層タンパク質 2 C2	CILP2
Q8IUX7	脂肪細胞エンハンサー結合タンパク質 1	AEBP1
Q8IUX8	上皮成長因子様タンパク質 6	EGFL6
Q8IVL8	カルボキシペプチダーゼ 0	CPO
Q8IVN8	スマトメジン-B 及びトロンボスボンジン 1 型ドメイン含有タンパク質	SBSPON
Q8IW8	タンパク質 spinster ホモログ 2	SPNS2
Q8IW75	セルビン A12	SERPINA12
Q8IW92	ベータ-ガラクトシダーゼ-1 様タンパク質 2	GLB1L2
Q8IWL1	肺サーファクタント関連タンパク質 A2	SFTPA2
Q8IWL2	肺サーファクタント関連タンパク質 A1	SFTPA1
Q8IWV2	コンタクチン-4	CNTN4
Q8IWY4	シグナルペプチド、CUB、及び EGF 様ドメイン含有タンパク質 1	SCUBE1
Q8IX30	シグナルペプチド、CUB、及び EGF 様ドメイン含有タンパク質 3	SCUBE3
Q8IXA5	精子先体膜関連タンパク質 3、膜型	SPACA3
Q8IXB1	DnaJ ホモログサブファミリー C メンバー 10	DNAJC10
Q8IXL6	細胞外セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ Fam20C	FAM20C
Q8IYD9	肺腺腫感受性タンパク質 2	LAS2
Q8IYP2	セリンプロテアーゼ 58	PRSS58
Q8IYS5	破骨細胞関連免疫グロブリン様受容体	OSCAR
Q8IZC6	コラーゲンアルファ-1 (XXVII) 鎮	COL27A1
Q8IZJ3	C3 及び PZP 様アルファ-2-マクログロブリンドメイン含有タンパク質 8	CPAMD8
Q8IZN7	ベータデフェンシン 107	DEFB107B
Q8N0V4	ロイシンリッチリピート LGI ファミリーメンバー 2	LGI2
Q8N104	ベータデフェンシン 106	DEFB106B
Q8N119	マトリックスメタロプロテイナーゼ-21	MMP21
Q8N129	タンパク質 canopy ホモログ 4	CNPY4
Q8N135	ロイシンリッチリピート LGI ファミリーメンバー 4	LGI4
Q8N145	ロイシンリッチリピート LGI ファミリーメンバー 3	LGI3
Q8N158	グリビカン-2	GPC2
Q8N1E2	リゾチーム g 様タンパク質 1	LVG1
Q8N2E2	フォンウィルブランド因子 D 及び EGF ドメイン含有タンパク質	VWDE
Q8N2E6	プロサリューション (Prosalusin)	TOR2A
Q8N2S1	潜在的トランスフォーミング成長因子ベータ-結合タンパク質 4	LTBP4
Q8N302	G パッチ及び FHA ドメイン 1 を有する血管新生因子	AGGF1
Q8N307	ムチン-20	MUC20
Q8N323	NXPE ファミリーメンバー 1	NXPE1
Q8N387	ムチン-15	MUC15
Q8N3Z0	不活性セリンプロテアーゼ 35	PRSS35
Q8N436	不活性カルボキシペプチダーゼ様タンパク質 X2	CPXM2

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 2】

Q8N474	分泌 Frizzled 関連タンパク質 1	SFRP1
Q8N475	フォリスタチン関連タンパク質 5	FSTL5
Q8N4F0	BPI フォールド含有ファミリーB メンバー2	BPIFB2
Q8N4T0	カルボキシペプチダーゼ A6	CPA6
Q8N5W8	タンパク質 FAM24B	FAM24B
Q8N687	ベータデフェンシン 125	DEFB125
Q8N688	ベータデフェンシン 123	DEFB123
Q8N690	ベータデフェンシン 119	DEFB119
Q8N6C5	免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー1	IGSF1
Q8N6C8	白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーA メンバー3	LILRA3
Q8N6G6	ADAMTS 様タンパク質 1	ADAMTSL1
Q8N6Y2	ロイシンリッチリピート含有タンパク質 17	LRRC17
Q8N729	ニューロペプチド W-23	NPW
Q8N8U9	BMP 結合内皮調節因子タンパク質	BMPER
Q8N907	DAN ドメインファミリーメンバー5	DAND5
Q8NAT1	グリコシルトランスフェラーゼ様ドメイン含有タンパク質 2	GTDC2
Q8NAU1	フィブロネクチン III 型ドメイン含有タンパク質 5	FNDC5
Q8NB37	バーキンソン病 7 ドメイン含有タンパク質 1	PDDC1
Q8NBI3	ドラキシン	DRAXIN
Q8NBM8	ブレニルシスティンオキシダーゼ様	PCYOX1L
Q8NBP7	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型	PCSK9
Q8NBQ5	エストラジオール 17-ベータ-デヒドロゲナーゼ 11	HSD17B11
Q8NBV8	シナプトタグミン-8	SYT8
Q8NCC3	XV 群ホスホリバーゼ A2	PLA2G15
Q8NCF0	C 型レクチンドメインファミリー-18 メンバーC	CLEC18C
Q8NCW5	NAD(P)H-水和物エビメラーゼ	APOA1BP
Q8NDA2	ヘミセンチン-2	HMCN2
Q8NDX9	リンパ球抗原 6 複合座タンパク質 G5b	LY6G5B
Q8NDZ4	自閉症欠失タンパク質 1	C3orf58
Q8NEB7	アクロシン結合タンパク質	ACRBP
Q8NES8	ベータデフェンシン 124	DEFB124
Q8NET1	ベータデフェンシン 108B	DEFB108B
Q8NEX5	タンパク質 WFDC9	WFDC9
Q8NEX6	タンパク質 WFDC11	WFDC11
Q8NF86	セリンプロテアーゼ 33	PRSS33
Q8NFM7	インターロイキン-17 受容体 D	IL17RD
Q8NFQ5	BPI フォールド含有ファミリーB メンバー6	BPIFB6
Q8NFQ6	BPI フォールド含有ファミリーC タンパク質	BPIFC
Q8NFU4	濾胞樹状細胞分泌ペプチド	FDCSP
Q8NFW1	コラーゲンアルファ-1 (XXII) 鎮	COL22A1
Q8NG35	ベータデフェンシン 105	DEFB105B
Q8NG41	ニューロペプチド B-23	NPB
Q8NHW6	オトスピラリン (Otospiralin)	OTOS
Q8NI99	アンジオポエチン関連タンパク質 6	ANGPTL6

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 3】

Q8TAA1	リボヌクレアーゼ 11 (推定)	RNASE11
Q8TAG5	V セット及び膜貫通型ドメイン含有タンパク質 2A	VSTM2A
Q8TAL6	鱗芽開始因子ホモログ	FIBIN
Q8TAT2	線維芽細胞成長因子結合タンパク質 3	FGFBP3
Q8TAX7	ムチン-7	MUC7
Q8TB22	精子形成関連タンパク質 20	SPATA20
Q8TB73	タンパク質 NDNF	NDNF
Q8TB96	T 細胞免疫調節タンパク質	ITFG1
Q8TC92	タンパク質ジスルフィド-チオールオキシドレダクターゼ	ENOX1
Q8TCV5	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質 5	WFDC5
Q8TD06	前勾配タンパク質 3 ホモログ	AGR3
Q8TD33	セクレトグロビンファミリー-1C メンバー-1	SCGB1C1
Q8TD46	細胞表面糖タンパク質 CD200 受容体 1	CD200R1
Q8TDE3	リボヌクレアーゼ 8	RNASE8
Q8TDF5	ニューロビリン及びトロイド様タンパク質 1	NETO1
Q8TDL5	BP1 フォールド含有ファミリー-B メンバー-1	BPIFB1
Q8TE56	トロンボスボンジンモチーフ 17 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS17
Q8TE57	トロンボスボンジンモチーフ 16 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS16
Q8TE58	トロンボスボンジンモチーフ 15 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS15
Q8TE59	トロンボスボンジンモチーフ 19 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS19
Q8TE60	トロンボスボンジンモチーフ 18 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS18
Q8TE99	酸性ホスファターゼ様タンパク質 2	ACPL2
Q8TER0	Sushi、ナイトジェン、及びEGF 様ドメイン含有タンパク質 1	SNED1
Q8TEU8	WAP、カザール、免疫グロブリン、クニツツ、及びNTR ドメイン含有タンパク質 2	WF1KKN2
Q8WTQ1	ベータデフェンシン 104	DEFB104B
Q8WTR8	ネトリン-5	NTN5
Q8WTU2	スカベンジャー受容体システィンリッチドメイン含有 B 群タンパク質	SRCRB4D
Q8WU66	タンパク質 TSPEAR	TSPEAR
Q8WUA8	Tsukushin	TSKU
Q8WUF8	タンパク質 FAM172A	FAM172A
Q8WUJ1	ニューフェリシン (Neuferricin)	CYB5D2
Q8WUY1	UPF0670 タンパク質 THEM6	THEM6
Q8WVN6	分泌及び膜貫通タンパク質 1	SECTM1
Q8WVQ1	可溶性カルシウム活性化スクレオチダーゼ 1	CANT1
Q8WWA0	インテレクチン-1	ITLN1
Q8WWG1	ニューレグリン-4	NRG4
Q8WWQ2	不活性化ヘバラナーゼ-2	HPSE2
Q8WWU7	インテレクチン-2	ITLN2

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 4】

Q8WWY7	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質 12	WFDC12	
Q8WWY8	リバーゼメンバーH	LIPH	
Q8WWZ8	腫瘍性タンパク質誘導転写物 3 タンパク質	OIT3	
Q8WX39	精巣上体特異的リボカリン-9	LCN9	
Q8WXA2	前立腺及び精巣発現タンパク質 1	PATE1	
Q8WXD2	セクレトグラニン-3	SCG3	
Q8WXF3	リラキシン-3A鎖	RLN3	
Q8WXI7	ムチン-16	MUC16	
Q8WXQ8	カルボキシペプチダーゼ A5	CPA5	
Q8WXS8	トロンボスポンジンモチーフ 14 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS14	10
Q92484	酸性スフィンゴミエリナーゼ様ホスホジエステラーゼ 3a	SMPDL3A	
Q92485	酸性スフィンゴミエリナーゼ様ホスホジエステラーゼ 3b	SMPDL3B	
Q92496	補体因子 H 関連タンパク質 4	CFHR4	
Q92520	タンパク質 FAM3C	FAM3C	
Q92563	テスティカン-2	SPOCK2	
Q92583	C-C モチーフケモカイン 17	CCL17	
Q92626	ペルオキシダシンホモログ	PXDN	
Q92743	セリンプロテアーゼ HTRA1	HTRA1	
Q92752	テネイシン-R	TNR	
Q92765	分泌 Frizzled 関連タンパク質 3	FRZB	
Q92819	ヒアルロンシンターゼ 2	HAS2	
Q92820	ガンマ-グルタミルヒドロラーゼ	GGH	
Q92824	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 5 型	PCSK5	
Q92832	タンパク質キナーゼ C 結合タンパク質 NELL1	NELL1	
Q92838	エクトジスプラシン-A、膜型	EDA	
Q92874	デオキシリボヌクレアーゼ 1 様 2	DNASE1L2	
Q92876	カリクレイン-6	KLK6	
Q92913	線維芽細胞成長因子 13	FGF13	
Q92954	プロテオグリカン 4 C 末端部分	PRG4	
Q93038	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーメンバー-25	TNFRSF25	
Q93091	リボヌクレアーゼ K6	RNASE6	
Q93097	タンパク質 Wnt-2b	WNT2B	
Q93098	タンパク質 Wnt-8b	WNT8B	
Q95460	主要組織適合複合体クラス I 関連遺伝子タンパク質	MR1	
Q969D9	胸腺間質性リンパ球新生因子	TSLP	
Q969E1	肝臓発現抗菌ペプチド 2	LEAP2	
Q969H8	UPF0556 タンパク質 C19orf10	C19orf10	
Q969Y0	NXPE ファミリーメンバー-3	NXPE3	
Q96A54	アディポネクチン受容体タンパク質 1	ADIPOR1	
Q96A83	コラーゲンアルファ-1 (XXVI) 鎮	EMID2	
Q96A84	EMT ドメイン含有タンパク質 1	EMID1	
Q96A98	39 残基の隆起漏斗ペプチド	PTH2	
Q96A99	ペントラキシン-4	PTX4	40

【表 6 - 3 5】

Q96BH3	精巢上体精子結合タンパク質 1	ELSPBP1	
Q96BQ1	タンパク質 FAM3D	FAM3D	
Q96CG8	コラーゲントリプルヘリックスリピート含有タンパク質 1	CTHRC1	
Q96DA0	チモーゲン顆粒タンパク質 16 ホモログ B	ZG16B	
Q96DN2	フォンウィルブランド因子 C 及び EGF ドメイン含有タンパク質	VWCE	
Q96DR5	BPI フォールド含有ファミリー-A メンバー-2	BPIFA2	10
Q96DR8	ムチン様タンパク質 1	MUCL1	
Q96DX4	RING フィンガー及び SPRY ドメイン含有タンパク質 1	RSPRY1	
Q96EE4	コイルドコイルドメイン含有タンパク質 126	CCDC126	
Q96GS6	アブヒドロラーゼドメイン含有タンパク質 FAM108A1	FAM108A1	
Q96GW7	ブレビカンコアタンパク質	BCAN	
Q96HF1	分泌 Frizzled 関連タンパク質 2	SFRP2	
Q96I182	カザール型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン含有タンパク質 1	KAZALD1	
Q96ID5	免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー-21	IGSF21	
Q96II18	ロイシンリッチリピート及びカルボニンホモジードメイン含有タンパク質 3	LRCH3	
Q96IY4	カルボキシペプチダーゼ B2	CPB2	
Q96JB6	リシルオキシダーゼホモログ 4	LOXL4	
Q96JK4	HHIP 様タンパク質 1	HHIPL1	20
Q96KN2	ベータ-Ala-His ジペプチダーゼ	CNDP1	
Q96KW9	タンパク質 SPACA7	SPACA7	
Q96KX0	リゾチーム様タンパク質 4	LYZL4	
Q96L15	Ecto-ADP-リボシルトランスフェラーゼ 5	ART5	
Q96LB8	ペプチドグリカン認識タンパク質 4	PGLYRP4	
Q96LB9	ペプチドグリカン認識タンパク質 3	PGLYRP3	
Q96LC7	シアル酸結合 Ig 様レクチン 10	SIGLEC10	
Q96LR4	タンパク質 FAM19A4	FAM19A4	
Q96MK3	タンパク質 FAM20A	FAM20A	
Q96MS3	グリコシルトランスフェラーゼ 1 ドメイン含有タンパク質 1	GLT1D1	
Q96NY8	処理されたポリオウイルス受容体関連タンパク質 4	PVRL4	30
Q96NZ8	WAP、カザール、免疫グロブリン、クニツ、及び NTR ドメイン含有タンパク質 1	WF1KKN1	
Q96NZ9	プロリンリッチ酸性タンパク質 1	PRAP1	
Q96P44	コラーゲンアルファ-1 (XXI) 鎮	COL21A1	
Q96PB7	ノエリン-3	OLFM3	
Q96PC5	メラノーマ阻害活性タンパク質 2	MIA2	
Q96PD5	N-アセチルムラモイル-L-アラニンアミダーゼ	PGLYRP2	
Q96PH6	ベータデフェンシン 118	DEFB118	
Q96PL1	セクレトグロビンファミリー-3A メンバー-2	SCGB3A2	
Q96PL2	ベータ-テクトリン	TECTB	
Q96QH8	精子先体関連タンパク質 5	SPACA5	
Q96QR1	セクレトグロビンファミリー-3A メンバー-1	SCGB3A1	40

【表 6 - 3 6】

Q96QU1	プロトカドヘリン-15	PCDH15	
Q96QV1	ヘッジホッグ相互作用タンパク質	HHIP	
Q96RW7	ヘミセンシン-1	HMCN1	
Q96S42	Nodal1 ホモログ	NODAL	
Q96S86	ヒアルロナン及びプロテオグリカン結合タンパク質 3	HAPLN3	
Q96SL4	グルタチオンペルオキシダーゼ 7	GPX7	
Q96SM3	カルボキシペプチダーゼ X1 (推定)	CPXM1	
Q96T91	糖タンパク質ホルモンアルファ-2	GPHA2	
Q99062	顆粒球コロニー刺激因子受容体	CSF3R	
Q99102	ムチン-4 アルファ鎖	MUC4	
Q99217	アメロゲニン、X アイソフォーム	AMELX	
Q99218	アメロゲニン、Y アイソフォーム	AMELY	
Q99435	タンパク質キナーゼ C 結合タンパク質 NELL2	NELL2	
Q99470	間質細胞由来因子 2	SDF2	
Q99542	マトリックスマタロプロテイナーゼ-19	MMP19	
Q99574	ニューロセルビン	SERPINI1	
Q99584	タンパク質 S100-A13	S100A13	
Q99616	C-C モチーフケモカイン 13	CCL13	
Q99645	エピフィカン	EPYC	
Q99674	EFハンドドメインタンパク質1を有する細胞成長調節因子	CGREF1	
Q99715	コラーゲンアルファ-1 (XII) 鎮	COL12A1	
Q99727	メタロプロテイナーゼ阻害剤 4	TIMP4	
Q99731	C-C モチーフケモカイン 19	CCL19	
Q99748	ニュールツリン	NRTN	
Q99935	プロリンリッチタンパク質 1	PROL1	
Q99942	E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ RNF5	RNF5	
Q99944	上皮成長因子様タンパク質 8	EGFL8	
Q99954	顎下腺アンドロゲン調節タンパク質 3A	SMR3A	
Q99969	レチノイン酸受容体レスポンダータンパク質 2	RARRES2	
Q99972	ミオシリン	MYOC	
Q99983	オステオモジュリン	OMD	
Q99985	セマフォリン-3C	SEMA3C	
Q99988	成長/分化因子 15	GDF15	
Q9BPW4	アボリボタンパク質 L4	APOL4	
Q9BQ08	レジスタンスチーベータ	RETNLB	
Q9BQ16	テスティカン-3	SPOCK3	
Q9BQ51	プログラム細胞死 1 リガンド 2	PDCD1LG2	
Q9BQB4	スクレロスチン	SOST	
Q9BQI4	コイルドコイルドメイン含有タンパク質 3	CCDC3	
Q9BQP9	BPI フォールド含有ファミリー-A メンバー-3	BPIFA3	
Q9BQR3	セリンプロテアーゼ 27	PRSS27	
Q9BQY6	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質 6	WFDC6	
Q9BRR6	ADP 依存性グルコキナーゼ	ADPGK	
Q9BS86	透明帯結合タンパク質 1	ZPBP	

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 7】

Q9BSG0	プロテアーゼ関連ドメイン含有タンパク質 1	PRADC1
Q9BSG5	Retbindin	RTBDN
Q9BT30	アルファ-ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ ABH7 (推定)	ALKBH7
Q9BT56	スペキシン	C12orf39
Q9BT67	NEDD4 ファミリー相互作用タンパク質 1	NDFIP1
Q9BTY2	血漿アルファ L-フコシダーゼ	FUCA2
Q9BU40	コーディン様タンパク質 1	CHRDL1
Q9BUD6	スponジン-2	SPON2
Q9BUN1	タンパク質 MENT	MENT
Q9BUR5	アボリボタンパク質 0	AP00
Q9BV94	ER 分解促進アルファ-マンノシダーゼ様 2	EDEM2
Q9BWP8	コレクチン-11	COLEC11
Q9BWS9	キチナーゼドメイン含有タンパク質 1	CHID1
Q9BX67	接合部接着分子 C	JAM3
Q9BX93	XIIIB 群分泌ホスホリパーゼ A2 様タンパク質	PLA2G12B
Q9BXI9	補体 C1q 腫瘍壞死因子関連タンパク質 6	C1QTNF6
Q9BXJ0	補体 C1q 腫瘍壞死因子関連タンパク質 5	C1QTNF5
Q9BXJ1	補体 C1q 腫瘍壞死因子関連タンパク質 1	C1QTNF1
Q9BXJ2	補体 C1q 腫瘍壞死因子関連タンパク質 7	C1QTNF7
Q9BXJ3	補体 C1q 腫瘍壞死因子関連タンパク質 4	C1QTNF4
Q9BXJ4	補体 C1q 腫瘍壞死因子関連タンパク質 3	C1QTNF3
Q9BXJ5	補体 C1q 腫瘍壞死因子関連タンパク質 2	C1QTNF2
Q9BXN1	アスボリン	ASPN
Q9BXP8	ババリシン-2	PAPPA2
Q9BXR6	補体因子 H 関連タンパク質 5	CFHR5
Q9BXS0	コラーゲンアルファ-1 (XXV) 鎮	COL25A1
Q9BXX0	EMILIN-2	EMILIN2
Q9BXY4	R-スponジン-3	RSP03
Q9BY15	EGF 様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様 3 サブ ユニットベータ	EMR3
Q9BY50	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11C	SEC11C
Q9BY76	アンジオポエチン関連タンパク質 4	ANGPTL4
Q9BYF1	処理されたアンギオテンシン変換酵素 2	ACE2
Q9BYJ0	線維芽細胞成長因子結合タンパク質 2	FGFBP2
Q9BYW3	ベータデフェンシン 126	DEFB126
Q9BYX4	インターフェロン誘導ヘリカーゼ C ドメイン含有タンパク質 1	IFIH1
Q9BYZ8	再生臍島由来タンパク質 4	REG4
Q9BZ76	コンタクチン関連タンパク質様 3	CNTNAP3
Q9BZG9	Ly-6/神経毒様タンパク質 1	LYNX1
Q9BZJ3	トリプターゼデルタ	TPSD1
Q9BZM1	XIIIA 群分泌ホスホリパーゼ A2	PLA2G12A
Q9BZM2	XIIF 群分泌ホスホリパーゼ A2	PLA2G2F
Q9BZM5	NKG2D リガンド 2	ULBP2
Q9BZP6	酸性哺乳類キチナーゼ	CHIA

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 8】

Q9BZZ2	シアロアドヘシン	SIGLEC1	
Q9C0B6	タンパク質 FAM5B	FAM5B	
Q9GZM7	尿細管間質性腎炎抗原様	TINAGL1	
Q9GZN4	脳特異的セリンプロテアーゼ 4	PRSS22	
Q9GZP0	血小板由来成長因子 D、受容体結合型	PDGFD	
Q9GZT5	タンパク質 Wnt-10a	WNT10A	
Q9GZU5	ニクタロピン (Nyctalopin)	NYX	
Q9GZV7	ヒアルロナン及びプロテオグリカン結合タンパク質 2	HAPLN2	10
Q9GZV9	線維芽細胞成長因子 23	FGF23	
Q9GZX9	ねじれ原腸形成タンパク質ホモログ 1	TWSG1	
Q9GZZ7	GDNF ファミリー受容体アルファ-4	GFRA4	
Q9GZZ8	細胞外糖タンパク質ラクリチン	LACRT	
Q9H0B8	システィンリッチ分泌タンパク質 LCCL ドメイン含有 2	CRISPLD2	
Q9H106	シグナル調節タンパク質デルタ	SIRPD	
Q9H114	シスタチン様 1	CSTL1	
Q9H173	ヌクレオチド交換因子 SIL1	SIL1	
Q9H1E1	リボヌクレアーゼ 7	RNASE7	
Q9H1F0	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質 10A	WFDC10A	
Q9H1J5	タンパク質 Wnt-8a	WNT8A	
Q9H1J7	タンパク質 Wnt-5b	WNT5B	
Q9H1M3	ベータデフェンシン 129	DEFB129	20
Q9H1M4	ベータデフェンシン 127	DEFB127	
Q9H1Z8	アウグリン (Augurin)	C2orf40	
Q9H239	マトリックスメタロプロテイナーゼ-28	MMP28	
Q9H2A7	C-X-C モチーフケモカイン 16	CXCL16	
Q9H2A9	炭水化物スルホトランスフェラーゼ 8	CHST8	
Q9H2R5	カリクレイン-15	KLK15	
Q9H2X0	コーディン	CHRD	
Q9H2X3	C 型レクチンドメインファミリー-4 メンバーM	CLEC4M	
Q9H306	マトリックスメタロプロテイナーゼ-27	MMP27	
Q9H324	トロンボスボンジンモチーフ 10 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS10	
Q9H336	システィンリッチ分泌タンパク質 LCCL ドメイン含有 1	CRISPLD1	30
Q9H3E2	ソーティングネキシン-25	SNX25	
Q9H3R2	ムチン-13	MUC13	
Q9H3U7	SPARC 関連モジュラーカルシウム結合タンパク質 2	SMOC2	
Q9H3Y0	ペプチダーゼ阻害剤 R3HDM1	R3HDM1	
Q9H4A4	アミノペプチダーゼ B	RNPEP	
Q9H4F8	SPARC 関連モジュラーカルシウム結合タンパク質 1	SMOC1	
Q9H4G1	シスタチン 9 様	CST9L	
Q9H5V8	CUB ドメイン含有タンパク質 1	CDCP1	
Q9H6B9	エポキシドヒドロラーゼ 3	EPHX3	
Q9H6E4	コイルドコイルドメイン含有タンパク質 134	CCDC134	
Q9H741	UPF0454 タンパク質 C12orf49	C12orf49	
Q9H772	グレムリン-2	GREM2	40

【表 6 - 3 9】

Q9H7Y0	自閉症欠失関連タンパク質 1	CXorf36
Q9H8L6	マルチメリソ-2	MMRN2
Q9H9S5	フクチン関連タンパク質	FKRP
Q9HAT2	シアレート 0-アセチルエステラーゼ	SIAE
Q9HB40	レチノイド誘導セリンカルボキシペプチダーゼ	SCPEP1
Q9HB63	ネトリン-4	NTN4
Q9HB70	胎盤特異的タンパク質 1	PLAC1
Q9HC23	プロキネチシン-2	PROK2
Q9HC57	WAP4-ジスルフィドコアドメインタンパク質 1	WFDC1
Q9HC73	サイトカイン受容体様因子 2	CRLF2
Q9HC84	ムチン-5B	MUC5B
Q9HCB6	スponジン-1	SPON1
Q9HCQ7	ニューロペプチド NPSF	NPVF
Q9HCT0	線維芽細胞成長因子 22	FGF22
Q9HD89	レジスタン	RETN
Q9NNX1	タフテリン	TUFT1
Q9NNX6	CD209 抗原	CD209
Q9NP55	BPI フォールド含有ファミリー A メンバー 1	BPIFA1
Q9NP70	アメロプラスチン	AMBN
Q9NP95	線維芽細胞成長因子 20	FGF20
Q9NP99	骨髄細胞 1 に発現する誘発性受容体	TREM1
Q9NPA2	マトリックスメタロプロテイナーゼ-25	MMP25
Q9NPE2	ニューグリン (Neugrin)	NGRN
Q9NPH0	リゾホスファチジン酸ホスファターゼ 6 型	ACP6
Q9NPH6	臭気物質結合タンパク質 2b	OBP2B
Q9NQ30	内皮細胞特異的分子 1	ESM1
Q9NQ36	シグナルペプチド、CUB、及び EGF 様ドメイン含有タンパク質 2	SCUBE2
Q9NQ38	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型 5	SPINK5
Q9NQ76	マトリックス細胞外リン糖タンパク質	MEPE
Q9NQ79	軟骨酸性タンパク質 1	CRTAC1
Q9NR16	スカベンジャー受容体システィンリッチ 1 型タンパク質 M160	CD163L1
Q9NR23	成長/分化因子 3	GDF3
Q9NR71	中性セラミダーゼ	ASAHI2
Q9NR99	マトリックスリモデリング関連タンパク質 5	MXRA5
Q9NRA1	血小板由来成長因子 C	PDGFC
Q9NRC9	オトラプリン (Otoraplin)	OTOR
Q9NRE1	マトリックスメタロプロテイナーゼ-26	MMP26
Q9NRJ3	C-C モチーフケモカイン 28	CCL28
Q9NRM1	エナメリソ	ENAM
Q9NRN5	オルファクトメジン様タンパク質 3	OLFML3
Q9NRR1	サイトカイン様タンパク質 1	CYTL1
Q9NS15	潜在的トランスフォーミング成長因子ベータ-結合タンパク質 3	LTBP3
Q9NS62	トロンボスponジン 1 型ドメイン含有タンパク質 1	THSD1

