

【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 1 2 N 15/11(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/54(2006.01)

C 1 2 N 15/53(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/88(2006.01)

C 1 2 N 15/86(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 9/14(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/11 Z Z N A

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/54

C 1 2 N 15/53

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/88 Z

C 1 2 N 15/86 Z

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 35/76

30

【記】別紙のとおり

40

(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

F I

C 1 2 N 15/11 (2006.01)

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02  
451・ウォルサム・ウェスト・ストリ  
ート200

(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(MCNA)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mRNAである、請求項1に記載のMCNA。

## 【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MCNA。

## 【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MCNA。

## 【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'UTR)

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 MCNA。

【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 MCNA。

【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 MCNA。

【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 ~~含む~~、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 MCNA。

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 MCNA。

【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 MCNA。

【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 MCNA。

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)、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、請求項 11 に記載の MCNA。

【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 MCNA。

【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 MCNA。

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 MCNA。

【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 MCNA。

【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 MCNA。

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 6 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

【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)、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 ヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の MC

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、DNA、及び/または RNA 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 l 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' - 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 ( 2 s U )、5 - メチルシチジン ( 5 m C )、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、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 DNA 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

50

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、i n v i v o でタンパク質を産生するための前記 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 が嚢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（「SL\_SHR-1237WO」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。

## 【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。

## 【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。

## 【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。

## 【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

10

20

30

40

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、MCNA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'UTR)及び/または3'非翻訳領域(3'UTR)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'UTRを含む。一部の実施形態では、3'UTR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'UTR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、DNA、RNA、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'-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から選択される。一部の実施形態では、3'UTRはシュドノット構造を含む。一部の実施形態では、3'UTR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'UTRはポリA結合タンパク質(PABP)に結合している。一部の実施形態では、3'UTR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'-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、DNA、及び/またはRNA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)GalNac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'-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

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。

#### 【0011】

一部の実施形態では、MCNA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、MCNA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DNA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、MCNA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。

#### 【0012】

一部の実施形態では、MCNA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、MCNA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DNA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、MCNA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。

#### 【0013】

一部の実施形態では、MCNA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、MCNA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、MCNA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、MCNA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、MCNA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DNA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、MCNA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、MCNA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DNA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、MCNA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、MCNA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、MCNA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。

#### 【0014】

一部の態様では、本発明は、多量体核酸(MNA)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MNA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、MNA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。

#### 【0015】

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MCNA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、リボソーム、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。

#### 【0016】



一部の態様では、本発明は、*in vivo*でタンパク質を産生するためのMCNA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MCNA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、MCNA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。

【0017】

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（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、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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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MCNA。

（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 1 5)

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 1 6)

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 1 7)

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。

10

(項目 1 8)

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 1 9)

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)、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、項目 1 8 に記載の MCNA。

20

(項目 2 0)

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 2 1)

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、項目 1 2 から項目 2 0 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 2 2)

前記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、項目 1 から項目 2 0 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

(項目 2 3)

30

前記ポリ A 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 2 4)

前記 3' UTR がポリ A 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 2 5)

前記 3' UTR が「キッシンググループ」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 2 6)

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、項目 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の MCNA。

40

(項目 2 7)

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)、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、項目 2 6 に記載の MCNA。

(項目 2 8)

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MCNA。

(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、DNA、及び/またはRNAである、項目28に記載のMCNA。

(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GalNac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MCNA。

(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1~30のいずれか1項に記載のMCNA。

10

(項目32)

前記修飾されたヌクレオチドが、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)、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、項目31に記載のMCNA。

(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MCNA。

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MCNA。

(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MCNA。

(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MCNA。

(項目37)

30

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MCNA。

(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MCNA。

(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DNA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MCNA。

(項目40)

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MCNA。

(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MCNA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)

in vivoでタンパク質を産生するためのMCNA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 が嚢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】

【0018】

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。

【0019】

【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。

【0020】

【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。

【0021】

【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。

【0022】

【図 4】M C N A の合成に関する一般的なスキームを示す。

【0023】

【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 + 10% P E G (B)；R N A リガーゼ 2 (C)。

【0024】

【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。

【0025】

【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。

【0026】

【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。

【0027】

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産生された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hCFTR mRNA（hCFTR単量体）、またはhCFTR 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hCFTRタンパク質の産生量を表す例示的なウェスタンブロットを示す。

【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産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の産生量を表す例示的なウェスタンブロットを示す。

【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産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産生量を投与24時間後のシトルリンの産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hCFTR MCNAでエアロゾル投与処置した24時間後及び7日後の、CFTR KOマウスの肺におけるヒト嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（hCFTR）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、霊長類、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、MCNAの送達は、MCNA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か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MCNA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かつ患者の循環系（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。

【0045】

発現：本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」は、MCNA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「産生」ならびに文法的等価物は互換的に使用される。

10

【0046】

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。

【0047】

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。

【0048】

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

【0049】

*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。

【0050】

*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。

30

【0051】

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％超純粋である。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「純粋」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

【0052】

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

50

NA ( mRNA ) 」または「 mRNA 」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 mRNA は、修飾及び未修飾の両方の RNA を包含する。 mRNA は、1つ以上のコード領域及び非コード領域を含み得る。 mRNA 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、 mRNA 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。 mRNA 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 mRNA 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、 mRNA 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（intercalated base）；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 - ホスホリアルミダイト結合）であるか、またはそれらを含む。

#### 【 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、RNA、ならびに一本鎖 DNA 及び/または二本鎖 DNA 及び/または cDNA を包含する。

#### 【 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。

#### 【 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. Bergeらは、J. Pharmaceutical Science ( 1977 ) 66 : 1 - 19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ン酸塩、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、ラクチオン酸塩、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、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、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、及びアリア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。

10

20

#### 【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いなくてもよい。

30

#### 【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な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。

40

#### 【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

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。

10

[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(MCNA)の合成方法と、多量体コード核酸(MCNA)を含む組成物とを提供する。詳細には、本発明は、MCNA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MCNA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(MNA)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MNA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、MNA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、MNA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MNA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(sRNA)、マイクロRNA(miRNA)、または低分子ヘアピンRNA(shRNA)である。

20

30

【0064】

外因性ポリヌクレオチド(例えば、DNAまたはRNA)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*in vivo*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。

40

【0065】

一部の実施形態では、本発明のMCNA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、*in vivo*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MCNAは、*in vivo*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MCNA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。

50

## 【 0 0 6 6 】

## 多量体コード核酸 (MCNA)

一部の実施形態では、本発明は多量体コード核酸 (MCNA) 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、MCNA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MCNA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、MCNA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、MCNA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、MCNA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

## 【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、本発明は、多量体核酸 (MNA) 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MNA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、MNA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 (MCNA) 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 (siRNA)、マイクロRNA (miRNA)、または低分子ヘアピンRNA (shRNA) など)。

30

## 【 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MCNA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、(Fab)<sub>2</sub>、(Fab')<sub>2</sub>、Fab、Fab'、またはscFvである。一部の実施形態では、抗体はIgGである。一部の実施形態では、抗体は、抗CCl2、抗リシルオキシダーゼ様-2 (LOXL2)、抗Flt-1、抗TNF-、抗インターロイキン-2R受容体 (CD25)、抗TGF-、抗B細胞活性化因子、抗アルファ-4インテグリン、抗BAGE、抗-カテニン/m、抗Bcr-abl、抗CS、抗CA125、抗CAMEL、抗CAP-1、抗CASP-8、抗CD4、抗CD19、抗CD20、抗CD22、抗CD25、抗CDC27/m、抗CD30、抗CD33、抗CD52、抗CD56、抗CD80、抗CDK4/m、抗CEA、抗CT、抗CTL4、抗Cyp-B、抗DAM、抗EGFR、抗Erbb3、抗ELF2M、抗EMMPRIN、抗EpCam、抗ETV6-AML1、抗HER2、抗G250、抗GAGE、抗GnT-V、抗Gp100、抗HAGE、抗HER-2/neu、抗HLA-A\*0201-R170I、抗IGF-1R、抗IL-2R、抗IL-S、抗MC1R、抗ミ

40

50

オシン / m、抗 MUC 1、抗 MUM - 1、抗 MUM - 2、抗 MUM - 3、抗 プロテイナーゼ - 3、抗 p 1 9 0 マイナー b c r - a b 1、抗 P m 1 / R A R、抗 P R A M S、抗 P S A、抗 P S M、抗 P S M A、抗 R A G E、抗 R A N K L、抗 R U 1 または抗 R U 2、抗 S A G E、抗 S A R T - 1 または抗 S A R T - 3、抗 サバイビン、抗 T E L / A M L 1、抗 T P I / m、抗 T R P - 1、抗 T R P - 2、抗 T R P - 2 / I N T 2、及び抗 V E G F または抗 V E G F 受容体からなる群から選択される。

#### 【 0 0 6 9 】

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、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、C a s 9、ジンクフィンガーヌクレアーゼ ( Z F N )、T A L E N、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、A f u ウラシル D N A グリコシラーゼ ( U D G )、T m a エンドヌクレアーゼ I I I、T t h エンドヌクレアーゼ I V、アンタークティック熱不安定性 ( A n t a r c t i c T h e r m o l a b i l e ) U D G、A P E 1、C a s 9 ヌクレアーゼ N L S ( 化膿レンサ球菌 ( S . p y o g e n e s ) )、C a s 9 ヌクレアーゼ ( 化膿レンサ球菌 ( S . p y o g e n e s ) )、D N a s e I、エンドヌクレアーゼ I V、エンドヌクレアーゼ V、エンドヌクレアーゼ V I I I、エキソヌクレアーゼ I、エキソヌクレアーゼ I I I ( 大腸菌 ( E . c o l i ) )、エキソヌクレアーゼ T、エキソヌクレアーゼ V ( R e c B C D )、エキソヌクレアーゼ V I I、エキソヌクレアーゼ V I I I ( トランケート済み )、F p g、h A A G、h O G G 1、h S M U G 1、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 B A L - 3 1、R e c A f、R e c J f、T 4 P D G ( T 4 エンドヌクレアーゼ V )、T 5 エキソヌクレアーゼ、T 7 エンドヌクレアーゼ I、T 7 エキソヌクレアーゼ、熱安定性 F E N 1、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤 ( U G I ) が挙げられる。ホーミングヌクレアーゼの例として、I - A a b M I、I - A n i I、I - C e u I、I - C k a M I、I - C p a M I、I - C r e I、I - D m o I、I - G p e M I、I - G p i I、I - G z e I、I - G z e I I、I - H j e M I、I - L t r I、I - L t r W I、I - M p e M I、I - M s o I、I - O n u I、I - P a n M I、I - S c e I、I - S m a M I、I - V d i 1 4 1 I、P I - S c e I、I - C r e I ( m )、I - M s o I ( m )、I - O n u I ( E 2 )、I - A n i I / I - O n u I、I - D m o I / I - C r e I、I - G p i I / I - O n u I、I - G z e I / I - P a n M I、I - L t r I / I - P a n M I、I - O n u I / I - L t r I、I - A a e M I P、I - A p a M I P、I - G z e M I I I P、I - N c r M I P、I - O s o M I I P、I - O s o M I P、I - P a n M I I I P、I - P a n M I I P、I - S c u M I I I P、I - S c u M I I P、I - S c u M I P、及び I - S c u M I V P が挙げられる。

#### 【 0 0 7 0 】

一部の実施形態では、M C N A 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 m R N A 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

【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 つのバリエーション); Igf2 (3 つのバリエーション); 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; Cc12; Cc2; cp (セルロプラスミン); 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 (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); COMT; DRD (Drd1a); SLC6A3; DAOA; DTNBP1; Dao (Dao1)
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
プリオン関連障害	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; Gria1 (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 ; Vldlr ; 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) ; IL-23 ; Cx3cr1 ; ptpn22 ; TNFa ; IBD の NOD2/CARD15 ; IL-6 ; IL-12 (IL-12a ; IL-12b) ; CTLA4 ; Cx3cl1
パーキンソン病	α-シヌクレイン ; DJ-1 ; LRRK2 ; パーキン ; PINK1

10

表 2

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) ; ファンコーニ貧血 (FANCA、FACA、FA1、FA、FAA、FAAP95、FAAP90、FLJ34064、FANCB、FANCC、FACC、BRCA2、FANCD1、FANCD2、FANCD、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 (TALI、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、</p> <p>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) 、 11-23、Cx3crl、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、NATC、TEX292、KIAA1988) ; 嚢胞性線維症 (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、SCO1) 、肝性リバーゼ欠損症 (LIPC) 、肝芽腫、癌及び癌腫 (CTNNB1、PDGFR、PDGRL、PRLTS、AXIN1、AXIN、CTNNB1、TP53、P53、LFS1、IGF2R、MPRI、MET、CASP8、MCH5) ; 腎髄質性嚢胞症 (UMOD、HNFJ、FJHN、MCKD2、ADMCKD2) ; フェニルケトン尿症 (PAH、PKU1、QDPR、DHPR、PTS) ; 多発性嚢胞腎及び肝臓病 (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、FSHD1A) ; 筋ジストロフィ (FKRP、MDC1C、LGMD2I、LAMA2、LMM、LARGE、KIAA0609、MDC1D、FCMD、TTID、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



<p>神経性及びニューロン性の疾患及び障害</p>	<p>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、BLMH、BMH、PSEN1、AD3) ; 自閉症 (MeCP2、BZRAP1、MDGA2、Sema5A、ニューレキシニン1、GLO1、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) 、コンプレキシニン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、ニューレキシニン1、GSK3、GSK3a、GSK3b、5-HTT (Slc6a4) 、CONT、DRD (Drd1a) 、SLC6A<math>\beta</math>、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)</p>
<p>眼の疾患及び障害</p>	<p>加齢性黄斑変性 (Aber、Ccl2、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、MPI9、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、TGFB1、CSD2、CDGG1、CSD、BIGH3、CDG2、TACSTD2、TROP2、MIS1、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、RPGRIPI、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) 。</p>

40

表 3

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	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）；  SERPINA7（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）

【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
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
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; CREB1; 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; TGFB1; ESR1; SMAD4; CEBPB; WN; AR; AKT3; CCL2; MMP1; STAT1; IL6; HSP90AA1
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; PRKC1; 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

10

20

30

40

50

【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; RAPIA; 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
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
アポトーシスシグナル伝達	PRKCE; ROCK1; BID; IRAK1; PRKAA2; EIF2AK2; BAK1; BIRC4; GRK6; MAPK1; CAPNS1; PLK1; AKT2; IKKB; CAPN2; CDK8; FAS; NFKB2; BCL2; MAP3K14; MAPK8; BCL2L1; CAPN1; MAPK3; CASP8; KRAS; RELA; PRKCD; PRKAA1; MAPK9; CDK2; PIM1; TP53; TNF; RAF1; IKKB; RELB; CASP9; DYRK1A; MAP2K2; CHUK; APAF1; MAP2K1; NFKB1; PAK3; LMNA; CASP2; BIRC2; TTK; CSNK1A1; BRAF; BAX; PRKCA; SGK; CASP3; BIRC3; PARP1
B 細胞受容体シグナル伝達	RAC1; PTEN; LYN; ELK1; MAPK1; RAC2; PTPN11; AKT2; IKKB; PIK3CA; CREB1; SYK; NFKB2; CAMK2A; MAP3K14; PIK3CB; PIK3C3; MAPK8; BCL2L1; ABL1; MAPK3; ETS1; KRAS; MAPK13; RELA; PTPN6; MAPK9; EGR1; PIK3C2A; BTK; MAPK14; RAF1; IKKB; RELB; MAP3K7; MAP2K2; AKT1; PIK3R1; CHUK; MAP2K1; NFKB1; CDC42; GSK3A; FRAP1; BCL6; BCL10; JUN; GSK3B; ATF4; AKT3; VAV3; RPS6KB1

10

20

30

40

50

【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; CTNND1; 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

10

20

30

40

50

【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
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; TGFBR1; SMAD4; JUN; IL1R1; PRKCA; IL6; HSP90AA1; ADIPOQ
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
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; CTNND1; TGFBR1; CCND1; GSK3A; DVL1; APC; CDKN2A; MYC; CSNK1A1; GSK3B; AKT3; SOX2

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

インスリン受容体シグナル伝達	PTEN; INS; EIF4E; PTPN11; 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; IKKBK; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPKS; MAPK3; MAPK10; IL6ST; KRAS; MAPK13; IL6R; RELA; SOCS1; MAPK9; ABCB1; TRAF2; MAPK14; TNF; RAF1; IKKBK; RELB; MAP3K7; MAP2K2, IL8; JAK2; CHUK; STAT3; MAP2K1; NFKB1; CEBPB; JUN; IL1R1; SRF; IL6
肝臓胆汁うっ滞	PRKCE; IRAK1; INS; MYDSS; PRKCZ; TRAF6; PPARA; RXRA; IKKBK; PRKCI; NFKB2; MAP3K14; MAPKS; PRKD1; MAPK10; RELA; PRKCD; MAPK9; ABCB1; TRAF2; TLR4; TNF; INSR; IKKBK; 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; PP1B; 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; IKKBK; NCOR2; FOS; NFKB2; MAP3K14; STAT5B; MAPK3; NRIP1; KRAS; PPARG; RELA; STAT5A; TRAF2; PPARGC1A; PDGFRB; TNF; INSR; RAF1; IKKBK; RELB; MAP3K7; CREBBP; MAP2K2; CHUK; PDGFRA; MAP2K1; NFKB1; JUN; IL1R1; HSP90AA1
Fc イブシロン 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; RAP1A; 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
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
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
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

10

20

30

40

50



【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; PIMI; 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; PPARGG1A; 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; UBE21; 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; IKKB; SP1; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPK8; MAPK13; RELA; MAPK14; TNF; IKKBG; 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; TGFBR1; SMAD4; JUN; SMAD5
トール様受容体シグナル伝達	IRAK1; EIF2AK2; MYD88; TRAF6; PPARA; ELK1; IKKB; FOS; NFKB2; MAP3K14; MAPK8; MAPK13; RELA; TLR4; MAPK14; IKKB; 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; TGFBR1; MYC; ATF4; IL1R1; SRF; STAT1
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; MTP; MAPK9; PPARGC1A; TNF; CREBBP; AKT1; SREBF1; FGFR4; AKT3; FOXO1
シナプス長期増強	PRKCE; RAPIA; 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	RAPIA; EP300; HDAC4; MAPK1; HDAC5; CREB1; CAMK2A; MYH9; MAPK3; HDAC2; HDAC7A; HDAC11; HDAC9; HDAC3; CREBBP; CALR; CAMKK2; ATF4; HDAC6
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
LXR/RXR 活性化	FASN; RXRA; NCOR2; ABCA1; NFKB2; IRF3; RELA; NOS2A; TLR4; TNF; RELB; LDLR; 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