10

20

30

40

50

【表 6 - 40】

Q9NS71	ガストロカイン-1	GKN1
Q9NS98	セマフォリン-3G	SEMA3G
Q9NSA1	線維芽細胞成長因子 21	FGF21
Q9NT22	EMILIN-3	EMILIN3
Q9NTU7	セレベリン-4	CBLN4
Q9NVR0	ケルチ様タンパク質 11	KLHL11
Q9NWH7	精子形成関連タンパク質 6	SPATA6
Q9NXC2	グルコース-フルクトースオキシドレダクターゼドメイ ン含有タンパク質 1	GFOD1
Q9NY56	臭気物質結合タンパク質 2a	OBP2A
Q9NY84	血管非炎症性分子 3	VNN3
Q9NZ20	3 群分泌ホスホリバーゼ A2	PLA2G3
Q9NZC2	骨髄細胞 2 に発現する誘発性受容体	TREM2
Q9NZK5	アデノシンデアミナーゼ CECR1	CECR1
Q9NZK7	IIE 群分泌ホスホリバーゼ A2	PLA2G2E
Q9NZP8	補体 C1r 副成分様タンパク質	C1RL
Q9NZV1	システィンリッチ運動ニューロン 1 タンパク質	CRIM1
Q9NZW4	象牙質シアロタンパク質	DSPP
Q9POG3	カリクレイン-14	KLK14
Q9P0W0	インターフェロンカッパ	IFNK
Q9P218	コラーゲンアルファ-1 (XX) 鎮	COL20A1
Q9P2C4	膜貫通タンパク質 181	TMEM181
Q9P2K2	チオレドキシンドメイン含有タンパク質 16	TXNDC16
Q9P2N4	トロンボスボンジンモチーフ 9 を有するディスインテグ リン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS9
Q9UBC7	ガラニン様ペプチド	GALP
Q9UBD3	サイトカイン SCM-1 ベータ	XCL2
Q9UBD9	カルジオトロフィン様サイトカイン因子 1	CLCF1
Q9UBM4	オプチシン	OPTC
Q9UBP4	ディックコップ関連タンパク質 3	DKK3
Q9UBQ6	エキソストシン様 2	EXTL2
Q9UBR5	ケモカイン様因子	CKLF
Q9UBS5	ガンマ-アミノ酪酸 B 型受容体サブユニット 1	GABBR1
Q9UBT3	ディックコップ関連タンパク質 4short 型	DKK4
Q9UBU2	ディックコップ関連タンパク質 2	DKK2
Q9UBU3	グレリン-28	GHRL
Q9UBV4	タンパク質 Wnt-16	WNT16
Q9UBX5	フィビュリン-5	FBLN5
Q9UBX7	カリクレイン-11	KLK11
Q9UEF7	クロト-	KL
Q9UFP1	タンパク質 FAM198A	FAM198A
Q9UGM3	悪性脳腫瘍 1 欠失タンパク質	DMBT1
Q9UGM5	フェチュイン-B	FETUB
Q9UGP8	転移タンパク質 SEC63 ホモログ	SEC63
Q9UHF0	ニューロキニン-B	TAC3
Q9UHF1	上皮成長因子様タンパク質 7	EGFL7

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 1】

Q9UHG2	ProSAAS	PCSK1N
Q9UHI8	トロンボスボンジンモチーフ1を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS1
Q9UHL4	ジペプチジルペプチダーゼ2	DPP7
Q9UI42	カルボキシペプチダーゼA4	CPA4
Q9UIG4	乾癬感受性1候補遺伝子2タンパク質	PSORS1C2
Q9UIK5	トモレグリン(Tomoregulin)-2	TMEFF2
Q9UIQ6	ロイシル-シスチニルアミノペプチダーゼ、妊娠血清型	LNPEP
Q9UJA9	エクトヌクレオチドビロホスファターゼ/ホスホジエストラーゼファミリーメンバー5	ENPP5
Q9UJH8	メテオリン	METRN
Q9UJJ9	N-アセチルグルコサミン-1-ホスホトランスフェラーゼサブユニットガンマ	GNPTG
Q9UJW2	尿細管間質性腎炎抗原	TINAG
Q9UK05	成長/分化因子2	GDF2
Q9UK55	タンパク質Z依存性プロテアーゼ阻害剤	SERPINA10
Q9UK85	ディックコップ様タンパク質1	DKKL1
Q9UKJ1	ペア型免疫グロブリン様2型受容体アルファ	PILRA
Q9UKP4	トロンボスボンジンモチーフ7を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS7
Q9UKP5	トロンボスボンジンモチーフ6を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS6
Q9UKQ2	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含有タンパク質28	ADAM28
Q9UKQ9	カリクレイン-9	KLK9
Q9UKR0	カリクレイン-12	KLK12
Q9UKR3	カリクレイン-13	KLK13
Q9UKU9	アンジオポエチン関連タンパク質2	ANGPTL2
Q9UKZ9	プロコラーゲンC-エンドペプチダーゼエンハンサー2	PCOLCE2
Q9UL52	膜貫通プロテアーゼセリン11E非触媒鎖	TMPRSS11E
Q9ULC0	エンドムチン	EMCN
Q9ULI3	タンパク質HEGホモログ1	HEG1
Q9ULZ1	アペリン-13	APLN
Q9ULZ9	マトリックスマタロプロテイナーゼ-17	MMP17
Q9UM21	アルファ-1,3-マンノシル-糖タンパク質4-ベータ-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼA可溶型	MGAT4A
Q9UM22	哺乳類エペンジミン関連タンパク質1	EPDR1
Q9UM73	ALKチロシンキナーゼ受容体	ALK
Q9UMD9	97kDa線状IgA疾患抗原	COL17A1
Q9UMX5	ニューデシン	NENF
Q9UN73	プロトカドヘリンアルファ-6	PCDHA6
Q9UNA0	トロンボスボンジンモチーフ5を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS5
Q9UNI1	キモトリプシン様エラスターーゼファミリーメンバー1	CELA1
Q9UNK4	IID群分泌ホスホリバーゼA2	PLA2G2D
Q9UP79	トロンボスボンジンモチーフ8を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS8

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 2】

Q9UPZ6	トロンボスponジン 1 型ドメイン含有タンパク質 7A	THSD7A
Q9UQ72	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 11	PSG11
Q9UQ74	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 8	PSG8
Q9UQC9	カルシウム活性化クロライドチャネル調節因子 2	CLCA2
Q9UQE7	染色体構造維持タンパク質 3	SMC3
Q9UQP3	テネイシン-N	TNN
Q9Y223	UDP-N-アセチルグルコサミン 2-エピメラーゼ	GNE
Q9Y240	C 型レクチンドメインファミリー-11 メンバーA	CLEC11A
Q9Y251	ヘパラナーゼ 8kDa サブユニット	HPSE
Q9Y258	C-C モチーフケモカイン 26	CCL26
Q9Y264	アンジオポエチン-4	ANGPT4
Q9Y275	腫瘍壞死因子-リガンドスーパーファミリーメンバー 13b、膜型	TNFSF13B
Q9Y287	BRI2 細胞内ドメイン	ITM2B
Q9Y2E5	精巢上体特異的アルファマンノシダーゼ	MAN2B2
Q9Y334	フォンウィルブランド因子 A ドメイン含有タンパク質 7	VWA7
Q9Y337	カリクレイン-5	KLK5
Q9Y3B3	膜貫通型 emp24 ドメイン含有タンパク質 7	TMED7
Q9Y3E2	B01A 様タンパク質 1	BOLA1
Q9Y426	C2 ドメイン含有タンパク質 2	C2CD2
Q9Y4K0	リシルオキシダーゼホモログ 2	LOXL2
Q9Y4X3	C-C モチーフケモカイン 27	CCL27
Q9Y5C1	アンジオポエチン関連タンパク質 3	ANGPTL3
Q9Y5I2	プロトカドヘリンアルファ-10	PCDHA10
Q9Y5I3	プロトカドヘリンアルファ-1	PCDHA1
Q9Y5K2	カリクレイン-4	KLK4
Q9Y5L2	低酸素誘導性脂肪滴関連タンパク質	HILPDA
Q9Y5Q5	心房性ナトリウム利尿ペプチド変換酵素	CORIN
Q9Y5R2	マトリックスマタロプロテイナーゼ-24	MMP24
Q9Y5U5	腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーメンバー18	TNFRSF18
Q9Y5W5	Wnt 抑制因子 1	WIF1
Q9Y5X9	内皮リパーゼ	LIPG
Q9Y625	分泌グリビカン-6	GPC6
Q9Y646	カルボキシペプチダーゼ Q	CPQ
Q9Y6C2	EMILIN-1	EMILIN1
Q9Y6F9	タンパク質 Wnt-6	WNT6
Q9Y6I9	精巢発現配列 264 タンパク質	TEX264
Q9Y6L7	トロイド様タンパク質 2	TLL2
Q9Y6N3	カルシウム活性化クロライドチャネル調節因子ファミリー-メンバ-3	CLCA3P
Q9Y6N6	ラミニンサブユニットガンマ-3	LAMC3
Q9Y6R7	IgGFc 結合タンパク質	FCGBP
Q9Y6Y9	リンパ球抗原 96	LY96
Q9Y6Z7	コレクチン-10	COLEC10

10

20

30

40

【0071】

ある一連の実施形態では、M C N A 化合物は 2 つのコードポリヌクレオチドを含む。例えば、M C N A 化合物は、2 つのコードポリヌクレオチドであって、その各々が同一のタンパク質をコードするポリヌクレオチド部分を備えた該コードポリヌクレオチドを有する、パリンドロームコード核酸 (P C N A) であってもよい。

【0072】

一部の実施形態では、M C N A 化合物は、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (h C F T R) m R N A をコードする、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して非コードポリヌクレオチドに連結されたコードポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、M C

50

N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、該コードポリヌクレオチドのうちの少なくとも 1 つが h C F T R をコードする。一部の実施形態では、M C N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つのコードポリヌクレオチドを含むパリンドロームコード核酸 (P C N A) であり、各コードポリヌクレオチドが h C F T R をコードする。一部の実施形態では、M C N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のポリヌクレオチドを含み、少なくとも 1 つのポリヌクレオチドが h C F T R をコードするコードポリヌクレオチドであり、少なくとも 1 つのポリヌクレオチドが保護基として作用する。

10

【 0 0 7 3 】

一部の実施形態では、M C N A 化合物は、ヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (h P A H) m R N A をコードする、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して非コードポリヌクレオチドに連結されたコードポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、M C N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、該コードポリヌクレオチドのうちの少なくとも 1 つが h P A H をコードする。一部の実施形態では、M C N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つのコードポリヌクレオチドを含むパリンドロームコード核酸 (P C N A) であり、各コードポリヌクレオチドが h P A H をコードする。一部の実施形態では、M C N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のポリヌクレオチドを含み、少なくとも 1 つのポリヌクレオチドが h P A H をコードするコードポリヌクレオチドであり、少なくとも 1 つのポリヌクレオチドが保護基として作用する。

20

【 0 0 7 4 】

一部の実施形態では、M C N A 化合物は、ヒトオルニチントランスクカルバミラーゼ (h O T C) m R N A をコードする、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して非コードポリヌクレオチドに連結されたコードポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、M C N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のコードポリヌクレオチドを含み、該コードポリヌクレオチドのうちの少なくとも 1 つが h O T C をコードする。一部の実施形態では、M C N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つのコードポリヌクレオチドを含むパリンドロームコード核酸 (P C N A) であり、各ポリヌクレオチドが h O T C をコードする。一部の実施形態では、M C N A 化合物は、M C N A 化合物が 2 つ以上の 5' 末端を含むように、ポリヌクレオチド間で 3' 末端結合を介して連結された 2 つ以上のポリヌクレオチドを含み、少なくとも 1 つのポリヌクレオチドが h O T C をコードするコードポリヌクレオチドであり、少なくとも 1 つのポリヌクレオチドが保護基として作用する。

30

【 0 0 7 5 】

架橋 (3' - 3' 結合有)

40

一部の実施形態では、M C N A 化合物は、2 つ以上のポリヌクレオチドを含み、各ポリヌクレオチドの 3' 末端は、3' - 3' 逆方向ホスホジエステル結合を含むオリゴヌクレオチド架橋 (「架橋オリゴヌクレオチド」または「架橋オリゴ」とも言う) を介して連結されている。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド架橋は修飾されたヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド架橋は 2' - O - メチル R N A を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド架橋は D N A を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド架橋は長さ 2 ~ 1 0 0 0 のヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド架橋は、共有結合により該架橋に結合している 1 つ以上の活性部分を含む。一部の実施形態では、活性部分は、標的群、ペプチド、造影剤、小分子、タンパク質、D N A、及び / または R N A である。一部の実施形態では、活性部分は、細胞表面受容体の

50

受容体リガンドを結合させる。一部の実施形態では、活性部分は、1つ以上の三分岐G a 1 N a c 標的化剤である。

【0076】

M C N A 合成

一部の実施形態では、本発明はM C N Aの合成方法を提供する。一部の実施形態では、M C N Aの合成は、各ポリヌクレオチドの3'末端がオリゴヌクレオチド架橋の5'末端にライゲーションされるように、2つ以上のポリヌクレオチドをライゲーションすることを含み、該オリゴヌクレオチド架橋は2つの5'末端と、内部3' - 3'逆方向ホスホジエステル結合とを含む。一部の実施形態では、M C N Aの合成方法は、リガーゼがオリゴヌクレオチド架橋の5'末端に各ポリヌクレオチドを接合することができるように、2つ以上のポリヌクレオチドの領域に相補的なオリゴヌクレオチドスプリントを使用することを含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドスプリントは、リガーゼがオリゴヌクレオチド架橋の5'末端に各ポリヌクレオチドの完全末端を接合するように、2つ以上のポリヌクレオチドの領域に相補的である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドスプリントは、リガーゼがオリゴヌクレオチド架橋の5'末端に各ポリヌクレオチドの3'末端を接合するように、2つ以上のポリヌクレオチドの領域に相補的である。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドスプリントはD N Aを含む。一部の実施形態では、リガーゼはR N Aリガーゼである。一部の実施形態では、リガーゼはT 4 R N Aリガーゼ1である。一部の実施形態では、リガーゼはT 4 R N Aリガーゼ2である。

【0077】

一部の実施形態では、M C N Aを合成する際のポリヌクレオチド：オリゴヌクレオチド架橋：オリゴヌクレオチドスプリントのモル比は2：1：2である。一部の実施形態では、M C N Aを合成する際のポリヌクレオチド：オリゴヌクレオチド架橋のモル比は2：1である。一部の実施形態では、M C N Aを合成する際のポリヌクレオチド：オリゴヌクレオチドスプリントのモル比は2：2である。一部の実施形態では、M C N Aの合成にはP E Gがさらに含まれる。

【0078】

一部の実施形態では、M C N Aは、R N Aの2つのコピーの3'末端と、配列内に2つの5'末端及び連結された3' - 3'ホスホジエステル結合を含む單一オリゴヌクレオチドの5'末端とのスプリントライゲーションによって調製され得る。簡潔に述べると、R N Aコード配列に隣接する5'非翻訳領域(UTR)と3'UTRとを含む5'キヤップR N Aを、T 7 R N Aポリメラーゼを用いて転写し、5' - C a p 1構造を含むように酵素を用いてキヤップし、精製する。続いて、この転写物を、第10番目と第11番目のn tの間で3' - 3'ホスホジエステル結合を有する20ヌクレオチド(n t)のパリンドローム配列を備えた「架橋」オリゴヌクレオチドに、(A)T 4 R N Aリガーゼ1、(B)T 4 R N Aリガーゼ1 + P E G 8 K、または(C)T 4 R N Aリガーゼ2のいずれかと、3' - UTR及び架橋オリゴに相補的なD N Aオリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションする。ライゲーション用の試料を調製するために、架橋オリゴを、50 μMのオリゴと、A T Pと、1 × P N K緩衝液と、T 4ポリヌクレオチドキナーゼとを含む反応液中で、37°で1時間5'末端リン酸化する。リン酸化架橋オリゴを、次いで、セファデックスG - 25脱塩カラムを用いて脱塩化して、キヤップされたR N A転写物と、1 × 架橋オリゴと、2 × スプリントオリゴとを含む反応物中で75°に5分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却する。続いて、R N Aライゲーション反応を、50%の希釈されたハイブリダイゼーション反応物と、(A)1 × R N Aリガーゼ緩衝液、A T P、及びT 4 R N Aリガーゼ1(N E B)、(B)1 × R N Aリガーゼ緩衝液、A T P、10% P E G、及びT 4 R N Aリガーゼ1(N E B)、または(C)1 × T 4 R N Aリガーゼ2緩衝液及びT 4 R N Aリガーゼ2と、を含むように調製する。各々を37°で90分反応させる。次に、完了したライゲーションの反応物を、R Ne a s y M i n i K i t (Q i a g e n社)を用いて精製する。次いで、精製されたM C N A産物をD N A s e Iで処理して

10

20

30

40

50

、残留架橋オリゴヌクレオチドを除去する。

【0079】

一部の実施形態では、M C N A は、R N A の 2 つのコピーの 3' 末端と、配列内に 2 つの 5' 末端及び連結された 3' - 3' ホスホジエステル結合を含む單一オリゴヌクレオチドの 5' 末端とのスプリント非依存性ライゲーションによって調製され得る。

【0080】

非翻訳領域

m R N A 合成には、5' 末端への「キャップ」及び 3' 末端への「テール」の付加が含まれるのが典型的である。キャップの存在は、大半の真核生物細胞に見られるヌクレアーゼへの耐性を付与するのに重要である。「テール」の存在は、エキソヌクレアーゼ分解から m R N A を保護するのに役立つものである。

10

【0081】

一部の実施形態では、M C N A の 1 つ以上のポリヌクレオチドには、5' 及び / または 3' 非翻訳領域が含まれる。一部の実施形態では、5' 非翻訳領域 (5' U T R) には、m R N A の安定性または翻訳に影響を及ぼす 1 つ以上の要素、例えば、鉄応答要素が含まれる。一部の実施形態では、5' 非翻訳領域は、長さ約 50 ~ 500 のヌクレオチドであり得る。

【0082】

一部の実施形態では、3' 非翻訳領域 (3' U T R) は、ポリアデニル化シグナル、細胞におけるM C N A の位置の安定性に影響を及ぼすタンパク質の結合部位、またはm i R N A の 1 つ以上の結合部位のうちの 1 つ以上を含む。一部の実施形態では、3' 非翻訳領域は、長さ約 50 ~ 500 ヌクレオチドであるか、またはそれ以上の長さであり得る。一部の実施形態では、3' 非翻訳領域は、長さ約 5 ~ 2,000 のヌクレオチドであり得る。

20

【0083】

例示的な 3' 及び / または 5' U T R 配列は、安定な核酸分子（例えば、グロビン、アクチン、G A P D H、チューブリン、ヒストン、またはクエン酸回路酵素）に由来して、センス M C N A 分子の安定性を増加させることができる。例えば、5' U T R 配列は、ヌクレアーゼ耐性を改善するため、及び / またはポリヌクレオチドの半減期を改善するために、C M V 最初期 1 (I E 1) 遺伝子またはその断片の部分配列を含み得る。ポリヌクレオチドをさらに安定化させるために、ポリヌクレオチド（例えば、M C N A）の 3' 末端または非翻訳領域にヒト成長ホルモン (h G H) またはその断片をコードする配列を含めることも想定される。一般に、これらの修飾は、ポリヌクレオチドの安定性及び / または薬物動態特性（例えば、半減期）を、それらの未修飾の対応物に比べて改善するものであり、例えば、i n v i v o ヌクレアーゼ消化に対するポリヌクレオチド耐性を改善するように行われる修飾を含む。

30

【0084】

3' U T R

一部の実施形態では、3' U T R は、中間にスペーサーを備えた複数の多重 A セグメントを含む。一部の実施形態では、スペーサーは、D N A、R N A、及び / または修飾された塩基を含む。一部の実施形態では、多重 A セグメントの各々は、8 個 ~ 50 個の連続するアデノシンを含む。一部の実施形態では、複数の多重 A セグメントの数は 1 ~ 100 の範囲である。一部の実施形態では、スペーサーは 5 ~ 100 の範囲の様々な長さを有する。一部の実施形態では、3' U T R はシュードノット構造を含む。シュードノットは、一本鎖領域またはループにより連結された 2 つのヘリックスセグメントで最小限構成されている R N A 構造として定義され得る (S t a p l e , D . W . e t a l . , P L o S B i o l o g y , 2 0 0 5 , 3 , e 2 1 3)。これらは、ヘアピンまたはステムループなどの 2 次構造、及び遠位一本鎖領域から形成されている。一部の実施形態では、3' U T R は、「キッシングループ」配列モチーフを含む。広義では、キッシングループは、一 R N A 分子のステム / ヘアピンループにおける不対ヌクレオチドが、異なる R N A 分子の別のステム / ヘアピンループの不対ヌクレオチドと塩基対になる場合に形成される構造として説明され得る。一部の実施形態では、3' U T R には、ポリアデニル化（ポリ A）テールが付加さ

40

50

れていない。一部の実施形態では、3'UTRはポリA結合タンパク質(PABP)に結合している。

【0085】

一部の実施形態では、MCNAは3'ポリ(A)テール構造を含む。一部の実施形態では、ポリAテールは長さ25~5,000のヌクレオチドである。MCNAの3'末端のポリAテールは、約10~300のアデノシンヌクレオチド(例えば、約10~200のアデノシンヌクレオチド、約10~150のアデノシンヌクレオチド、約10~100のアデノシンヌクレオチド、約20~70のアデノシンヌクレオチド、または約20~60のアデノシンヌクレオチド)を含むのが典型的である。一部の実施形態では、mRNAは3'ポリ(C)テール構造を含む。MCNAの3'末端の好適なポリCテールは、約10~200のシトシンヌクレオチド(例えば、約10~150のシトシンヌクレオチド、約10~100のシトシンヌクレオチド、約20~70のシトシンヌクレオチド、約20~60のシトシンヌクレオチド、または約10~40のシトシンヌクレオチド)を含むのが典型的である。ポリCテールは、ポリAテールに付加され得るか、またはポリAテールを置換し得る。

【0086】

通例、「テール」の存在はエキソヌクレアーゼ分解からMCNAを保護するのに役立つ。ポリAテールは、天然のメッセンジャーと合成センスMCNAとを安定させると考えられている。したがって、特定の実施形態では、長いポリAテールは、MCNA分子に付加されることにより、MCNAをさらに安定化することができる。ポリAテールは、当該技術分野において認識されている様々な技術を使用して付加することができる。例えば、長いポリAテールは、ポリAポリメラーゼを使用して合成RNAまたはin vitro転写RNAに付加することができる(Yokoe, et al. Nature Biotechnology. 1996; 14: 1252-1256)。転写ベクターが、長いポリAテールをコードすることもできる。加えて、ポリAテールは、PCR産物から直接転写することによって付加することができる。ポリAは、RNAリガーゼを用いてセンスRNAの3'末端にライゲーションすることもできる(例えば、Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis(Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1991 edition)を参照のこと)。

【0087】

一部の実施形態では、MCNAの1つ以上のポリヌクレオチドは、3'ポリ(A)テール構造を含む。典型的には、ポリAテールの長さは少なくとも約10、50、100、200、300、400、少なくとも500のヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、MCNAの3'末端のポリAテールは、約10~300のアデノシンヌクレオチド(例えば、約10~200のアデノシンヌクレオチド、約10~150のアデノシンヌクレオチド、約10~100のアデノシンヌクレオチド、約20~70のアデノシンヌクレオチド、または約20~60のアデノシンヌクレオチド)を含むのが典型的である。一部の実施形態では、MCNAは、3'ポリCテール構造を含む。MCNAの3'末端の好適なポリCテールは、約10~200のシトシンヌクレオチド(例えば、約10~150のシトシンヌクレオチド、約10~100のシトシンヌクレオチド、約20~70のシトシンヌクレオチド、約20~60のシトシンヌクレオチド、または約10~40のシトシンヌクレオチド)を含むのが典型的である。ポリCテールは、ポリAテールに付加され得るか、またはポリAテールを置換し得る。

【0088】

一部の実施形態では、ポリAテールまたはポリCテールの長さは、本発明の修飾されたセンスMCNA分子の安定性を制御するように、したがって、MCNAのコードポリヌクレオチドのうちの1つ以上によってコードされるタンパク質の転写を制御するように調節される。例えば、ポリAテールの長さはセンスMCNA分子の半減期に影響を及ぼし得るため、ポリAテールの長さは、ヌクレアーゼに対するMCNAの耐性のレベルを改変し、

10

20

30

40

50

それによって、標的細胞におけるポリヌクレオチド発現及び／またはポリペプチド産生の時間経過を制御するように調節され得る。

【0089】

5' UTR

一部の実施形態では、MCNAは、5'キャップ構造を含む。5'キャップは、典型的には次のように付加される：最初に、RNA末端ホスファターゼが5'ヌクレオチドから末端リン酸基のうちの1つを除去して2つの末端リン酸を残し、次に、グアノシン三リン酸（GTP）がグアニリルトランスフェラーゼを介して末端リン酸に付加されて5'5'5三リン酸結合を生成し、次いで、グアニンの7-窒素がメチルトランスフェラーゼによりメチル化される。キャップ構造の例としては、m⁷G(5')ppp(5')A、G(5')ppp(5')A、及びG(5')ppp(5')Gが挙げられるが、これらに限定されない。