10

20

30

40

50

【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
ブリン代謝	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
パーキンソン病シグナル伝達	UCHL1; MAPK8; MAPK13; MAPK14; CASP9; PARK7; PARK2; CASP3
心臓のベータアドレナリンシグナル伝達	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・ヘッジホッグシグナル伝達	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 - 1 0】

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
ビルビン酸代謝	GLO1; 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
ブタン酸代謝	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 - 1 1】

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
胆汁酸生合成	ALDH1A1
システイン代謝	LDHA
脂肪酸生合成	FASN
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
チロシン代謝	PRMT5, TYR
ユビキノン生合成	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; Pomc; Cgrp; Crf; Pka; Era; Nr2b; TRPM5; Prkaca; Prkacb; Prkar1a; Prkar2a
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) ; ペーター-カデニン ; 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 ; Reln

10

20

30

40

表 4

50

【表 4 - 1】

適応症	治療用タンパク質
メーブルシロップ尿症	3-メチル-2-オキシ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
ボンペ病	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
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
嚢胞性線維症	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
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
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
プロピオン酸血症	プロピオニル 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

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

家族性カイロミクロン血症	リボタンパク質リパーゼ
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
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嚢胞腎	ARPKD
異染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
ベッカー型筋ジストロフィ	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	ガラクトセレブロンダーゼ
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)	ヘパラン N-スルファターゼ
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	ハンチンチン
レッシュ・ナイハン症候群	ヒボ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 デヒドロゲナーゼ
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・リンドウ病	pVHL

10

20

30

40

50

【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	ピオチン-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-シクターゼ
シスチン症	シスチノシン
囊胞性線維症	デオキシリボスクレアーゼ 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
ゴーシェ病	グルコセレブロシダーゼ
アルカプトン尿症	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
リソソーム酸リパーゼ欠損症	リソソーム酸リパーゼ
高メチオニン血症	メチオニン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	メチルグルタコンニル 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	パイリン (MEFV)
テトラヒドロピオブテリン欠損高フェニルアラニン血症	テトラヒドロピオブテリン
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
ジルバール症候群	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	インターフェロナルファ

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
エーラーズ・ダンロス症候群 1 型	ADAMTS2、B3GALT6、B4GALT7、CHST14、COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL5A1、COL5A2、DSE、FKBP14、PLOD1、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、IKBK、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 NDUF9 によってコードされるタンパク質

10

20

表 5

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・タウィル症候群	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、 $\alpha$ 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
ベストロフィノパチー、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
小児期欠伸てんかん	$\gamma$ -アミノ酪酸A受容体、 $\alpha 1$ サブユニット	GABRA1
	$\gamma$ -アミノ酪酸A受容体、 $\alpha 6$ サブユニット	GABRA6
	$\gamma$ -アミノ酪酸A受容体、 $\beta 3$ サブユニット	GABRB3
	$\gamma$ -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、 $\alpha$ サブユニット	SCN8A
錐体-杆体ジストロフィ、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、 $\alpha$ 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、 $\alpha 1$ サブユニット	CHRNA1
	コリン受容体、筋ニコチン性、 $\beta 1$ サブユニット	CHRNA1
	コリン受容体、筋ニコチン性、 $\delta$ サブユニット	CHRNA1
	コリン受容体、筋ニコチン性、 $\epsilon$ サブユニット	CHRNA1
	Nav1.4 : ナトリウムチャネル、電位-依存性、IV型、 $\alpha$ 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、 $\alpha 1F$ 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、 $\alpha$ サブユニット	SCN1A
	$\gamma$ -アミノ酪酸A受容体、 $\gamma 2$ 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、 $\alpha$ 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、 $\alpha$ 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、 $\alpha 1A$ サブユニット	CACNA1A
発作性運動失調症5型	Cav $\beta 4$ : カルシウムチャネル、電位-依存性、 $\beta 4$ 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、 $\alpha 1A$ 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、 $\alpha$ 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 $\beta 1$ ：ナトリウムチャネル、電位-依存性、I型、 $\beta$ 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、 $\alpha$ サブユニット	SCN1A
	$\gamma$ -アミノ酪酸A受容体、 $\gamma 2$ 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、 $\alpha 1$ サブユニット	KCNMA1
遺伝性過剰驚愕症	グリシン受容体、 $\alpha 1$ サブユニット	GLRA1
	グリシン受容体、 $\beta$ 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、 $\alpha$ 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、 $\alpha 1S$ 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、 $\alpha$ 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 $\beta 3$ サブユニット	CNGB3
若年性ミオクロニーてんかん	$\gamma$ -アミノ酪酸A受容体、 $\alpha 1$ サブユニット	GABRA1
	Cav $\beta 4$ ：カルシウムチャネル、電位-依存性、 $\beta 4$ サブユニット	CACNB4
悪性高熱症感受性	RyR1：リアノジン受容体I	RYR1
	Cav1.1：カルシウムチャネル、電位-依存性、L型、 $\alpha 1S$ サブユニット	CACNA1S
ムコリビドーシス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、 $\alpha 1$ サブユニット	CHRNA1
多発性翼状片症候群、非致死型（Escobarバリエーション）	コリン受容体、筋ニコチン性、 $\delta$ サブユニット	CHRND
	コリン受容体、筋ニコチン性、 $\gamma$ サブユニット	CHRNA1

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)	CLC-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)	CLC-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、 $\alpha 4$ 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、 $\beta 2$ サブユニット	CHRNA2
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、 $\alpha 2$ 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、 $\alpha$ 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、 $\alpha$ 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、 $\alpha$ 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、 $\alpha$ 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 $\beta 1$ 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 $\alpha 1$ 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
肩甲胛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チー	Nav1.7 : ナトリウムチャネル、 電位-依存性、IX型、 $\alpha$ 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、 $\alpha 1A$ 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

表 6 - 分泌タンパク質

10

20

30

40

50

【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インリッチドメイン含有タンパク質 SSC5D	SSC5D
A2RUU4	コリパーゼ様タンパク質 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	ホスホリパーゼ 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ピンホルモン 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	絨毛性ゴナドトロピンサブユニットベータバリエント 1	CGB1
A6NMZ7	コラーゲンアルファ-6 (VI) 鎖	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 鎖	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
A8K7I4	カルシウム活性化クロライドチャネル調節因子 1	CLCA1
A8MTL9	セルピン様タンパク質 HMSD	HMSD
A8MV23	セルピン E3	SERPINE3
A8MZH6	卵母細胞分泌タンパク質 1 ホモログ	OOSP1
A8TX70	コラーゲンアルファ-5 (VI) 鎖	COL6A5
B0ZBE8	ナトリウム利尿ペプチド	NPPA

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

B1A4G9	ソマトトロピン	GH1
B1A4H2	HCG1749481、アイソフォーム CRA_d	CSH1
B1A4H9	絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン	CSH2
B1AJZ6	タンパク質 Wnt	WNT4
B1AKI9	イスミン (Isthmin) -1	ISM1
B2RNN3	補体 C1q 及び腫瘍壊死因子関連タンパク質 9B	C1QTNF9B
B2RUY7	フォンウィルブランド因子 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
C9J818	タンパク質 Wnt	WNT5A
C9JAF2	インスリン様成長因子 II Ala-25 欠失	IGF2
C9JC12	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 鎖	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
H0Y663	タンパク質 Wnt	WNT4
H0YK72	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
H0YK83	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
H0YM39	絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン	CSH2

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

H0YMT7	絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン	CSH1
H0YN17	絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン	CSH2
H0YNA5	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
H0YNG3	シグナルペプチダーゼ複合体触媒サブユニット SEC11A	SEC11A
H0YNX5	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	絨毛性ゴナドトロピンサブユニットベータバリエーション 2	CGB2
I3L0L8	タンパク質 Wnt	WNT9B
J3KNZ1	絨毛性ゴナドトロピンサブユニットベータバリエーション 1	CGB1
J3KP00	絨毛性ゴナドトロピンサブユニットベータ	CGB7
J3QT02	絨毛性ゴナドトロピンサブユニットベータバリエーション 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	腫瘍壊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рилオキシダーゼ 1	QSOX1
000468	アグリニン	AGRN
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	ニューロピリン-1	NRP1

10

20

30

40

50



【表 6 - 4】

014788	腫瘍壊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	アポリポタンパク質 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	レチノスキシン	RS1
043157	プレキシシン-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	腫瘍壊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	腫瘍壊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	マトリックスメ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	トロンボスポンジンモチーフ 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	アッシュャリン (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	スクレイビー反応タンパク質 1	SCRGI
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	ATRIN
075888	腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー13	TNFSF13
075900	マトリックスメ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	腫瘍壊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	腫瘍壊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	アポリポタンパク質 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 含有フィブ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	ナブシン 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 鎖	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	睪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	バソプレッシン-ニューロフィジン 2-コペプチン	AVP
P01189	コルチコトロピン	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	サイトロピンサブユニットベータ	TSHB
P01225	フォロトロピンサブユニットベータ	FSHB
P01229	ルトロピンサブユニットベータ	LHB
P01233	絨毛性ゴナドトロピンサブユニットベータ	CGB8
P01236	プロラクチン	PRL
P01241	ソマトトロピン	GH1
P01242	成長ホルモン変異体	GH2
P01243	絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン	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
P01286	ソマトリベリン	GHRH
P01298	膵臓プロホルモン	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
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 鎖	IGJ
P01732	T 細胞表面糖タンパク質 CD8 アルファ鎖	CD8A

10

20

30

40

50

【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	アポリポタンパク質 A-I	APOA1
P02649	アポリポタンパク質 E	APOE
P02652	アポリポタンパク質 A-II	APOA2
P02654	アポリポタンパク質 C-I	APOC1
P02655	アポリポタンパク質 C-II	APOC2
P02656	アポリポタンパク質 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	Ugl-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 - 1 0】

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	オステオカルシン	BGLAP
P03950	アンジオゲニン	ANG
P03951	凝固第 XIa 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	抗ロイコプロテイナーゼ	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 鎖	RLN2
P04114	アポリポタンパク質 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	膵臓アルファ-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	アポリポタンパク質 D	APOD
P05109	タンパク質 S100-A8	S100A8
P05111	インヒビンアルファ鎖	INH1A
P05112	インターロイキン-4	IL4
P05113	インターロイキン-5	IL5
P05120	プラスミノゲン活性化因子阻害剤 2	SERPINE2
P05121	プラスミノ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 - 1 1】

P05155	血漿プロテアーゼ C1 阻害剤	SERPINC1
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	コリンエステラーゼ	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	アポリポタンパク質 A-IV	APOA4
P06734	低親和性免疫グロブリンイプシロン 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	リポタンパク質リパーゼ	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パーゼ	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-カゼイン	CSN3
P07585	デコリン	DCN
P07911	ウロモジュリン	UMOD
P07942	ラミニ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	腭リボヌクレアーゼ	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 Gla 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
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
P09919	顆粒球コロニー刺激因子	CSF3
P0C091	FRAS1 関連細胞外マトリックスタンパク質 3	FREM3
P0C0L4	C4d-A	C4A
P0C0L5	補体 C4-B アルファ鎖	C4B
P0C0P6	ニューロペプチド S	NPS
P0C7L1	セリンプロテアーゼ阻害剤カザール型 8	SPINK8
P0C862	補体 C1q 及び腫瘍壊死因子関連タンパク質 9A	C1QTNF9
P0C8F1	前立腺及び精巣発現タンパク質 4	PATE4
P0CG01	ガストロカイン-3	GKN3P
P0CG36	潜在ファミリータンパク質 1B	CFC1B
P0CG37	潜在タンパク質	CFC1
P0CJ68	ヒューマニン様タンパク質 1	MTRNR2L1

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

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
PODJD7	ペプシン A-4	PGA4
PODJD8	ペプシン A-3	PGA3
PODJD9	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
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	クラスタリンアルファ鎖	CLU
P10912	成長ホルモン受容体	GHR
P10915	ヒアルロナン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	膝関節アミロイドポリペプチド	IAPP
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パーゼ	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

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

P12109	コラーゲンアルファ-1 (VI) 鎖	COL6A1
P12110	コラーゲンアルファ-2 (VI) 鎖	COL6A2
P12111	コラーゲンアルファ-3 (VI) 鎖	COL6A3
P12259	凝固第 V 因子	F5
P12272	PTHrP (1-36)	PTHrP
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
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	アンギオテンシン変換酵素、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
P13611	バーシカンコアタンパク質	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) 鎖	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
P14543	ナイドジェン-1	NID1
P14555	ホスホリパーゼ 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	IDF
P14778	インターロイキン-1 受容体 1 型、可溶型	IL1R1
P14780	82kDa マトリックスメ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

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

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	腓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	BPT
P17538	キモトリプシノーゲン 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	腫瘍壊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	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖 H2	ITIH2
P19827	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖 H1	ITIH1
P19835	胆汁酸塩活性化リパーゼ	CEL

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 6】

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	トランスコバラミン-1	TCN1
P20062	トランスコバラミン-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
P20333	腫瘍壊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) 鎖	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) 鎖	COL5A1
P21128	ポリ (U) -特異的エンドリボヌクレアーゼ	ENDOU
P21246	ブレリオトロフィン	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
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

10

20

30

40

50

【表 6 - 17】

P22749	グラニューライシン	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	フィブリリン-1	FBLN1
P23280	カルボニックアンヒドラーゼ 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
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	デオキシリボスクレアーゼ 1	DNASE1
P25067	コラーゲンアルファ-2 (VIII) 鎖	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	腫瘍壊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) 鎖	COL5A3
P25942	腫瘍壊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鎖	MST1
P27169	血清パラオキシナーゼ/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	カルレディキュリン	CALR
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	グラニューリン-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) 鎖	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	セルピン B3	SERPINB3

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 8】

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	リボカリン-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
P32881	インターフェロンアルファ-8	IFNA8
P34096	リボヌクレアーゼ 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	分泌グリピカン-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
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) 鎖	COL15A1
P39060	コラーゲンアルファ-1 (XVIII) 鎖	COL18A1
P39877	カルシウム依存性ホスホリパーゼ A2	PLA2G5
P39900	マクロファージメタロエラスターゼ	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	レプチン	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

10

20

30

40

50

【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	アフアミン	AFM
P45452	コラゲナーゼ 3	MMP13
P47710	カソキシニン-D	CSN1S1
P47929	ガレクチン-7	LGALS7B
P47972	ニューロンペントラキシニン-2	NPTX2
P47989	キサンチンオキシダーゼ	XDH
P47992	リンホタクチン	XCL1
P48023	腫瘍壊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	レプチン受容体	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
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
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) 鎖	COL4A4
P53621	コートマーサブユニットアルファ	COPA
P54108	システインリッチ分泌タンパク質 3	CRISP3
P54315	腭リパーゼ関連タンパク質 1	PNLIPRP1

10

20

30

40

50



【表 6 - 20】

P54317	腓リパーゼ関連タンパク質 2	PNLIPRP2
P54793	アリアルスルファターゼ F	ARSF
P55000	分泌 Ly-6/uPAR 関連タンパク質 1	SLURP1
P55001	マイクロフィブリル関連タンパク質 2	MFAP2
P55056	アポリポタンパク質 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	マイクロフィブリル関連タンパク質 1	MFAP1
P55083	マイ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
P55145	中脳星状細胞由来神経栄養因子	MANF
P55259	膵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 連結スルフィ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
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	プロキネチン-1	PROK1
P58335	炭疽毒素受容体 2	ANTXR2
P58397	トロンボスポンジンモチーフ 12 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS12
P58417	ニューレキシフィリン-1	NXPH1
P58499	タンパク質 FAM3B	FAM3B
P59510	トロンボスポンジンモチーフ 20 を有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ	ADAMTS20
P59665	好中球デフェンシン 1	DEFA1B
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 腫瘍壊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	ソマトスタチン-14	SST

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 1】

P61366	オステオクリン	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シ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	分泌グリピカン-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	ホスファチジルイノシトール-グリカン特異的ホスホリパーゼ 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) 鎖	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) 鎖	COL7A1
Q02505	ムチン-3A	MUC3A
Q02509	オトコニン (Otoconin) -90	OC90
Q02747	グアニリン	GUCA2A
Q02763	アンジオボエチン-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
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) 鎖	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パーゼ	CLC
Q05707	コラーゲンアルファ-1 (XIV) 鎖	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
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) 鎖	COL16A1
Q07325	C-X-C モチーフケモカイン 9	CXCL9
Q07507	デルマトボンチン	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
Q08629	テストイカン-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-アセチルノイラミン酸-ベータ-ガラクトサミド-アルファ-2, 3-シリアルトランスフェラーゼ 1	ST3GAL1
Q11203	CMP-N-アセチルノイラミン酸-ベータ-1, 4-ガラクトシド-アルファ-2, 3-シリアルトランスフェラーゼ	ST3GAL3
Q11206	CMP-N-アセチルノイラミン酸-ベータ-ガラクトサミド-アルファ-2, 3-シリアルトランスフェラーゼ 4	ST3GAL4

10

20

30

40

50

【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	ATMP1
Q13018	可溶性分泌ホスホリパーゼ 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	マイ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	アポリポタンパク質 F	APOF
Q13822	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2	ENPP2
Q14031	コラーゲンアルファ-6 (IV) 鎖	COL4A6
Q14050	コラーゲンアルファ-3 (IX) 鎖	COL9A3
Q14055	コラーゲンアルファ-2 (IX) 鎖	COL9A2
Q14112	ナイドジェン-2	NID2
Q14114	低密度リポ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 (Fibrolevukin)	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ピンホルモン様 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 - 2 4】

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	インターアルファ-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) 鎖	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	血清パラオキシナーゼ/ラクトナーゼ 3	PON3
Q15195	プラスミノゲン様タンパク質 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	ソニック・ヘッジホッグタンパク質	SHH
Q15485	フィコリン-2	FCN2
Q15517	コルネオデスモシン	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	TGFB1
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 - 2 5】

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	グルタミルペプチドシクロトランスフェラーゼ	QPCT
Q16787	ラミニサブユニットアルファ-3	LAMA3
Q16842	CMP-N-アセチルノイラミン酸-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 2	ST3GAL2
Q17RR3	睪リパーゼ関連タンパク質 3	PNLIPRP3
Q17RW2	コラーゲンアルファ-1 (XXIV) 鎖	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
Q1ZYL8	Izumo 精子・卵子融合タンパク質 4	IZUM04
Q29960	HLA クラス I 組織適合抗原、Cw-16 アルファ鎖	HLA-C
Q2I0M5	R-スポンジン-4	RSP04
Q2L4Q9	セリンプロテアーゼ 53	PRSS53
Q2MKA7	R-スポンジン-1	RSP01
Q2MV58	Tectonic-1	TCTN1
Q2TAL6	ブロリン (Brorin)	VWC2
Q2UY09	コラーゲンアルファ-1 (XXVIII) 鎖	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	ブロリル 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 - 2 6】

Q4LDE5	Sushi、フォンウィルブランド因子 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	ホスホリパーゼ A1 メンバー A	PLA1A
Q53RD9	フィブリン-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	アリアルスルファターゼ J	ARSJ
Q5FYB1	アリアルスルファターゼ I	ARSI
Q5GAN3	リボスクレアーゼ様タンパク質 13	RNASE13
Q5GAN4	リボスクレアーゼ様タンパク質 12	RNASE12
Q5GAN6	リボスクレアーゼ様タンパク質 10	RNASE10
Q5GFL6	フォンウィルブランド因子 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	トーション-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	ポリセラゼ-2	PRSS36
Q5SRR4	リンバ球抗原 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	フォンウィルブランド因子 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
Q5VV43	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	リパーゼメンバー N	LIPN
Q5VXJ0	リパーゼメンバー 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】

Q5VYY2	リパーゼメンバーM	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	カルボキシリエステラーゼ 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 鎖 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	LAIR2
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
Q6MZW2	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	カルボキシリエステラーゼ 5A	CES5A
Q6NT52	絨毛性ゴナドトロピンサブユニットベータバリエーション 2	CGB2
Q6NUI6	コンドロアドヘリン様タンパク質	CHADL
Q6NUJ1	サボシン A 様	PSAPL1
Q6P093	アリルアセタミドデアセチラーゼ様 2	AADACL2
Q6P4A8	ホスホリパーゼ 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	ポ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	アポリポタンパク質 A-V	APOA5
Q6SPF0	Atherin	SAMD1

10

20

30

40

50



【表 6 - 28】

Q6UDR6	クニ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	再生膝島由来タンパク質 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	GLIPRI 様タンパク質 1	GLIPRI1L1
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	スブラバシン	SBSN
Q6UWQ5	リゾ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6 可溶型	ENPP6
Q6UWT2	アドロピン (Adropin)	ENHO
Q6UWU2	ベータ-ガラクトシダーゼ-1 様タンパク質	GLB1L
Q6UWW0	リボカリン-15	LCN15
Q6UWX4	HHIP 様タンパク質 2	HHIPL2
Q6UWY0	アリアルスルファターゼ 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	OLFM4
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	システインリッチ 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	アブヒドロラーゼドメイン含有タンパク質 15	ABHD15
Q6UXV4	アポリポタンパク質 0 様	AP00L
Q6UXX5	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖 H6	ITIH6
Q6UXX9	R-スポンジン-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
Q6WV34	コーディン様タンパク質 2	CHRD12
Q6WR10	免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー10	IGSF10
Q6X4U4	スクレロステ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	ZBP2
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	リパーゼメンバーI	LPII
Q6ZMM2	ADAMTS 様タンパク質 5	ADAMTSL5
Q6ZMP0	トロンボスポンジン 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	スルフィ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	ウロテニン-2B	UTS2D
Q76B58	タンパク質 FAM5C	FAM5C
Q76LX8	トロンボスポンジンモチーフ 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	オトベトリン-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 - 3 0】

Q7Z5J1	ヒドロキシステロイド11-ペータ-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	ポドカン	PODN
Q7Z5P4	17-ペータ-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	ペータデフェンシン 132	DEFB132
Q7Z7B8	ペータデフェンシン 128	DEFB128
Q7Z7C8	転写開始因子 TFIIID 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	セルピン A11	SERPINA11
Q86UU9	エンドキニン-A	TAC4
Q86UW8	ヒアルロナン及びプロテオグリカン結合タンパク質 4	HAPLN4
Q86UX2	インターアルファ-トリプシン阻害剤重鎖 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
Q86VR8	FJX1 (Four-jointed box タンパク質 1)	FJX1
Q86WD7	セルピン 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
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ペータ-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

10

20

30

40

50

【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	CP0
Q8IVN8	ソマトメジン-B 及び トロンボスポンジン 1 型ドメイン含有タンパク質	SBSPON
Q8IVW8	タンパク質 spinster ホモログ 2	SPNS2
Q8IW75	セルピン 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
Q8IWW2	コンタクチン-4	CNTN4
Q8IWW4	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) 鎖	COL27A1
Q8IZJ3	C3 及び P2P 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
Q8NOV4	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	LYG1
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	プロサルユシン (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 バッチ及び 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	ペータデフェンシン 125	DEFB125
Q8N688	ペータデフェンシン 123	DEFB123
Q8N690	ペータデフェンシン 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	パーキンソン病 7 ドメイン含有タンパク質 1	PDDC1
Q8NB13	ドラキシン	DRAXIN
Q8NBM8	プレニルシステインオキシダーゼ様	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-ペータ-デヒドロゲナーゼ 11	HSD17B11
Q8NBV8	シナプトタグミン-8	SYT8
Q8NCC3	XV 群ホスホリパーゼ 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	ペータデフェンシン 124	DEFB124
Q8NET1	ペータデフェンシン 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) 鎖	COL22A1
Q8NG35	ペータデフェンシン 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	鰭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	ニューロピリン及びトロイド様タンパク質 1	NETO1
Q8TDL5	BPI フォールド含有ファミリー-B メンバー 1	BPIFB1
Q8TE56	トロンボスポンジンモチーフ 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	トロンボスポンジンモチーフ 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	トロンボスポンジンモチーフ 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	トロンボスポンジンモチーフ 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	トロンボスポンジンモチーフ 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、ナイドジェン、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、クニッツ、及び NTR ドメイン含有タンパク質 2	WF1KKN2
Q8WTQ1	ペータデフェンシン 104	DEFB104B
Q8WTR8	ネトリン-5	NTN5
Q8WTU2	スカベンジャー受容体システイ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	不活性化ヘパラーゼ-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	リパーゼメンバーH	LIPH
Q8WWZ8	腫瘍性タンパク質誘導転写物 3 タンパク質	OIT3
Q8WX39	精巣上体特異的リポカリン-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
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	テストイカン-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	ヒアルロナンシンターゼ 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	デオキシリボスクレアーゼ 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	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー25	TNFRSF25
Q93091	リボスクレアーゼ 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) 鎖	EMID2
Q96A84	EMI 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

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 5】

Q96BH3	精巣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
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	アプ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
Q96I82	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
Q96I18	ロイシンリッチリピート及びカルボニンホモロ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
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
Q96NZ8	WAP、カザール、免疫グロブリン、クニッツ、及び NTR ドメイン含有タンパク質 1	WFIKKN1
Q96NZ9	ブ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) 鎖	COL21A1
Q96PB7	ノエリン-3	OLFM3
Q96PC5	メラノーマ阻害活性タンパク質 2	MTA2
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-デクトリン	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

10

20

30

40

50



【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	ヘミセンチン-1	HMCN1
Q96S42	Nodal 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	マトリックスメタロプロテイナーゼ-19	MMP19
Q99574	ニューロセルピン	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	エビフィカン	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) 鎖	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スタンパク質 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	アポリポタンパク質 L4	APOL4
Q9BQ08	レジスチン様ベータ	RETNLB
Q9BQ16	テストイカン-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-ジスルフィドコアダメインタンパク質 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	ZBPB

10

20

30

40

50

【表 6 - 37】

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	CHRD1
Q9BUD6	スポンジン-2	SPON2
Q9BUN1	タンパク質 MENT	MENT
Q9BUR5	アポリポタンパク質 0	APO0
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	XIIB 群分泌ホスホリパーゼ A2 様タンパク質	PLA2G12B
Q9BXI9	補体 C1q 腫瘍壊死因子関連タンパク質 6	C1QTNF6
Q9BXJ0	補体 C1q 腫瘍壊死因子関連タンパク質 5	C1QTNF5
Q9BXJ1	補体 C1q 腫瘍壊死因子関連タンパク質 1	C1QTNF1
Q9BXJ2	補体 C1q 腫瘍壊死因子関連タンパク質 7	C1QTNF7
Q9BXJ3	補体 C1q 腫瘍壊死因子関連タンパク質 4	C1QTNF4
Q9BXJ4	補体 C1q 腫瘍壊死因子関連タンパク質 3	C1QTNF3
Q9BXJ5	補体 C1q 腫瘍壊死因子関連タンパク質 2	C1QTNF2
Q9BXN1	アスボリン	ASPN
Q9BXP8	パバリシン-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) 鎖	COL25A1
Q9BXX0	EMILIN-2	EMILIN2
Q9BXY4	R-スポンジン-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	処理されたアンジ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	再生腺島由来タンパク質 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	XIIA 群分泌ホスホリパーゼ A2	PLA2G12A
Q9BZM2	IIF 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
Q9COB6	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
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	システイ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
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	トロンボスポンジンモチーフ 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	システインリッチ分泌タンパク質 LCCL ドメイン含有 1	CRISPLD1
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 R3HDML	R3HDML
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

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 9】

Q9H7Y0	自閉症欠失関連タンパク質 1	CXorf36
Q9H8L6	マルチメリン-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
Q9HBJ0	胎盤特異的タンパク質 1	PLAC1
Q9HC23	プロキネチシン-2	PROK2
Q9HC57	WAP4-ジスルフィドコアダメインタンパク質 1	WFDC1
Q9HC73	サイトカイン受容体様因子 2	CRLF2
Q9HC84	ムチン-5B	MUC5B
Q9HCB6	スポンジン-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	レジスチン	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	リボ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インリッチ 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	ASAH2
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	エナメリン	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	トロンボスポンジン 1 型ドメイン含有タンパク質 1	THSD1

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 0】

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 群分泌ホスホリパーゼ 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 群分泌ホスホリパーゼ A2	PLA2G2E
Q9NZP8	補体 C1r 副成分様タンパク質	C1RL
Q9NZV1	システイ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
Q9P0G3	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) 鎖	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	トロンボスポンジンモチーフ 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	フィブリニン-5	FBLN5
Q9UBX7	カリクレイン-11	KLK11
Q9UEF7	クロトー	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	PCSKIN
Q9UHT8	トロンボスポンジンモチーフ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
Q9UI64	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5	ENPP5
Q9UJH8	メテオリン	METRIN
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	尿管管間質性腎炎抗原	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	ベア型免疫グロブリン様2型受容体アルファ	PILRA
Q9UKP4	トロンボスポンジンモチーフ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	トロンボスポンジンモチーフ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	マトリックスメ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	トロンボスポンジンモチーフ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ゼファミリーメンバー1	CELA1
Q9UNK4	IID群分泌ホスホリパーゼA2	PLA2G2D
Q9UP79	トロンボスポンジンモチーフ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	トロンボスポンジン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	腫瘍壊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	精巣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	BolA 様タンパク質 1	BOLA1
Q9Y426	C2 ドメイン含有タンパク質 2	C2CD2
Q9Y4K0	リシロ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	マトリックスメタロプロテイナーゼ-24	MMP24
Q9Y5U5	腫瘍壊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	分泌グリピカン-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	精巣発現配列 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ー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

## 【 0 0 7 1 】

ある一連の実施形態では、MCNA化合物は2つのコードポリヌクレオチドを含む。例えば、MCNA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(PCNA)であってもよい。

## 【 0 0 7 2 】

一部の実施形態では、MCNA化合物は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(hCFTR)mRNA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、MC

NA化合物は、MCNA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hCFTRをコードする。一部の実施形態では、MCNA化合物は、MCNA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(PCNA)であり、各コードポリヌクレオチドがhCFTRをコードする。一部の実施形態では、MCNA化合物は、MCNA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hCFTR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

#### 【0073】

一部の実施形態では、MCNA化合物は、ヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ(hPAH)mRNA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、MCNA化合物は、MCNA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hPAHをコードする。一部の実施形態では、MCNA化合物は、MCNA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(PCNA)であり、各コードポリヌクレオチドがhPAHをコードする。一部の

20

#### 【0074】

一部の実施形態では、MCNA化合物は、ヒトオルニチントランスカルバミラーゼ(hOTC)mRNA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、MCNA化合物は、MCNA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hOTCをコードする。一部の実施形態では、MCNA化合物は、MCNA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(PCNA)であり、各ポリヌクレオチドがhOTCをコードする。一部の実施形態では、MCNA化合物は、MCNA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hOTC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

#### 【0075】

架橋(3'-3'結合有)

40

一部の実施形態では、MCNA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RNAを含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド架橋はDNA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2~1000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、DNA、及び/またはRNA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 GalNac 標的化剤である。

#### 【0076】

##### MCNA 合成

一部の実施形態では、本発明はMCNAの合成方法を提供する。一部の実施形態では、MCNA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、MCNA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DNAを含む。一部の実施形態では、リガーゼはRNAリガーゼである。一部の実施形態では、リガーゼはT4 RNAリガーゼ1である。一部の実施形態では、リガーゼはT4 RNAリガーゼ2である。

#### 【0077】

一部の実施形態では、MCNA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、MCNA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、MCNA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、MCNAの合成にはPEGがさらに含まれる。

#### 【0078】

一部の実施形態では、MCNAは、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され得る。簡潔に述べると、RNA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、この転写物を、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「架橋」オリゴヌクレオチドに、(A)T4 RNAリガーゼ1、(B)T4 RNAリガーゼ1+PEG 8K、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、単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、50µMのオリゴと、ATPと、1×PNK緩衝液と、T4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、キャップされたRNA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、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、ATP、及びT4 RNAリガーゼ1(NEB)、(B)1×RNAリガーゼ緩衝液、ATP、10%PEG、及びT4 RNAリガーゼ1(NEB)、または(C)1×T4 RNAリガーゼ2緩衝液及びT4 RNA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、RNeasy Mini Kit(Qiagen社)を用いて精製する。次いで、精製されたMCNA産物をDNase Iで処理して

、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、MCNAは、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

mRNA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 mRNA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、MCNA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'UTR)には、mRNA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'UTR)は、ポリアデニル化シグナル、細胞におけるMCNA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miRNA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'UTR配列は、安定な核酸分子(例えば、グロビン、アクチン、GAPDH、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MCNA分子の安定性を増加させることができる。例えば、5'UTR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、CMV最初期1(IE1)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、MCNA)の3'末端または非翻訳領域にヒト成長ホルモン(hGH)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、in vivo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'UTR

一部の実施形態では、3'UTR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、DNA、RNA、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'UTR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RNA構造として定義され得る(Staple, D.W. et al., PLoS Biology, 2005, 3, e213)。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'UTR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RNA分子のステム/ヘアピンループにおける不對ヌクレオチドが、異なるRNA分子の別のステム/ヘアピンループの不對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'UTR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。

10

#### 【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)。

20

30

#### 【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。

40

#### 【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、

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、m<sup>7</sup>G(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、m<sup>7</sup>G(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m<sup>7</sup>G(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m<sup>7</sup>G(5')ppp(5')G（「m<sup>7</sup>GpppG」）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-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>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、m<sup>7</sup>GpppG、m<sup>7</sup>GpppA、m<sup>7</sup>GpppC；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<sup>2,7</sup>GpppG）、トリメチル化キャップ類似体（例えば、m<sup>2,2,7</sup>GpppG）、ジメチル化対称キャップ類似体（例えば、m<sup>7</sup>Gpppm<sup>7</sup>G）、またはアンチリバースキャップ類似体（例えば、ARCA；m<sup>7</sup>, 2'-O<sup>m</sup>EGpppG、m<sup>7</sup> 2'-OGpppG、m<sup>7</sup>, 3'-O<sup>m</sup>EGpppG、m<sup>7</sup>, 3'-OGpppG、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（「m<sup>7</sup>G」）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、m<sup>7</sup>G(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m<sup>7</sup>Gキャップの好適な実施形態は、m<sup>7</sup>G(5')ppp(5')Gである。

【0095】

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 $m^7G$ 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 $m^7GpppG$ 、ならびに $ARCA\ 3'-OCH_3$ 及び $2'-OCH_3$ 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、 $N^7$ -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。

#### 【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、N<sup>6</sup>-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<sup>6</sup>-イソペンテニル-アデニン、N<sup>6</sup>-メチルアデニン、N<sup>6</sup>-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-プロモウラシル、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、キューオシン、ベータ-D-マンノシル-キューオシン、ワイブトキシソシン(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、メチルホスホネート、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

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MCNA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'-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、MCNAは核酸骨格修飾を含み得る。典型的には、骨格修飾は、MCNA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、MCNAは糖修飾を含み得る。典型的な糖修飾は、MCNA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、MCNA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-アミノアシルシチジン5'-三リン酸、5-アミノアシルウリジン5'-三リン酸、5-プロモシチジン5'-三リン酸、5-プロモウリジン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、ペンゾイミダゾールリボシド5'-三リン酸、N1-メチルアデノシン5'-三リン酸、N1-メチルグアノシン5'-三リン酸、N6-メチルアデノシン5'-三リン酸、O6-メチルグアノシン5'-三リン酸、プソイドウリジン5'-三

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、MCNAは、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から選択される修飾された塩基を含む。

#### 【0102】

##### 送達ビヒクル

本発明によると、本明細書に記載のMCNA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」、

10

#### 【0103】

一部の実施形態では、MCNA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、MCNA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 (PEI)、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、多ドメインブロックポリマー (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

#### 【0104】

##### 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 . , 16 : 307 - 321 , 1998)。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 (polymerosome)、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MCNAを標的細胞または標的組織に輸送するのに役立つ。