【0090】

天然に存在するキャップ構造は7-メチルグアノシンを含み、これは、三リン酸架橋を介して第一の転写ヌクレオチドの5'末端に連結され、その結果、m⁷G(5')ppp(5')N（Nは任意のヌクレオシドである）のジヌクレオチドキャップをもたらす。in vivoにおいて、キャップは酵素を用いて付加される。キャップは、核に付加され、酵素グアニリルトランスフェラーゼによる触媒作用を受ける。RNAの5'末端へのキャップの付加は、転写の開始直後に生じる。末端ヌクレオシドは、グアノシンであるのが典型的であり、全ての他のヌクレオチドとは逆の方向になっており、すなわち、G(5')ppp(5')GpNpNpである。

【0091】

in vitro転写により生成されたMCNAの1つのキャップはm⁷G(5')ppp(5')Gであり、これは、5'末端でキャップ構造を有するMCNAを得るために、in vitroでT7またはSP6 RNAポリメラーゼを用いて転写する際にジヌクレオチドキャップとして使用されていた。キャップされたMCNAのin vitro合成方法では、転写の開始因子として、形態がm⁷G(5')ppp(5')G('m⁷GpppG')である予め形成されたジヌクレオチドが用いられている。

【0092】

従来より、in vitro翻訳実験に使用される合成ジヌクレオチドキャップの通常の形態は、アンチリバースキャップ類似体（「ARCA」）または修飾されたARCAであり、これは、2'OH基または3'OH基が-OCH₃で置換される、修飾されたキャップ類似体であるのが一般的である。

【0093】

さらなるキャップ類似体として、m⁷GpppG、m⁷GpppA、m⁷GpppC；非メチル化キャップ類似体（例えば、GpppG）；ジメチル化キャップ類似体（例えば、m^{2,7}GpppG）、トリメチル化キャップ類似体（例えば、m^{2,2,7}GpppG）、ジメチル化対称キャップ類似体（例えば、m⁷Gpppm⁷G）、またはアンチリバースキャップ類似体（例えば、ARCA；m^{7,2'Omeg}GpppG、m^{7,2'dg}GpppG、m^{7,3'Omeg}GpppG、m^{7,3'dg}GpppG、及びそれらの四リン酸誘導体）からなる群から選択される化学構造が挙げられるが、これらに限定されない（例えば、Jemielity, J. et al., "Novel 'anti-reverse' cap analogs with superior translational properties", RNA, 9: 1108-1122 (2003)を参照のこと）。

【0094】

一部の実施形態では、好適なキャップは7-メチルグアニル酸（「m⁷G」）であり、これは、三リン酸架橋を介して第一の転写ヌクレオチドの5'末端に連結され、その結果、m⁷G(5')ppp(5')N（Nは任意のヌクレオシドである）をもたらすものである。本発明の実施形態に利用されるm⁷Gキャップの好適な実施形態は、m⁷G(5')ppp(5')Gである。

【0095】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、キャップはキャップ0構造である。キャップ0構造は、塩基1及び塩基2に結合したリボースの2'-O-メチル残基を欠く。一部の実施形態では、キャップはキャップ1構造である。キャップ1構造は、塩基2に2'-O-メチル残基を有する。一部の実施形態では、キャップはキャップ2構造である。キャップ2構造は、塩基2及び塩基3の両方に結合した2'-O-メチル残基を有する。

【0096】

様々なm⁷Gキャップ類似体が当該技術分野において既知であり、その多くは市販されている。これらには、上述のm⁷GpppG、ならびにARC A 3'-OCH₃及び2'-OCH₃キャップ類似体が含まれる(Jemielity, J. et al., RNA, 9:1108-1122(2003))。本発明の実施形態において使用するためのさらなるキャップ類似体として、N7-ベンジル化ジヌクレオシド四リン酸類似体(Grudzien, E. et al., RNA, 10:1479-1487(2004)に記載)、ホスホロチオエートキャップ類似体(Grudzien-Nogalska, E. et al., RNA, 13:1745-1755(2007)に記載)、ならびに米国特許第8,093,367号及び同第8,304,529号(参照により本明細書に援用される)に記載されるキャップ類似体(ビオチン化キャップ類似体を含む)が挙げられる。

10

【0097】

ヌクレオチド修飾

一部の実施形態では、本発明のMCNAは、未修飾の核酸または修飾された核酸として合成することができる。典型的には、核酸は安定性を強化するために修飾される。MCNAの修飾は、例えば、MCNAのヌクレオチドの修飾を含み得る。したがって、本発明の修飾されたMCNAは、例えば、骨格修飾、糖修飾、または塩基修飾を含み得る。一部の実施形態では、MCNAは、プリン(アデニン(A)、グアニン(G))もしくはピリミジン(チミン(T)、シトシン(C)、ウラシル(U))を含むがこれらに限定されない天然に存在するヌクレオチド及び/またはヌクレオチド類似体(修飾ヌクレオチド)から合成することができ、ならびにプリン及びピリミジンの修飾ヌクレオチド類似体または誘導体(例えば、2'-OMe-A、2'-OMe-G、2'-OMe-C、2'-OMe-U、2'-F-A、2'-F-G、2'-F-C、2'-F-U、LNA-A、LNA-G、LNA-C、LNA-U、N6-メチルアデノシン、2-チオウリジン(2sU)、5-メチルシチジン(5mC)、プソイドウリジン(U)及び1-メチルプソイドウリジン、1-メチルアデニン、2-メチルアデニン、2-メチルチオ-N-6-イソペンテニル-アデニン、N6-メチルアデニン、N6-イソペンテニル-アデニン、2-チオシトシン、3-メチルシトシン、4-アセチルシトシン、5-メチルシトシン、2,6-ジアミノプリン、1-メチルグアニン、2-メチルグアニン、2,2-ジメチルグアニン、7-メチルグアニン、イノシン、1-メチルイノシン、シュードウラシル(pseudouracil)(5-ウラシル)、ジヒドロウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウラシル、5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5-フルオロウラシル、5-ブロモウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、5-メチルウラシル、N-ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、5'-メトキシカルボニルメチルウラシル、5-メトキシウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、1-メチルシュードウラシル、キュオシン、ベータ-D-マンノシル-キュオシン、ワイブトキソシン(wybutoxosine)、及びホスホルアミデート、ホスホロチオエート、ペプチドヌクレオチド、メチルホスホネット、7-デアザグアノシン、5-メチルシトシンならびにイノシン)として合成することができる。こうした類似体の調製は、米国特許第4,373,071号、同第4,401,796号、同第4,415,732号、同第4,458,066号、同第4,500,707号、同第4,668,777号、同第4,973,679号、同第5,047,524号、同第5,132,418号、同第5,153,319号、同第5,262,530号、及び同第5,700,642号

20

30

30

40

40

50

から当業者に既知であり、これらの文献の開示はその全体が参照によって援用される。

【0098】

一部の実施形態では、本発明のM C N A は、1つ以上の修飾されたヌクレオチドを有するコードポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、1つ以上の修飾されたヌクレオチドは、2' - O M e - A、2' - O M e - G、2' - O M e - C、2' - O M e - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、L N A - A、L N A - G、L N A - C、L N A - U、N 6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン(2 s U)、5 - メチルシチジン(5 m C)、ブソイドウリジン(U)、及び1 - メチルブソイドウリジンからなる群から選択される。一部の実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、対応する天然塩基の1% ~ 100%を置換している。一部の実施形態では、ウリジンの少なくとも25%は2 - チオウリジンで置き換えられている。一部の実施形態では、100%のシチジンが、5 - メチルシチジンで置き換えられている。一部の実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、リボース環上で4' - チオ置換によりさらに修飾されている。一部の実施形態では、天然ヌクレオチドはリボース環上で4' - チオ置換により修飾されている。

【0099】

一部の実施形態では、M C N A は核酸骨格修飾を含み得る。典型的には、骨格修飾は、M C N A に含まれるヌクレオチドの骨格のリン酸塩が化学的に修飾される修飾である。例示的な骨格修飾として、典型的には、以下に限定されないが、メチルホスホネート、メチルホスホルアミデート、ホスホルアミデート、ホスホロチオエート(例えば、シチジン5' - O - (1 - チオフォスフェート))、ボラノリン酸塩、正荷電グアニジウム基などからなる群由来の修飾が挙げられ、これは、ホスホジエステル結合を他のアニオン基、カチオン基、または中性基で置き換えることに基づくことを意味する。

【0100】

一部の実施形態では、M C N A は糖修飾を含み得る。典型的な糖修飾は、M C N A が有するヌクレオチドの糖の化学修飾であり、糖修飾として、以下に限定されないが、2' - デオキシ - 2' - フルオロ - オリゴリボヌクレオチド(2' - フルオロ - 2' - デオキシシチジン5' - 三リン酸、2' - フルオロ - 2' - デオキシウリジン5' - 三リン酸)、2' - デオキシ - 2' - デアミン - オリゴリボヌクレオチド(2' - アミノ - 2' - デオキシシチジン5' - 三リン酸、2' - アミノ - 2' - デオキシウリジン5' - 三リン酸)、2' - O - アルキルオリゴリボヌクレオチド、2' - デオキシ - 2' - C - アルキルオリゴリボヌクレオチド(2' - O - メチルシチジン5' - 三リン酸、2' - メチルウリジン5' - 三リン酸)、2' - C - アルキルオリゴリボヌクレオチド、及びこれらの異性体(2' - アラシチジン5' - 三リン酸、2' - アラウリジン5' - 三リン酸)、またはアジド三リン酸(2' - アジド - 2' - デオキシチジン5' - 三リン酸、2' - アジド - 2' - デオキシウリジン5' - 三リン酸)からなる群から選択される糖修飾が挙げられる。

【0101】

一部の実施形態では、M C N A は、ヌクレオチドの塩基の修飾(塩基修飾)を含み得る。塩基修飾を含む修飾されたヌクレオチドは、塩基修飾ヌクレオチドとも称される。こうした塩基修飾ヌクレオチドの例として、以下に限定されないが、2 - アミノ - 6 - クロロプリンリボシド5' - 三リン酸、2 - アミノアデノシン5' - 三リン酸、2 - チオシチジン5' - 三リン酸、2 - チオウリジン5' - 三リン酸、4 - チオウリジン5' - 三リン酸、5 - アミノアリルシチジン5' - 三リン酸、5 - アミノアリルウリジン5' - 三リン酸、5 - ブロモシチジン5' - 三リン酸、5 - ブロモウリジン5' - 三リン酸、5 - ヨードシチジン5' - 三リン酸、5 - ヨードウリジン5' - 三リン酸、5 - メチルシチジン5' - 三リン酸、5 - メチルウリジン5' - 三リン酸、6 - アザシチジン5' - 三リン酸、6 - アザウリジン5' - 三リン酸、6 - クロロプリンリボシド5' - 三リン酸、7 - デアザアデノシン5' - 三リン酸、7 - デアザグアノシン5' - 三リン酸、8 - アザアデノシン5' - 三リン酸、8 - アジドアデノシン5' - 三リン酸、ベンゾイミダゾールリボシド5' - 三リン酸、N 1 - メチルアデノシン5' - 三リン酸、N 1 - メチルグアノシン5' - 三リン酸、N 6 - メチルアデノシン5' - 三リン酸、O 6 - メチルグアノシン5' - 三リン酸、ブソイドウリジン5' - 三

10

20

30

40

50

リン酸、ピューロマイシン 5' - 三リン酸、またはキサントシン 5' - 三リン酸が挙げられる。一部の実施形態では、M C N A は、2' - O M e - A、2' - O M e - G、2' - O M e - C、2' - O M e - U、2' - F - A、2' - F - G、2' - F - C、2' - F - U、L N A - A、L N A - G、L N A - C、L N A - U、N 6 - メチルアデノシン、2 - チオウリジン (2 s U)、5 - メチルシチジン (5 m C)、ブソイドウリジン (U)、及び 1 - メチルブソイドウリジンから選択される修飾された塩基を含む。

【 0 1 0 2 】

送達ビヒクル

本発明によると、本明細書に記載のM C N A は、ネイキッドポリヌクレオチドとして、または送達ビヒクルを介して送達され得る。本明細書で使用される場合、「送達ビヒクル」、「移入ビヒクル」、「ナノ粒子」という用語、または文法的等価物は、互換的に使用される。

10

【 0 1 0 3 】

一部の実施形態では、M C N A は、単一の送達ビヒクルを介して送達され得る。一部の実施形態では、M C N A は、各々異なる組成の1つ以上の送達ビヒクルを介して送達され得る。様々な実施形態によると、好適な送達ビヒクルとして、以下に限定されないが、ポリエチレンイミン (P E I)、脂質ナノ粒子、及びリポソームなどのポリマー系担体、ナノリポソーム、セラミド含有ナノリポソーム、プロテオリポソーム、天然及び合成由来のエキソソーム、天然層状体、合成層状体、及び半合成層状体、ナノ粒子、カルシウムリン - ケイ酸塩ナノ粒子、リン酸カルシウムナノ粒子、二酸化ケイ素ナノ粒子、微結晶微粒子、半導体ナノ粒子、ポリ (D - アルギニン)、ゾルゲル、ナノデンドリマー、デンプンベース送達系、ミセル、エマルジョン、ニオソーム、多ドメインプロックポリマー (ビニルポリマー、ポリプロピルアクリル酸ポリマー、動的多抱合体)、乾燥粉末製剤、プラスミド、ウイルス、リン酸カルシウムヌクレオチド、アプタマー、ペプチド、ならびに他の指向性タグが挙げられる。

20

【 0 1 0 4 】

リポソーム送達ビヒクル

一部の実施形態では、好適な送達ビヒクルは、リポソーム送達ビヒクルであり、例えば、脂質ナノ粒子である。本明細書で使用される場合、リポソーム送達ビヒクル、例えば、脂質ナノ粒子は、通常、1つ以上の二分子層の膜によって外部媒体から隔離された内部水空間を有する微細小胞として特徴付けられる。リポソームの二分子膜は、典型的には、空間的に離れた親水性ドメインと疎水性ドメインとを含む合成起源または天然起源の脂質などの両親媒性分子によって形成されている (L a s i c , T r e n d s B i o t e c h n o l . , 1 6 : 3 0 7 - 3 2 1 , 1 9 9 8)。リポソームの二分子膜は、両親媒性ポリマー及び界面活性剤 (例えば、ポリメロソーム (p o l y m e r o s o m e)、ニオソームなど) によっても形成され得る。本発明の状況では、リポソーム送達ビヒクルは、通例、所望のM C N A を標的細胞または標的組織に輸送するのに役立つ。

30

【 0 1 0 5 】

カチオン性脂質

一部の実施形態では、リポソームは、1つ以上のカチオン性脂質を含み得る。本明細書で使用される場合、語句「カチオン性脂質」は、生理学的p Hなどの選択されたp Hで正味の正電荷を有する多数の脂質種のいずれかを指す。いくつかのカチオン性脂質は文献に記載されており、その多くは市販されている。本発明の組成物及び方法に使用するのに特に好適なカチオン性脂質は、国際特許公開第W O 2 0 1 0 / 0 5 3 5 7 2 号 (具体的には、段落 [0 0 2 2 5] に記載されている C I 2 - 2 0 0) 及び同第W O 2 0 1 2 / 1 7 0 9 3 0 号に記載されているものを含み、その両方の文献は、参照により本明細書に援用される。特定の実施形態では、本発明の組成物及び方法は、例えば、(1 5 Z , 1 8 Z) - N , N - ジメチル - 6 - (9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) テトラコサ - 1 5 , 1 8 - ジエン - 1 - アミン (H G T 5 0 0 0)、(1 5 Z , 1 8 Z) - N , N - ジメチル - 6 - ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 -

40

50

イル)テトラコサ-4,15,18-トリエン-1-アミン(HGT5001)、及び(15Z,18Z)-N,N-ジメチル-6-((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)テトラコサ-5,15,18-トリエン-1-アミン(HGT5002)など、2012年3月29日に出願された米国仮特許出願第61/617,468号(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されたイオン化可能なカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子を用いている。

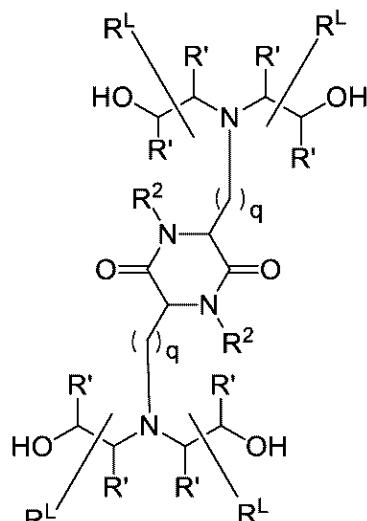
[0 1 0 6]

一部の実施形態では、提供されるリポソームは、国際公開第WO 2013 / 063468号と、「*Lipid Formulations for Delivery of Messenger RNA*」と題する同日付けで本願と同時に出願された米国仮出願とに記載されるカチオン性脂質を含み、その両方の文献は、参照により本明細書に援用される。

[0 1 0 7]

一部の実施形態では、カチオン性脂質は、以下の式 I - c 1 - a の化合物：

【化 1 】



またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、
 各 R^2 は独立して水素または C_{1-3} アルキルであり；
 各 q は独立して 2 ~ 6 であり；
 各 R' は独立して水素または G_{1-3} アルキルであり；
 各 R^1 は独立して C_{8-12} アルキルである。

[0 1 0 8]

一部の実施形態では、各 R^2 は独立して水素、メチル、またはエチルである。一部の実施形態では、各 R^2 は独立して水素またはメチルである。一部の実施形態では、各 R^2 は水素である。

[0 1 0 9]

一部の実施形態では、各 q は独立して 3 ~ 6 である。一部の実施形態では、各 q は独立して 3 ~ 5 である。一部の実施形態では、各 q は 4 である。

[0 1 1 0]

一部の実施形態では、各 R' は独立して水素、メチル、またはエチルである。一部の実施形態では、各 R' は独立して水素またはメチルである。一部の実施形態では、各 R' は独立して水素である。

【 0 1 1 1 】

一部の実施形態では、各 R^L は独立して C_{8-12} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して $n-C_{8-12}$ アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して C_{9-11} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して $n-C_{9-11}$ アルキルである。

キルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して C_{10} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して $n-C_{10}$ アルキルである。

【0112】

一部の実施形態では、各 R^2 は独立して水素またはメチルであり、各 q は独立して 3 ~ 5 であり、各 R' は独立して水素またはメチルであり、各 R^L は独立して C_{8-12} アルキルである。

【0113】

一部の実施形態では、各 R^2 は水素であり、各 q は独立して 3 ~ 5 であり、各 R' は水素であり、各 R^L は独立して C_{8-12} アルキルである。

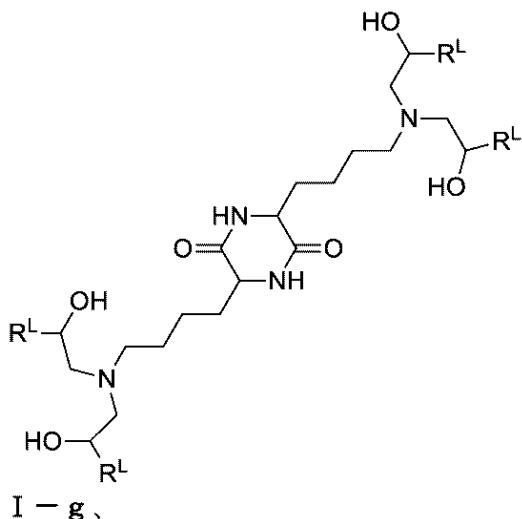
【0114】

一部の実施形態では、各 R^2 は水素であり、各 q は 4 であり、各 R' は水素であり、各 R^L は独立して C_{8-12} アルキルである。

【0115】

一部の実施形態では、カチオン性脂質は、以下の式 I - g の化合物：

【化2】



10

20

30

またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、各 R^L は独立して C_{8-12} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して $n-C_{8-12}$ アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して C_{9-11} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して $n-C_{9-11}$ アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は独立して C_{10} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^L は $n-C_{10}$ アルキルである。

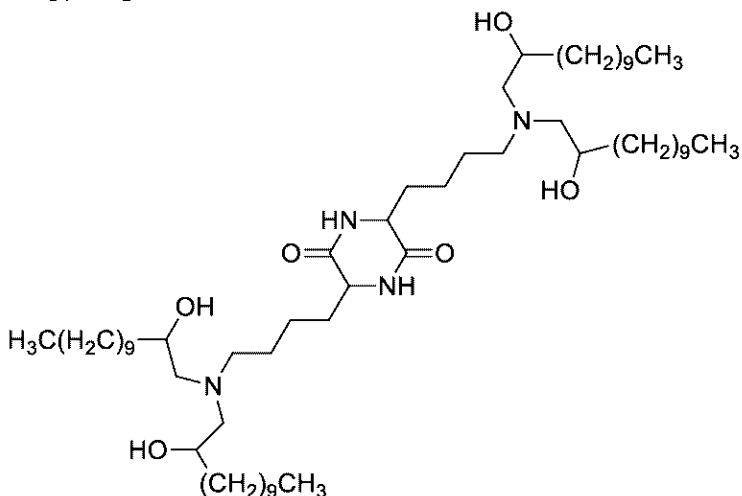
【0116】

特定の実施形態では、提供されるリポソームは、カチオン性脂質 cKK-E12 または (3,6-ビス(4-(ビス(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)ブチル)ピペラジン-2,5-ジオン) を含む。cKK-E12 の構造を以下に示す：

40

50

【化 3】

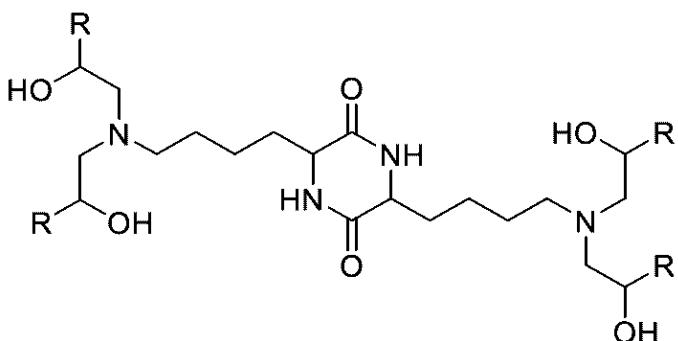


10

【 0 1 1 7 】

カチオン性脂質のさらなる例として、式 I のカチオン性脂質と、

【化 4】



20

I

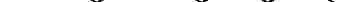
その薬学的に許容される塩とが挙げられ、

30

式中、

【化5】Rは（ $[\text{O.E.} = 0.01]$ ）であるか

Rは  ([QF = 0.0]) であるが、

Rは  (「OFT-01」) であるか、または

(例えば、Fenton, Owen S., et al. "Bioinspired Alkenyl Amino Alcohol Ionizable Lipid Materials for Highly Potent In Vivo mRNA Delivery." *Advanced materials* (2016)を参照のこと)

40

[0 1 1 8]

一部の実施形態では、1つ以上のカチオン性脂質はN-[1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド、すなわち「DOTMA」であってもよい(Feigner et al. (Proc. Nat'l Acad. Sci. 84, 7413 (1987))；米国特許第4,897,355号)。DOTMAは、単独で製剤化され得るか、あるいは中性脂肪、ジオレオイルホスファチジル-エタノールアミンすなわち「DOPPE」、または他のカチオン性脂質もしくは非カチオン性脂質と混合して、リポソーム移入ビヒクルまたは脂質ナノ粒子にすることができる、こうしたポソ

50

ームは、核酸の標的細胞内への送達を強化するために使用することができる。他の好適なカチオン性脂質として、例えば、5 - カルボキシスペルミルグリジンジオクタデシルアミド (carboxyspermyl glycinediocadecylamide) すなわち「D O G S」、2, 3 - ジオレイルオキシ - N - [2 (スペルミン - カルボキサミド) エチル] - N, N - ジメチル - 1 - プロパンアミニウムすなわち「D O S P A」(Behr et al. Proc. Nat. '1 Acad. Sci. 86, 6982 (1989) ; 米国特許第5, 171, 678号、米国特許第5, 334, 761号)、1, 2 - ジオレオイル - 3 - ジメチルアンモニウム - プロパンすなわち「D O D A P」、1, 2 - ジオレオイル - 3 - トリメチルアンモニウム - プロパンすなわち「D O T A P」が挙げられる。

10

【0119】

さらなる例示的なカチオン性脂質として、1, 2 - ジステアリルオキシ - N, N - ジメチル - 3 - アミノプロパンすなわち「D S D M A」、1, 2 - ジオレイルオキシ - N, N - ジメチル - 3 - アミノプロパンすなわち「D O D M A」、1, 2 - ジリノレイルオキシ - N, N - ジメチル - 3 - アミノプロパンすなわち「D L i n D M A」、1, 2 - ジリノレニルオキシ - N, N - ジメチル - 3 - アミノプロパンすなわち「D L e n D M A」、N - ジオレイル - N, N - ジメチルアンモニウムクロリドすなわち「D O D A C」、N, N - ジステアリル - N, N - ジメチルアンモニウムプロミドすなわち「D D A B」、N - (1, 2 - ジミリスチルオキシプロ - 3 - イル) - N, N - ジメチル - N - ヒドロキシエチルアンモニウムプロミドすなわち「D M R I E」、3 - ジメチルアミノ - 2 - (コレスト - 5 - エン - 3 - ベータ - オキシブタン - 4 - オキシ) - 1 - (シス, シス - 9, 12 - オクタデカジエノキシ) プロパンすなわち「C L i n D M A」、2 - (5' - (コレスト - 5 - エン - 3 - ベータ - オキシ) - 3' - オキサペントキシ) - 3 - ジメチル - 1 - (シス, シス - 9', 1 - 2' - オクタデカジエノキシ) プロパンすなわち「C p L i n D M A」、N, N - ジメチル - 3, 4 - ジオレイルオキシベンジルアミンすなわち「D M O B A」、1, 2 - N, N' - ジオレイルカルミバル - 3 - ジメチルアミノプロパンすなわち「D O c a r b D A P」、2, 3 - ジリノレイルオキシ - N, N - ジメチルプロピルアミンすなわち「D L i n D A P」、1, 2 - N, N' - ジリノレイルカルミバル - 3 - ジメチルアミノプロパンすなわち「D L i n c a r b D A P」、1, 2 - ジリノレイルカルミバル - 3 - ジメチルアミノプロパンすなわち「D L i n C D A P」、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノメチル - [1, 3] - ジオキソランすなわち「D L i n - - D M A」、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [1, 3] - ジオキソランすなわち「D L i n - K - X T C 2 - D M A」、及び2 - (2, 2 - ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 1 2 - ジエン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - N, N - ジメチルエタンアミン (D L i n - K C 2 - D M A)) (国際公開第WO 2010/042877号; Semple et al., Nature Biotech. 28: 172 - 176 (2010) を参照のこと)、またはこれらの混合物が挙げられる。(Heyes, J., et al., J Controlled Release 107: 276 - 287 (2005); Morrissey, D V., et al., Nat. Biotechnol. 23 (8): 1003 - 1007 (2005); PCT公開第WO 2005/121348 A1号)。一部の実施形態では、カチオン性脂質のうちの1つ以上は、イミダゾール部分、ジアルキルアミノ部分、またはグアニジウム部分のうちの少なくとも1つを含む。