30

#### 【0105】

##### 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 pH などの選択された pH 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 WO 2010 / 053572 号 (具体的には、段落 [00225] に記載されている CI 2 - 200) 及び同第 WO 2012 / 170930 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、(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 - 15, 18 - ジエン - 1 - アミン (HGT5000)、(15Z, 18Z) - N, N - ジメチル - 6 - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - 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 ( 15 Z , 18 Z ) - N , N - ジメチル - 6 - ( ( 9 Z , 12 Z ) - 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。

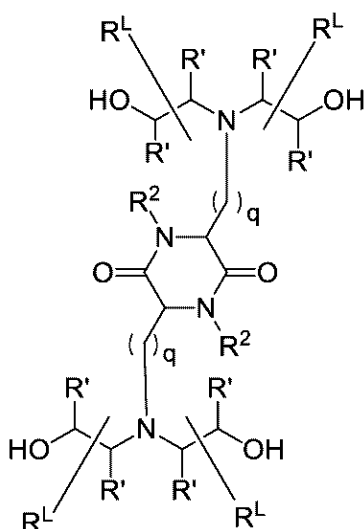
#### 【0106】

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WO2013/063468号と、「Lipid Formulations for Delivery of Messenger RNA」と題する同日付けで本願と同時に提出された米国仮出願とに  
10 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。

#### 【0107】

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】



I - c 1 - a、

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  $C_{1-3}$  アルキルであり；  
各  $R^L$  は独立して  $C_{8-12}$  アルキルである。

#### 【0108】

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。

#### 【0109】

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。

#### 【0110】

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。

#### 【0111】

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  
50



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。

【 0 1 1 2 】

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。

【 0 1 1 3 】

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。

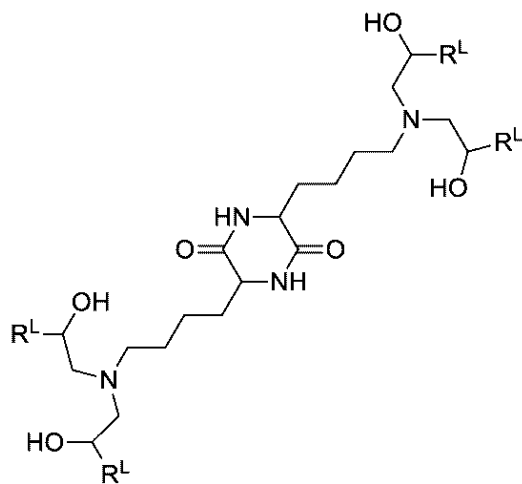
【 0 1 1 4 】

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。

【 0 1 1 5 】

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 】



I - g、

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。

【 0 1 1 6 】

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 c K K - E 1 2 または ( 3 , 6 - ビス ( 4 - ( ビス ( 2 - ヒドロキシドデシル ) アミノ ) プチル ) ピペラジン - 2 , 5 - ジオン ) を含む。c K K - E 1 2 の構造を以下に示す：

10

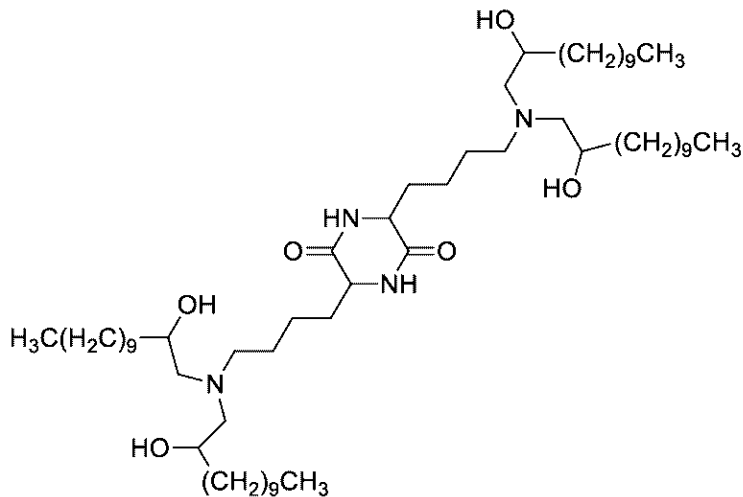
20

30

40

50

## 【化 3】

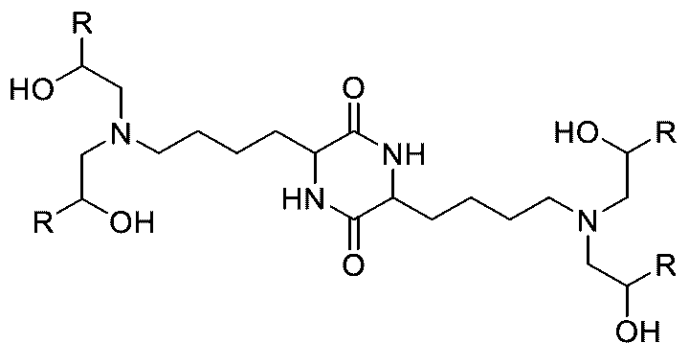


10

## 【 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、  
式中、

30

## 【化 5】

Rは (「OF-00」) であるか、  
Rは (「OF-01」) であるか、  
Rは (「OF-02」) であるか、または  
Rは (「OF-03」) である

(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、ジオレイルホスファチジル-エタノールアミンすなわち「DOPE」、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、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 - カルボキシスぺルミルグリジンジオクタデシルアミド (carboxyspermylglycinedioctadecylamide) すなわち「DOGS」、2, 3 - ジオレイルオキシ - N - [2 (スぺルミン - 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「DOSPA」(Behr et al. Proc. Nat. 'l 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 - ジオレイル - 3 - ジメチルアンモニウム - プロパンすなわち「DODAP」、1, 2 - ジオレイル - 3 - トリメチルアンモニウム - プロパンすなわち「DOTAP」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 - ジステアシルオキシ - N, N - ジメチル - 3 - アミノプロパンすなわち「DSDMA」、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「DODMA」、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「DLinDMA」、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「DLenDMA」、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「DODAC」、N, N - ジステアシル - N, N - ジメチルアンモニウムブロミドすなわち「DDAB」、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ブロミドすなわち「DMRIE」、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「CLinDMA」、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「CpLinDMA」、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「DMOBA」、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「DOcarbDAP」、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「DLinDAP」、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「DLincarbDAP」、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「DLinCDAP」、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「DLin - - DMA」、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「DLin - K - XTC2 - DMA」、及び2 - (2, 2 - ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - 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 (DLin - KC2 - DMA) (国際公開第WO2010/042877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, DV., et al., Nat. Biotechnol. 23(8): 1003 - 1007 (2005); PCT公開第WO2005/121348A1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

30

40

#### 【0120】

一部の実施形態では、1つ以上のカチオン性脂質は、XTC(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)、MC3(((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) プタノエート)、ALNY - 100((3aR, 5s, 6aS) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエニル) テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - アミン))

50

、NC98-5(4,7,13-トリス(3-オキソ-3-(ウンデシルアミノ)プロピル)-N1,N16-ジウンデシル-4,7,10,13-テトラアザヘキサデカン-1,16-ジアミド)、DODAP(1,2-ジオレイル-3-ジメチルアンモニウムプロパン)、HGT4003(国際公開第WO2012/170889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)、ICE(国際公開第WO2011/068810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)、HGT5000(米国仮特許出願第61/617,468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HGT5001(シスまたはトランス)(仮特許出願第61/617,468号)、国際公開第WO2010/053572号に開示されるリピドイド(lipido id)などのアミノアルコールリピドイド、DOTAP(1,2-ジオレイル-3-トリメチルアンモニウムプロパン)、DOTMA(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)、DLinDMA(Heyes, J.; Palmer, L.; Bremner, K.; MacLachlan, I. "Cationic lipid saturation influences intracellular delivery of encapsulated nucleic acids" J. Contr. Rel. 2005, 107, 276-287)、DLin-KC2-DMA(Semple, S.C. et al. "Rational Design of Cationic Lipids for siRNA Delivery" Nature Biotech. 2010, 28, 172-176)、C12-200(Love, K.T. et al. "Lipid-like materials for low-dose in vivo gene silencing" PNAS 2010, 107, 1864-1869)から選択され得る。

10

20

#### 【0121】

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、10%超、20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、または70%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30~50重量%(例えば、約30~45重量%、約30~40重量%、約35~50重量%、約35~45重量%、または約35~40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、cKK-E12)は、モル比でリポソームの約30%、約35%、約40%、約45%、または約50%を構成する。

30

#### 【0122】

非カチオン性/ヘルパー脂質

一部の実施形態では、提供されたりポソームは、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(DSPC)、ジオレオイルホスファチジルコリン(DOPC)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール(DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール(DPPG)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン(POPC)、パルミトイルオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン(POPE)、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(DOPE-mal)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン(DPPE)、ジミリストイルホスホエタノールアミン(DMPE)、ジステアロイル-ホスファチジル-エタノールアミン(DSPE)、16-O-モノメチルPE、16-O-ジメチルPE、18-1-トランスPE、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(SOPE)、またはこれらの混合物が挙げられる。

40

#### 【0123】

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、DC-choi (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 (Gao, et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 280 (1991); Wolf et al. BioTechniques 23, 139 (1997); 米国特許第5, 744, 335号)、またはICE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。

#### 【0125】

##### PEG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PEG化脂質を含む。例えば、ポリエチレングリコール(PEG)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) - 2000] (C8 PEG - 2000セラミド)を含めた誘導体化されたセラミド(PEG-CER)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PEG修飾脂質は、長さがC<sub>6</sub> - C<sub>20</sub>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 kDa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、PEG修飾またはPEG化脂質は、PEG化コレステロールまたはPEG - 2K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 (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235 - 237)。あるいは、これらの成分はin vivo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, 885, 613号を参照のこと)。

#### 【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<sub>14</sub>またはC<sub>18</sub>)を有するPEGセラミドである。本発明のPEG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15%、約1%～約15%、約4%～約10%、または約2%のモル割合を含み得る。

#### 【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PEG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MCNA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、pH、pKa、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。

#### 【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

10

20

30

40

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（MLV）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、MLVを形成することができる。次に、単層ベシクル（ULV）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】

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、MCNA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MCNA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MCNA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MCNAを含む。一部の実施形態では、1つ以上のMCNA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MCNA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、MCNA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、PEG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PEG修飾脂質の異なるモル割合を有し得る。

#### 【0131】

所望のMCNA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、Lasic, et al., FEBS Lett., 312:255-258, 1992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。MCNA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MCNAの安定性を強化することができる、かつ/またはMCNA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。

#### 【0132】

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mRNA封入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、MCNA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】

一部の実施形態では、リポソームの適切な大きさは、MCNA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、MCNA

10

20

30

40

50

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。

#### 【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。

#### 【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ULV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、Bloomfield, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 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、形成されたり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。

#### 【0137】

#### 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、単独で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、アルギネート、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

10

20

30

40

50

aの分枝状PEI (Sigma #408727) であり得る。

【0138】

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、PEG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、cKK-E12、DOPE、コレステロール、及びDMG-PEG2K; C12-200、DOPE、コレステロール、及びDMG-PEG2K; HGT4003、DOPE、コレステロール、及びDMG-PEG2K; またはICE、DOPE、コレステロール、及びDMG-PEG2Kから選択されるある組み合わせを含み得る。

【0139】

種々の実施形態では、カチオン性脂質 (例えば、cKK-E12、C12-200、ICE、及び/またはHGT4003) は、モル割合でリポソームの約30~60% (例えば、約30~55%、約30~50%、約30~45%、約30~40%、約35~50%、約35~45%、または約35~40%) を構成する。一部の実施形態では、カチオン性脂質 (例えば、cKK-E12、C12-200、ICE、及び/またはHGT4003) の割合は、モル割合でリポソームの約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、または約60%以上である。

【0140】

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:PEG化脂質の比は、それぞれ約30~60:25~35:20~30:1~15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:PEG化脂質の比は、それぞれおよそ40:30:20:10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:PEG化脂質の比は、それぞれおよそ40:30:25:5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:PEG化脂質の比は、それぞれおよそ40:32:25:3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:PEG化脂質の比は、およそ50:25:20:5である。

【0141】

医薬組成物

in vivoでのMCNA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MCNA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。

【0142】

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MCNA、または送達ビヒクルと複合体を形成したMCNA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。

【0143】

提供されるリポソーム封入MCNA、またはリポソーム結合MCNA、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、少なくともいくつか安定化、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) の産生をもたらすものである。



## 【 0 1 4 4 】

本発明は、*in vivo*でタンパク質を産生するためのMCNAの送達方法であって、送達を必要とする対象にMCNA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、MCNA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 1 4 5 】

好適な投与経路として、例えば、経口投与、直腸投与、膣投与、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、MCNAが筋細胞に送達される。一部の実施形態では、投与の結果、MCNA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、MCNAが筋細胞に送達される。

## 【 0 1 4 6 】

あるいはまたは加えて、本発明のリポソーム封入MCNA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ます（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ます；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ます；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ます；直腸もしくは膣用途に坐剤形態で供給する場合があります；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。

## 【 0 1 4 7 】

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、MCNA）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、MCNA）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。

## 【 0 1 4 8 】

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MCNA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MCNA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MCNAに施される修飾と組

み合わされている。

#### 【 0 1 4 9 】

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、MCNA）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。

10

#### 【 0 1 5 0 】

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での適正な単位用量）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。

20

#### 【 0 1 5 1 】

一部の実施形態では、治療有効投与量は、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 5 0 0 m g / k g （体重）、例えば、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 4 0 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 3 0 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 2 0 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 1 0 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 9 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 8 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 7 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 6 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 5 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 4 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 3 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 2 5 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 2 0 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 1 5 m g / k g （体重）、約 0 . 0 0 5 m g / k g （体重）～ 1 0 m g / k g （体重）の範囲である。

30

#### 【 0 1 5 2 】

一部の実施形態では、治療有効投与量は、約 0 . 1 m g / k g （体重）超、約 0 . 5 m g / k g （体重）超、約 1 . 0 m g / k g （体重）超、約 3 m g / k g （体重）超、約 5 m g / k g （体重）超、約 1 0 m g / k g （体重）超、約 1 5 m g / k g （体重）超、約 2 0 m g / k g （体重）超、約 3 0 m g / k g （体重）超、約 4 0 m g / k g （体重）超、約 5 0 m g / k g （体重）超、約 6 0 m g / k g （体重）超、約 7 0 m g / k g （体重）超、約 8 0 m g / k g （体重）超、約 9 0 m g / k g （体重）超、約 1 0 0 m g / k g （体重）超、約 1 5 0 m g / k g （体重）超、約 2 0 0 m g / k g （体重）超、約 2 5 0 m g / k g （体重）超、約 3 0 0 m g / k g （体重）超、約 3 5 0 m g / k g （体重）超、約 4 0 0 m g / k g （体重）超、約 4 5 0 m g / k g （体重）超、約 5 0 0 m g / k g （体重）超である。特定の実施形態では、治療有効投与量は 1 . 0 m g / k g である。一部の実施形態では、1 . 0 m g / k g の治療有効投与量は筋肉内または静脈内に投与される。

40

#### 【 0 1 5 3 】

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

50

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*に戻され得る。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*で経時的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。

10

#### 【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。通例、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

20

#### 【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求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。

30

#### 【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。

40

#### 【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

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
ACCGAUCCAGCCUCCGCGGCGCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCCGUGCCAA
GAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCUGGCUGUGGC
UUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACG
CCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAG
AAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCAG
ACACCAAAGUUAUUAUUAUUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGA
AGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUG
GUCAACUCUUCCTCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUG
GCCUUCGCGAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUC
CCCUCAGAUUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGC
AAACUCUUCGAGUCUACUCCAUAUUAUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGG
AGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCCUCCTCCAGUGC
CUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAAU
AAGUUGCAUCAAGCU (配列番号1)

```

【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
ACCGAUCCAGCCUCCGCGGCGCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCCGUGCCAA
GAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCUGGCUGUGGC
UUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACG
CCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAG
AAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCAG
ACACCAAAGUUAUUAUUAUUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGA
AGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUG
GUCAACUCUUCCTCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUG
GCCUUCGCGAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUC
CCCUCAGAUUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGC
AAACUCUUCGAGUCUACUCCAUAUUAUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGG
AGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCCUCCTCCAGUGC
CUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAAU
AAGUUGCAUCAAGCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (配列番号2)

```

【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
ACCGAUCCAGCCUCCGCGGCGCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCCGUGCCAA

```

GAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCUGGCUGUGGC  
 UUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACG  
 CCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAG  
 AAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCAG  
 ACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGA  
 AGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUG  
 GUCAACUCUUCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUG  
 GCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUC  
 CCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGC  
 AAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGG  
 AGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCCUCCAGUGC  
 CUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
 AAGCCUUGUCCUAAU  
 AAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU (配列番号 3)

10

## 【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) :

GGACAGAUCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGG  
 ACCGAUCCAGCCUCCGCGGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCTCGUGCCAA  
 GAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCUGCCUGGCUGUGGC  
 UUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUCUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACG  
 CCUCAUCUGUGACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAG  
 AAUAUCACGACGGGCUGUGCUGAACACUGCAGCUUGAAUGAGAAUAUCACUGUCCAG  
 ACACCAAAGUUAUUUCUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGA  
 AGUCUGGCAGGGCCUGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUG  
 GUCAACUCUUCCAGCCGUGGGAGCCCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUG  
 GCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUUCGGGCUCUGGGAGCCCAGAAGGAAGCCAUCUC  
 CCCUCCAGAUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUUCCGC  
 AAACUCUUCGAGUCUACUCCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGG  
 AGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAUCCUGUGA  
 CCCCUCCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAAAAAAAAAAAAA  
 AGUUGCCACUCCAGUGCCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCUUGUCCUAAUAAAAUAA  
 GUUGCAUCAAGCU (配列番号 4)

20

30

## 【0164】

架橋オリゴヌクレオチド 1 :

5'-CGA CUC UCG G-3'-PO<sub>4</sub>-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 P を含む。

## 【0165】

架橋オリゴヌクレオチド 2 :

## 【化 6】

5'-AAAAAAAAA-3'-PO<sub>4</sub>-3'-AAAAAAAAA-5' (配列番号 6)

40

## 【0166】

架橋オリゴヌクレオチド 3 :

## 【化 7】

5'-AAA-3'-PO<sub>4</sub>-3'-AAA-5' (配列番号 7)

## 【0167】

架橋オリゴヌクレオチド 4 :

50

## 【化 8】

5'-A-3'-PO<sub>4</sub>-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'-PO<sub>4</sub>-  
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'-PO<sub>4</sub>-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'-PO<sub>4</sub>-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 TTT TTG CTG AGA GCC-5'-PO<sub>4</sub>-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、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' - 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。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 lind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 8 K、(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

10

20

30

40

50

的なDNAオリゴヌクレオチド「スプリント」とを用いて、単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 MgCl<sub>2</sub>、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 MgCl<sub>2</sub>、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 MgCl<sub>2</sub>、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 MgCl<sub>2</sub>、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、RNeasy 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、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、単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 MgCl<sub>2</sub>、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 MgCl<sub>2</sub>、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 MgCl<sub>2</sub>、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 MgCl<sub>2</sub>、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、RNeasy 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。

【0178】

MCNA1 (ポリ(A)テール無配列) :

【化11】

5'-GGACAGAUGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC  
GGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCGGGUGCCAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGA AUGUCCU  
GCCUGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACCGCCUCAUCUGUG  
ACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAUACACGACGGGUGUGCUAACACUGCAGCUU  
GAAUGAGAAUACACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUGAGAA  
GUCUGGCAGGGCCUGGGCCUGCUGUGCGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCUCCCCAGCCGUGGGAGC  
CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCGAGCCUACCCACUCUGCUUCCGGGUCUGGGAGCCAGAAAGGA  
AGCCAUUCCCCUCCAGAUUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUCACUGCUGACACUUCCGCAAAACUCUCCGAGUC  
UACUCCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCC  
UGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUU  
GCAUCAAGCU CGACUCUCGG-3'-PO<sub>4</sub>-3'-  
GGCUCUCAGCUGCAACUACGUUGAAUUAUUAAUCCUGUUCGACCACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCCGUCCUC  
UCCGUGACCCUCCCCAGUGUCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGAGGGGACACAUGUCGAAGUCGAA  
AGGGGCCUCCUUAAACCUAUCUGAGCCUUCUCAAACGCCUUCACAGUCGUCACUAAAGCCUCACCUCGUCGACUCCGG  
CGUAGACCUCCCCUCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUUCUGGGCUUCGUCUACCCACUCCGACGCUUCCGGUGACUGCCGAA  
AUAGGUGUACGUCGACGUCCCCGAGGGUGCCGACCCUUCUCAAACUGGUUGUCCCGACCGGGGCGUCCUGUCGAAGGCGUC  
GUCCCGGUCCGGGACGGUCUGAAGAUGCCGGACGACGGGUGGAGGUAGGAGAAGGUCCGUAUCUUUAAUUGAAACACAGA  
CCCUGUCACUAAAGAGUAAGUUCGACGUCACAAGUCGUGUCGGGCAGCACUAAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCA  
UGGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUACUCCGCACACCCCGCGGUCCUGACCCUCCGGGUCUCCUCCGUCUGUCCU  
GUCCUCUUCGGUGUCGGUCCGUCUGUAAGCACGUGGGGUAGCACAGUCCUGCCACUCAGUGAGAACCUGGCCCUUAGG  
CGCAAGGUUACGUGGAAGGGCCGGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCAGUUUUGUCGCACCUACCCG  
AGAGGUCCGCUAGACAGG-5' (配列番号17)

【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'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



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、この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RNA「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'-A AAA AAA AAA-5'

、下線を引いた塩基はRNA)に、T4 RNAリガーゼ1+PEG 8Kと、3'-UTR及び架橋オリゴ2(スプリントオリゴ3(配列番号11))；5' TTT TTT TTT TAG 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、単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 µMのオリゴ3と、1 mMのATPと、1×PNK緩衝液(NEB；70 mM Tris-HCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、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、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 µMのキャップされたhEPO転写物と、1.5 µMの架橋オリゴ2と、3 µMのスプリントオリゴ3(または1.5 µM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、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 MgCl<sub>2</sub>、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)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、RN easy Mini Kit(Qiagen社)を用いて精製した。

EPO PCNA # 2 (10A - 10A 架橋)

10

20

30

40

50

## 【化 1 3】

5'-GGACAGAUCCGUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC  
GGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGACGAAUGUCCU  
GCCUGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGCUGUCGCUCCUUGGGCCUCCAGUCCUGGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGUG  
ACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAUACACGACGGGCUUGUCUGAACACUGCAGCUU  
GAAUGAGAAUACACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUUCUUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAA  
GUCUGGCAGGGCCUGGGCCUGCUGUCGGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUUGUGGUAACUCUCCAGCCGUGGGAGC  
CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUCACCACUCUGCUCCGGGCUUGGGAGCCCAGAAGGA  
AGCCAUCUCCCCUCCAGAUUGCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAACACUGCUGACACUCCGCAAACUCUCCGAGUC  
UACUCCAAUUUCCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUGACGGGUGGCAUCCC  
UGUGACCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUU  
GCAUCAAGCUAAAAA-3'-PO<sub>4</sub>-3'-

10

AAAAAUAUCCAGUUGAAUUAUUAUCCUGUCCGACCACCGUGACCUCACCGUUGAAGUCCCGGUCCUCU  
CCGUGACCCUCCCCAGUGUCCUACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGAGGGGACACAUGUCGAAGUCGAAA  
GGGGCCUCCUUAACCUCAUCUGAGCCUUCUCAAACGCCUUCACAGUCGUCACUACAAGCCUACCCUGCUGACUCCGGC  
GUAGACCUCUCCUACCGAAGGAAGACCCGAGGGUUCGCGGUUCGUCUACCCACUCCGACGCUUCCGGUGACUGCCGAAA  
UAGGUGUACGUCGACGUCCCGAGGGUGCCGACCCUUCUACUGGUUGUCCCGGACCGGGGCGUCCUGUCGAAGGCGUCG  
UCCCGGUGCCGGACGGUCUGAAGAUGCCGACGACGGGCGGAGGUAGGAGAAGGUCCGUUUAUUAUUGAAACACAGAC  
CCUGUCACUUAAGAGUAAGUUCGACGUCACAAGUCGUGUCGGGCAGCACUAUAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCAU  
GGAGAGGUCCUGAGCCGACAGUGUCUACUCCGACACCCCGGGGUCGACCCUCCGGGUCUCCUCCUGUCGUGCCUG  
UCCUCUCCGGUGUCGGUCCGUGUUAAGCAGUGGGGGUAGCACAGUCCUGCCACUCAGUGAGAACCUGCCCCUAGGC  
GCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCAGUUUUGUCGACCUACCGCA  
GAGGUCCGUAGACAGG-5' (配列番号 1 8)

20

## 【0 1 8 0】

E P O M C N A # 3

M C N A 3 (配列番号 1 9) 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、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、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) ;

30

## 【化 1 4】

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

40

、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 及び架橋オリゴ 1 (スプリントオリゴ 4 (配列番号 1 2) ; 5' CCG AGA GTC GTT TTT TTT TTT TTT TTT 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、単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 8 (配列番号 1 6) 、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 4 の 2 つのコピーを含むパンドローム配列を用いて調製してもよい。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 のオリゴ 1 と、1 m M の A T P と、1 × 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 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

50

10

【化 1 5】

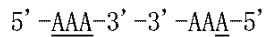
30

40

50

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

【化16】