20

【0120】

一部の実施形態では、1つ以上のカチオン性脂質は、X T C (2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [1, 3] - ジオキソラン)、M C 3 (((6Z, 9Z, 28Z, 31Z) - ヘプタトリアコンタ - 6, 9, 28, 31 - テトラエン - 19 - イル - 4 - (ジメチルアミノ) ブタノエート)、A L N Y - 1 0 0 ((3 a R, 5 s, 6 a S) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 1 2 - ジエニル) テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - アミン))

30

40

50

、 N C 9 8 - 5 (4 , 7 , 1 3 - トリス (3 - オキソ - 3 - (ウンデシルアミノ) プロピル) - N 1 , N 1 6 - ジウンデシル - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 - テトラアザヘキサデカン - 1 , 1 6 - ジアミド) 、 D O D A P (1 , 2 - ジオレイル - 3 - ジメチルアンモニウムプロパン) 、 H G T 4 0 0 3 (国際公開第 W O 2 0 1 2 / 1 7 0 8 8 9 号、その教示は、その全体が参照により本明細書に援用される) 、 I C E (国際公開第 W O 2 0 1 1 / 0 6 8 8 1 0 号、その教示は、その全体が参照により本明細書に援用される) 、 H G T 5 0 0 0 (米国仮特許出願第 6 1 / 6 1 7 , 4 6 8 号、その教示は、その全体が参照により本明細書に援用される) または H G T 5 0 0 1 (シスまたはトランス) (仮特許出願第 6 1 / 6 1 7 , 4 6 8 号) 、国際公開第 W O 2 0 1 0 / 0 5 3 5 7 2 号に開示されるリピドイド (1 10 i p i d o i d) などのアミノアルコールリピドイド、 D O T A P (1 , 2 - ジオレイル - 3 - トリメチルアンモニウムプロパン) 、 D O T M A (1 , 2 - ジ - O - オクタデセニル - 3 - トリメチルアンモニウムプロパン) 、 D L i n D M A (Heyes , J . ; Palmer , L . ; Bremner , K . ; MacLachlan , I . " Cationic lipid saturation influences intracellular delivery of encapsulated nucleic acids " J . Contr . Rel . 2 0 0 5 , 1 0 7 , 2 7 6 - 2 8 7) 、 D L i n - K C 2 - D M A (Semple , S . C . et al . " Rational Design of Cationic Lipids for siRNA Delivery " Nature Biotech . 2 0 1 0 , 2 8 , 1 7 2 - 1 7 6) 、 C 1 2 - 2 0 0 (Love , K . T . et 20 al . " Lipid-like materials for low-dose in vivo gene silencing " P N A S 2 0 1 0 , 1 0 7 , 1 8 6 4 - 1 8 6 9) から選択され得る。

【 0 1 2 1 】

一部の実施形態では、リポソーム中のカチオン性脂質の割合は、 1 0 % 超、 2 0 % 超、 3 0 % 超、 4 0 % 超、 5 0 % 超、 6 0 % 超、または 7 0 % 超であり得る。一部の実施形態では、カチオン性脂質は、リポソームの約 3 0 ~ 5 0 重量 % (例えば、約 3 0 ~ 4 5 重量 % 、約 3 0 ~ 4 0 重量 % 、約 3 5 ~ 5 0 重量 % 、約 3 5 ~ 4 5 重量 % 、または約 3 5 ~ 4 0 重量 %) を構成する。一部の実施形態では、カチオン性脂質 (例えば、 c K K - E 1 2) は、モル比でリポソームの約 3 0 % 、約 3 5 % 、約 4 0 % 、約 4 5 % 、または約 5 0 % を構成する。

【 0 1 2 2 】

非カチオン性 / ヘルパー脂質

一部の実施形態では、提供されたリポソームは、 1 つ以上の非カチオン性 (「ヘルパー」) 脂質を含む。本明細書で使用される場合、語句「非カチオン性脂質」は、任意の中性脂質、双性イオン脂質、またはアニオン性脂質を意味する。本明細書で使用される場合、語句「アニオン性脂質」は、生理学的 pH などの選択された H で正味の負電荷を保有する多数の脂質種のいずれかを指す。非カチオン性脂質として、以下に限定されないが、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C) 、ジオレオイルホスファチジルコリン (D O P C) 、ジパルミトイールホスファチジルコリン (D P P C) 、ジオレオイルホスファチジルグリセロール (D O P G) 、ジパルミトイールホスファチジルグリセロール (D P P G) 、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (D O P E) 、パルミトイールオレオイルホスファチジルコリン (P O P C) 、パルミトイールオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン (P O P E) 、ジオレオイル - ホスファチジルエタノールアミン 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (D O P E - m a l) 、ジパルミトイールホスファチジルエタノールアミン (D P P E) 、ジミリストイルホスホエタノールアミン (D M P E) 、ジステアロイル - ホスファチジル - エタノールアミン (D S P E) 、 1 6 - O - モノメチル P E 、 1 6 - O - ジメチル P E 、 1 8 - 1 - トランス P E 、 1 - ステアロイル - 2 - オレオイル - ホスファチジエタノールアミン (S O P E) 、またはこれらの混合物が挙げられる。

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、こうした非カチオン性脂質は、単独で使用され得るが、好ましくは他の賦形剤、例えば、カチオン性脂質と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、非カチオン性脂質は、リポソームに存在する総脂質の約5%～約90%、または約10%～約70%のモル割合を含み得る。一部の実施形態では、非カチオン性脂質は、中性脂質、すなわち、組成物が製剤化及び/または投与される条件下で正味の電荷を保有しない脂質である。一部の実施形態では、リポソーム中の非カチオン性脂質の割合は、5%超、10%超、20%超、30%超、または40%超であり得る。

【0124】

コレステロール系脂質

一部の実施形態では、提供されるリポソームは、1つ以上のコレステロール系脂質を含む。例として、好適なコレステロール系カチオン性脂質として、例えば、D C - C h o i (N, N - ジメチル - N - エチルカルボキサミドコレステロール)、1, 4 - ビス (3 - N - オレイルアミノ - プロピル) ピペラジン (G a o , e t a l . B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . C o m m . 1 7 9 , 2 8 0 (1 9 9 1) ; W o l f e t a l . B i o T e c h n i q u e s 2 3 , 1 3 9 (1 9 9 7) ; 米国特許第5, 7 4 4 , 3 3 5号)、またはI C Eが挙げられる。一部の実施形態では、コレステロール系脂質は、リポソームに存在する総脂質の約2%～約30%、または約5%～約20%のモル割合を含み得る。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子中のコレステロール系脂質の割合は、5%超、10%超、20%超、30%超、または40%超であり得る。

10

【0125】

P E G化脂質

一部の実施形態では、提供されるリポソームは1つ以上のP E G化脂質を含む。例えば、ポリエチレングリコール (P E G) 修飾リン脂質と、N - オクタノイル - スフィンゴシン - 1 - [スクシニル (メトキシポリエチレングリコール) - 2 0 0 0] (C 8 P E G - 2 0 0 0 セラミド) を含めた誘導体化されたセラミド (P E G - C E R) などの誘導体化脂質とを、カチオン性脂質のうちの1つ以上と共に、一部の実施形態ではリポソームを含む他の脂質と共に、組み合わせて使用することも、本発明により企図される。企図されるP E G修飾脂質は、長さがC 6 - C 2 0 のアルキル鎖を有する脂質に共有結合された長さ最大5 k D aのポリエチレングリコール鎖を含むが、これに限定されない。一部の実施形態では、P E G修飾またはP E G化脂質は、P E G化コレステロールまたはP E G - 2 Kである。こうした成分の付加は、複合体の凝集を阻止することができ、また循環寿命を増加させ、脂質 - 核酸組成物の標的細胞への送達を増加させるための手段を提供することができる (K l i b a n o v e t a l . (1 9 9 0) F E B S L e t t e r s , 2 6 8 (1) : 2 3 5 - 2 3 7)。あるいは、これらの成分はi n v i v oで製剤の外へと速やかに交換されるように選択され得る (米国特許第5, 8 8 5 , 6 1 3号を参照のこと)。

20

【0126】

一部の実施形態では、特定の有用な交換可能な脂質は、より短いアシル鎖 (例えば、C 1 4 またはC 1 8) を有するP E Gセラミドである。本発明のP E G修飾リン脂質及び誘導体化された脂質は、リポソームに存在する総脂質の約0%～約15%、約0.5%～約1.5%、約1%～約15%、約4%～約10%、または約2%のモル割合を含み得る。

30

【0127】

様々な実施形態によると、脂質ナノ粒子を含む、カチオン性脂質、非カチオン性脂質、及び/またはP E G修飾脂質の選択、ならびにこれらの脂質の相互の相対モル割合の選択は、選択される脂質の特徴、意図する標的細胞の性質、送達されるM C N Aの特徴に基づいて行われる。さらなる考慮すべき事項には、例えば、選択される脂質のアルキル鎖の飽和度、ならびに大きさ、電荷、p H、p K a、融合性、及び毒性が含まれる。したがって、モル割合はそれらに応じて調節され得る。

40

【0128】

リポソームの形成

本発明の組成物で使用するためのリポソーム移入ビヒクルは、当該技術分野において現

50

在既知である様々な技術により調製することができる。提供される組成物で使用するためのリポソームは、当該技術分野において現在既知である様々な技術により調製することができる。例えば、多重層ベシクル（M L V）は、適切な溶媒に脂質を溶解することにより、選択された脂質を好適な容器または器の内壁に堆積させ、次いで、溶媒を蒸発させて器の内側に薄膜を残すか、または噴霧乾燥させることなどによる、従来技術に従って調製され得る。続いて、水相を渦動運動させながら器に添加し、その結果として、M L Vを形成することができる。次に、単層ベシクル（U L V）を、多重層ベシクルのホモジナイゼーション、超音波処理、または押出により形成することができる。加えて、単層ベシクルを、界面活性剤除去技術により形成することができる。

【0129】

10

特定の実施形態では、提供される組成物はリポソームを含み、そこで、M C N Aはリポソームの表面で会合し、かつ該リポソーム内に封入されている。例えば、本発明の組成物の調製中に、カチオン性リポソームは、静電相互作用によりM C N Aと会合し得る。例えば、本発明の組成物の調製中に、カチオン性リポソームは、静電相互作用によりM C N Aと会合し得る。

【0130】

一部の実施形態では、本発明の組成物及び方法は、リポソームに封入されたM C N Aを含む。一部の実施形態では、1つ以上のM C N A種は、同一のリポソームに封入され得る。一部の実施形態では、1つ以上のM C N A種は、異なるリポソームに封入され得る。一部の実施形態では、M C N Aは1つ以上のリポソームに封入され、該リポソームは、その脂質組成物、脂質成分のモル割合、大きさ、電荷（ゼータ電位）、標的リガンド、及び／またはこれらの組み合わせにおいて異なる。一部の実施形態では、1つ以上のリポソームは、カチオン性脂質、中性脂質、P E G修飾脂質、及び／またはこれらの組み合わせの異なる組成物を有し得る。一部の実施形態では、1つ以上のリポソームは、リポソームを作製するために使用されるカチオン性脂質、中性脂質、コレステロール、及びP E G修飾脂質の異なるモル割合を有し得る。

20

【0131】

所望のM C N Aをリポソーム内に組み込むプロセスは、「装填」と称されることが多い。例示的な方法が、L a s i c , e t a l . , F E B S L e t t . , 3 1 2 : 2 5 5 - 2 5 8 , 1 9 9 2 に記載されており、この文献は参照によって本明細書に援用される。リポソーム組み込み核酸は、リポソームの内部空間、つまりリポソームの二分子膜内に完全にまたは部分的に位置するか、またはリポソーム膜の外表面と会合し得る。核酸のリポソーム内への組み込みは本明細書において「封入」とも称され、そこで、核酸がリポソームの内部空間内に完全に包含される。M C N Aをリポソームなどの移入ビヒクル内に組み込む目的は、多くの場合、核酸を分解する酵素もしくは化学物質及び／または核酸を急速排出する系もしくは受容体を含み得る環境から核酸を保護することである。したがって、一部の実施形態では、好適な送達ビヒクルは、その中に含まれるM C N Aの安定性を強化することができ、かつ／またはM C N Aを標的細胞もしくは標的組織へ送達することを容易にする。

30

【0132】

40

リポソームの大きさ

本発明による好適なリポソームは、様々な大きさに作製することができる。一部の実施形態では、提供されるリポソームは、従来から知られているm R N A封入りリポソームよりも小さく作製され得る。一部の実施形態では、リポソームの大きさが減少すると、M C N Aの送達効率が上がるようになる。適切なリポソームの大きさは、標的細胞または標的組織の部位を考慮し、また作製されるリポソームの用途をある程度考慮して選択することができる。

【0133】

50

一部の実施形態では、リポソームの適切な大きさは、M C N Aによりコードされるポリペプチドの全身への分布を容易にするように選択される。一部の実施形態では、M C N A

のトランスフェクションを特定の細胞または組織に限定することが望ましい場合がある。例えば、肝細胞を標的とするには、リポソームは、その寸法が肝臓の肝類洞を覆う内皮層の開窓よりも小さくなるように寸法決定されてもよく、こうした場合、リポソームは、その内皮開窓を容易に貫通して、標的肝細胞に達することができようになる。

【0134】

あるいはまたは加えて、リポソームは、リポソームの寸法が特定の細胞もしくは組織内への分布を制限するか、または意図的に分布しないようにするのに十分な直径であるように寸法決定されてもよい。例えば、リポソームは、その寸法が肝類洞を覆う内皮層の開窓より大きくなるように寸法決定されてもよく、それによって、リポソームの肝細胞への分布を制限する。

10

【0135】

一部の実施形態では、リポソームの大きさは、リポソーム粒子の最大直径の長さによって決定される。一部の実施形態では、好適なリポソームは、約 250 nm 以下（例えば、約 225 nm、200 nm、175 nm、150 nm、125 nm、100 nm、75 nm、または 50 nm 以下）の大きさを有する。一部の実施形態では、好適なリポソームは、約 10 ~ 250 nm の範囲（例えば、約 10 ~ 225 nm、10 ~ 200 nm、10 ~ 175 nm、10 ~ 150 nm、10 ~ 125 nm、10 ~ 100 nm、10 ~ 75 nm、または 10 ~ 50 nm の範囲）の大きさを有する。一部の実施形態では、好適なリポソームは、約 100 ~ 250 nm の範囲（例えば、約 100 ~ 225 nm、100 ~ 200 nm、100 ~ 175 nm、100 ~ 150 nm の範囲）の大きさを有する。一部の実施形態では、好適なリポソームは、約 10 ~ 100 nm の範囲（例えば、約 10 ~ 90 nm、10 ~ 80 nm、10 ~ 70 nm、10 ~ 60 nm、または 10 ~ 50 nm の範囲）の大きさを有する。ある特定の実施形態では、好適なリポソームは、約 100 nm 未満の大きさを有する。

20

【0136】

リポソーム集団の寸法決定に対して、当該技術分野において既知の様々な別の方法を利用することができる。こうした寸法決定方法の 1 つは、米国特許第 4,737,323 号に記載されており、この文献は参照によって本明細書に援用される。バス超音波処理またはプローブ超音波処理のいずれかによるリポソーム懸濁液の超音波処理によって、直径が約 0.05 マイクロメートル未満の小さい U LV までサイズ漸減する。ホモジナイゼーションは別の方法であり、大きいリポソームをより小さいものに断片化するのに剪断エネルギーを利用する。典型的なホモジナイゼーション手順において、MLV は、選択されたりポソームの大きさ、典型的には約 0.1 ~ 0.5 マイクロメートルの大きさが観察されるまで、標準的なエマルジョンホモジナイザーを用いて再循環される。リポソームの大きさは、Bloodfield, Ann. Rev. Biophys. Biophys., 10: 421 - 150 (1981)（参照によって本明細書に援用される）に記載された準電気光散乱 (QELS) によって算出され得る。平均リポソーム直径を、形成されたリポソームを超音波処理することによって減少させることができる。断続的な超音波処理サイクルを QELS 評価と交互に行って、効率的なリポソーム合成を導くことができる。

30

【0137】

40

ポリマー

一部の実施形態では、好適な送達ビヒクルは、担体としてポリマーを使用して、単独または本明細書に記載される様々な脂質を含む他の担体と組み合わせて製剤化される。したがって、一部の実施形態では、本明細書で使用されるリポソーム送達ビヒクルは、ナノ粒子を含むポリマーも包含する。好適なポリマーとして、例えば、ポリアクリレート類、ポリアルキシアノアクリレート類、ポリラクチド、ポリラクチド - ポリグリコリドコポリマー類、ポリカプロラクトン類、デキストラン、アルブミン、ゼラチン、アルギネット、コラーゲン、キトサン、シクロデキストリン類、プロタミン、PEG 化プロタミン、PLL、PEG 化 PLL、及びポリエチレンイミン (PEI) が挙げられ得る。PEI を含む場合、PEI は 10 ~ 40 kDa の範囲の分子量を持つ分枝状 PEI、例えば、25 kD

50

aの分枝状P E I (S i g m a # 4 0 8 7 2 7) であり得る。

【 0 1 3 8 】

本発明に好適なりポソームは、本明細書に記載のカチオン性脂質、非カチオン性脂質、コレステロール脂質、P E G化脂質、及び／またはポリマーのいずれかのうちの1つ以上を様々な割合で含み得る。非限定的な例として、好適なりポソーム製剤は、c K K - E 1 2 、 D O P E 、コレステロール、及び D M G - P E G 2 K ； C 1 2 - 2 0 0 、 D O P E 、コレステロール、及び D M G - P E G 2 K ； H G T 4 0 0 3 、 D O P E 、コレステロール、及び D M G - P E G 2 K ； または I C E 、 D O P E 、コレステロール、及び D M G - P E G 2 K から選択されるある組み合わせを含み得る。

【 0 1 3 9 】

種々の実施形態では、カチオン性脂質（例えば、c K K - E 1 2 、 C 1 2 - 2 0 0 、 I C E 、及び／または H G T 4 0 0 3 ）は、モル割合でリポソームの約 3 0 ~ 6 0 % (例え ば、約 3 0 ~ 5 5 % 、約 3 0 ~ 5 0 % 、約 3 0 ~ 4 5 % 、約 3 0 ~ 4 0 % 、約 3 5 ~ 5 0 % 、約 3 5 ~ 4 5 % 、または約 3 5 ~ 4 0 %) を構成する。一部の実施形態では、カチオ ン性脂質（例えば、c K K - E 1 2 、 C 1 2 - 2 0 0 、 I C E 、及び／または H G T 4 0 0 3 ）の割合は、モル割合でリポソームの約 3 0 % 、約 3 5 % 、約 4 0 % 、約 4 5 % 、約 5 0 % 、約 5 5 % 、または約 6 0 % 以上である。

【 0 1 4 0 】

一部の実施形態では、カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール系脂質：P E G化脂質の比は、それぞれ約 3 0 ~ 6 0 : 2 5 ~ 3 5 : 2 0 ~ 3 0 : 1 ~ 1 5 であり得る。一部の実施形態では、カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール系脂質：P E G化脂質の比は、それぞれおよそ 4 0 : 3 0 : 2 0 : 1 0 である。一部の実施形態では、カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレステロール系脂質：P E G化脂質の比は、それぞれおよそ 4 0 : 3 2 : 2 5 : 5 である。一部の実施形態では、カチオン性脂質：非カチオン性脂質：コレス テロール系脂質：P E G化脂質の比は、およそ 5 0 : 2 5 : 2 0 : 5 である。

【 0 1 4 1 】

医薬組成物

in vivoでのM C N Aの発現を容易にするために、リポソームなどの送達ビヒクルが、1つ以上の追加の核酸、担体、標的リガンドもしくは安定化試薬と組み合わせて製剤化されるか、またはM C N Aが好適な賦形剤と混合されている薬理組成物中に製剤化され得る。薬物の製剤化及び投与の技術は、" Remington's Pharmaceutical Sciences , " Mack Publishing Co. , Easton , Pa. , latest edition で知ることができる。

【 0 1 4 2 】

一部の実施形態では、組成物は送達ビヒクルで封入されたM C N A、または送達ビヒクルと複合体を形成したM C N Aを含む。一部の実施形態では、送達ビヒクルは、リポソーム、脂質ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ポリマー、ウイルス、ゾルゲル、及びナノゲルからなる群から選択される。

【 0 1 4 3 】

提供されるリポソーム封入M C N A、またはリポソーム結合M C N A、及びそれを含む組成物は、対象の臨床状態、投与の部位及び投与方法、投与スケジュール、対象の年齢、性別、体重、ならびに当該技術分野の臨床医に重要性を持つ他の要因を考慮して、現在の医療行為により投与及び投薬され得る。本明細書における目的に適う「有効量」は、実験臨床研究、薬理学、臨床、及び医療分野の当業者に既知のこうした適切な考慮すべき事項により決定され得る。一部の実施形態では、投与される量は、症状や、当業者によって疾患の進行、退行、または改善の適切な基準として選択される他の指標を、少なくともいくらか安定化、改善、または排除するのに有効である。例えば、好適な量及び投薬レジメンは、少なくとも一過性タンパク質（例えば、酵素）の產生をもたらすものである。

10

20

30

40

50

【0144】

本発明は、*in vivo*でタンパク質を産生するためのM C N Aの送達方法であって、送達を必要とする対象にM C N Aを投与することを含む、該方法を提供する。一部の実施形態では、M C N Aは、静脈内送達、皮下送達、経口送達、真皮下送達、経眼送達、気管内注射肺送達（例えば、吸入投与）、筋肉内送達、髄腔内送達、または関節内送達からなる群から選択される送達経路を介して投与される。

【0145】

好適な投与経路として、例えば、経口投与、直腸投与、腔投与、経粘膜投与、気管内投与もしくは吸入投与を含めた経肺投与、または経腸投与；皮内注射、経皮（局所）注射、筋肉内注射、皮下注射、髄内注射を含めた非経口送達、ならびに髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、もしくは鼻腔内が挙げられる。特定の実施形態では、筋肉内投与は、骨格筋、平滑筋、及び心筋からなる群から選択される筋肉に行う。一部の実施形態では、投与の結果、M C N Aが筋細胞に送達される。一部の実施形態では、投与の結果、M C N Aが肝細胞（すなわち肝臓細胞）に送達される。特定の実施形態では、筋肉内投与の結果、M C N Aが筋細胞に送達される。

10

【0146】

あるいはまたは加えて、本発明のリポソーム封入M C N A及び組成物は、全身的にではなく局所的に、例えば、好ましくは徐放性剤形で、医薬組成物を標的組織内へ直接注射することによって投与され得る。局所送達は、標的とされる組織により様々な形で用いることができる。例えば、本発明の組成物を含むエアロゾルを吸引する場合があり（鼻送達、気管送達、または気管支送達として）；本発明の組成物を、例えば、損傷、疾患出現、または痛みの部位内に注射する場合があり；組成物を、経口、気管、または食道用途にトローチ剤で提供する場合があり；胃もしくは腸への投与用に液体、錠剤またはカプセル形態で供給する場合があり；直腸もしくは腔用途に坐剤形態で供給する場合があり；またはクリーム、液滴、さらには注射を使用することにより眼に送達する場合もある。治療用の分子またはリガンドと複合体を形成した提供される組成物を含む製剤は、例えば、組成物を移植部位から周囲細胞に拡散させることができるポリマーまたは他の構造もしくは物質と合わせて、外科的に投与することもできる。あるいは、これらは、ポリマーまたは支持体を使用することなく外科的に適用され得る。

20

【0147】

30

本発明の提供される方法は、本明細書に記載される治療剤（例えば、M C N A）の治療有効量の単回投与ならびに複数回投与を企図する。治療剤は、対象の状態の性質、重症度、及び程度によって規則的な間隔で投与され得る。一部の実施形態では、本発明の治療剤（例えば、M C N A）の治療有効量を、規則的な間隔で（例えば、年に1回、6か月に1回、5か月に1回、3か月に1回、隔月（2か月に1回）、毎月（毎月1回）、隔週（2週間に1回）、月2回、30日に1回、28日に1回、14日に1回、10日に1回、7日に1回、毎週、週2回、毎日、または連続して）、周期的に髄腔内に投与することができる。

【0148】

40

一部の実施形態では、提供されるリポソーム及び／または組成物は、その中に含まれるM C N Aの徐放に適するように製剤化される。こうした徐放性組成物は、投薬間隔を延長させて対象に適宜投与することができる。例えば、一実施形態では、本発明の組成物は、1日2回、毎日、または1日おきに対象に投与される。好適な実施形態では、本発明の組成物は、週2回、週1回、7日に1回、10日に1回、14日に1回、28日に1回、30日に1回、2週間に1回、3週間に1回もしくはより好ましくは4週間に1回、1か月に1回、1か月に2回、6週間に1回、8週間に1回、隔月に1回、3か月に1回、4か月に1回、6か月に1回、8か月に1回、9か月に1回、または毎年対象に投与される。長期間にわたるM C N Aの送達または放出のいずれかを行うために、デポ投与（例えば、筋肉内、皮下、硝子体内）用に製剤化されている組成物及びリポソームも企図される。好ましくは、採用される徐放手段は、安定性を強化するためにM C N Aに施される修飾と組

50

み合わされている。

【0149】

本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」は、主として、本発明の医薬組成物に含まれる治療剤の総量に基づいて決定される。一般に、治療有効量は、対象に対して意義のある利益を得る（例えば、疾患または障害を治療、調節、治癒、防止、及び／または寛解する）のに十分な量である。例えば、治療有効量は、所望の治療作用及び／または予防作用を得るのに十分な量であり得る。通常、治療剤（例えば、M C N A）の量であって、治療剤を必要とする対象に投与される量は、対象の特徴によって決まることになる。こうした特徴には、対象の症状、疾患の重症度、一般的な健康状態、年齢、性別、及び体重が含まれる。当業者は、これらの及び他の関連する要因によって適正な用量を容易に決定することができるはずである。加えて、至適な用量の範囲を特定するために、客観的及び主観的アッセイの両方が任意選択的に採用され得る。

【0150】

治療有効量は、一般的に、複数単位用量が含まれ得る投与レジメンで投与される。任意の特定の治療用タンパク質に関して、治療有効量（及び／または有効投与レジメン内の適正な単位用量）は、例えば、投与経路、他の医薬作用剤との組み合わせに応じて変動し得る。また、任意の特定の患者に固有の治療有効量（及び／または単位用量）は、治療される障害及び障害の重症度；採用される特定の医薬作用剤の活性；採用される特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、及び食事；投与時間、投与経路、及び／または採用される特定のタンパク質の排出または代謝速度；治療期間；ならびに医療分野において周知の類似要因を含む様々な要因に依存し得る。