、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 8K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×PNK緩衝液(NEB; 70 mM Tris-HCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、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、37 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hEPO転写物と、50 μMの架橋オリゴ3とを含む反応物中で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 MgCl<sub>2</sub>、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)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、RNeasy 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hEPO転写物とを用いて繰り返し、前述したように精製した。

【0183】

EPO PCNA #4(3A-3A架橋を有する200Aポリ(A)テールを含有)

10

20

30

40

50



10

【化 1 9】

20

30

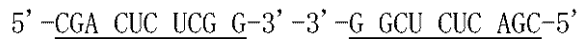
40

E P O P C N A # 6

50

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) ) ;

【化 20】



、下線を引いた塩基は OMeRNA ) に、T4 RNA リガーゼ 1 + PEG 8 K 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、単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、50 μM の架橋オリゴ 1 と、1 mM の ATP と、1 × PNBK 緩衝液 (NEB ; 70 mM Tris - HCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、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、37 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 - 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 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、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 MgCl<sub>2</sub>、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) 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、RNeasy Mini Kit (Qiagen 社) を用いて精製する。

【0187】

EPO PCNA #6 (内部 65 A ポリ (A) 領域を含有)

10

20

30

40

50

## 【化 2 1】

5' -GGACAGAUCCGUGGAGACGCCAUCCACGCGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC  
GGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCGGGUGCCAGAGUGACUACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCACGAAUGUCCU  
GCCUGGCGUGGGCUUCUCCUGUCCUGUGUCGUCUCCUUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACCACGCCUCAUCUGUG  
ACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUCUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAUACACGACGGGCGUGUGCUGAACACUGCAGCUU  
GAAUGAGAAUACACUGUCCAGACACCAAAGUUAUUUUAUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUGCGGCAGCAGGCCGUAAGAA  
GUCUGGCAGGGCCUGGGCCUGUGUGCGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUAACUCUCCAGCCGUGGGAGC  
CCCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUACACUCUGCUUCGGGCGUCUGGGAGCCAGAAGGA  
AGCCAUCUCCCUCCAGAUCCGGCCUCAGCUGCUCCACUCCGAACAAUACUGCUGACACUUCGCAAACUCUCCGAGUC  
UACUCCAAUUUCCUCCGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUACGGGUGGCAUCC  
UGUGACCCCUCCAGUGCCUCUCCUGGGCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCAACAAAAAAGCCUUGUCCUAAUAAAAUAAAGUUGCAUCAAGCU

10

GG-3'-PO<sub>4</sub>-3'-

GGCUCUCAGUCGAAACUACGUUGAAUAAAAUAAUCCUGUCCGAAAAAAGCCUUGUCCUAAUAAAAUAAAGUUGCAUCAAGCU  
AA  
AA  
GUCCCUACGGUGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGGAGGGGACACAUGUCGAAGUCGAAAGGGGCCUCCUUAACUC  
AUCUGAGCCUUCUCAAACGCCUUCACAGUCGUCACUAAAGCCUACCCUGUCGACUCCGGCGUAGACCUCUCCUAC  
GAAGGAAGACCCGAGGGUCUCGGGCUUCGUCUACACUCCGACGCUCCGGUGACUGCCGAAUAGGUGUACGUCGACGUC  
CCCGAGGGUGCCGACCCUUCUCAAACUUGUUGUCCGGACCGGGCGUCCUGUCGAAGGUGUCGUCUCCGGUCCGGGACGGUC  
UGAAGAUGCCGGACGACGGGUGGAGGUAGGAGAAGGUCCGUAUCUUAUAAUAGAAACACAGACCCUGUCACUAAAGAGUA  
AGUUCGACGUCACAAGUCGUGUCGGGACGACUAAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCCAUGGAGAGGUCCUGAGCCGA  
CAGUGUCUACUCCGACCAACCCCGGGUCCUGACCCUCCGGUCCUCCUGUCGUCUCCUGUCCUUCGUGUGCGGUC  
CGUCCUGUAAGCAGUGGGGUGACAGUUCUCCGACUACAGUGAGAACCGUGCCCUUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAG  
GGCCGGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCAGUUCUUGUCGACCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-  
5' (配列番号 2 2)

20

## 【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 lind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)) ;

30

## 【化 2 2】

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

40

、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' 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、単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、50 μ M の架橋オリゴ 1 と、1 m M の A T P と、1 × P N K 緩衝液 (N E B ; 70 m M T r i s - H C l 、10 m M M g C l 2 、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' 末端リン酸化する。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 (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

50



EPO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、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 MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、25 mM β-mercaptoethanol、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℃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、RNeasy Mini Kit (Qiagen社)を用いて精製する。

【0189】

EPO PCNA #7 (複数の短い内部ポリ(A)領域を含有) :

【化23】

5'-GGACAGAUCCGUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC  
GGGAACGGUGCAUUGGAACCGGAUUCCTCCGUGCCAAGAGUGACUACCGUCCUUGACACGAUGGGGGUGCAGAAUGUCCU  
GCCUGGCUGUGGCUUCUCCUGUCCUGUGUCGUCUCCUUGGGCCUCCAGUCCUGGGCGCCCCACACGCCUCAUCUGUG  
ACAGCCGAGUCCUGGAGAGGUACCUUUGGAGGCCAAGGAGGCCGAGAAUACACGACGGGCUGUGCUAAGACUCCAGCUU  
GAAUGAGAAUACACUGUCCAGACACCAAAGUAAUUAUUGCCUGGAAGAGGAUGGAGGUCGGGCAGCAGGCCGUAGAA  
GUCUGGCAGGGCCUGGCCUGUGUGCGAAGCUGUCCUGCGGGGCCAGGCCUGUUGGUCAACUCCUCCAGCCGUGGGAGC  
CCUGCAGCUGCAUGUGGAUAAAGCCGUCAGUGGCCUUCGCAGCCUACCCACUCUGCUUGGGGUCUGGGAGCCAGAAAGGA  
AGCCAUCUCCCUCCAGAUCCGCGCCUACGUGCUCCACUCCGAACAAUACUGCUGACACUUCGCCAAACUCUCCGAGUC  
UACUCCAAUUCUCCGGGGAAAGCUGAAGCUGUACACAGGGGAGGCCUGCAGGACAGGGGACAGAUAGCGGGUGGCAAAAA  
AAAAAAAAAAUCCUGUGACCCCUCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGUGCCUCCUGGCCUGGAAAAAAAGUUG  
CCACUCCAGUGCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUACAGCU CGACUCUCGG-3'-PO  
4-3'-GGCUCUCAGCUCGAACUACGUUGAAUUAUUAUCCUGUCCGAAAAAAACCCUCCCGUGACCUCACCG  
UUGAAAAAAAGGUCCCGUCCUCCUGUAAAAAAACCCUCCCGUGUCCUAAAAAA  
AAAACGGUGGGCAGUAGACAGGGGACAGGACGUCCGAGGGGACACUUGCAGAGUCCGAAAGGGGCCUUAUACCUCAUC  
UGAGCCUUCUCAAACGCCUUCACAGUCGUCACUAAAGCCUACCUUGUGACUCCGGCGUAGACCUCUCCUACCGAA  
GGAAGACCCGAGGGUUCGCGGCUUCGUCUACACUCCGACGCUUCCGGUGACUGCCGAAUAGGUGUACGUCGACGUCCCG  
GAGGGUGCCGACCCUUCUACUGGUUGUCCCGACCGGGGCGUCCUGUGCAAGGUGUGUCCCGUCCGGGACGGUCUGA  
AGAUGCCGGACGACGGGUGGAGGUAGGAGAAGGUCCGUUUAUUAUAGAAACACAGACCCUGUCACUAAAGAGUAGU  
UCGACGUCACAAGUCGUGUGGGCAGCACUAAAGAGCCGGAGGAACCGGAGGUUCUCAUGGAGAGGUCCUGAGCCGACAG  
UGUCUACUCCGCACACCCCGCGGUGUCCUCCCGGUGUCCUCCGUGUGUCCUGUCCUCCUGUCCGUGUGCGGUGCCGU  
CCUGUAAGCAGUGGGGUGAGCACAGUCCUGCCACUAGAGAACCGUGCCCCUAGGGCGAAGGUUACGUGGCAAGGGC  
CGGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGCACCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-5'

(配列番号23)

【0190】

図5は、ゲル電気泳動により検出されたMCNAの結果を示す。レーン1~15で泳動したMCNAは、EPO mRNA: 架橋オリゴヌクレオチド: DNA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。EPO mRNAとRNAリガーゼのモル濃度量は以下の表に示されている。

10

20

30

40

【表 7】

レーン	EPO ( $\mu$ M)	リガーゼ ( $\mu$ 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

10

図 5 は、評価条件下で EPO RNA を含む MCNA を産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。

20

## 【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。

30

## 【0193】

## MCNA - OTC 調製

ヒトオルニチントランスカルバミラーゼ (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 lind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) ;

40

## 【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

50

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、単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  $\mu$ Mのオリゴ1と、1 mMのATPと、1  $\times$  PNK緩衝液 (NEB ; 70 mM Tris - HCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM DTT、25 でpH 7.6) と、0.5 U/ $\mu$ L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 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、3.3  $\mu$ MのキャップされたhOTC転写物と、1.5  $\mu$ Mのオリゴ1と、3.3  $\mu$ M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、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  $\times$  RNAリガーゼ緩衝液 (NEB ; 50 mM Tris - HCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、25 でpH 7.5)、1 mMのATP、10%のPEG、及び0.33 U/ $\mu$ LのT4 RNA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DNase Iと反応させた後、RNeasy 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 - OTC産物をリポフェクタミンで平衡化し、付着HEK 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)。

【0194】

MCNA - OTC

10

20

30

40

50

## 【化 2 5】

5'-GGACAGAUCCGCGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC  
GGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCGCGGCAAGAGUGACUACCGUCCUUGACACGAUGCUGUUAACCUUCGGAUC  
UUGCUGAACAACGCUGCGUUCGCGAAUGGUCACAACUUAUGGUCCGGAACUUCAGAUCCGCGCCAGCCGCUCCAGAACAAGG  
UGCAGCUCAAGGGGAGGGACCUCACCCUGAAAAACUUAACCGGAGAAGAGAUCAAGUACAUGCUGUGGCUGUCAGCCGA  
CCUCAAUUCGGAUCAAGCAGAAGGGCGAAUACCUUCCUUGCUGCAGGGAAGUCCUGGGGAUGAUUCGAGAAGCGC  
AGCACUCGCACUAGACUGUCAACUGAAACCGGCUUCGCGCUGCUGGGAGGACACCCUGCUUCCUGACCACCCAAGAUUCC  
AUCUGGGUGUGAACGAAUCCUCACCGACACAGCGCGGGUGCUGUCGUCAUGGCAGACGCGGUCCUGCCCCGCGUGUACAA  
GCAGUCUGAUCUGGACACUCUGGCCAAGGAAGCCUCCAUUCCUUAUCAAUUAUGGAUUGUCCGACCUCUACCAUCCCAUCCAG  
AUUCUGGCCGAUUAUCUGACUCUGCAAGAACAUAACAGCUCUCCUGAAGGGGCUUACCCUUCUGUGGAUCCGGCAGCGCAACA  
ACAUUCUGCACAGCAUUAUGAUGAGCGCUGCCAAGUUUGGAAUGCACCUCUCCAGCAGCGACCCGAAGGGAUACGAGCCAGA  
CGCCUCCGUGACGAAGCUGGCUGAGCAGUACGCCAAGGAGAAGCGCACUAAGCUGCUGCUCACCAACGACCCUCUGAAGCC  
GCCCACGGUGGCAACGUGCUGAUCACCGAUACCUGGAUCUCCAUUGGACAGGAGGAGGAAAAGAAGCGCCUGCAAGCAU  
UUCAGGGGUACCAGGUGACUAUGAAAACCGCCAAGGUCGCCGCCUCGGACUGGACCUUCUUGCACUGUCUGCCCAGAAAGCC  
CGAAGAGGUGGACGACGAGGUGUUCUACAGCCCGCGUCGUGGUCUUCGCGAGGCCGAAAACAGGAAGUGGACUAUCAUG  
GCCGUGAUGGUGUCCUGCUGACCGAUUACUCCCGCAGCUGCAGAAACCAAAGUUCUGACGGGUGGCAUCCUGUGACCCC  
UCCCGAGUGCCUCUCCUGGCCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAGC  
UCGACUCUCGG-3'-PO<sub>4</sub>-3'-

10

GGCUCUCAGUCGAACUACGUUGAAUUAUAAUUAUCCUGUCCGACCACCCGUGACCUCACCGUUGAAGUCCCGGUCCUC  
UCCGUGACCCUCCCGAGUGUCCUACGGUGGGCAGUCUUGAAACCAAAGACGUCGACGCCCCUAAUAGCCAGUCGUCCCU  
GUGGUAGUGCCGUACUAUCAGGUGAAGGACAAAAGCCGAGGCCUUCUGGUGCGUGGCGCCGACAUCUUGUGGAGCAGC  
AGGUGGAGAAGCCCGAAAGACCCGUCUGUCACGUUCUCCAGGUCAGGCUCCGCCGUGGAACCGCCAAAAGUAUCAGUGGA  
CCAUGGGGACUUUACGAACGUCCGCGAAGAAGAAAAGGAGGAGGACAGGGUACCUCUAGGUCCAUAGCCACUAGUCGUGCAA  
CGGUGGCACCCGCCGGAAGCUCUCCAGCAACCACUCGUCGUGCAUACCGGAAGAGGAACCGCAUGACGAGUCGGUGGAAG  
CAGUGCCUCCGCAGACCGAGCAUAGGGAAGCCCCAGCGACGAACCUCACGUAAGGUUGAACCGUCGCGAGUAGUUAUACG  
ACACGUCUUACAACAACGGCAGCGGCUAGGUGCUUCCCAUUCGGGGAAGUCCUCGACAUUACAAGAACGUCUCAGUCUAU  
UAGCCGGUCUUAAGCCUACCCUACCAUCUCCAGCCUGUAGGUAAUUAUUAUCCUUAACCUCCGAAGGAACCGGUCUCACAGG  
UCUAGUCUGACGAACAUUGUGCGCCCGCUCUCCUGGCGCAGACGGUACCUGCUGUGGGCGCGACACAGCCACUCCCUAAGCA  
AGUGUGGGUCUACCUAUAAGAACCACAGUCCUUCGUCCCCACAGGAGGGUGCUGCGCUUCGGCCAAAGUCAACUGUCAGA  
UCACGUCACGACGCGAAGAGCUUCUAGUAGGGGUCCUGAAAGGGACGUCGUUCCUUAUAGCGGGAAGACGAACUAG  
GCCUUAACUCCAGCCGACUGUCGGUGUCGUACAUGAACUAGAGAAGAGGCCACUUAUAAAGUCCACUCCUCCAGGGAGG  
GGAACUCGACGUGGAACAAGACCUCGCCGACCGGCGUAGACUUAAGGCCUGGUACUUAACACUGGUAAAGGCCUUGCGUCG  
CAACAAGUCGUUCUAGGCUUCCAACUUGUCGUAGCACAGUUCUGCCACUCAGUGAGAACCUGGCCCUUAGGCGCAAGGUU  
ACGUGGCAAGGGCCGCGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCAGUUUUGUCGCACCUACCCGAGAGGUCCG  
CUAGACAGG-5' (太文字で記した塩基は OMeRNA である) (配列番号 2 4)

20

30

## 【0195】

## MCNA - PAH 調製

ヒトフェニルアラニンヒドロキシラーゼ (hPAH) RNA (配列番号 2 5) を含む MC  
NA - PAH を、hPAH 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、h  
PAH 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' - 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。続いて、hPAH 転写物を、第 10 番目と第 1  
1 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) ;

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、単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 MgCl<sub>2</sub>、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、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(Princeton Separations社)を用いて脱塩化して、2.7 µMのキャップされたhPAH転写物と、1.2 µMのオリゴ1と、2.7 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、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 MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、25 で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 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、RNeasy 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-PAH反応産物をリボ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、PAHタンパク質発現について、PAH特異的ELISAを用いてアッセイした(図11)。

【0196】

MCNA-PAH

10

20

30

40

50

## 【化 2 7】

5' -GGACAGAUCCGCGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC  
 GGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCGCCGUGCCAAGAGUGACUACCGUCCUUGACACGAUGAGCACCGCCGUGCUGGAG  
 AACCCCGGCCUGGGCCGCAAGCUGAGCGACUUCGGCCAGGAGACCAGCUACAUCGAGGACAACUGCAACCAGAACGGCGCCA  
 UCAGCCUGAUUUUAGCCUGAAGGAGGAGGUGGGCGCCUUGGCCAAGGUGCUGCGCCUGUUCGAGGAGAACGACGUGAACCU  
 GACCCACAUCGAGAGCGCCCGCCAGCCGCCUGAAGAAGGACGAGUACGAGUUCUACCCACCUGGACAAGCGCAGCCUGCCC  
 GCCCUGACCAACAUAUCAAGAUCUGCGCCACGACAUCGGCGCCACCGUGCAGAGCUGAGCCGCGACAAGAAGAAGGACA  
 CCGUGCCCUGGUUCCCCCGACCAUCCAGGAGCUGGACCGCUUCGCCAACAGAUCCUGAGCUACGGCGCCGAGCUGGACGC  
 CGACCAACCCCGGUUCAAGGACCCGUGUACCGCGCCCGCCGCAAGCAGUUCGCCGACAUCGCCUACAACUACCGCCACGGC  
 CAGCCCAUCCCCCGCGUGGAGUACAUGGAGGAGGAGAAGAAGACCUGGGGCACCGUGUUAAGACCCUGAAGAGCCUGUACA  
 AGACCCACGCCUGCUACGAGUACAACCACAUCUCCCCCUGCUGGAGAAGUACUGCGGCUUCCAGGAGACAACUCCCCCA  
 GCUGGAGGACGUGAGCCAGUUCUGCAGACCUGCACCAGGCUUCGCCUGCGCCCGUGGCCGCGCCUGCUGAGCAGCCGCGAC  
 UUCUGGGCGGCCUGGCCUUCGCGUGUCCACUGCACCAGUACAUCGCCACGGCAGCAAGCCCAUGUACACCCCGAGC  
 CCGACAUCUGCCACGAGCUGCUGGGCCACGUGCCCCUGUUCAGCGACCGCAGCUUCGCCAGUUCAGCCAGGAGAUCCGCCU  
 GGCCAGCCUGGGCGCCCCGACGAGUACAUCGAGAAGCUGGCCACCAUCUACUGGUUACCGUGGAGUUCGGCCUGUGCAAG  
 CAGGGCGACAGCAUAAGGCCUACGGCGCCGCGCCUGCUGAGCAGCUUCGGCGAGCUGCAGUACUGCCUGAGCGAGAAGCCCA  
 AGCUGCUGCCCCUGGAGCUGGAGAAGACCGCCAUCCAGAACUACACCGUGACCGAGUUCAGCCCUUACUACGUGGCCGA  
 GAGCUUAACGACGCCAAGGAGAAGGUGCGCAACUUCGCCGCCACCAUCCCCCGCCCUUACGCGUGCGCUACGACCCCUAC  
 ACCCAGCGCAUCGAGGUGCUGGACAACACCCAGCAGCUGAAGAUCUGGCCGACAGCAUAACAGCGAGAUCGGCAUCCUGU  
 GCAGCGCCUGCAGAAGAUCAAGUAACGGGUGGCAUCCUGUACCCUCCCCAGUGCCUUCUCCUGGCCUGGAAGUUGCCA  
 CUCCAGUGCCCAACAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAAGCU CGACUCUCGG-3'-PO<sub>4</sub>-3'-  
GGCUCUCAGUCGAACUACGUUAAUUAUAAUUAUCCUGUUCGACCACCCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCCGUCCUC  
 UCCGUGACCCUCCCCAGUGUCCUACGGUGGGCAUGAACUAGAAGACGUCCCGGACGUGUCCUACGGCUAGAGCGACAA  
 CUACGACAGCCGUGCUAGAAGUCGACGACCCACAACAGGUCGUGGAGCUACGCGACCCACAUCCCCAGCAUCGCGUGCGAC  
 UUCCCCGCCCCUACACCGCCGCUUAACGCGUGGAAGAGGAACCGCAGCAACUUCGAGAGCCGGUGCAUCAUGUCCCCGA  
 CCUUGAGCCAGUGCCACAUAAGACCUACCGCCAGAAGAGGUCGAGGUCCCCGUGCUGCAACCCGAAGAGCGAGUCCGUCAU  
 GACGUGGAGCGGCUUCGACGAGUCGUCGGCCGCGGCAUCCGGAACUACGACAGCGGGACGAACGUGUCCGGCUUGAGGUGC  
 CACUUGGUCAUCUACACCGGUGCAAGAGCUACAUGAGCAGCCCCCGCGGUGCCGACCGGUGCCGCUAGAGGACCGACUUGA  
 CCCGCUUCGACGCCAGCGACUUGUCCCCGUGCACCAGGUGCUGAGCACCUGUACAGCCCGAGCCCCACAUGUACCCGAA  
 CGACGGCACCGCCUACAUGACCCACGUCACCUUGUGCGCCUUCGGUCCGGCGGUGCCUUCAGCGCCGACGAGUCGUCGGC  
 CGGUGCCCCCGUCCGCCUUCGGCCACGUCCAGACGUCCUUGACCGAGUGCAGGAGGUCGACCCCUACAACAGGAGCACC  
 UCGCGGUGAUGAAGAGGUCGUCCCCUUCUACACCAACUAGAGCAUCGUCCGCACCCAGAACAUGUCCGAGAAGUCCAGAA  
 CUUGUGCCACGGGUCCAGAAGAAGAGGAGGAGGUAUGAGGUGCGCCCCUACCCGACCGGCACCGCAUCAACUCCGC  
 UACAGCCGCUUGACGAACGCCCGCCGCGCAUGUGCCCCAGGAACUUCGGCCCCACAGCCGAGGUCGAGCCGCGGCAUCG  
 AGUCCUAGACCAACCGCUUCGCCAGGUCGAGGACCUACACGCCCCUUGGUCCCGUGCCACAGGAAGAAGAACAGCGCCGA  
 GUCGAGCAGUGCCACCGCGGCUACAGCACCAGGUCUAGAACUACUACAACAGUCCCGCCGUGCCGACGCGAACAGGUCC  
 ACCACUUCUUGAGCAUGAGCAGGAAGAAGUCCGCCGACCCCGCCGAGAGCUACACCCAGUCCAAGUGCAGCAAGAGGAGCU  
 UGUCCGCGUGUGGAACCGUCCCGCGGGUGGAGGAGGAAGUCCGACUUCUAGUCCGACUACCGCGGAAGACCAACGUCAA  
 CAGGAGCUACAUCGACAGAGGACCGGCUUCAGCGAGUGCAACGCCGGGUGCCGCCCAAGAGGUCGUGCCGCCACGAGUAG  
 CACAGUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCCCCUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGCGCCUCCGACCUAGCCAG  
 GGCCACAGAAGAUACCUCCAGUUUUGUCGACCUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-5' (太文字で記した塩基は  
 OMe RNAである) (配列番号 2 5)

10

20

30

40

## 【0197】

## MCNA - CFT R 調製

ヒト嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(hCFT R) RNA (配列番号 2 6) を含  
 むMCNA - CFT Rを、hCFT 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、hCFT RをコードするRNA配列に隣接する5'非翻訳領域(UTR)と3'U  
 TR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'-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。続いて、hCFT 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、単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、50µMのオリゴ1と、1mMのATPと、1×PNK緩衝液(NEB;70mM Tris-HCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、5mM DTT、25でpH7.6)と、0.5U/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、0.92µMのキャップされたhCFTR転写物と、0.42µMのオリゴ1と、0.92µM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、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;50mM Tris-HCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、25でpH7.5)、1mMのATP、10%のPEG、及び0.33U/µLのT4 RNA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DNase Iと反応させた後、RNeasy 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特異的ウェスタンブ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】

5' -GGACAGAUCCGCGGAGACGCCAUCCACGCGUUUUGACCUCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCC  
 GGGAAACGGUGCAUUGGAAACCGGAUUCGCCGUGCCAAGAGUGACUACCCGUCCUUGACACGAUGCAACGCUCCUUCUGAA  
 AAGGCCUCCGUGGUGUCCAAGCUCUUCUUCUGUGGACUAGACCCAUCCUGAGAAAGGGUACAGACAGCGCUUGGAGCUGU  
 CCGAUUAUCUACAAAUCCUUCGUGGACUCCGCGGACAACCGUCCGAGAAAGCUCGAGAGAGAAUGGGACAGAGAACUCGC  
 CUCAAAGAAGAACCCGAAGCUGAUUAAUGCGCUUAGGCGGUGCUUUUUGGCGGUUCAUGUUCUACGGCAUCUCCUUCAC  
 CUGGGAGAGGUCACCAAGGCCGUGCAGCCCCUUGUUGCGGACGGAUUAUUGCCUCCUACGACCCCGACAACAAGGAAGAAA  
 GAAGCAUCGCUAUCUACUUGGGCAUCGGUCUGUGCCUGCUUUUCAUGUCCGACCCUUCUUGUUGCAUCCUGCUAUUUUCGG  
 CCUGCAUCACAUUGGCAUGCAGAUAGAAUUGCCAUUUUCCUGAUUCUACAAGAAACUCUGAAGCUCUGAGCCGCGUG  
 CUUGACAGAUUUCCAUCCGCGCAGCUCGUGUCCUGCUCUCCAACAUCUGAACAAAGUUCGACGAGGGCCUCGCCCUGGCC  
 ACUUCGUGUGGUAUCGCCCUUCUGCAAGUGGCGCUUCUGAUGGGCCUGAUCUGGGAGCUGCGCAAGCCUCGGCAUUCUGUG  
 GCUGGAUUCUGAUCGUGCGCACUGUUCAGGCCGACUUGGGCGGAUGAUGAUGAAGUACAGGGACCCAGAGAGCCGGA  
 AAGAUUCCGAACGGCUGGUGAUCACUUCGGAUUAUGAUGAAACAUCCAGUCAGUGAAGGCCUACUGCUGGGAAGAGGCCA  
 UGGAAAAGGAUUGAAAACCCGCGCAACCGAGCUGAAGCUGACCCGCAAGGCCGCUUACGUGCGCUAUUUCAACUCGUG  
 CGCUUUUCUUCUCCGGGUUCUUCGUGGUGUUCUUCUCCGUGUCCCUACGCCUGAUUAAGGGAUUCUCCUCAGGAAG  
 AUCUUCACCAUUCUUCUUGUAUCGUGUCCGCAUGGGCGUGACCCGCGAGUCCCAUGGGCCGUGCAGAUUGGUACG  
 ACUCCUGGGAGCCAUUAACAAGAUCCAGGACUCCUUAACAAGCAGGAGUACAAGACCCUCGAGUACAACCGACUACUAC  
 CGAGGUGUGAUGAAAACGUCACCGCCUUCUUGGAGGAGGGAUUGGCGAACUGUUCGAGAAGGCCAAGCAGAAACAAC  
 AACCGAAGACCCUGAAGCGGUGAGGACUCCUUCUUCUUAACAUCUAGCCUGCUCGGGACGCCCGUGCAAGGACAUUA  
 ACUUAAGAUCCGAAGAGGACAGCUCUCCGCGGUGGCCGGAUCGACCGGAGCCGGAAGACUUCUCCUGCAUGGUGAUCAU  
 GGGAGAGCUGAACCUGAGCGAGGAAAGAUCAAGCACUCCGGCGCAUCAGCUUCUGUAGCCAGUUCUCCUGGAUACGCC  
 GGAACCAUUAAGGAAAACAUCAUCUCCGCGUGUCCUACGAUAAUACCGUACCGGUGCGAUCAAAGCCUGCCAGCUGG  
 AAGAGGAUUAUCAAAGUUCGCGGAGAAAGAUAAUACUGUGCGGGCGAAGGGGUAUUAUCCUUGCGGGGGCCAGCGGGC  
 UAGAAUCUCCGUGGCCAGAGCCGUGAUUAAGGACGCGGACCGUUAUCUCCUGGACUCCCCUUCGGAUACCUUGGACGUCUG  
 ACCGAAAAGGAGAUUCGAUUCGUGCGUGGCAAGCUGAUGGCUAACAAGACUCGCAUCCUUGUACCUCCAAAUGGAGC  
 ACCUGAAGAAGGCAGACAAGAUUCUGAUUCUGCAUGAGGGUCCUCCUACUUAUACGGCACCUUCUCCGAGUUGCAGAACU  
 GCAGCCGACUUCUACUGAAGCUGAUGGGUUGCGACAGCUUCGACCAUUCUCCGCGAAAGGAACUUGAUCCUGAGC  
 GAAACCUUGCACCGCUUCUUCUUGGAAGGCGACGCCUGUGCAUGGACCGAGACUAGAAGCAGAGCUUCAAGCAGACCG  
 GGGAAUUCGGCGAAAGAGGAGAACAGCAUCUUGAACCCCAUUAACUCCAUCCGCAAGUUCUAAUUCGUGCAAAAGACGCC  
 ACUGCAGAUAGCGCAUUGAGGAGGACUCCGACGAACCCUUCAGAGGGCGCCUGUCCUGGUGCCGACAGCGAGCAGGGA  
 GAAGCCAUCUCCGCGGGAUUCGUGAUUCUCCACUGUCCGACGCGUCCAGGCCGCGCGGCGAGUCCGUGUGAACCUGA  
 UGACCCACAGCGUGAACCAGGGCCAAAACAUUACCGCAAGACUACCGCAUCCACCCGGAAGUGUCCUGGCACCUCAAGC  
 GAAUCUUAACGAGCUGGACAUACUCCCGGAGACUGUGCAGGAAACCGGGCUCGAAAUUCCGAAGAAUUAACGAGGAG  
 GAUCUGAAGAGAGUCUUCUCCGAGAUUGGAGUCCUACCGCGCGUGACGACUUGGAACAUUAUCUGCGGUACAUCACUG  
 UGCACAAGUCAUUGAUUCUGUGUGAUUUGGUGCCUGGGAUUAUCCUGGCGGAGGUGCGGGCCUACUGGUGGUGCUCUG  
 GCUGUUGGAAACACGCCUUCUGAAGACAAGGGAACUCCACGCACUCGAGAAACAACAGCUAUGCCGUGAUUAUCACUCC  
 ACCUCCUUAUUAACGUGUUCUACAUUCAGUCCGAGUGGCGGAUACCCUGCUCGGAUGGGUUCUUCAGAGGACUGCCGC  
 UGGUCCACACCUUGAUCACCGUCAGCAAGAUUCUACCCACAAGAUUGCAUAGCGUGCUGCAGGCCCCCAUGUCCACCCU  
 CAACACUCUGAAGGCCGAGGCAUUCUGAACAGAUUCUCCAAGGACAUCCGUAUCCUGGACGACUCCUGCCGCUUACCAUC  
 UUGACAUUACUCCAGCUGCUGCAUGUGAUUGGAGCAUCCGAGUGGUGGCGGUGCUGCAGCCUUAACAUUUUCGUGGCCA  
 CUGUGCCGGCAUUGUGGCGUUAUCUAGCUGCGGGCCUACUUCUCCAACACAGCCAGCAGCUGAAGCAACUGGAAUCCGA  
 GGGACGAUCCCCAUUCUACUACCUUGUGAGCUGUGUAGAGGACUUGGACCCUCCGGGCUUCGAGCGGCAGCCUAC  
 UUCGAAACCCUUCUCCACAAGGCCUGAACCUCCACACCGCCAUUGGUUCCUGUACCUUCCACCCUGCGGUGGUUCCAGA  