【0151】

一部の実施形態では、治療有効投与量は、約0.005mg/kg（体重）～500mg/kg（体重）、例えば、約0.005mg/kg（体重）～400mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～300mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～200mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～100mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～80mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～70mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～60mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～50mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～40mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～30mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～25mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～20mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～15mg/kg（体重）、約0.005mg/kg（体重）～10mg/kg（体重）の範囲である。

【0152】

一部の実施形態では、治療有効投与量は、約0.1mg/kg（体重）超、約0.5mg/kg（体重）超、約1.0mg/kg（体重）超、約3mg/kg（体重）超、約5mg/kg（体重）超、約10mg/kg（体重）超、約15mg/kg（体重）超、約20mg/kg（体重）超、約30mg/kg（体重）超、約40mg/kg（体重）超、約50mg/kg（体重）超、約60mg/kg（体重）超、約70mg/kg（体重）超、約80mg/kg（体重）超、約90mg/kg（体重）超、約100mg/kg（体重）超、約150mg/kg（体重）超、約200mg/kg（体重）超、約250mg/kg（体重）超、約300mg/kg（体重）超、約350mg/kg（体重）超、約400mg/kg（体重）超、約450mg/kg（体重）超、約500mg/kg（体重）超である。特定の実施形態では、治療有効投与量は1.0mg/kgである。一部の実施形態では、1.0mg/kgの治療有効投与量は筋肉内または静脈内に投与される。

【0153】

また、本明細書に開示されるリポソームのうちの1つ以上を含む凍結乾燥された医薬組

成物と、例えば、2011年6月8日に出願された米国仮出願第61/494,882号（その教示は、その全体が参照により本明細書に援用される）に開示されている、こうした組成物を使用するための関連方法とが、本明細書において企図される。例えば、本発明による凍結乾燥された医薬組成物は、投与前に戻されるか、またはin vivoで戻され得る。例えば、凍結乾燥された医薬組成物は、適切な剤形（例えば、ディスク、ロッド、または膜などの皮内剤形）に製剤化され、剤形が個体の体液によってin vivoで経時に再水和されるように投与され得る。

【0154】

提供されるリポソーム及び組成物は、任意の所望の組織に投与され得る。一部の実施形態では、提供されるリポソームまたは組成物によって送達されたMCNAは、リポソーム及び/または組成物が投与された組織で発現する。一部の実施形態では、送達されたMCNAは、リポソーム及び/または組成物が投与された組織とは異なる組織で発現する。送達されたMCNAが送達及び/または発現され得る組織の例としては、以下に限定されないが、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、血清、脳、骨格筋、リンパ節、皮膚、及び/または脳脊髄液が挙げられる。

【0155】

一部の実施形態では、提供される組成物を投与することにより、対象由来の生体試料におけるMCNAの発現レベルが、処置前のベースライン発現レベルと比較して増加する。通常、ベースラインレベルは、治療直前に測定される。生体試料としては、例えば、全血、血清、血漿、尿、及び組織試料（例えば、筋肉、肝臓、皮膚線維芽細胞）が含まれる。一部の実施形態では、提供される組成物を投与することにより、MCNA発現レベルが、処置直前のベースラインレベルと比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%増加する。一部の実施形態では、提供される組成物を投与することにより、MCNA発現レベルが、処置をしていない対象のMCNA発現レベルと比較して増加する

【0156】

様々な実施形態によると、送達されたMCNAの発現の時期を特定の医学的要件に合うように調整することができる。一部の実施形態では、送達されたMCNAによってコードされるタンパク質の発現は、提供されるリポソーム及び/または組成物の投与の1時間、2時間、3時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間及び/または96時間後に検出可能である。一部の実施形態では、送達されたMCNAによってコードされるタンパク質の発現は、投与の1週間、2週間、及び/または1か月後に検出可能である。

【実施例】

【0157】

本発明の特定の化合物、組成物、及び方法について、特定の実施形態に従って具体的に説明してきたが、以下の実施例は、本発明の化合物を単に説明するという役割を果たすものであり、それを制限することを意図するものではない。

【0158】

実施例1.多量体コード核酸（MCNA）合成の例

本実施例は、in vivoで治療用タンパク質をコードするMCNAを効果的に送達及び発現するための本出願に記載のMCNAを合成するスキームの例を提供する。

【0159】

3'-3'ホスホジエステル結合を含む合成オリゴヌクレオチドを、相補的DNAスプリントを用いて複数のポリヌクレオチドにライゲーションすることによって、MCNAの合成を実施した。3'-3'ホスホジエステル結合を含む合成オリゴヌクレオチドを、相補的DNAスプリントを用いて複数のポリヌクレオチドにライゲーションする能力に関して、複数の異なるT4 RNAリガーゼを評価した。第一のRNAリガーゼ（「RNAリガーゼ1」）は、一本RNA鎖と、二本RNA鎖と、一本鎖オーバーハングになるように設計された二本RNA鎖とをライゲーションした「一本鎖」RNAリガーゼとした。第二のRNAリガーゼ（「RNAリガーゼ2」）は、相補的オリゴヌクレオチドに結合したRNA

10

20

30

40

50

におけるニックをライゲーションした「二本鎖」RNAリガーゼとした。RNAリガーゼ1とRNAリガーゼ2の両方には、ライゲーション反応のアデニル化を進めるために、オリゴヌクレオチド架橋のリン酸化5'末端が必要であった。

【0160】

非限定的な実施例として、エリスロポエチン(EPO)mRNAを、相補的DNAスプリントを用いて3'-3'ホスホジエステル結合を含む架橋オリゴにライゲーションした。3'-3'ホスホジエステル結合を含む架橋オリゴヌクレオチドとDNAスプリントとの例を以下に記載する。本明細書の実施例で用いられるEPOの配列の例を以下に列挙する。

エリスロポエチン(EPO)mRNA(5'UTRと3'UTRとを含む)：

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAAGAAGACACCGGG
 ACCGAUCCAGCCUCCGGCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCCGAUUCCCCGUGCCAA
 GAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCAGCAAUGGUCCUGCCUGGCUGUGGC
 UUCUCCUGUCCCUGCUGCGCUCCUCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACG
 CCUCAUCUGUGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCAG
 AAUAUCACGACGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCCCAG
 ACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCUGGGCAGCAGGCCGUAGA
 AGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCCUGGGCAGGCCUGUUG
 GUCAACUCUUCCCCAGCCUGGGAGGCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGCCGUCAGUG
 GCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGCUCUGGGAGGCCAGAAGGAAGCCAUCUC
 CCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGC
 AAACUCUUCCGAGGUACUCCAAUUUCCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGG
 AGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGC
 CUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCGAGCCUUGGUCCUAAUAAA
 AAGUUGCAUCAAGCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (配列番号1)

10

【0161】

エリスロポエチン(EPO)mRNA(200Aポリ(A)テールを有する5'UTRと3'UTRとを含む)：

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAAGAAGACACCGGG
 ACCGAUCCAGCCUCCGGCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCCGAUUCCCCGUGCCAA
 GAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCAGCAAUGGUCCUGCCUGGCUGUGGC
 UUCUCCUGUCCCUGCUGCGCUCCUCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACG
 CCUCAUCUGUGACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCAG
 AAUAUCACGACGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCCCAG
 ACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCUGGGCAGCAGGCCGUAGA
 AGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCCUGGGCAGGCCUGUUG
 GUCAACUCUUCCCCAGCCUGGGAGGCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGCCGUCAGUG
 GCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGCUCUGGGAGGCCAGAAGGAAGCCAUCUC
 CCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGC
 AAACUCUUCCGAGGUACUCCAAUUUCCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGG
 AGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGC
 CUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCGAGCCUUGGUCCUAAUAAA
 AAGUUGCAUCAAGCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (配列番号2)

30

【0162】

エリスロポエチン(EPO)mRNA(3'UTRに内部65Aポリ(A)領域を有する5'UTRと3'UTRとを含む)：

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAAGAAGACACCGGG
 ACCGAUCCAGCCUCCGGCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCCGAUUCCCCGUGCCAA

50

GAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCUGGCUGUGGC
 UUCUCCUGUCCUGCUGCGCUCCUCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCAGCCCCACCACG
 CCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAG
 AAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCAG
 ACACCAAAGUUAAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGA
 AGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGCCAGGCCUGUUG
 GUCAACUCUUCCCAGCCGUGGGAGGCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGCCGUCAGUG
 GCCUUCGCAGCCUCACACUGCUUCGGCUCUGGGAGGCCAGAAGGAAGCCAUCUC
 CCCUCCAGAUGCAGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGC
 AAACUCUUCCGAGGUACUCCAAUUCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGG
 AGGCCUGCGAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGC
 CUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCUUGUCCUAU
 AAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU (配列番号3)

【0163】

エリスロポエチン (EPO) mRNA (3'UTRに複数の短い内部ポリ(A)領域を有する5'UTRと3'UTRとを含む) :

GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUGAGAACACCGGG
 ACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGAACGGUGCAUUGGAACGCAGGAAUUCCCGUGCCAA
 GAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCUGGCUGUGGC
 UUCUCCUGUCCUGCUGCGCUCCUCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCAGCCCCACCACG
 CCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAG
 AAUAUCACGACGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCAG
 ACACCAAAGUUAAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGA
 AGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGCCAGGCCUGUUG
 GUCAACUCUUCCCAGCCGUGGGAGGCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGCCGUCAGUG
 GCCUUCGCAGCCUCACACUGCUUCGGCUCUGGGAGGCCAGAAGGAAGCCAUCUC
 CCCUCCAGAUGCAGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGC
 AAACUCUUCCGAGGUACUCCAAUUCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGG
 AGGCCUGCGAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAAAAAAAAAAUCCUGUGA
 CCCCUCCCCAAAAAAAAAAAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAAAAAAGCCUUGUCCUAU
 GUUGCAUCAAGCU (配列番号4)

【0164】

架橋オリゴヌクレオチド1 :

5'-CGA CUC UCG G-3'-PO₄-3'-G GCU CUC AGC-5' (配列番号5)

配列番号5に含まれる塩基は、2' - O - メチルRNAであり、3' - 3' 架橋はRを含む。

【0165】

架橋オリゴヌクレオチド2 :

【化6】

5'-AAAAAAA-3'-PO₄-3'-AAAAAAA-5' (配列番号6)

【0166】

架橋オリゴヌクレオチド3 :

【化7】

5'-AAA-3'-PO₄-3'-AAA-5' (配列番号7)

【0167】

架橋オリゴヌクレオチド4 :

10

20

30

40

50

【化8】

5'-A-3'-PO₄-3'-A-5' (配列番号8)

【0168】

スプリントオリゴヌクレオチド1：

5'-CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G-3' (配列番号9)

【0169】

スプリントオリゴヌクレオチド2：

5'-CCG AGA GTG ATG CAA CTT AAT TTT ATT AGG-3' (配列番号10)

【0170】

スプリントオリゴヌクレオチド3：

5'-TTT TTT TTT TAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G-3' (配列番号11)

【0171】

スプリントオリゴヌクレオチド4：

5'-CCG AGA GTC GTT TTT TTT TTT TTT TTT TTT-3' (配列番号12)

【0172】

スプリントオリゴヌクレオチド5：

3'-G GAT TAT TTT AAT TCA ACG TAG TTC GAG CTG AGA GCC-5'-PO₄-

5'-CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G-3' (配列番号13)

【0173】

スプリントオリゴヌクレオチド6：

3'-GGA TTA TTT TAA TTC AAC GTA GTG AGA GCC-5'-PO₄-5'-CCG AGA

GTG ATG CAA CTT AAT TTT ATT AGG-3' (配列番号14)

【0174】

スプリントオリゴヌクレオチド7：

3'-G GAT TAT TTT AAT TCA ACG TAG TTC GAT TTT TTT TTT-5'-PO₄-5

'-TTT TTT TTT TAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G-3' (配列番号15)

【0175】

スプリントオリゴヌクレオチド8：

3'-TTT TTT TTT TTT TTT TTG CTG AGA GCC-5'-PO₄-5'-CCG AGA G

TC GTT TTT TTT TTT TTT TTT TTT-3' (配列番号16)

【0176】

EPO MCNA #1 (ポリAテール無)

MCNA1 (配列番号17) を、ヒトエリスロポエチン (hEPO) タンパク質をコードするRNAの2つのコピーの3'末端と、配列内に2つの5'末端及び連結された3' - 3' ホスホジエステル結合を含む單一オリゴヌクレオチドの5'末端とのスプリントライゲーションによって調製した。簡潔に述べると、hEPOをコードするRNA配列に隣接する5'非翻訳領域(UTR)と3'UTRとを含む5'キャップRNAを、T7RNAポリメラーゼを用いて転写し、5' - Cap1構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製した。続いて、hEPO転写物を、第10番目と第11番目のntの間で3' - 3' ホスホジエステル結合を有する20ヌクレオチド(nt)のパリンドローム配列を備えた2' - ヒドロキシメチル化RNA(OMeRNA)「架橋」オリゴヌクレオチド(架橋オリゴ1(配列番号5))；

【化9】

5'-CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5'

、太文字で記した塩基はOMeRNA)に、(A)T4 RNAリガーゼ1+PEG 8K

、(B)T4 RNAリガーゼ1、または(C)T4 RNAリガーゼ2のいずれかと、3

' - UTR及び架橋オリゴ1(スプリントオリゴ1(配列番号9))；5' CCG AGA GTC

GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'；全塩基がDNA)に相補

50

的なDNAオリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションした。あるいは、MCNAを、スプリントオリゴヌクレオチド5（配列番号13）、すなわち5'-5'ホスホジエステル結合に接続したオリゴ2の2つのコピーを含むパリンドローム配列を用いて調製した。ライゲーション用の試料を調製するために、50 μMの架橋オリゴ1と、1 mMのATPと、1×PNK緩衝液（NEB；70 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、5 mM DTT、25でpH 7.6）と、0.5 U/μLのT4ポリヌクレオチドキナーゼ（NEB）とを含む反応液中で、架橋オリゴ1を37で1時間5'末端リン酸化した。リン酸化架橋オリゴ1を、次いで、セファデックスG-25脱塩カラム（Princeton Separations社）を用いて脱塩化して、3.2 μMのキャップされたhEPO転写物と、1.5 μMの架橋オリゴ1と、3 μMのスプリントオリゴ1（または1.5 μMのスプリントオリゴ5）とを含む反応液中で75に5分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、RNAライゲーション反応を、50%の希釈されたハイブリダイゼーション反応物と、（A）1×RNAリガーゼ緩衝液（NEB；50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25でpH 7.5）、1 mMのATP、及び1 U/μLのT4 RNAリガーゼ1（NEB）、（B）1×RNAリガーゼ緩衝液（NEB；50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25でpH 7.5）、1 mMのATP、10%のPEG、及び1 U/μLのT4 RNAリガーゼ1（NEB）、または（C）1×T4 RNAリガーゼ2緩衝液（NEB；50 mM Tris-HCl、2 mM MgCl₂、1 mM DTT、400 μM ATP、25でpH 7.5）、及び1 U/μLのT4 RNAリガーゼ2（NEB）と、を含むように調製した。各々を37で90分反応させた。次に、完了したライゲーションの反応物を、RNasey Mini Kit（Qiagen社）を用いて精製した。次いで、精製されたMCNA1産物の一部をDNase Iで処理して、残留架橋オリゴヌクレオチドを除去し、細胞でPCNA1の内因性RNase H切断が生じる可能性を防いだ。

【0177】

別の方法では、MCNA1（配列番号17）を、ヒトエリスロポエチン（hEPO）タンパク質をコードするRNAの2つのコピーの3'末端と、配列内に2つの5'末端及び連結された3'-3'ホスホジエステル結合を含む單一オリゴヌクレオチドの5'末端とのスプリントライゲーションによって調製した。簡潔に述べると、hEPOをコードするRNA配列に隣接する5'非翻訳領域（UTR）と3'UTRとを含む5'キャップRNAを、T7 RNAポリメラーゼを用いて転写し、5'-Cap1構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製した。続いて、hEPO転写物を、第10番目と第11番目のntの間で3'-3'ホスホジエステル結合を有する20ヌクレオチド(nt)のパリンドローム配列を備えた2'-ヒドロキシメチル化RNA（OMeRNA）「架橋」オリゴヌクレオチド（架橋オリゴ1（配列番号5）；

【化10】

5'-CGA CUC UCG G-3'-3' -G GCU CUC AGC-5'

、太文字で記した塩基はOMeRNA）に、（A）T4 RNAリガーゼ1+PEG 8K、（B）T4 RNAリガーゼ1、または（C）T4 RNAリガーゼ2のいずれかと、3'-UTR及び架橋オリゴ1（スプリントオリゴ1（配列番号9）；5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'；全塩基がDNA）に相補的なDNAオリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションした。あるいは、MCNAを、スプリントオリゴヌクレオチド6（配列番号14）と、5'-5'ホスホジエステル結合に接続したオリゴ2の2つのコピーを含むパリンドローム配列とを用いて調製した。ライゲーション用の試料を調製するために、50 μMの架橋オリゴ1と、1 mMのATPと、1×PNK緩衝液（NEB；70 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、5 mM DTT、25でpH 7.6）と、0.5 U/μLのT4ポリ

ヌクレオチドキナーゼ (NEB) とを含む反応液中で、架橋オリゴ1を37で1時間5'末端リン酸化した。リン酸化架橋オリゴ1を、次いで、セファデックスG-25脱塩カラム (Princeton Separations社) を用いて脱塩化して、3.2 μMのキャップされたhEPO転写物と、1.5 μMの架橋オリゴ1と、3 μMのスプリントオリゴ1 (または1.5 μMのスプリントオリゴ6) とを含む反応液中で75に5分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、RNAライゲーション反応を、50%の希釀されたハイブリダイゼーション反応物と、(A) 1×RNAリガーゼ緩衝液 (NEB; 50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25でpH 7.5)、1 mMのATP、及び1U/μLのT4 RNAリガーゼ1 (NEB)、(B) 1×RNAリガーゼ緩衝液 (NEB; 50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25でpH 7.5)、1 mMのATP、10%のPEG、及び1U/μLのT4 RNAリガーゼ1 (NEB)、または(C) 1×T4 RNAリガーゼ2緩衝液 (NEB; 50 mM Tris-HCl、2 mM MgCl₂、1 mM DTT、400 μM ATP、25でpH 7.5)、及び1U/μLのT4 RNAリガーゼ2 (NEB)と、を含むように調製した。各々を37で90分反応させた。次に、完了したライゲーションの反応物を、RNasey Mini Kit (Qiagen社) を用いて精製した。次いで、精製されたMCNA1産物の一部をDNase Iで処理して、残留架橋オリゴヌクレオチドを除去し、細胞でPCNA1の内因性RNase H切断が生じる可能性を防いだ。

10

20

【0178】

MCNA1 (ポリ(A)テール無配列) :

【化11】

5' -GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCGACGCUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGACCGAUCCAGCCUCCGCCGCC
GGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGGCACGAAUGUCCU
GCCUGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGCUCCUCUGGGCCUCCAGGUCCUGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGUG
ACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAUAUCACGACGGGCGUGCGUGAACACUGCAGCUU
GAAUGAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGAA
GUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGCGGAAGCUGGUCCUGCGGGCCAGGCCUGUJUGGUCAACUCUUCCCAGCCGUGGGAGC
CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACACUGCUGACACUUUCGCCAAACUCUUCGGAGUC
AGCCAUCUCCCUCCAGAUGCAGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCGCCAAACUCUUCGGAGUC
UACUCCAAUUUCUCCGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCC
UGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCACUCCAGUGGCCACAGCCUUGGUCCUAAUAAAUAAGUU
GCAUCAAGCUCGACUCUCGG-3'-PO₄-3'-

30

GGCUCUCAGGCGAACUACGUUGAAUAAAUAUCCUGUUCGGACCAACCGUGACCUACCCGUGACGGACUACGGUUGAAGGUCCGGUCCUC
UCCGUGACCCCUCCCCAGUGUCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGAGGGACACAUGUCGAAGUCGAA
AGGGGCCUCUUUAACCUCAUCUGAGGCCUUCUACAGGCCUUUCACAGUCGUACAUACAAGCCUCACCUUCGUCCGACUCCGG
CGUAGACCUCCCCUCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUCUGGGCUUCCGUCACCCACUCCGACGGCUCUCCGGUGACUGCCGAA
AUAGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUGGCCACCCUUCUCAACUGGUUGUCCGGACCGGGGUCCUGUCCGAGGCGUGUC
GUCCCGGUCCGGACGGUCUGAAGAUGCCGGACGACGGGUGGGAGGUAGGAAGGUCCGAUCUUAUUAUGAAACCACAGA
CCCUGUCACAUAAAGAGUAAGUUCGACGUACAGUCGUGUCCGGACGACGGGUGGGAGGUAGGAAGGUCCGAUCUUAUUAUGAA
UGGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUACUCCGACCCACCCGGGUCCUGACCCUCCGGGUCCUGUCCUCCGUGUCC
GUCCUCUUCGGUGUCCGGGUCCUGUAAGCACGUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCUUAG
CGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCGC
AGAGGUCCGUAGACAGG-5' (配列番号17)

40

【0179】

EPO MCNA #2

MCNA2 (配列番号18) を、ヒトエリスロポエチン (hEPO) タンパク質をコードするRNAの2つのコピーの3'末端と、配列内に2つの5'末端及び連結された3' - 3' 末端ジエステル結合を含む単一オリゴヌクレオチドの5'末端とのスプリントライゲーション

50

ンによって調製した。簡潔に述べると、h E P OをコードするR N A配列に隣接する5'非翻訳領域(UTR)と3'UTRとを含む5'キャップR N Aを、T 7 R N Aポリメラーゼを用いて転写し、5' - C a p 1構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製した。続いて、このh E P O転写物を、第10番目と第11番目のn tの間で3' - 3'ホスホジエステル結合を有する20ヌクレオチド(n t)のパリンドローム配列を備えたR N A「架橋」オリゴヌクレオチド(架橋オリゴ2(配列番号6));

【化12】

5'-AAA AAA AAA A-3' -3' -AAAA AAA AAA-5'

、下線を引いた塩基はR N A)に、T 4 R N Aリガーゼ1 + P E G 8 Kと、3' - U T R及び架橋オリゴ2(スプリントオリゴ3(配列番号11); 5' T T T T T T T T T A G C T T G A T G C A A C T T A A T T A T T A G G 3'; 全塩基がD N A)に相補的なD N Aオリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションした。あるいは、M C N Aを、スプリントオリゴ7(配列番号15)、すなわち5' - 5'ホスホジエステル結合に接続したスプリントオリゴ7の2つのコピーを含むパリンドローム配列を用いて調製した。ライゲーション用の試料を調製するために、架橋オリゴ2を、50 μ Mのオリゴ3と、1 m MのA T Pと、1 × P N K緩衝液(N E B; 70 m M Tr i s - H C l、10 m M M g C l₂、5 m M D T T、25でp H 7.6)と、0.5 U / μ LのT 4ポリヌクレオチドキナーゼ(N E B)とを含む反応液中で、37で1時間5'末端リン酸化した。リン酸化架橋オリゴ2を、次いで、セファデックスG-25脱塩カラム(Princeton Separations社)を用いて脱塩化して、3.2 μ Mのキャップされたh E P O転写物と、1.5 μ Mの架橋オリゴ2と、3 μ Mのスプリントオリゴ3(または1.5 μ Mのスプリントオリゴ7)とを含む反応物中で75に5分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、R N Aライゲーション反応を、50%の希釈されたハイブリダイゼーション反応物と、1 × R N Aリガーゼ緩衝液(N E B; 50 m M Tr i s - H C l、10 m M M g C l₂、1 m M D T T、25でp H 7.5)、1 m MのA T P、10%のP E G、及び1 U / μ LのT 4 R N Aリガーゼ1(N E B)とを含むように調製し、37で90分反応させた。次に、完了したライゲーションの反応物を、R N e a s y M i n i K i t (Q i a g e n社)を用いて精製した。

E P O P C N A # 2 (10 A - 10 A架橋)

10

20

30

40

50

【化 1 3】

5' -GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCAUAGAAGACCCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC
GGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCU
GCCUGGCUGGGCUUCUCCUGUCCCUGCUGCUCCCCUCCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCCCCACCACGCCUCAUCUGUG
ACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAUAUCACGACGGGUGUGCUGAACACUGCAGCUU
GAAUGAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAGUUAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUGCGGGCAGCAGGCCUAGAA
GUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGCGGAAGCUGGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUUCCAGGCCUGGGAGC
CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCGACCCUACACUCUGCUUCGGGUCUGGGAGGCCAGAGGA
AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCAGCCUACUGCUCCACUCCGAACAUAUCACUGCUGACACUUCGCCAACUCUUCGGAGUC
UACUCCAAUUUCCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCC
UGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACAGCCUUGGUCCAAUAAAUAAGUU
GCAUCAAGCUAAAAAAAAAA-3'-PO₄-3'
AAAAAAAAAAUCGAACUACGUUGAAUAAAUAUCCUGUUCGACCACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCGGUCCUCU
CCGUGACCCUCCCCAGUGGUCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGACAGGACGUCCGGAGGGACACAUGUGAAGUGC
GGGCCUCCUUUACCUAUCUGAGCCUUCUCAAACGCUUUCACAGUGCUGACUAACAAGCCUACCCUCUGUGACUCCGGC
GUAGACCUCCCCUCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUCUGGGCUUCGUCUACCCACUCCGACGCUUCGGUGACUGCCGAAA
UAGGUGUACGUGCAGGUCCCCGAGGGUGCCGACCUUCUACUGGUUGUCCGGACCGGGGCGUCCUGCGAAGGCUGUC
UCCCGGUCCGGGACGGUCUGAAGAUGCCGACGACGGGUGGAGGAGAAGGUCCGUACUUAAAUGAAACCACAGAC
CCUGUCACUUAAGAGUAAGUUCGACGUACAAGUGUGUCCGGCAGCACUUAAGAGCCGAGGAACGGAGGUUCUCCAU
GGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUACUCCGACCCACCCGCGGGUCCUGACCCUCCGGGUCUCCUCCUGCGUCCUG
UCCUCUUCGGUGUGUCCGUCCUGUAAGCAGUGGGGUAGCACGUUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGC
GCAAGGUACGUGGCAAGGGCCGGGCCUCCGACCUAGCCAGGGCACAGAAGAUACCUCAGUUUUGUGCGACCUACCGCA
GAGGUCCGUAGACAGG-5' (配列番号18)

10

20

【 0 1 8 0 】

E P O M C N A # 3

M C N A 3 (配列番号19)を、ヒトエリスロポエチン(hEPO)タンパク質をコードするRNAの2つのコピーの3'末端と、配列内に2つの5'末端及び連結された3' - 3'ホスホジエステル結合を含む單一オリゴヌクレオチドの5'末端とのスプリントライゲーションによって調製した。簡潔に述べると、hEPOをコードするRNA配列の両側に隣接するUTRである5'非翻訳領域(UTR)と3'UTRとを含む5'キャップRNAを、T7 RNAポリメラーゼを用いて転写し、5' - Cap 1構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製した。構築物をさらに処理して、ポリ(A)ポリメラーゼを用いて約200Aのポリ(A)テール長さを組み込んだ。続いて、hEPO転写物を、第10番目と第11番目のntの間で3' - 3'ホスホジエステル結合を有する20ヌクレオチド(nt)のパリンドローム配列を備えたOMeRNA「架橋」オリゴヌクレオチド(架橋オリゴ1(配列番号5));

30

【化 1 4】

5' -CGA CUC UCG G-3' -3' -G GCU CUC AGC-5'

40

酸化した。リン酸化架橋オリゴ1を、次いで、セファデックスG-25脱塩カラム(Princeton Separations社)を用いて脱塩化して、3.2μMのキャップされたhEPO転写物と、1.5μMの架橋オリゴ1と、3μMのスプリントオリゴ4とを含む反応物中で75℃に5分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、RNAライゲーション反応を、50%の希釀されたハイブリダイゼーション反応物と、1×RNAリガーゼ緩衝液(NEB; 50mM Tris-HCl、10mM MgCl₂、1mM DTT、25℃でpH 7.5)、1mMのATP、10%のPEG、及び1U/μLのT4 RNAリガーゼ1(NEB)とを含むように調製し、37℃で90分反応させた。次に、完了したライゲーションの反応物を、RNasey Mini Kit(Qiagen社)を用いて精製した。

【0181】

EPO PCNA #3(200Aポリ(A)テールを含有)

【化15】

5'-GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC
 GGGAACGGUGCAUUGAACGCGGAUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGCCU
 GCCUGGCUGGGCUUCCUGGUCCUGCUGCGUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGUG
 ACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUUUGAGGCCAAGGAGGCCAGAAUAUCACGACGGGCGUGUGCUGAACACUGCAGCUU
 GAAUGAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCUAGAA
 GUCUGGCAGGGCCUGGGCCUGCUGCGGAAGCUGGUCCUGCGGGCCAGGGCCUGUJGGUCAACUCUUCAGCCGUGGGAGC
 CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGCUGGUCCACACUGCUGACACUUCGGCAAACUCUUCGGCAAACUCUUCGAGUC
 AGCCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGGUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCGGCAAACUCUUCGAGUC
 UACUCCAAUUUCCUCCGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCC
 UGUGACCCCUCCCCAGUGGCCUCUCCUGGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGGCCACAGCCUUGGUCCAAUAAAUAAGUU
 GCAUCAAGCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUCGAACUACGUUGAUAAAUAUCCUGUUCGGACCACCGUGACCUC
 ACCGUUGAAGGUCCGGUCCUCUGACCCUCCCCAGUGGUCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGA
 GGGGACACAUGUCGAAGUCGAAAGGGGCCUCCUUAAACCUCAUCUGAGCCUUCUAAACGCCUUCACAGUCGUACUAACA
 AGCCUCACCUCUGCGACUCCGGGUAGACCUCCCUCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUCUGGGCUCUGGUACCCACACUCC
 GACGUUCCGGUGACUGCCGAAUAGGUGUACGUGACGUCCGGAGGGUGCCACCUUCUACUGGUUGGUCCGGACCG
 GGGCGUCCUGUCGAAGGCUGGUCCGGGUCCGGACGGUCUGAAGAUGCCGGACGACGGGUGGGCUGGAGGUAGGAGAAGGUCC
 UAUUUUAUUGAAACCACAGACCCUGUCACUUAAGAGUAAGUUCGACGUACAAGUCGUUGUCCGGAGCACUUAAGAGC
 CGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAUGGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUACUACCCGACCAACCCGGGUCCUGACCCUC
 GGUCUCCUCUGGUCCUGGUCCUUCUGGUACGGUCCGUAGCAGCUGGGGUAGCACAGUUCGCCACUC
 AGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCAGGUACGUGGCAAGGGCCGGGUCCGACCUAGCCAGGGCACAGAACAUACCU
 CCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAGAGGUCCGUAGACAGG-5' (配列番号19)

10

20

30

40

【0182】

EPO MCNA #4

MCNA4(配列番号20)を、ヒトエリスロポエチン(hEPO)タンパク質をコードするRNAの2つのコピーの3'末端と、3'-3'ホスホジエステル結合により連結された2つのAを含む单一ジヌクレオチドの5'末端とのスプリント非依存性ライゲーションによって調製した。簡潔に述べると、hEPOをコードするRNA配列の両側に隣接するUTRである5'非翻訳領域(UTR)と3'UTRとを含む5'キャップRNAを、T7 RNAポリメラーゼを用いて転写し、5'-Cap1構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製した。構築物をさらに処理して、ポリ(A)ポリメラーゼを用いて約200Aの

50

ポリ(A)テール長さを組み込んだ。続いて、h E P O 転写物を、別の A 配列(架橋オリゴ 3 (配列番号 7)) ;

【化 1 6】

5' -AAA-3' -3' -AAA-5'

、下線を引いた塩基はRNA)の三量体リピートへの3' - 3' ホスホジエステル結合を有するA配列の三量体リピートを備えたRNA架橋オリゴヌクレオチドに、T4 RNAリガーゼ1 + PEG 8 K用いて二段階でライゲーションした。ライゲーション用の試料を調製するために、架橋オリゴ3を、50 μMのオリゴ7と、1 mMのATPと、1 × PN K緩衝液(NEB; 70 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、5 mM DTT、25 °C pH 7.6)と、0.5 U/μLのT4ポリヌクレオチドキナーゼ(NEB)とを含む反応液中で、37 °Cで1時間5'末端リン酸化した。リン酸化架橋オリゴ3を、次いで、セファデックスG-25脱塩カラム(Princeton Separations社)を用いて脱塩化して、2.4 μMのキャップされたテール型h E P O 転写物と、50 μMの架橋オリゴ3とを含む反応物中で75 °Cに5分間加熱することによって変性させた後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、RNAライゲーション反応を、50%の希釀されたハイブリダイゼーション反応物と、1 × RNAリガーゼ緩衝液(NEB; 50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25 °C pH 7.5)、1 mMのATP、10%のPEG、及び1 U/μLのT4 RNAリガーゼ1(NEB)とを含むように調製し、37 °Cで90分反応させた。次に、ライゲーション反応物の一部を、RNasey Mini Kit (Qiaagen社)を用いて精製した。ライゲーション反応を、モル比が1:1のライゲーション産物の一部と追加のキャップされたテール型h E P O 転写物とを用いて繰り返し、前述したように精製した。

【0183】

E P O P C N A # 4 (3 A - 3 A 架橋を有する 200 A ポリ(A)テールを含有)

10

20

30

40

50

【化 1 7】

5' -GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC
 GGGAACGGUGCAUUGGAACGCCGGAUUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCU
 GCCUGGCUGGGCUCUCCUGUCCCUGCUGCCUCCCUCUGGGCCUCCCAGUCCUGGGCGCCCCACCGCCUACUGUG
 ACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAUAUCACGACGGGCGUGGCUGAACACUGCAGCUU
 GAAUGAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAGUAAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGAA
 GUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGCGGAAGCUGGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUCCUGAACACUUCUCCAGCCGUGGGAGC
 CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGCCGUAGUGGCCUCCAGCCACCCAGGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCC
 UGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGGCCACAGCCUJGUCCUAUAAAUAAGUU
 GCAUCAAGCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAUCGAACUACGUUGAAUAAAUAUCCUGUUCGACCCACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCC
 CGGUCCUCUCGUGACCCCUCCCAGUGUCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGAGGGACACAUGUCG
 AAGUCGAAAGGGGCCUCCUUACCUAUCUGAGGCCUUCUAAACGCCUUCACAGUCGUACACUAAAGCCUCACCUUCGUC
 GACUCCGGGUAGACCUCCCCUCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUCUCGGGUUCGUACCCACUCCGACGUUCCGGUGA
 CUGCCGAAUAGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUGCCGACCCUUCUCAACUGGUUGUCCGGACCGGGGUCCUGUCGA
 AGGCUGUCGUCCGGUCCGGACGGUCUGAAGAUGCCGGACGACGGGUGGAGGAGAAGGUCCGUACUUAAAUGAA
 ACCACAGACCCUGUCACUAAGAGUAAGUUCGACGUACAGUCGUACUCCGACCCACCCGCGGGGUCCUGACCCUCCGGGU
 UCGUCCUCGUCCUCUUCGGUGUCGGUCCUGUAAGCAGGUAGGGGUAGCACGUUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGC
 CCCUUAGGCAGGUACGUGGCCAGGGCCGGCCUCCGACCUAGCCAGGGCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCA
 CCUACCGCAGAGGUCCGUAGACAGG-5' (配列番号 20)

10

20

30

【0 1 8 4】

E P O M C N A # 5

M C N A 5 (配列番号 21) を、ヒトエリスロポエチン (h E P O) タンパク質をコードする R N A の 2 つのコピーの 3' 末端と、3' - 3' ホスホジエステル結合により連結された 2 つの A を含む单一ジヌクレオチドの 5' 末端とのスプリント非依存性ライゲーションによって調製した。簡潔に述べると、h E P O をコードする R N A 配列の両側に隣接する U T R である 5' 非翻訳領域 (U T R) と 3' U T R とを含む 5' キャップ R N A を、T 7 R N A ポリメラーゼを用いて転写し、5' - C a p 1 構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製した。構築物をさらに処理して、ポリ (A) ポリメラーゼを用いて約 2 0 0 A のポリ (A) テール長さを組み込んだ。続いて、h E P O 転写物を、別の A (架橋オリゴ 4 (配列番号 8)) ;

【化 1 8】

5' -A-3'-3'-A-5'

40

、下線を引いた塩基は R N A) への 3' - 3' ホスホジエステル結合を有する A を備えた R N A 「架橋」ジヌクレオチドに、T 4 R N A リガーゼ 1 + P E G 8 K 用いて二段階でライゲーションした。ライゲーション用の試料を調製するために、架橋オリゴ 4 を、5 0 μ M の架橋オリゴ 4 と、1 mM の A T P と、1 \times P N K 緩衝液 (N E B ; 7 0 mM T r i s - H C l 、1 0 mM M g C l 2 、5 mM D T T 、2 5 で p H 7 . 6) と、0 . 5 U / μ L の T 4 ポリヌクレオチドキナーゼ (N E B) とを含む反応液中で、3 7 で 1 時間 5' 末端リン酸化した。リン酸化架橋オリゴ 4 を、次いで、セファデックス G - 2 5 脱塩カラム (P r i n c e t o n S e p a r a t i o n s 社) を用いて脱塩化して、2 . 4 μ

50

Mのキャップされたテール型 h E P O 転写物と、50 μMの架橋オリゴ4とを含む反応物中に75℃に5分間加熱することによって変性させた後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、RNAライゲーション反応を、50%の希釀されたハイブリダイゼーション反応物と、1×RNAリガーゼ緩衝液 (NEB; 50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25℃でpH 7.5)、1 mMのATP、10%のPEG、及び1U/μLのT4 RNAリガーゼ1 (NEB)とを含むように調製し、37℃で90分反応させた。次に、ライゲーション反応物の一部を、RNaseasy Mini Kit (Qiagen社)を用いて精製した。ライゲーション反応を、モル比が1:1のライゲーション産物の一部と追加のキャップされたテール型 h E P O 転写物とを用いて繰り返し、前述したように精製した。

10

【0185】

EPO PCNA #5 (1A-1A架橋を有する200Aポリ(A)テールを含有)

【化19】

5'-GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGACCGAUCCAGCCUCCGCC
 GGGAACGGUGCAUUGGAACGCCAUUCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGGUCCUAGCACGAUGGGGUGCACGAAUGGUCC
 GCCUGGCUGUGGUUCUCCUGUCCCUGCUGUCGUCCCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGGGCCACCACGCCUACUGUG
 ACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAUAUCACGACGGGUGCUGAAGACACUGCAGCUU
 GAAUGAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCUAGAA
 GUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGGGAGCUGGUACACAGGGAGGCCUGUUGGUCAACUCUUCCAGCCUGGGAGC
 CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGGCCUGAGUGGCCUUCGCAGCCUACACUCUGCUUCGGCUCUGGGAGGCCAGAAGGA
 AGCCAUCUCCCCUCCAGUGCCUCAGCUGGUCCACUCCGAACAAUCACUGUGACACUUCCGCAAACUCUUCCGAGUC
 UACUCCAAUUUCCUCCGGAAAGCUGUACAGCUGUACACAGGGAGGCCUGGACAGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCC
 UGUGACCCCUCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGGCCACAGCCUUGGUCAAUAUAAAUAAGUU
 GCAUCAAGCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAUCGAACUACGUUGAAUAAAUAUCCUGUUCGGACCCGUGACCACCGUUGAAGGUCCGG
 CCUCUCCGUGACCCCUCCCCAGUGGUCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGACAGGACGUCCGGAGGGACACAGUG
 CGAAAGGGGCCUCCUUAACCUACUGAGCCUUCUAAACGCCUUCACAGUCGUACUACAGCCUACCCUGCUG
 CGGGCGUAGACCUCCCCCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUCUCGGGUUCGUACACCACUCCGACGC
 CGAACAUAGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUGCCGACCCUUCUACUGGUUGUCCGGACCGGGGUCCUG
 UGUCGUCCCCGGUCCGGACGGUCUGAAGAUGCCGGACGACGGGUGGAGGAGAAGGUCCGUACUUAUUGAAACCA
 CAGACCCUGUCACUUAAGAGUAAGUUCGACGUACAGUCGUUGGGCAGCAGCAGGUAGGAGGGAGGAACCGGAGGUUC
 UCCAUUAGGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUACCCGACCCCGGGGUCCUGACCCUCCGGUCCUCCUG
 CCCUGUCCUUCGGUGUCCUGUAAGCACGACGGGGGUAGCACAGUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUG
 UAGGCGCAAGGUUACGUUGGCAAGGGCCGGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCACAGAAGAUACCU
 CCGCAGAGGUCCCGUAGACAGG-5' (配列番号21)

20

30

30

【0186】

EPO PCNA #6

PCNA6 (配列番号22)を、ヒトエリスロポエチン (h E P O) タンパク質をコードするRNAの2つのコピーの3'末端と、配列内に2つの5'末端及び連結された3' - 3' ホスホジエステル結合を含む單一オリゴヌクレオチドの5'末端とのスプリントライゲーションによって調製する。簡潔に述べると、h E P OをコードするRNA配列の両側に隣接するUTRである、5'非翻訳領域 (UTR)と65個の連続するAの内部断片を備えた3' UTRとを含む5'キャップRNAを、T7 RNAポリメラーゼを用いて転写し、5' - Cap1構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製する。続いて、h E P O転写物を、第10番目と第11番目のntの間で3' - 3' ホスホジエステル結合を有する20ヌ

40

50

クレオチド(n t)のパリンドローム配列を備えた O M e R N A 「架橋」オリゴヌクレオチド(架橋オリゴ 1 (配列番号 5)) ;

【化 2 0 】

5' -CGA CUC UCG G-3' -3' -G GCU CUC AGC-5'

、下線を引いた塩基は O M e R N A) に、 T 4 R N A リガーゼ 1 + P E G 8 K と、 3' - U T R 及び架橋オリゴ 1 (スプリントオリゴ 1 (配列番号 9)) ; 5' C C G A G A G T C G A G C T T G A T G C A A C T T A A T T T A T G G 3' ; 全塩基が D N A) に相補的な D N A オリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションする。ライゲーション用の試料を調製するために、架橋オリゴ 1 を、 5 0 μ M の架橋オリゴ 1 と、 1 m M の A T P と、 1 \times P N K 緩衝液 (N E B ; 7 0 m M T r i s - H C l 、 1 0 m M M g C l 2 、 5 m M D T T 、 2 5 度 p H 7 . 6) と、 0 . 5 U / μ L の T 4 ポリヌクレオチドキナーゼ (N E B) とを含む反応液中で、 3 7 度 1 時間 5 ' 末端リン酸化する。リン酸化架橋オリゴ 1 を、次いで、セファデックス G - 2 5 脱塩カラム (P r i n c e t o n S e p a r a t i o n s 社) を用いて脱塩化して、 3 . 2 μ M のキャップされた h E P O 転写物と、 1 . 5 μ M の架橋オリゴ 1 と、 3 μ M のスプリントオリゴ 1 とを含む反応物中で 7 5 度に 5 分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、 5 分間にわたって室温まで徐々に冷却する。続いて、 R N A ライゲーション反応を、 5 0 % の希釈されたハイブリダイゼーション反応物と、 1 \times R N A リガーゼ緩衝液 (N E B ; 5 0 m M T r i s - H C l 、 1 0 m M M g C l 2 、 1 m M D T T 、 2 5 度 p H 7 . 5) 、 1 m M の A T P 、 1 0 % の P E G 、及び 1 U / μ L の T 4 R N A リガーゼ 1 (N E B) とを含むように調製し、 3 7 度 9 0 分反応させる。次に、完了したライゲーションの反応物を、 R N e a s y M i n i K i t (Q i a g e n 社) を用いて精製する。

【 0 1 8 7 】

E P O P C N A # 6 (内部 6 5 A ポリ (A) 領域を含有)

10

20

20

30

40

50

【化 2 1】

5' -GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC
GGGAACGGUGCAUUGGAACGCCGAUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGUGGCACGAAUGCCU
GCCUGGCUGGGCUCUCCUGUCCCUGCUGCUCCUCCUGGGCCUCCAGGUCCUGGGCAGCAGGCCCCACCACGCCUCAUCUG
ACAGCCGAGGUCCUGGAGAGGUACCUUJUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAUAUCACGACGGGUGUGCUGAAACACUGCAGCU
GAAUGAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAGUAAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCCGGCAGCAGGCCUAGAA
GUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGCGGAAGCUGGUCCUGCGGGCCAGGCCUGGUCCACUCUUCUCCAGGCCUUGGGAGC
CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGGCCUGAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGUCUGGGAGGCCAGAGGA
AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGAAACUCUUCGAGUC
UACUCCAAUUCUCCGGGAAAGCUGUACACAGGGAGGCCUGAGGCCACAGAUGACGGGAGCAGAUGACGGGUGGCAUCC
UGUGACCCCUCCCCAGUGGCCUCUCCUGGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGGCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCUUGGUCCUAAUAAAUAAGUUGCAUCAAGCUCGACUCU
GG-3'-PO₄-3'-

GGCUCUCAGUCGAACUACGUUGAAUAAAUAUCCUGUUCGGAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCCGUCCUCGGUGACCCUCCCCAGU
GUCCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGACAGGACGUCCGGAGGGACACAUGUCGAAGUGCAGGGGCCUCCUUUACCUC
AUCUGAGCCUUCUCAAACGCCUUUACAGUCGUACUACAAGCCUCACCUCUGCAGCUCGGGUAGACCUCCCCUCCUACC
GAAGGAAGACCCGAGGGUCUGGGUUCGUACCCACACCGUCCGGUGACUGCCGAAAUAGGUGUACGUGACGUC
CCCGAGGGUGCCGACCCUUCUCAACUGGUUGUCCCGGACCGGGCGUCCUGUCGAAGGUGUCCGGGUCCGGACGGUC
UGAAGAUGCCGGACGACGGGUGGGAGGUAGGAGGUACUAAAUAUGAAACCACAGACCCUGUCACUUAAGAGUA
AGUUCGACGUACAAGUCGUGUCCGGCAGCACUUAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAGGGAGGUCCUGAGCCGA
CAGUGUCUACUCCGCACCACCCCGGGGUCCUGACCCUCCGGGUCUCCUCGUGUCCUGUCCUUCGGUGUCCGGACGGUC
CGUCCUGUAAGCAGCUGGGGUAGCACAGUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCUUAGGCGCAAGGUACGUGGCAAG
GGCCGGGCCUCCGACCUAGCCAGGGCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAGGGUCCGUAGACAGG-
5' (配列番号 2 2)

【0 1 8 8】

E P O P C N A # 7

P C N A 7 (配列番号 2 3) を、ヒトエリスロポエチン (h E P O) タンパク質をコードする R N A の 2 つのコピーの 3' 末端と、配列内に 2 つの 5' 末端及び連結された 3' - 3' ホスホジエステル結合を含む單一オリゴヌクレオチドの 5' 末端とのスプリントライゲーションによって調製する。簡潔に述べると、h E P O をコードする R N A 配列の両側に隣接する U T R である、5' 非翻訳領域 (U T R) と 15 個の A の 3 つのストレッチ及び 16 個の A の 1 つのストレッチを備えた 3' U T R とを含む 5' キャップ R N A を、T 7 R N A ポリメラーゼを用いて転写し、5' - C a p 1 構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製する。続いて、h E P O 転写物を、第 10 番目と第 11 番目の n t の間で 3' - 3' ホスホジエステル結合を有する 20 ヌクレオチド (n t) のパリンドローム配列を備えた O M e R N A 「架橋」オリゴヌクレオチド (架橋オリゴ 1 (配列番号 5)) ;

【化 2 2】

5' -CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5'

、下線を引いた塩基は O M e R N A) に、T 4 R N A リガーゼ 1 + P E G 8 K と、3' - U T R 及び架橋オリゴ 1 (スプリントオリゴ 1 (配列番号 9)) ; 5' C C G A G A G T C G A G C T T G A T G C A A C T T A A T T T A T G G 3' ; 全塩基が D N A) に相補的な D N A オリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションする。ライゲーション用の試料を調製するために、オリゴ 1 を、5 0 μ M の架橋オリゴ 1 と、1 m M の A T P と、1 \times P N K 緩衝液 (N E B ; 7 0 m M T r i s - H C l 、1 0 m M M g C l 2 、5 m M D T T 、2 5 μ g D N A で p H 7 . 6) と、0 . 5 U / μ L の T 4 ポリヌクレオチドキナーゼ (N E B) とを含む反応液中で、3 7 μ g D N A で 1 時間 5' 末端リン酸化する。リン酸化架橋オリゴ 1 を、次いで、セファデックス G - 2 5 脱塩カラム (P r i n c e t o n S e p a r a t i o n s 社) を用いて脱塩化して、3 . 2 μ M のキャップされた h

10

20

30

40

50

E P O 転写物と、1 . 5 μ Mの架橋オリゴ1と、3 μ Mのスプリントオリゴ1とを含む反応物中で75℃に5分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却する。続いて、R N Aライゲーション反応を、50%の希釈されたハイブリダイゼーション反応物と、1×R N Aリガーゼ緩衝液 (N E B ; 50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25℃でpH 7.5)、1 mMのATP、10%のPEG、及び1U/ μ LのT4 R N Aリガーゼ1 (NEB)とを含むように調製し、37℃で90分反応させる。次に、完了したライゲーションの反応物を、R Neasy Mini Kit (Qiagen社)を用いて精製する。

【0189】

10

E P O P C N A #7 (複数の短い内部ポリ(A)領域を含有) :

【化23】

5' -GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCC
GGGAACGGUGCAUUGGAACCGGGAUUCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCAGAAUGUCC
GCCUGGCUGUGGCUUCCUGGUCCCUGCGUCCUCCUCUGGGCCUCCAGGUCCUGGGGCCACCACGCCUCAUCUGUG
ACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCAGAAUAUCACGACGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUU
GAAUGAGAAUAUCACUGUCCCAGACACCAAAGUUAUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGGAGGUCCGGCAGCAGGCCGUAGAA
GUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCGUCCUGGGCCAGGGCCUGUUGGUCAACUCUUCCAGGCCUGGGAG
CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAGCCGUAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGCUCUGGGAGGCCAGAAGGA
AGCCAUCUCCCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACCGAACAUACUGCUGACACUUUCGCACACUUCGGAGUC
UACUCCAAUUUCCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGUGGC
AAAAAAAUUCCUGUGACCCCUCCCCAAAAAAAAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAA
CCACUCCAGUCCCAACAAAAAAAGCCUUGGUCAAUAAGUJUGCAUCAAGCUCGACUCUCGG-3'-PO₄-3'
-3'-GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUAAAUAUCCUGUUCGGAAAAAAACCAACCGUGACCUACCG
UUGAAAAAAAGGUCCCGGUCCUCUCCUGGAAAAAAACCCUCCCAGUGUCCUAAAAAAAGU
AAAACGGUGGGCAGUAGACAGGGACAGGACGUCCGGAGGGACACAUGUGAAGUGCAGAAGGGCCUCCUUAACCUCAUC
UGAGCCUUCUCAAACGCCUUCACAGUGACUAAACAAGCCUCACCUCGUGACUCCGGCGUAGACCUCCCUCUACCGAA
GGAAGACCCGAGGGUCUCCGUCACCCACUCCGACGCUUCCGGUGACUGCCGAAAUAGGUGUACGUGACGUCCCC
GAGGGUGCCGACCCUUCUCAAACUGGUUGUCCGGACCGGGCGUCCUGCGAAGGUGUACGUCCGGUCCGGACGGUG
AGAUGCCGGACGACGGGUGGAGGUAGGAGAAGGUCCGUACUUUAUUGAAACACAGACCCUGACUAAAGAGUAAGU
UCGACGUACAAGUGUGUGCCAGCACUAAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAGUGAGGUGUACGUGCCGACAG
UGUCUACUCCGACCACCCCGGGGUCCUGACCCUCCGGUCCUUCGGCUGUGUCCUUCUCCGGUGUCCGG
CCUGUAAGCAGCUGGGGGUAGCACAGUUCUCCGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCUUAAGGCGCAAGGUACGUGGCAAGGG
CGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAGAGGUCCGUAGACAGG-5'

(配列番号23)

20

【0190】

30

図5は、ゲル電気泳動により検出されたM C N Aの結果を示す。レーン1~15で泳動したM C N Aは、E P O m R N A : 架橋オリゴヌクレオチド : D N Aスプリント (配列番号9) をモル比2:1:2で含むライゲーション反応の結果である。E P O m R N AとR N Aリガーゼのモル濃度量は以下の表に示されている。

40

50

【表7】

レーン	EPO (μ M)	リガーゼ (μ M)
1	1.7	2.25 RNAリガーゼ1
2	1.7	0.6 RNAリガーゼ1
3	0.85	0.6 RNAリガーゼ1
4	0.425	0.6 RNAリガーゼ1
5	0.2125	0.6 RNAリガーゼ1
6	1.7	2.25 RNAリガーゼ1+10%PEG
7	1.7	0.6 RNAリガーゼ1+10%PEG
8	0.85	0.6 RNAリガーゼ1+10%PEG
9	0.425	0.6 RNAリガーゼ1+10%PEG
10	0.2125	0.6 RNAリガーゼ1+10%PEG
11	1.7	0.3 RNAリガーゼ2
12	1.7	0.6 RNAリガーゼ2
13	0.85	0.6 RNAリガーゼ2
14	0.425	0.6 RNAリガーゼ2
15	0.2125	0.6 RNAリガーゼ2