 UGCGCAUCGAGAUUAUUCUGCAUCUUCUUAUCGCGGUCACAUUAUCAGCAUCCUGACUACCGGAGAGGGAGAGGGACG  
 GGUCGGAUUAUCCUGACCCUCGCAUGAACAUAUAGAGCACCCUGCAGUGGGCAGUAAACAGCUUGAUCGACGUGGACAGC  
 CUGAUGCGAAGCGUACGCCGUGUUAAGUUAUCGACAUCCUACUGAGGAAAACCCAUAGUCCAUUAAGCCUACA  
 AAAUUGGCCAGCUGAGCAAGGUCAUGAUCAUCGAAAACUCCACGUGAAGAGGACGAUUAUUGGCCUCCGAGGUCAAAU  
 GACCGUGAAGGACCGACGCAAGUACACCGAGGGAGGAAACGCCAUUCGAAAACAUAGCUUCUCCAUAUUCGCGGGGA  
 CAGCGGGUCGGCCUUCUGGGCGGACCGGUUCCGGGAAGUCAACUUGCUGUGCGGUUUCUCCGGCUGUGAAUACCGAGG  
 GGGAAUCCAAAUUGACGCGGUGUCUUGGGAUUCAUUAUCUUGCAGCAGUGGCGGAAGGCCUUCGGCGUGAUCUCCAGAA  
 GGUGUUAUCUUCUGGGUACCUUCCGGAAGAACCUGGAUCCUACGAGCAGUGGAGCGACCAAGAAAUCUGGAAGGUGGCC  
 GACGAGGUGCGGCCUGCGUCCGGAUUGAACAUAUCCUGGAAAGCUGGACUUCGUGCUCGUGACGGGGGAUGUGUCCUGU  
 CGCACGGACAUAAAGCAGCUCUUGGCCUGCACGGUCCUGCUCCAAGGCCAAGAUUCGUGCUGGACGAACCUUCCGGC

10

20

30

40

50



## 【化 2 9 - 2】

CCACCUGGAUCCGGUACCUACCAGAUCAUCAGGAGGCCUUAAGCAGGCCUUGCCGAUUGCAACCGUGAUUCUCUGCGAG  
 CACCGCAUCGAGGCCAUGCUGGAGUCCAGCAGUUCUGGUAUCGAGGAGAACAGGUCCGCCAAUACGACUCCAUAUAAA  
 AGCUCCUCAACGAGCGGUCGUGUUCAGACAAGCUAUUUCACCGUCCGAUAGAGUAAGCUUUCGCCGAUCGGAACAGCU  
 AAAGUGCAAAUCGAAGCCGCAUGAUCGAGCCUUGAAGGAAGAGACUGAGGAAGAGGUGCAGGACACCCGGCUUUAACGGGUG  
 GCAUCCUGUGACCCUCCCGAGUGCCUUCUGGCCUGGAAGUCCACUCCAGUGCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAA  
 UUAAGUUGCAUACGCU CGACUCUGG-3'-PO<sub>4</sub>-3'-  
GGCUCUCAGUCGAACUACGUUAAUAAAAUAAUCCUGUCCGACCACCGUGACCUCACCGUUGAAGGUCCCGGUCCUC  
 UCCGUGACCCUCCCGAGUCCUACGGUGGGCAUUCGGCCACAGGACGUGGAGAAGGAGUCAGAGAAGGAAGUCCG  
 ACGCUAGACGCCAAGCUAAACGUGAAACUCGACAAGGCUACGCCUUCUGAAGUGAGAUAGCCUCCACUUAUCGAACA  
 GACUUGUCGUGGCGAGCAUCUCCGAAAAACUACCUACAGCAUAAACCGCUUGGAACAAGAGGAGCUACUGGUCCUAGACGA  
 CCGUGAGGUGCUACCGGAGCUACGCCACGAGCGUCUUAAGUCCACGUUAGCCGUUCCGGACGAAGUCCAGGAGACUA  
 CUAGACCAUCCACUGGCCUAGGUCCACCCGGCUUCCAAAGCAGGUCGUCUUAAGAACCAGAACCUUCUGGCCUGGCACGC  
 UCCGUGUACUCGACGAUACAGGCAGCUGUCCUGUGUAGGGGACGUCGUCUGGCUUACGUCGAAAGGUCCUUAACAA  
 GUUAGUGCCUCGCGUCCGGUGGAGCAGCCGUGAAGGUCUAAAGAACACGAGGUGACGAGCAUUCUAGGUCCAAAGAA  
 GGCCUCCAUGGGCUUUCUACUUGUGGAAGACCCCUAGUGCGGCUUCCGGAAGCGGUGACGAGCUCAUUAACCUUAGG  
 GUUCUGUGCGGAGUUAACCUAAAGGGGAGCCAUAGUGCGGCCUCCUUCGGGUGUGUCUACUAGAAGGCCUUG  
 GCCAGGCGGGCUUCCGGUGGGGACAGGGCCGCUUACCUUCUGACUACAAAGCUCUUAACCGCAAAGGAGGGAGCCA  
 CAUGAAACGCCAGUCCAGGAAGUCCAGUAAACUGGAGGCCUCCCGGUUUAUAGCAGGAAGAAGUGCACCCUAAAAGCUAC  
 UAGUACUGGAACGAGUGCAGCGUAAACAUCCGAAUACCUAGAAUACCCAAAAGGGAGUCAUCCGUACAGCUACUUGA  
 ACUUGUGCGCCGACUGCGAAGCGUAGUCCGACAGGUGCAGCUAGCUCGACAAGUGACGGGUGACGUCCACGAGUAAUACAA  
 GUACCGCUCCCGAGUCCUAAUAGGCUGGGACAGGAGAGGAGAGGCCAUACGUCCUACGACUACUACACUGGCGCUACUUC  
 UUCUACUGCUUUUAGUAGAGCUACGCGUAGACCUUGGUGGGUCCACCUUGUCCUUGGUUAACCGCCACACCUCCA  
 AGUCCCGGAACACCUUCUCCAAAGCUUACUCCGACGGCAGGCUUUCGGGCUCCCGAGGUGCAGGAAGUUGCUGCAGUG  
 UUCCACUCACUUCUACCCCUAGAGCAGGAGCCUAAAGUCAAACGAAGUCGACGACCGACCAACCUCCUUCUACCGGGCGUG  
 UACUACUUGCGGUGUACUGGCCGUGUACCGGUGCUUUAACAUUCCGAGCUUGUGCGGUGGUGACGCUAACGAGGUAGU  
 GCUAGUGUGUGGACCUACUACUAGUUAUACCAUUCGCGGUCUUAAGCAGGUCUACGCUACAGGAACCUUAGACAA  
 GUCUUCAGGAGGCCGAAGUUCACAAUCCACCUGUACCCCGGACGUGGCGAUACGUUGUAGAACCACCUUUCUAG  
 AACGACUGCCACUAGUCCACACCUUGUGCGGUCAGGAGACUUCUUGGGUAGCGUCGUCUCCAUAGGCGGUGAGGUGCA  
 UCUACUUCUUGUGCAUUAUUCUCCACCUUACUUAUAGUGCGUUAUCGACAACAAAGAGCUCACGACCUCAAAGGGAA  
 CAGAACGUCUCCGCACAAAGGGUUGUGGUCUGGUGGUCACUCCGGCGUGGAGCCGGUCCUUAUAGUGGUGCGGUGU  
 UAGUGGUCUUCUAGUUAUGAACACGUGUACUACUAGGCGUCUUAUACAAGGUACAGAGUCCGCCCAUAGCUGAGGU  
 AUAGCAGCUUCUUCGUGAGAAAGUCUAGGAGGAGCAUUAAGAAGCCUUAAGGCUCCGGCCAAAGGACGUGUCAGAGGC  
 CCUACUACAGCUCCGAGCCAUUCUAAAGCAUCCACGGUCCUGUGAAAGGCCACCUACGCCAUACAGAACGCCACUAC  
 AAAACCGGGACCAAGUGCGACACCCAGUAGUCCAGUGCGUGGUGGCGGCGGCGAACCUCCGAGCCUGGUCACCUU  
 AGUGCCUUAAGGCUCCGUCUACCGAAGAGGGACGAGCGACAGGCCGUGGUCUCCUGUCCGGGAGAGUCCCAAGCAGCCU  
 CAGGAGGAGUACGGCAAGUAGACGUCACCGCAGAAAACGUGCUAACUUGAACGCCUACCUCAAUUAACCCAAAGUUCUAC  
 GACAAGAAGGAGAAAAGCGGUUAAGGGGCCAGACCAUUCGAGACGAAGAUACAGGCCAGGUACUUGUCCCGCAGCG  
 GAAGGUUUCUUCGCCACGUUCCAAAGGCAGUCCUAGCUAAGGAAGAAAGCCGCCUUCUAGCCAGCUUCGACAGCGUUGG  
 GUAGUCGAAGCUACUUCUACGCCCGAGCUCAAGACGUUAGGCGCUUCCACGGCAUUAUACUCCUCCUGGGAGUACGU  
 UAGUCUAGAACAGACGGAAGAAGUCCACGAGGUAAAACCUCCAGUGCUCCUACGCUACAGAACAAUCGGUAGUCGAACGUGU  
 GCGUGCUAAGCUUCUAGAGGAAAAGCCAGUCCUGCAGGUCCUAGGCUUCCCCUACAGGUCCUUAUGUCCAGCCGAGGAA  
 UAUGUGCCGAGACCGGUCGCUUAAGAUCCGGGACCGGGGGGCUUCCAUUAUGGGGAAGCGGUGUGCUACAAUAGA  
 AAGAGGCGCUUGAAACUUAUAGGAGAAGGUCGACCGUCCGAAACUAGUGCCUGGCCAUAGCCAUAGUAGCAUCCUGUGCG  
 GCUUCUACUACAAAGGAUUAACCAAGGCCGUAUAGGUCUUAUAGCCGAGUUCUACUACGCGGCCUACGAACUA  
 GAAAGGGAGCGAUCCAAGUUCGAGAGGUAUAGUGGUGUAGUCCUUCAGAAAGGCCGAGGCCAGCUAGGCCGGUGGCGG  
 UCCUCGACAGGAGAAAGCUAGAACUUAUUAACAGGAAGUCGUGCCCGAGGGCUGGCCGACUCAAACUUAUUCUUCUCC  
 UCAGCAGUGGCAAGCUCAGAACGCCAACAAACAAGACGAACCGGAAGAGCUUGUCAAGCGGUUAAGGAGGAGGGUUA  
 CCGCCACUGCAAAAGGUAGUGUGGAGCCAUCAUCAGUCCAACUAGAGCUCCAGAACAUAGGAGCAAAACUUCUUCAGG  
 ACCUAGAACAUAUACCGAGGGUCCUACGUAUGGUACAGAGUGCCGGUACCCUAGACGGCCAGUGCCGGUACGCCUCGU  
 GCUAUGUCUCCUUAACCCACUUCUAGAAGGACUCCUACUAAAGGAUUAAGUCCCGAUCCCCUUGGCCUUCUUAUG  
 GUGCUUUGGGCCUUCUUCUUCUUCGCCUGCUAACUUAUCGCGUGCAUUCGCCGAACGCCAGUCGAGUCCGAGCCAA  
 ACGGCCUCAAAGUUAAGUAGAAAGGUACCGGAGAAGGGUGCUAUCGGAAGUGACUACUACAAAGCUAGUAAAGGC

10

20

30

40

50

## 【化 2 9 - 3】

UUCACUAGUGGUCGGCAAGCCUUUAGAAAGGCCGAGAGACCAGGGACAUGAAGUAGUAGUAGGCGGGUCAGGCCGGACCUU  
 GUCACGGUCGUGCUAGUCCUUAGGUUCGGGUGUCUUACGGCUCGGAACGUCGUCGAGGGUCUAGUCCGGUAGUCUUCGCGG  
 UGAACGUCUCCCCGCUAGGUGUGCUUACCCGGUCCCGCUCGCGGAGCAGCUUGAACAGUCUACAACCCUCUCGUCCCGU  
 GCUCGACCGGCUACCUUUAGAACAGUUCGUGCGCCGAGCUCUCGAAGUCUCAAAAGAACAUAGUCCCUUUUGUACCGUUA  
 AGAGUAGACGUACGGUUACACUACGUCCGGCUUUUUCGUCCUACGUUGUUCUCCAGGCCUGCUACUUUUCGUCCGUGUCU  
 GGCUCACGGGUUCAUCUACGCUACGAAGAAAGAAGGAACAACAGCCCCAGCAUCCUCCGUUAUUAGGCAGGGUCGUUGUCCC  
 CGACGUGCCGGAACACUGGAGAGGGUCCAUCUCCUUCUACGGCAUCUUGUACUUGGCGGUCUUUUUCGUGGCGGAUUCGCG  
 UAAUUAGUCGAAGCCCAAGAAGAAACUCCGCUCAAGAGACAGGGUAAGAGAGAGCUCGAAGAGCCUGUCCAACAGGCGCCUC  
 AGGUGCCUUCUUAAACUAUCUAUAGCCUGUCGAGGUUCGCGACAGACAUGGGGAAAGAGUCCUACCCAGAUACAGGUGCUCU  
 UCUUCUGAACCUGUGGUGGCUCCGAAAAGUUCUCCUCUCGCAACGUAGCAGAUCCUGCCACUCAGUGAGAACCGUGCC  
 CCUUAGGCGCAAGGUUACGUGGCAAGGGCCGGCCUCCGACCUAGCCAGGGCCACAGAAGAUACCUCAGUUUUGUCGCAC  
 CUACCGCAGAGGUCCGCUAGACAGG-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。

## 【0200】

20

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。

## 【0201】

30

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 MCN  
 A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R  
 NA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hOT  
 C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M  
 CNA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m  
 RNA(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、その細胞内に産生されたヒト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、その細胞内に産生されたヒト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産生が得られた。

#### 【0204】

実施例3.MCNAを用いたin vivo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in vivo産生を示す。

#### 【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産生を測定し、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日後とにかなりの量のhOTCタンパク質をウェスタンブ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。

#### 【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を上記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)。

#### 【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)。

#### 【0208】

別の検討では、ヒトエリスロポエチン(hEPO)を含むMCNAを上記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、ヒト嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(hCFTR)を含むMC

10

20

30

40

50

NAを上述したとおりに合成した。CFTR KOマウスを脂質ナノ粒子に封入されたhCFTR MCNA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MCNAに由来するhCFTR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たとおりである。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

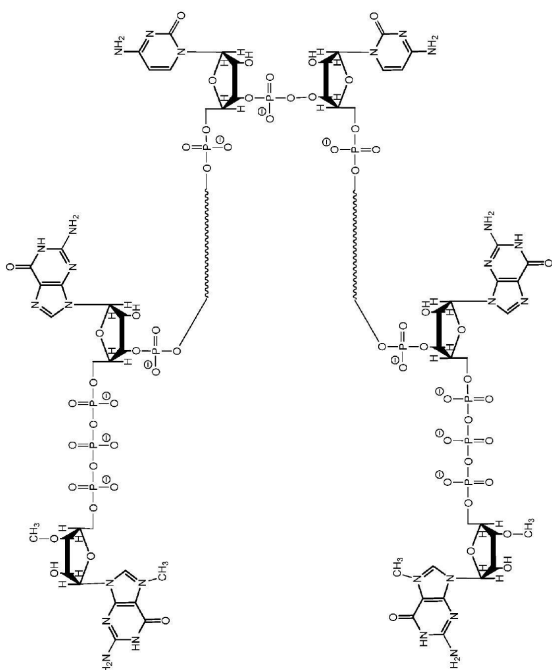


図 1

【図 2】

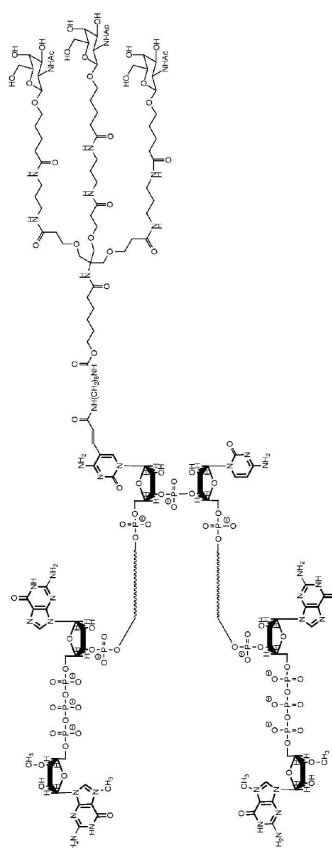


図 2

10

20

30

40

50

【図 3】

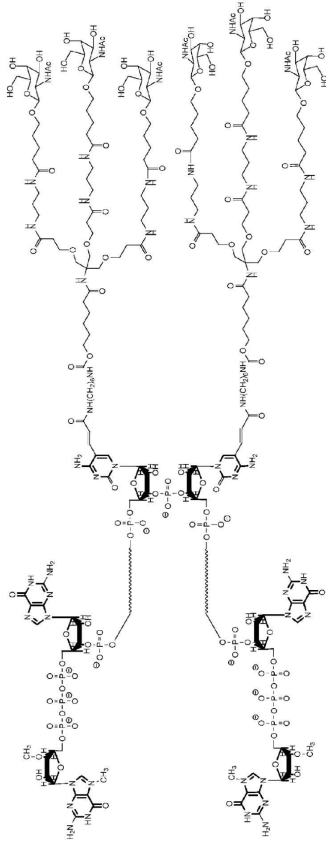


図 3

【図 4】

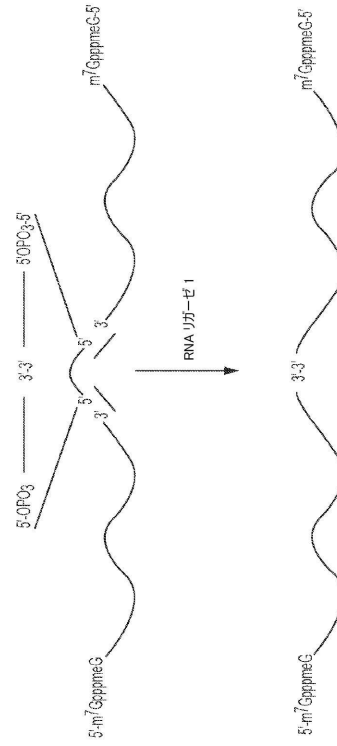


図 4

【図 5】

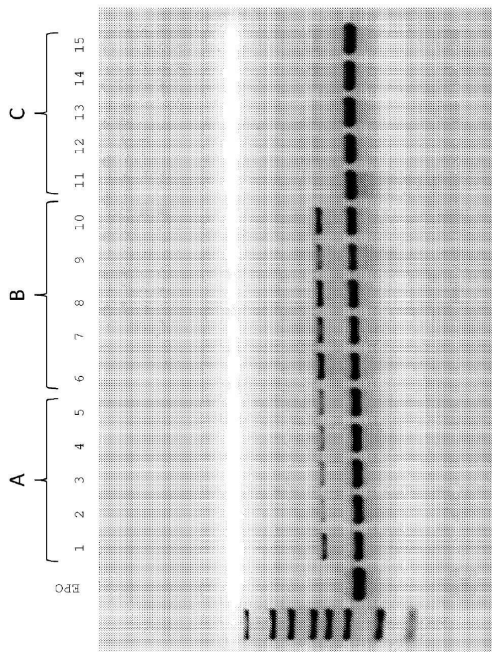


図 5

【図 6】

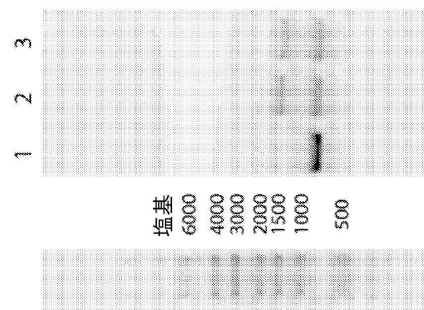


図 6

10

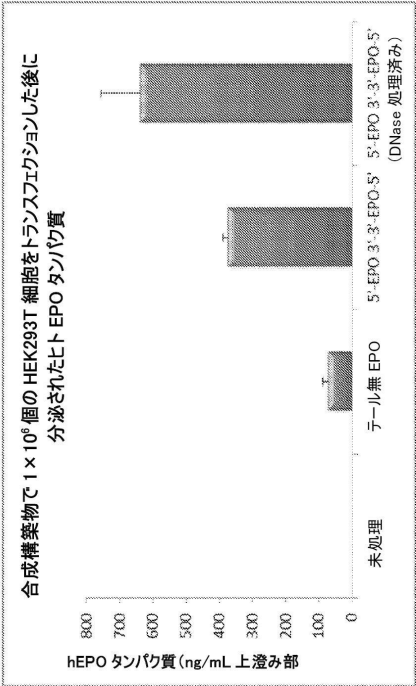
20

30

40

50

【 図 7 】



【 図 8 】

図 7

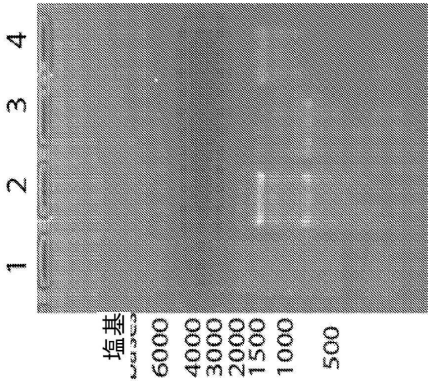
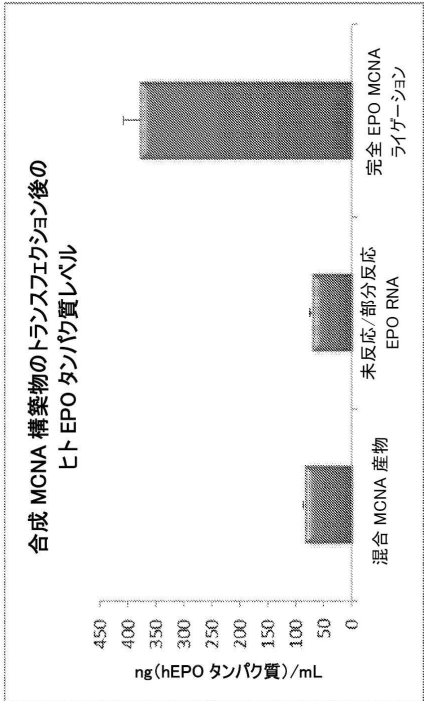


図 8

【 図 9 】



【 図 10 】

図 9

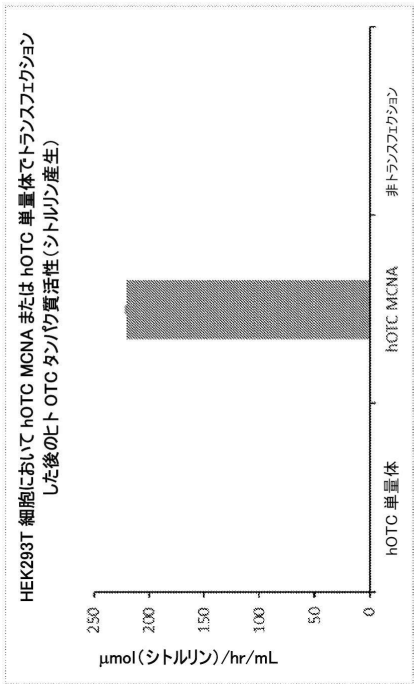


図 10

10

20

30

40

50

【図 1 1】

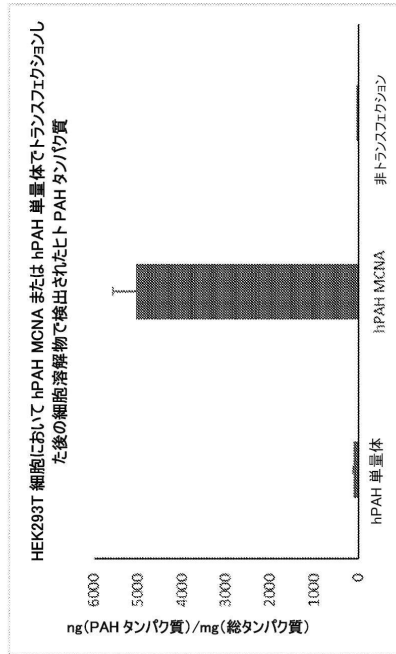


図 11

【図 1 2】

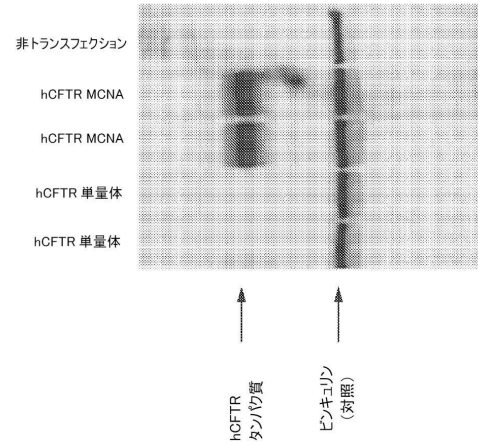


図 12

【図 1 3】

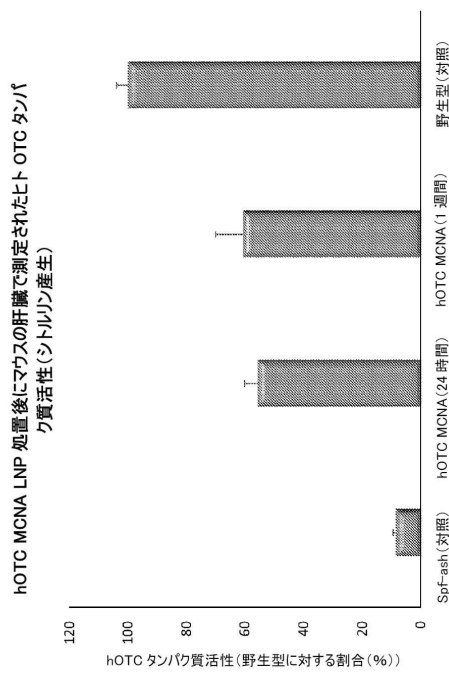


図 13

【図 1 4】

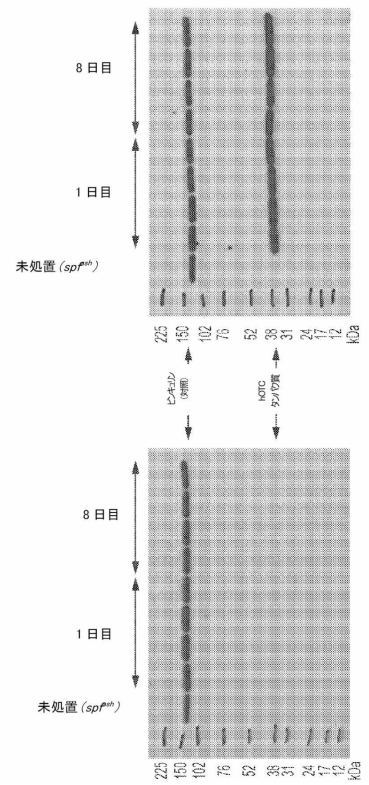


図 14

10

20

30

40

50



【図 15】

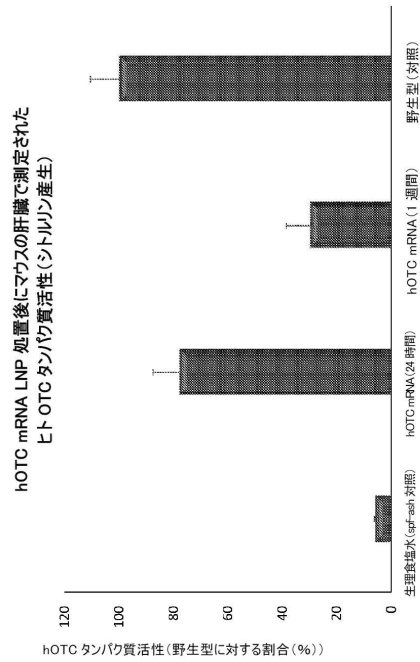


図 15

【図 16】

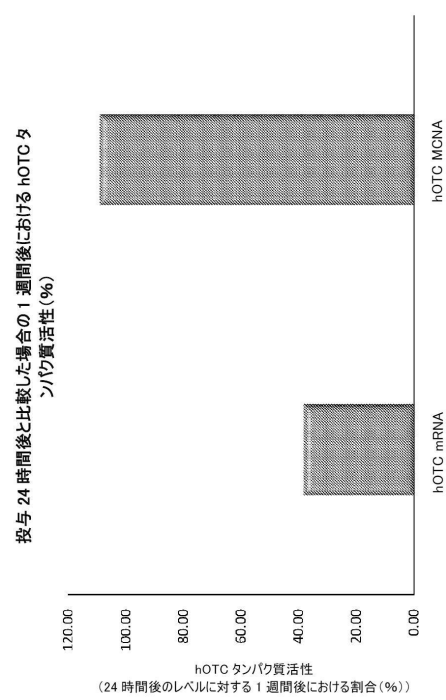


図 16

【図 17】

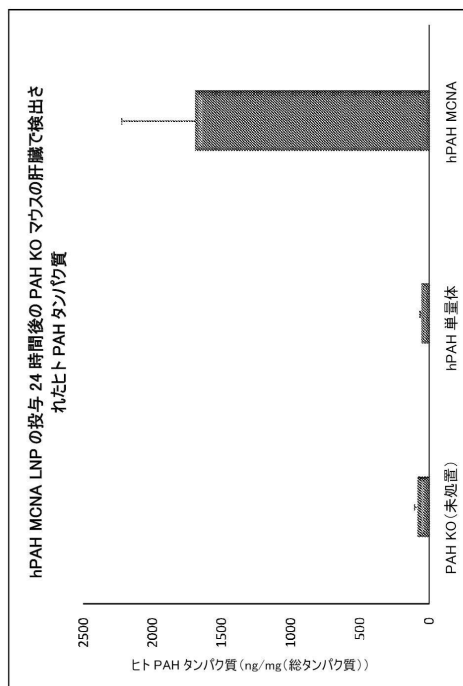


図 17

【図 18】

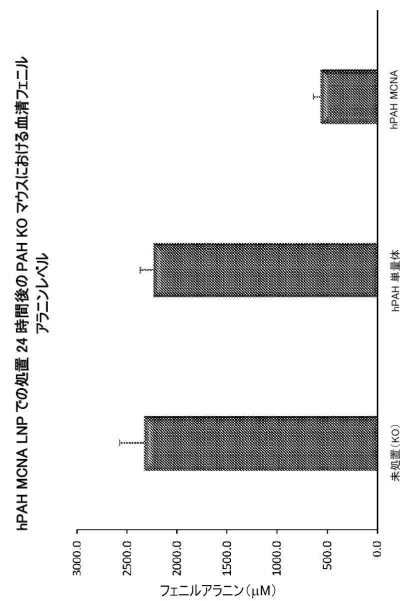
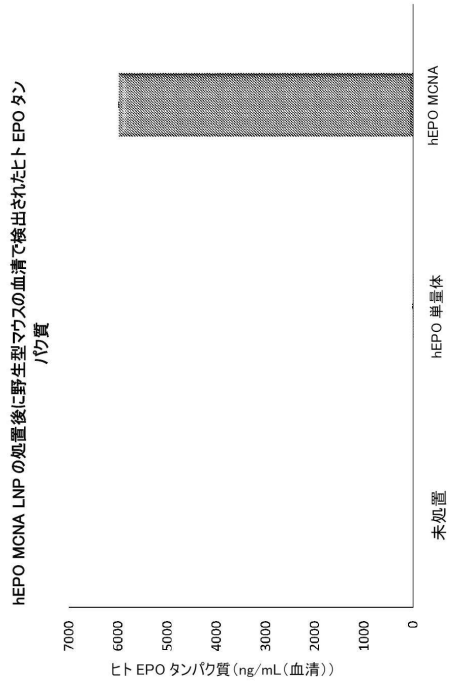


図 18

【 図 1 9 】



【 図 2 0 】

図 19

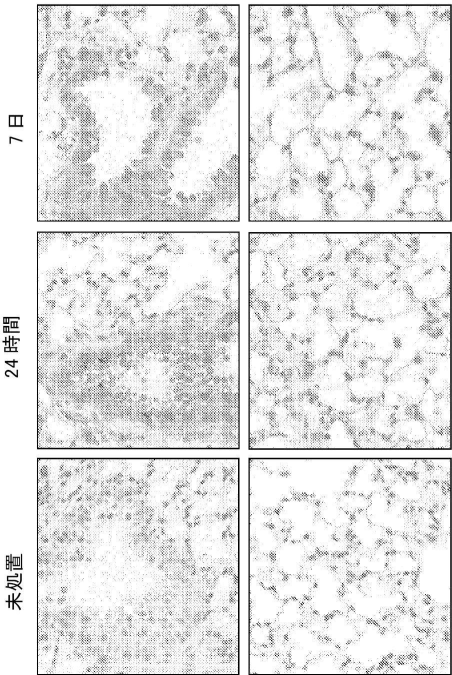


図 20

【 配列表 】

0007150608000001.app

10

20

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	Z
C 1 2 N	15/86	(2006.01)	C 1 2 N	15/86	Z
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
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 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 2 0 0, 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 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 2 0 0, 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 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 2 0 0, 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 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ストリート 2 0 0, 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 2 0 0 8 - 5 2 6 2 2 4 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 6 - 5 0 1 1 9 5 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 9 - 0 3 9 1 2 6 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 4 - 5 2 7 8 1 9 ( J P , A )  
 米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 4 2 7 5 6 ( U S , A 1 )  
 国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 2 5 1 3 ( W O , A 1 )  
 特表平 1 0 - 5 0 4 1 8 4 ( J P , 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0  
 4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 - 5  
 09(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