図5は、評価条件下でEPO RNAを含むMCNAを產生することにおいてRNAリガーゼ1がRNAリガーゼ2よりも有意であったことを示す。さらに、反応条件に10%のPEGを加えることにより、ライゲーションが促進した。

【0191】

図6は、ゲル電気泳動により検出されたMCNAを示す。レーン1は、キャップEPO mRNA(ポリ(A)テール無)を示す。レーン2は、完全長MCNAライゲーション産物と未反応/部分反応EPO RNA産物とを混合したMCNA混合物(DNAse処理無)を示す。レーン3は、完全長MCNAライゲーション産物と未反応/部分反応EPO RNA産物とを混合したMCNA混合物(DNAse処理有)を示す。

【0192】

図8は、ゲル電気泳動により検出されたMCNAを示す。レーン1は、RNA大きさ決定用ラダーを示す。レーン2は、完全長MCNAライゲーション産物と未反応/部分反応EPO RNA産物とを混合したMCNA混合物を示す。レーン3は、精製された未反応/部分反応EPO RNA産物を示す。レーン4は、精製されたEPO MCNAライゲーション産物を示す。

【0193】

MCNA-OTC調製

ヒトオルニチントランスクカルバミラーゼ(hOTC)RNA(配列番号24)を含むMCNA-OTCを、hOTCタンパク質をコードするRNAの2つのコピーの3'末端と、配列内に2つの5'末端及び連結された3'-3'ホスホジエステル結合を含む単一オリゴヌクレオチドの5'末端とのスプリントライゲーションによって調製した。簡潔に述べると、hOTCをコードするRNA配列に隣接する5'非翻訳領域(UTR)と3'UTRとを含む5'キャップRNAを、RNAポリメラーゼを用いて転写し、5'-Cap1構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製した。続いて、hOTC転写物を、第10番目と第11番目のntの間で3'-3'ホスホジエステル結合を有する20ヌクレオチド(nt)のパリンドローム配列を備えた2'-ヒドロキシメチル化RNA(OMeRNA)「架橋」オリゴヌクレオチド(オリゴ1(架橋))(配列番号5);

【化24】

5'-CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5'

、太文字で記した塩基はOMeRNA)に、T4 RNAリガーゼ1+PEG 8Kと、3

10

20

30

40

50

’ - U T R 及びオリゴ 1 (オリゴ 2 (スプリント) (配列番号 9) ; 5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'; 全塩基が D N A) に相補的な D N A オリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションした。ライゲーション用の試料を調製するため、オリゴ 1 を、50 μM のオリゴ 1 と、1 mM の A T P と、1 × P N K 緩衝液 (N E B; 70 mM Tris - H C l 、10 mM M g C l 2 、5 mM D T T 、25 で pH 7.6) と、0.5 U / μL の T 4 ポリヌクレオチドキナーゼ (N E B) とを含む反応液中で、37 で 1 時間 5' 末端リン酸化した。リン酸化オリゴ 1 (架橋) を、次いで、セファデックス G - 25 脱塩カラム (P r i n c e t o n S e p a r a t i o n s 社) を用いて脱塩化して、3.3 μM のキャップされた h O T C 転写物と、1.5 μM のオリゴ 1 と、3.3 μM のオリゴ 2 とを含む反応物中で 75 に 5 分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、5 分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、R N A ライゲーション反応を、50 % の希釈されたハイブリダイゼーション反応物と、1 × R N A リガーゼ緩衝液 (N E B; 50 mM Tris - H C l 、10 mM M g C l 2 、1 mM D T T 、25 で pH 7.5) 、1 mM の A T P 、10 % の P E G 、及び 0.33 U / μL の T 4 R N A リガーゼ 1 とを含むように調製した。各々を 37 で 60 分反応させた。次に、完了したライゲーションの反応物を D N A s e I と反応させた後、R Ne a s y M a x i K i t (Q i a g e n 社) を用いて精製した。反応産物を T B E / アガロースゲル電気泳動を用いてライゲーション効率について評価した。単離された M C N A - O T C 産物をリポフェクタミンで平衡化し、付着 H E K 293 細胞にトランスフェクションした。次いで、未分画細胞溶解物を、オルニチンとカルバモイルリン酸とからのシトルリン産生についてアッセイした (図 10)。

【 0 1 9 4 】
M C N A - O T C

10

20

30

40

50

【化 2 5】

5' -GGACAGAUCCGCUUGGAGACGCCAUCCACGCCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGGCC
 GGGAACGGUGCAUUGGAACGCCAUUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGCUGUCAACCUUCGGGAUC
 UUGCUGAACAACGCCUGCGUUCGGAAUGGUCAACUUCAUGGUCCGAACUUCAGAUGCAGCCAGCCGCUCCAGAACAAAGG
 UGCAGCUAAGGGAGGGACCUCCACCCUGAAAAACUUCACCGGAGAAGAGAUCAAGUACAUGCUGGGCUGUCAGCCGA
 CCUAAAUUCCGGAUCAAGCAGAAGGGGAAUACCUUCUUGCUGCAGGGAAAGUCCUUGGGGAUGAUUCGAGAACCGC
 AGCACUCGCACUAGACUGUCAACUGAAACCGGCUUCGCUGCUGGGAGGACACCCUGCUCCUGACCACCCAAGAAUACC
 AUCUGGGUGUGAAGCAAUCCUACCGACACAGCGCGGGUGCUGGUCCAUGGAGACCGGACACCCUGCUCCUGACCACCAAG
 GCAGUCUGAUCUGGACACUCUGGCAAGGAAGCCUCCAUUCAUUAUGGAUUGUCCGACCUCUACCAUCCCAUCCAG
 AUUCUGGCCGUAUAUCUGACUCUGCAAGAACAUUACAGCUCCCUGAAGGGGCUUACCCUUCGUUGGAUCGGCAGGGCAACA
 ACAUUCUGCACAGCAUUAUGAUGAGCGCUGCCAAGGUUUGGAUGGACCCUCCAAAGCAGCAGCAGCCGAAAGGGUA
 CGCCUCCGUGACGAAGCUGGUGAGCAGUACGCCAAGGAGAACGGCACUAAGCUGCUGCUCACCAACGACCCUCGAAGCC
 GCCCACGGUGGCAACGUGCUGAUACCGAUACCCUGGAUCUCCAAUGGGACAGGAGGAGGAAAGAAGAGCAGCCUGCAAGCA
 UUCAGGGGUACCAAGGUGACUAUGAAAACGCCAAGGUGCCGCGCUCGGACUGGACCUUUCUGCACUGUCUGCCAGAAAGCC
 CGAAGAGGUGGACGACCGAGGUUUCUACAGCCGCGCUGCUGGUUUCGGAGGCCAAACAGGAAGUGGACUAUCAUG
 GCCGUGAUGGUGUCCUGCUGACCCAUUACUCCCGCAGCUGCAGAAACCAAAGUUCUGACGGUGGCAUCCUGUGACCC
 UCCCCAGUGGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAUAAGUUGCAUCAAGC
UCGACUCUCGG-3'-P₄-3'

GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUAAAUAUCCUGUUCGGACCACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCGGUCCUC
 UCCGUGACCCCUCCCCAGUGUCCUACGGUGGGCAGUCUUAACCAAGAACGUGACGCCCUAUUAGCCAGUCGUCCU
 GUGGUAGUGCCGGUACUAUCAGGUGAAGGACAAAAGCCGAGGCCUUUCUGGUUGCUGCGCCGACAUCUUGUGGAGGAGC
 AGGUGGAGAAGCCGAAAGACCCGUCUGUACGUUCUCCAGGUACGGGUCCGCGACAUCUUGUGGAGGAGCAG
 CCAUGGGGACUUUACGAACGUCCCGAAGAAGAAAAGGAGGAGGACAGGGUACCUUAGGUCCAUAGCCACUAGUGU
 CGGUGGGACCCGCCGAAGCUCUCCAGCAACCACUCGUUGUACUACGGCAAGAGGAACCGCAUGACGAGU
 CAGUGCCUCCCGCAGACCGAGCAUAGGGAGGCCACGGCAGCAACGUAGGUUUGAACCGUUGCGAGUAGU
 ACACGUUUACAACAACGGCAGCGCUAGGUGCUUUCCAUUCGGGAAGUCCUCUGACAUUACAAGAACGU
 UAGCCGGUCUAGGUACCUACCUACCUUCCAGGUUAGGUAAUUAUCUACCUUACCUCCGAAGGAACCGG
 UCUAGUCUGACGAACAUUGUGCGCCGUCCUGCGCAGACGGUACCUUACGUUGGGCGCAGACAG
 AGUACGUUACAACACCGUUCGUUCCACAGGAGGGUUGUCCUUCGGCAGGCCAAAGU
 UCACGCUCACGCGAAGAGCUUCUAGUAGGGGUCCUAGGACGUUCCUUCGUUACUAGCGGG
 GCCUUAACUCCAGCCACUGUGUACUAGAACUAGAGAAGAGGCCACU
 GGAACUCGACGUGGAACAAGACCUUCGCGACCCGCUAGACU
 CAAGAAGUUCUAGGUUCCACUUGU
 GACAGU
 ACUGUGGCAAGGGCCGGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAC
 GUACCUU
 UUGU
 CGU
 ACCU
 ACCG
 CAGAGGU
 CG
 CUAGACAGG-5' (太文字で記した塩基は OMeRNA である) (配列番号 2 4)

10

20

30

【0 1 9 5】

M C N A - P A H 調製

ヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (h P A H) R N A (配列番号 2 5) を含む M C
 N A - P A H を、 h P A H タンパク質をコードする R N A の 2 つのコピーの 3 ' 末端と、配
 列内に 2 つの 5 ' 末端及び連結された 3 ' - 3 ' ホスホジエステル結合を含む單一オリゴヌク
 レオチドの 5 ' 末端とのスプリントライゲーションによって調製した。簡潔に述べると、 h
 P A H をコードする R N A 配列に隣接する 5 ' 非翻訳領域 (U T R) と 3 ' U T R とを含む
 5 ' キャップ R N A を、 R N A ポリメラーゼを用いて転写し、 5 ' - C a p 1 構造を含むよ
 うに酵素を用いてキャップし、精製した。続いて、 h P A H 転写物を、第 1 0 番目と第 1
 1 番目の n t の間で 3 ' - 3 ' ホスホジエステル結合を有する 2 0 ヌクレオチド (n t) の
 パリンドローム配列を備えた 2 ' - ヒドロキシメチル化 R N A (O M e R N A) 「架橋」オ
 リゴヌクレオチド (オリゴ 1 (架橋) (配列番号 5)) ;

40

【化 2 6】

5' -CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5'

50

、太文字で記した塩基は O M e R N A) に、 T 4 R N A リガーゼ 1 + P E G 8 K と、 3 ' - U T R 及びオリゴ 1 (オリゴ 2 (スプリント) (配列番号 9) ; 5' C C G A G A G T C G A G C T T G A T G C A A C T T A A T T T T A T T A G G 3' ; 全塩基が D N A) に相補的な D N A オリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションした。ライゲーション用の試料を調製するために、オリゴ 1 を、 5 0 μ M のオリゴ 1 と、 1 m M の A T P と、 1 \times P N K 緩衝液 (N E B ; 7 0 m M T r i s - H C l 、 1 0 m M M g C l ₂ 、 5 m M D T T 、 2 5 度 p H 7. 6) と、 0. 5 U / μ L の T 4 ポリヌクレオチドキナーゼ (N E B) とを含む反応液中で、 3 7 度 1 時間 5 ' 末端リン酸化した。リン酸化オリゴ 1 (架橋) を、次いで、セファデックス G - 2 5 脱塩カラム (P r i n c e t o n S e p a r a t i o n s 社) を用いて脱塩化して、 2. 7 μ M のキャップされた h P A H 転写物と、 1. 2 μ M のオリゴ 1 と、 2. 7 μ M のオリゴ 2 とを含む反応物中で 7 5 度に 5 分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、 5 分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、 R N A ライゲーション反応を、 5 0 % の希釈されたハイブリダイゼーション反応物と、 1 \times R N A リガーゼ緩衝液 (N E B ; 5 0 m M T r i s - H C l 、 1 0 m M M g C l ₂ 、 1 m M D T T 、 2 5 度 p H 7. 5) 、 1 m M の A T P 、 1 0 % の P E G 、及び 0. 3 3 U / μ L の T 4 R N A リガーゼ 1 を含むように調製した。各々を 3 7 度 6 0 分反応させた。次に、完了したライゲーションの反応物を D N A s e I と反応させた後、 R N e a s y M a x i K i t (Q i a g e n 社) を用いて精製した。反応産物を T B E / アガロースゲル電気泳動を用いてライゲーション効率について評価した。単離された M C N A - P A H 反応産物をリポフェクタミンで平衡化し、付着 H E K 2 9 3 細胞にトランスフェクションした。次いで、未分画細胞溶解物を、 P A H タンパク質発現について、 P A H 特異的 E L I S A を用いてアッセイした (図 1 1) 。

【 0 1 9 6 】

M C N A - P A H

10

20

30

40

50

【化 2 7】

5' -GGACAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGACCAUCCAGCCUCCGGGCC
 GGGAACGGUGCAUUGAACGCGGAUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUUCUGACACGAUGAGCACCGCCUGCUGGAG
 AACCCCGGCCUGGGCCGCAAGCUGAGCGACUUCGGCCAGGAGACCAGCUACUCGAGGACAACUGCAACCAGAACGGCGCCA
 UCAGCCUGAUUCUUCAGCCUGAAGGAGGAGGUGGGCGCCUAGGCCAAGGUGCUGGCCUUCGAGGAGAACGACGUGAACCU
 GACCCACAUCGAGAGCGCCCCAGCGCCUGAAGAAGGACGAGUACGAGUUCUACCCACCUAGCGCAGGCCUGCC
 GCCCUGACCAACAUCAUCAAGAUCCUGCGCACGACAUCGGGCCACCGUGCACGAGCUGAGCCGACAAGAACGAGGACA
 CCGUGGCCUGGUUCCCCCGCACCAUCCAGGAGCUGGACCGCUCGCCAACAGAUCCUGAGCUACGGGCCAGCUGGACG
 CGACCACCCCGCUUCAAGGACCCCGUGUACCGCGCCGGCAAGCAGUUCGCCACAGCAUCGCCUACAACUACCGCACGGC
 CAGCCCAUCCCCCGCUGGAGUACAUGGAGGAGGAGAACGAGGACCUUGGGCACCGUGUUCAGACCCUGAAGAGGCCUGUACA
 AGACCCACGCCUGCUACGAGUACAACCACAUCUUCCCCUGCUGGAGAACGUACUGGCCUUCACGAGGACAACAUCCCC
 GCUGGAGGACGUGAGCCAGUUCGCCAGACCUGCACCGGCUUCCGCCUGCGCCGGCAAGCAGUUCGCCACGGCAGCAGGCC
 UUCCUGGGCCGCUUCCCGUUCGCCAGUACCGCACCCAGUACAUCGCCACGGCAGCAGUUCGCCAGUUCAGCCAGGAGAACGG
 CCGACAUCUGCCACGAGCUGCUGGGCACGUGCCCCUGUUCAGCAGCAGCAGUUCGCCAGUUCAGCCAGGAGAACGG
 GCCAGGCCUGGGCGCCCCGACGAGUACAUCGAGAACGUGGCCACCAUCUACUGGUUCAGCCAGGAGAACGG
 CAGGGCGACAGCAUCAAGGCCUACGGCGCCUGCUGAGCAGCAGUUCGCCAGUACUGCCUGAGCGAGAACGG
 AGCUGCUGCCCCUGGAGCUGGAGAACGCGCAUCCAGAACUACACCGUGACCGAGUUCGCCAGUACUGGG
 GAGCUUCAACGACGCCAAGGAGAACGGCGAACUUCGCCACCAUCCCCACCUUCAGCUGCGCUACGACCC
 ACCCAGCGCAUCGAGGUGCUGGACAACACCCAGCAGCAGUAGAACUCCUGGGCGACAGCAUCAACAGCGAGAACGG
 GCAGCGCCUGCAGAAGAUCAAGUACGGGUGGCAUCCUGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCA
 CUCCAGUGCCCACCGCCUUGGUUAAAAGUUGCAUCAAGCU*CGACUCUCGG-3'-P₄-3'*
*GGCUCUCAG*UCGAACUACGUUGAAUAAAUAUCCUGUUCGGACCACCGUGACCUACCGUUGAACGGGUCCUC
 UCCGUGACCCUCCCCAGUGUCCUACGGUGGGAAUGAACUAGAACGACGUCCCGGACGUGUCCUACGGCUAGAGCGACAA
 CUACGACAGCGGUCCUAGAACGUGACGACCCACAACAGGUGCUGGGAGCUACCGGACCCACAUCCCCAGCAUCGCC
 UUCCCGCCCCUACCACCGCCGUUCAACGCGUGGAAGAGGAACCGCAGCAACUUCGAGAGCCGUGCAUCAUGUCCCGA
 CCUUGAGCCAGUGCCACAUCAAGACCUACCGCCAGAACGAGGUGCAGGUGUCCCGUCCGUGCAACCCGAAGAGCG
 GACGUGCAGGCCUUCGACGAGUUCGCCGGCGGGCAUCCGGACUACGACAGCGGGACGAACGUGUCCGGUUGAGGUG
 CACUUGGUCAUCUACCACCGGUCGAACAGACGAGCAGCCCCCGGGGUCCGACCGGUCCGGUAGAGGACCGACUUGA
 CCCGUUCGACGCCAGCGACUUGUCCCCGUGCACCGGGUGCUGCAGCACCUGUACAGCCCAGGCCCCACAUGUACCC
 CGACGGCACCGCUACAUAGACCCACCGUCACCUUUGUGCGCCUUCGGGUCCGGGGGUCCUUCAGCCGACGAGUG
 CGGUCCGGGUCAUGAAGAGGUUGGUCCCCUUCUACACCAACAUGAGCAUCGUCCGACCCAGAACAGUCCGAGAAC
 CUUGUGGCCACGGGUCCAGAAGAAGAGGAGGAGGUACAUGAGGUGCGCCCCUACCCGACCGGACCGCCAUCAAC
 UACAGCGCUUGACGAACGCCGCCCCGCCAUGUGCCCCAGGAACUUCGGCCCCACAGCCGAGGUUGCCGAGCG
 AGUCCUAGACCAACCGCUUCGCCAGGUGCAGGACCUACCACGCCCCUUGGUCCCGUCCGACAGGAAGAACAGCG
 GUGCAGCAGUGCCACCGCGCUACAGCACCGGUCCUAGAACUACACAGUCCGACCCGACGCGAACAGGU
 ACCCACUUCUUGAGCAUGAGCAGGAAGAACUCCGGGACCCCGAGAGCUACACCCAGUCCAAUGUGCAGCAAGAGG
 UGUCCCGUGUGGAGACCGGUCCCGGGUGGAGGAAGUCCGACUUCUAGUCCGACUACCGCGCAAGACCG
 CAGGAGCUACAUAGCAGGAGCAGGGACCGGUUCAGCGAGUGCAGCAGCCGGGUCCGGCCCCAAGAGGU
 CGUGCCGUGGGAGGAACCGGUCCCGGGUGGAGGAAGUCCGACUUCUAGUCCGACUACCGCGCAAGACCG
 CACAGUUCUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCCUUAAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGG
 GCGCCUCCGACCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-5' (太文字で記した塩基は
 OM e RNAである) (配列番号 2 5)

10

20

30

40

【 0 1 9 7 】

M C N A - C F T R 調製

ヒト囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (h C F T R) RNA (配列番号 2 6) を含む M C N A - C F T R を、 h C F T R タンパク質をコードする RNA の 2 つのコピーの 3' 末端と、配列内に 2 つの 5' 末端及び連結された 3' - 3' ホスホジエステル結合を含む单一オリゴヌクレオチドの 5' 末端とのスプリントライゲーションによって調製した。簡潔に述べると、 h C F T R をコードする RNA 配列に隣接する 5' 非翻訳領域 (U T R) と 3' U T R とを含む 5' キャップ RNA を、 RNA ポリメラーゼを用いて転写し、 5' - C a p 1 構造を含むように酵素を用いてキャップし、精製した。続いて、 h C F T R 転写物を、第

50

10番目と第11番目のntの間で3'-3'ホスホジエステル結合を有する20ヌクレオチド(nt)のパリンドローム配列を備えた2'-ヒドロキシメチル化RNA(OMeRNA)「架橋」オリゴヌクレオチド(オリゴ1(架橋))(配列番号5)；

【化28】

5'-CGA CUC UCG G-3'-3'-G GCU CUC AGC-5'

、太文字で記した塩基はOMeRNA)に、T4 RNAリガーゼ1+PEG 8Kと、3'-UTR及びオリゴ1(オリゴ2(スプリント))(配列番号9)；5' CCG AGA GTC GAG CTT GAT GCA ACT TAA TTT TAT TAG G 3'；全塩基がDNA)に相補的なDNAオリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、單一段階でライゲーションした。ライゲーション用の試料を調製するために、オリゴ1を、50 μMのオリゴ1と、1 mMのATPと、1×PNK緩衝液(NEB; 70 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、5 mM DTT、25 °C pH 7.6)と、0.5 U/μLのT4ポリヌクレオチドキナーゼ(NEB)とを含む反応液中で、37 °Cで1時間5'末端リン酸化した。リン酸化オリゴ1(架橋)を、次いで、セファデックスG-25脱塩カラム(Princeton Separations社)を用いて脱塩化して、0.92 μMのキャップされたhCFTR転写物と、0.42 μMのオリゴ1と、0.92 μMのオリゴ2とを含む反応物中で75 °Cに5分間加熱することによって転写物とスプリントとにハイブリダイズした後、5分間にわたって室温まで徐々に冷却した。続いて、RNAライゲーション反応を、50%の希釈されたハイブリダイゼーション反応物と、1×RNAリガーゼ緩衝液(NEB; 50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25 °C pH 7.5)、1 mMのATP、10%のPEG、及び0.33 U/μLのT4 RNAリガーゼ1とを含むように調製した。各々を37 °Cで60分反応させた。次に、完了したライゲーションの反応物をDNase Iと反応させた後、RNasey Maxi Kit (Qiagen社)を用いて精製した。反応産物をTBE/アガロースゲル電気泳動を用いてライゲーション効率について評価した。単離されたMCNA-CFTR産物をリポフェクタミンで平衡化し、付着HEK293細胞にトランスフェクションした。次いで、未分画細胞溶解物を、CFTRタンパク質発現について、CFTR特異的ウェスタンプロット法を用いてアッセイした(図12)。

【0198】

MCNA-CFTR

10

20

30

40

50

【化 2 9 - 1】

10

20

30

40

【化 2 9 - 2】

CCACCCUGGAUCCGGUCACCUACCAGAUCAUCAGGAGGCCUGAAGCAGGCCUUUWCCGAUUGCACCGUGAUUCUCUGCGAG
 CACCGCAUUCGAGGCCAUGCUGGAGUGCCAGCAGUUCUGGUCAUCGAGGAGAACAGGUCCCAAUACACUCUCCAUUCAAA
 AGGUCCUCAACGAGCGGUCCGUCGUUCAGACAAGCUAUUACCGGUCCGAUAGAGUGAAGCUCUUCCCGCAUCGGAACAGCUC
 AAAGUGCAAUUCGAAGCCGCAAGUCGCAAGGUUGAAGGAAGAGACUGAGGAAGAGGGUGCAGGACACCCGGCUUUAACGGGUG
 GCAUCCCUGUGACCCCUUCCCGAGUCCUUCUCCUGGCCUUGAAGUUGCCACUCAGUGGCCACAGGCCUUUGUCCUAUAAA
 UUAUGUUGCAUCAAGCU **CGACUCUCCGG-3'-P0-3'-**

10

20

30

40

【化 2 9 - 3】

UUCACUAGUGGUCGGCAAGCCUUUAGAAAGGCCGAGAGACCAGGGACAUGAAGUAGUAGGGGGUCAGGCCGGACCUU
 GUCACGGUCGUGCUAGGUCCUUAGGUUCGGGUGUCUUACGGCUCCGAACGUCGUCGAGGGUCUAGUCCGGGUAGUCUUCGCG
 UGAACGUCUCCCCGUAGGUGUGCUUCACCCGUCCCGCUCCGGAGCAGCUUGAACAAAGUCUAACAACCUCUCGUCCUGU
 GCUCGACCGGUACCUUUAGAACAGUUCGUGCGCCGAGCUCUGAAGUCUCAAAAGAACAUUCUAGUAGGUACCCUUUUGUACCGU
 AGAGUAGACGUACGGUUACACUACGUCCGGUUUAUCGUCCUACGUUGUUCUCCAGGCCUGCUACUUUUCGUCCGUGUC
 GGUACGGGUCAUCUAUCGUACCGAACAGAAAGGAACAAACAGCCCCAGCAUCCGUUAUAGGCAGGGUCGUUGUCC
 CGACGUGCCGAACCACUGGAGAGGGUCCAUCUUCUACGGCAUCUJUGUACUUGGCGGUUUUCGUUGGCCAUUCGCG
 UAAUAGUCGAAGCCAAAGAACUCCGUCAAGAGACAGGGUAAGAGAGAGCUCGAAGAGGCCUGUCCAACAGGCC
 AGGUGCCUUCCUAAACUAUCUAUAGCCUGCGAGGUUCGCGACAGACAUGGGAAAGAGGUCCUACCCAGAACAGGUG
 CCUUCUCGAACCUGUGGUGGUCCCGAAAAGUUCUCCUCUGCAACGUAGCACGUUCCUGCCACUCAGUGAGAACCG
 CCUUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCACAGAACGUACCUCCAGUU
 CUACCGCAGAGGUCCGUAGACAGG-5' (太文字で記した塩基はOMeRNAである) (配列番号2
 6)

10

【0199】

実施例2. MCNAを用いたタンパク質産生の例

本実施例は、3'末端で架橋オリゴヌクレオチドに連結されたmRNAによりコードされるタンパク質の産生を示す。

20

【0200】

ヒトエリスロポエチン(hEPO)mRNAを含むMCNAを上記に記載したとおりに合成し、HEK293T細胞をトランスフェクションするために使用した(1試料あたり1マイクログラムのRNAトランスフェクション)。図7は、HEK293T細胞が、a)ポリAテールを欠いたhEPOコードmRNA、b)hEPO mRNA含有MCNA、またはc)DNaseで処理されたhEPO mRNA含有MCNAのいずれかでトランスフェクションされた場合の、その細胞から分泌されたhEPOタンパク質の量を比較した実験結果を示している。細胞をhEPO mRNA含有MCNAまたはDNase処理済みhEPO mRNA含有MCNAでトランスフェクションした場合に、タンパク質の産生が、テール無hEPO mRNAに比べて明らかに増加した。

30

【0201】

図9は、HEK293T細胞が、a)ポリAテールを欠いたhEPOコードmRNA、b)hEPO mRNA含有MCNAと未反応/部分反応EPO RNAとの未精製混合物、c)精製された未反応/部分反応EPO RNA、またはd)精製されたEPO MCNAのいずれかでトランスフェクションされた場合の、その細胞から分泌されたhEPOタンパク質の量を比較した実験結果を示している。全ての試料を総量250ナノグラムのRNAでトランスフェクションした。精製したEPO MCNAで細胞をトランスフェクションした場合に、混合物または未反応のhEPO RNAと比べて、タンパク質の産生が明らかに増加した。図10は、HEK293T細胞が、a)ポリAテールを欠いたhOTCコードmRNA(hOTC単量体)、またはb)hOTC mRNA含有MCNAのいずれかでトランスフェクションされた場合の、その細胞内のヒトOTCタンパク質活性量(シトルリン産生により測定される)を比較した実験結果を示している。hOTC含有MCNAで細胞がトランスフェクションされた場合のみ、hOTC単量体の場合と比較して、検出可能なタンパク質産生が得られた。

40

【0202】

図11は、HEK293T細胞が、a)ポリAテールを欠いたhPAHをコードするmRNA(hPAH単量体)、またはb)hPAH mRNA含有MCNAのいずれかでトランスフェクションされた場合の、その細胞内に產生されたヒトPAHタンパク質の量を比較した実験結果を示している。hPAH含有MCNAで細胞がトランスフェクションされた場合、hPAH単量体の場合と比較して、有意に高いタンパク質の産生が得られた。

【0203】

50

図12は、HEK293T細胞が、a)ポリAテールを欠いたhCFTRをコードするmRNA (hCFTR単量体)、またはb)hCFTR mRNA含有MCNAのいずれかでトランスフェクションされた場合の、その細胞内に產生されたヒトCFTRタンパク質の量を比較した実験結果を示している。hCFTR含有MCNAで細胞がトランスフェクションされた場合のみ、hCFTR単量体の場合と比較して、検出可能なタンパク質產生が得られた。

【0204】

実施例3. MCNAを用いたin vivoタンパク質產生の例

本実施例は、3'末端で架橋オリゴヌクレオチドに連結されたmRNAによりコードされるタンパク質のin vivo產生を示す。

10

【0205】

ヒトオルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ(hOTC)mRNAを含むMCNAを上記に記載したとおりに合成した。spfashマウスを、脂質ナノ粒子に封入されたhOTC MCNAを用いて静脈を通して処置した。動物を殺し、それらの肝臓を、投与の24時間後または7日後に単離した。肝臓試料におけるシトルリンの產生を測定し、投与7日後のhOTCタンパク質活性レベルが、投与24時間後のhOTCタンパク質活性レベルと同等であることを見出した(図13)。この両時点で、hOTCタンパク質活性は、対照のspfashマウスの肝臓内よりも有意に高かった。さらに、投与1日後と8日後とにかくの量のhOTCタンパク質をウェスタンプロットで検出したが、hOTC MCNA LNPで処置したspfashマウスに対しては検出され、hOTC単量体LNPで処置したマウスに対しては検出されず(図14)、これは観察された活性データとも一致していた。比較すると、spfashマウスをhOTC mRNAを用いて静脈を通して処置した場合に、hOTCタンパク質活性レベルは、投与24時間後の方が投与7日後よりも高かった(図15)。図16に明示されたように、投与7日後のhOTCタンパク質活性を24時間後の活性レベルの割合として計算した場合に、in vivoでの活性は、hOTC mRNA(24時間後の活性の38%)に対してよりもhOTC MCNA(24時間後の活性の109%)に対して持続性が高いことが示されている。

20

【0206】

別の検討では、ヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ(hPAH)を含むMCNAを上述したとおりに合成した。脂質ナノ粒子に封入されたhPAH MCNAまたはhPAH単量体(5'キャップを有するがポリAテールを有さないhPAH mRNA)を用いて、PAHノックアウト(KO)マウスを静脈を通して処置した。動物を殺し、それらの肝臓を投与24時間後に単離した。hPAH MCNAで処置したマウスの肝臓で検出されたhPAHタンパク質は、hPAH単量体で処置したマウスの肝臓で検出されたhPAHタンパク質よりも27倍超多かった(図17)。

30

【0207】

さらに、hPAH MCNA LNPでPAHノックアウト(KO)マウスを処置した後の有効性を証明した。具体的には、hPAH MCNAで処置した24時間後に血清フェニルアラニンレベルが有意に減少したが、hPAH単量体LNPで処置した24時間後には血清フェニルアラニンの減少は見られなかった(図18)。

40

【0208】

別の検討では、ヒトエリスロポエチン(hEPO)を含むMCNAを上述したとおりに合成した。脂質ナノ粒子に封入されたhEPO MCNAまたはhEPO単量体(5'キャップを有するがポリAテールを有さないhEPO mRNA)を用いて、野生型マウスを静脈を通して処置した。該動物由来の血清試料を投与24時間後に採取した。hEPO MCNAで処置したマウスの血清で検出されたhEPOタンパク質は、hEPO単量体で処置したマウスの血清で検出されたhEPOタンパク質よりも480倍超多かった(図19)。

【0209】

別の検討では、ヒト囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(hCFTR)を含むMC

50

N Aを上述したとおりに合成した。C F T R K Oマウスを脂質ナノ粒子に封入されたh C F T R M C N Aのエアロゾル投与によって処置した。動物を殺し、それらの肺を、投与の24時間後または7日後に単離した。図20に示すように、投与の24時間後及び7日後に、気管支上皮気道（上側の列）と肺胞領域（下側の列）でM C N Aに由来するh C F T Rタンパク質を検出した（茶色の染色）。

【0210】

等価物

当業者は、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または単なる日常的な実験方法を使用して確認することができるであろう。本発明の範囲は、上記の説明に限定されることを意図せず、むしろ以下の特許請求の範囲に記述されるとおりである。

10

20

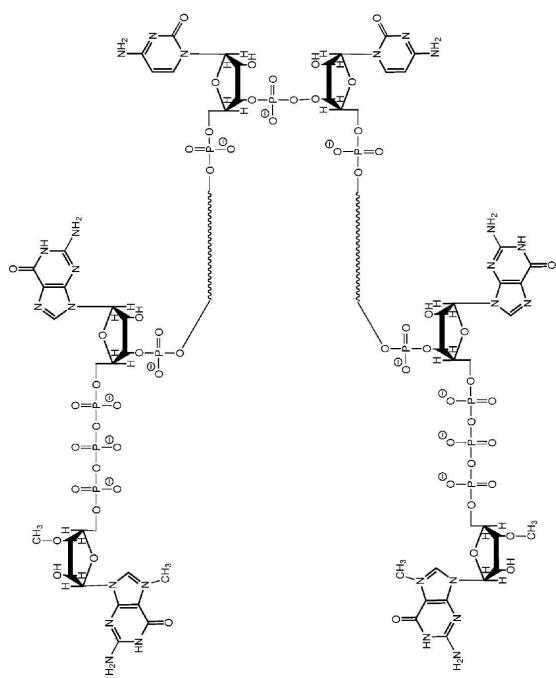
30

40

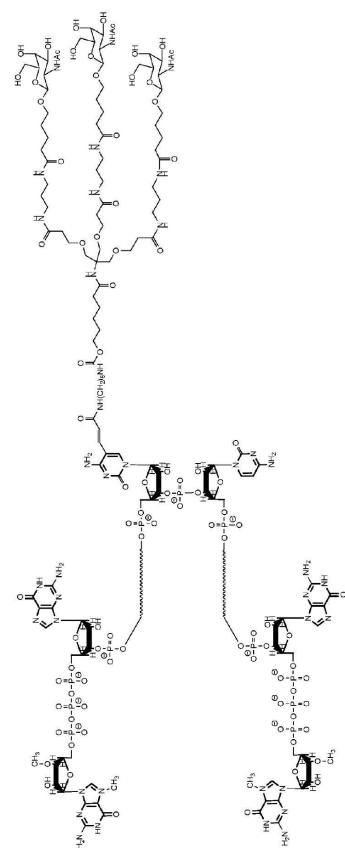
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

【図3】

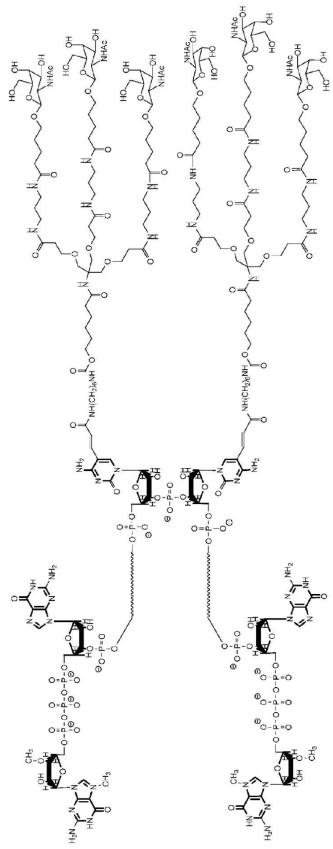


図3

【図4】

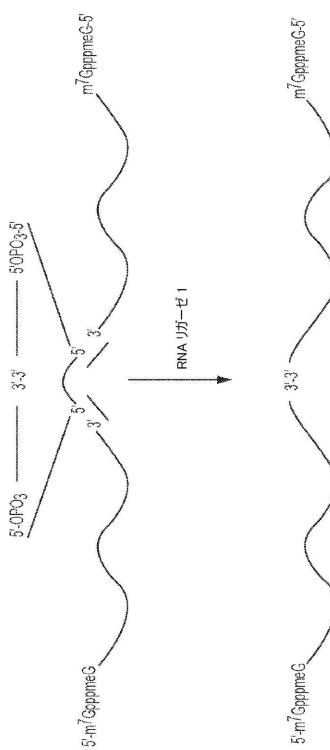


図4

10

20

30

40

【図5】

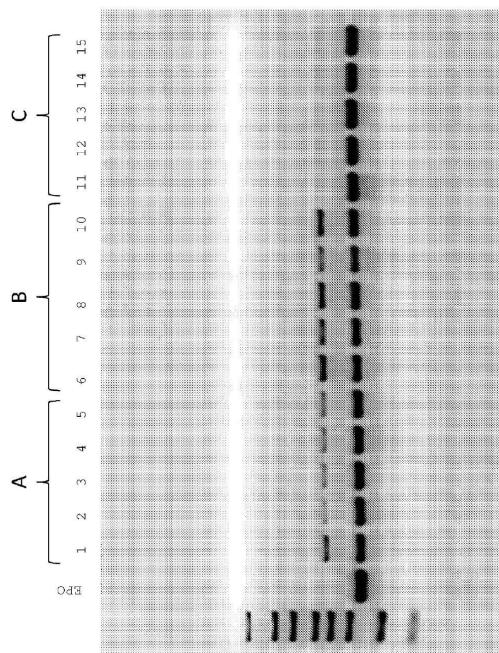


図5

【図6】

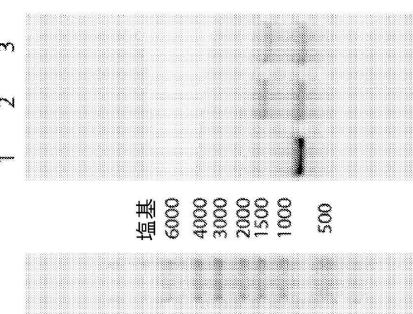


図6

50

【図 7】

【図 8】

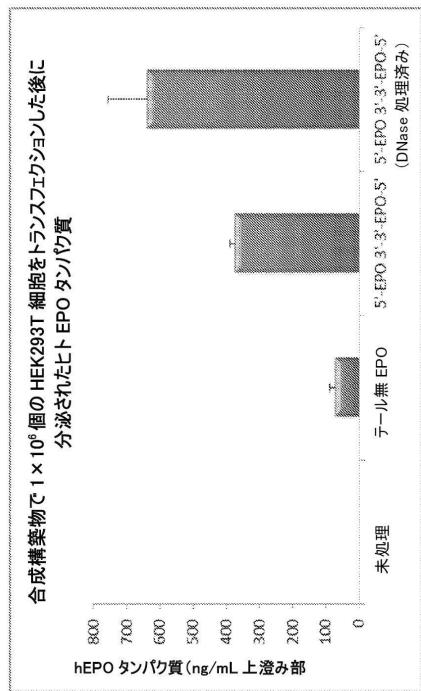


図 7

10

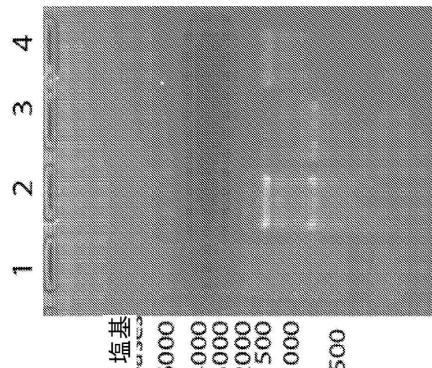


図 8

20

【図 9】

【図 10】

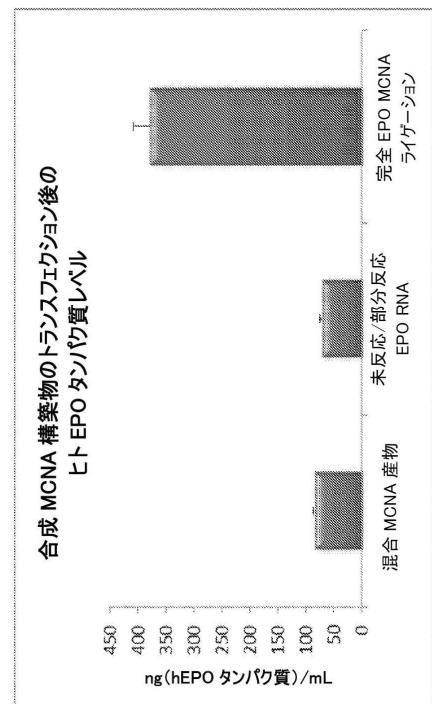


図 9

30

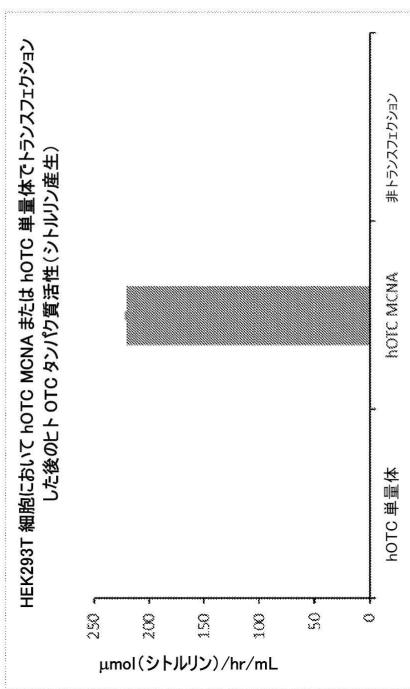


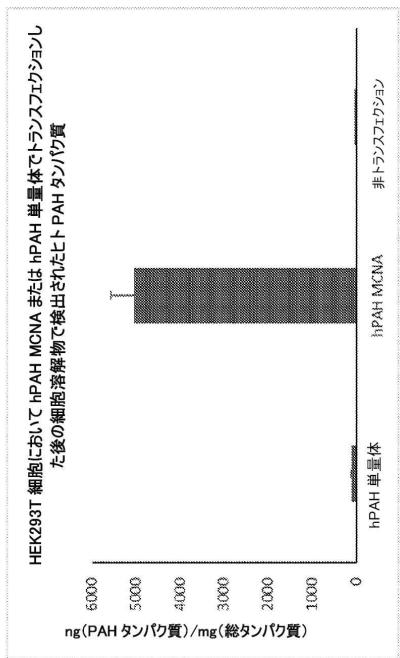
図 10

40

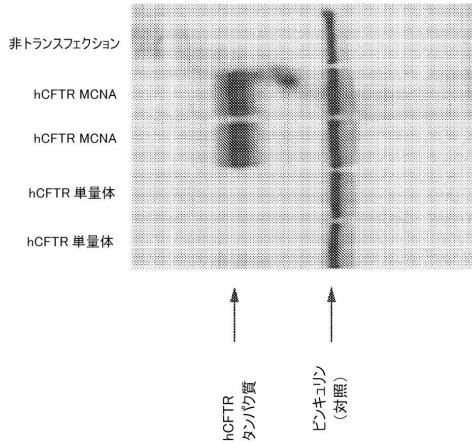
50

【図 1 1】

【図12】



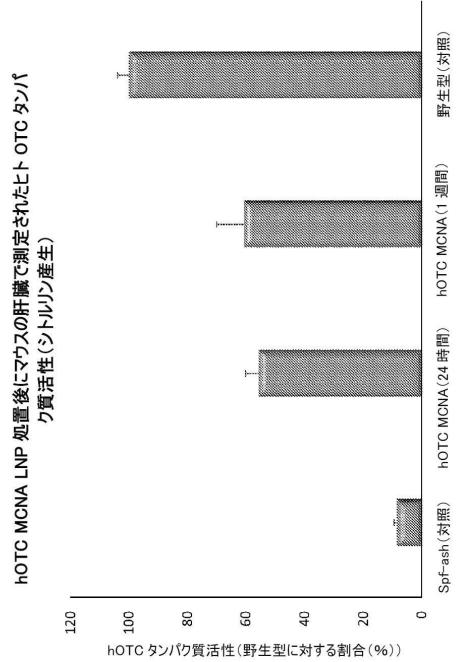
11



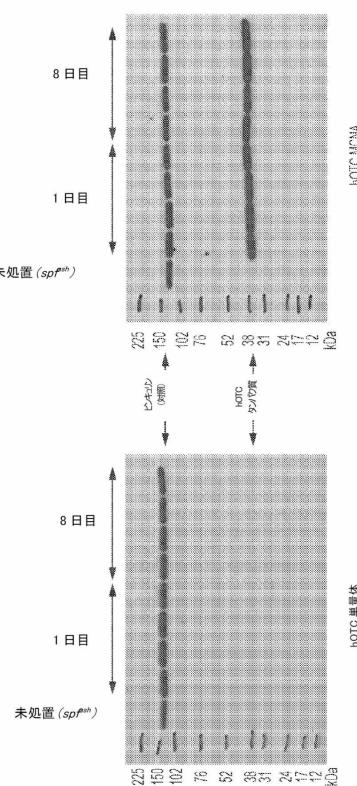
12

【図13】

【 図 1 4 】

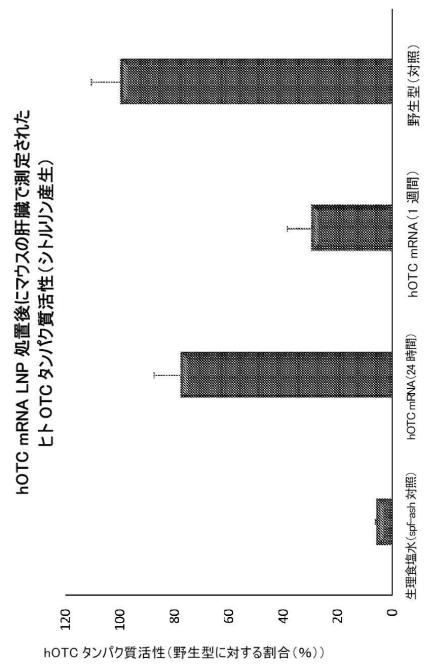


31

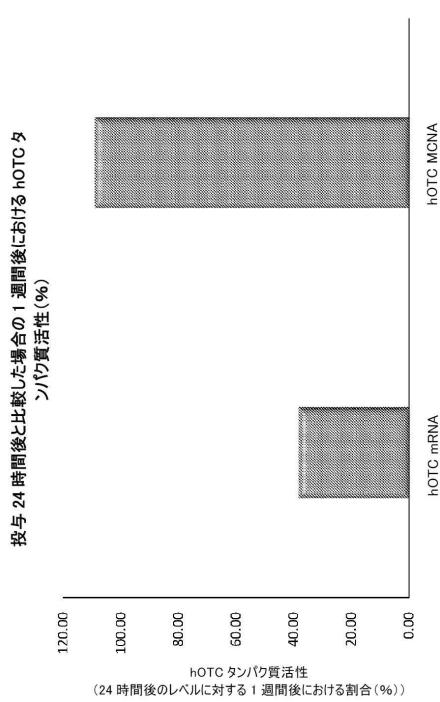


14

【図 15】



【図 16】

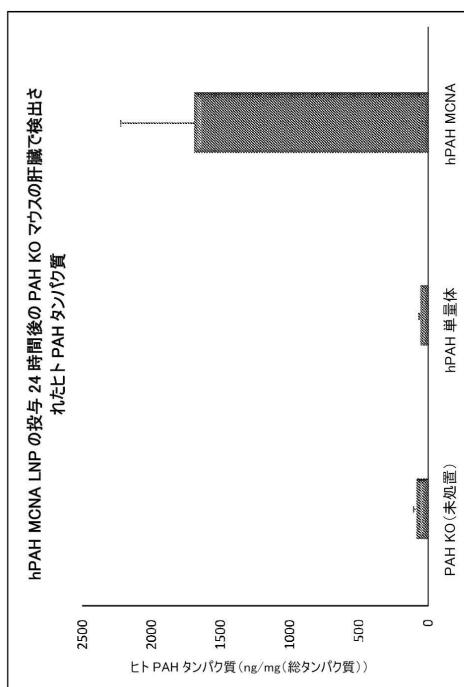


10

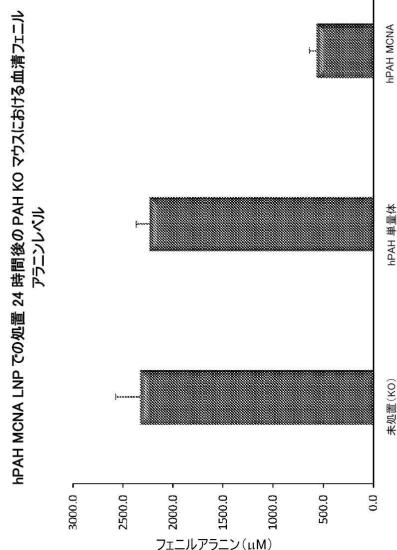
20

図 16

【図 17】



【図 18】



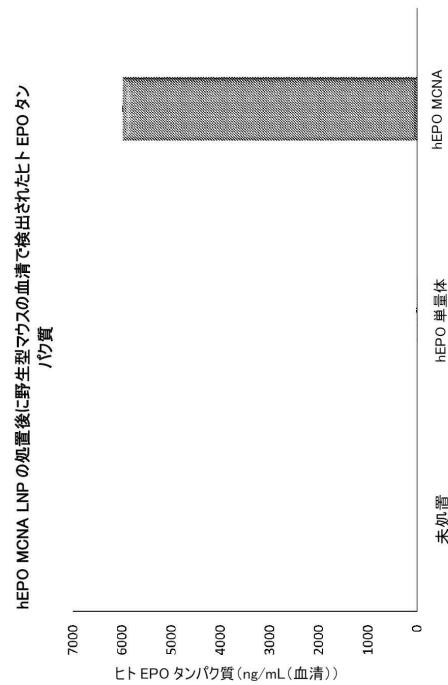
30

40

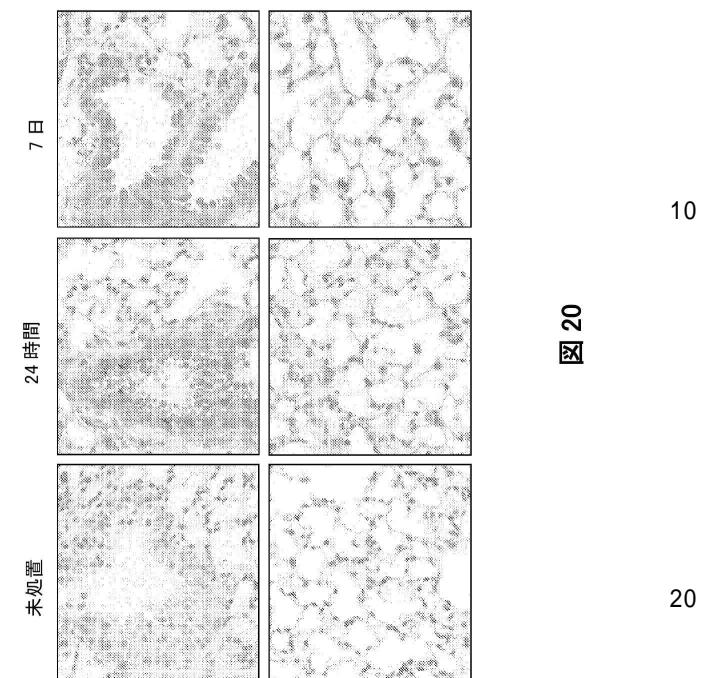
図 18

50

【図 19】



【図 20】



【配列表】

0007150608000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I			
C 1 2 N	15/88	(2006.01)	C 1 2 N	15/88
C 1 2 N	15/86	(2006.01)	C 1 2 N	15/86
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 K	48/00	(2006.01)	A 6 1 K	48/00
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	35/76	(2015.01)	A 6 1 K	35/76

弁護士 山本 健策

(72)発明者 デローサ , フランク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , シドニー ストリート 200 ,
トランスレイトバイオ , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ハートレイン , マイケル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , シドニー ストリート 200 ,
トランスレイトバイオ , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 クロフォード , ダニエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , シドニー ストリート 200 ,
トランスレイトバイオ , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カーブ , シュリラング

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , シドニー ストリート 200 ,
トランスレイトバイオ , インコーポレイテッド 気付

審査官 伊達 利奈

(56)参考文献 特表2008-526224 (JP, A)

特表2016-501195 (JP, A)

特開2009-039126 (JP, A)

特表2014-527819 (JP, A)

米国特許出願公開第2012/0142756 (US, A1)

国際公開第2014/152513 (WO, A1)

特表平10-504184 (JP, A)

PLOS Biology , 2005年 , Vol 3 No 6 , e213

MOLECULAR THERAPY , 2008年11月 , VOL:16, NR:11 , PAGE(S):1833 - 1840

ANTISENSE & NUCLEIC ACID DRUG DEVELOPMENT , MARY ANN LIEBERT, INC , 2001年04月 , VOL:11 , PAGE(S):77 - 85

NAT. STRUCT. MOL. BIOL. , 2013年 , VOL:20, NR:10 , pp.1214-1220, Author manuscript pp.1-19

JOURNAL OF NUCLEIC ACIDS , HINDAWI , 2012年 , VOL:249, NR:4968 , PAGE(S):505 - 509(1-9)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

P u b M e d