

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5717937号
(P5717937)

(45) 発行日 平成27年5月13日 (2015. 5. 13)

(24) 登録日 平成27年3月27日 (2015. 3. 27)

(51) Int. Cl.	F I
C 1 2 Q 1/68 (2006. 01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A
C 1 2 N 15/09 (2006. 01)	C 1 2 N 15/00 A
G O 1 N 33/15 (2006. 01)	G O 1 N 33/15 Z
G O 1 N 33/50 (2006. 01)	G O 1 N 33/50 Z
G O 1 N 33/53 (2006. 01)	G O 1 N 33/53 D

請求項の数 8 (全 145 頁)

(21) 出願番号	特願2004-559278 (P2004-559278)	(73) 特許権者	500287639
(86) (22) 出願日	平成15年12月4日 (2003. 12. 4)		ミレニアム ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2006-517093 (P2006-517093A)		MILLENNIUM PHARMACE UTICALS, INC.
(43) 公表日	平成18年7月20日 (2006. 7. 20)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 9, ケンブリッジ, ランズダウン ストリート 4 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/038539		
(87) 国際公開番号	W02004/053066	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成16年6月24日 (2004. 6. 24)		弁理士 田中 光雄
審査請求日	平成18年12月1日 (2006. 12. 1)	(74) 代理人	100084146
審判番号	不服2011-10974 (P2011-10974/J1)		弁理士 山崎 宏
審判請求日	平成23年5月25日 (2011. 5. 25)	(74) 代理人	100156122
(31) 優先権主張番号	60/431, 514		弁理士 佐藤 剛
(32) 優先日	平成14年12月6日 (2002. 12. 6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテアソーム阻害療法を用いた患者の同定、判定および治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 配列表の配列番号：6、42、51、1、57、43、2、40、41、62、38、47、12、46、58、54、48、50、39および11の核酸およびこれらの核酸によりコードされたポリペプチドから選択された少なくとも16個の予測マーカーの、腫瘍における発現レベルを測定し；次いで、

b) 予測マーカーの有意な発現レベルが、対照マーカーとの比較または事前に決定された標準に対する比較により決定され、ここに、前記の有意な発現レベルが、患者が応答性の患者または非応答性の患者のいずれかであるかの指標である

ことを特徴とする、患者における腫瘍を治療するためのボルテゾミブによるプロテアソーム阻害療法に対して、前記患者が応答性であるか非応答性であるかの決定に用いる *in vitro* 方法であって、

該腫瘍が骨髄腫である、方法。

【請求項 2】

予測マーカーの発現レベルがmRNAの検出によって測定される請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

予測マーカーの発現レベルが蛋白質の検出によって測定される請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

予測マーカーセットが、配列表の配列番号：6、42、51、1、57、43、2、4

0、41、62、38、47、12、46、58、54、48、50、39および11の核酸ならびにこれらの核酸によりコードされたポリペプチドの20個の予測マーカを含むことを特徴とする請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

腫瘍治療に先立って、腫瘍治療と同時に、または腫瘍治療後のいずれかの時点に、腫瘍細胞を含む患者試料が対象から得られたことを特徴とする請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

配列表の配列番号：6、42、51、1、57、43、2、40、41、62、38、47、12、46、58、54、48、50、39および11の核酸およびこれらの核酸によりコードされたポリペプチドから選択された16個の予測マーカの発現を評価するための試薬および使用説明書を含む、患者における腫瘍をボルテゾミブにより処置するためのプロテアソーム阻害療法を決定するためのキットであって、

該腫瘍が骨髄腫である、キット。

【請求項7】

試薬が複数の核酸プローブを含み、ここに、該プローブの各々は核酸の予測マーカに特異的に結合する請求項6に記載のキット。

【請求項8】

試薬が、抗体、抗体誘導体、抗体フラグメント、およびペプチドプローブよりなる群から選択された少なくとも1種の検出用試薬を複数含み、ここに、該検出試薬の各々は核酸の予測マーカに対応する蛋白質に特異的に結合する請求項6に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2002年12月6日に提出された米国仮出願第60/431,514号の優先権を主張し、その内容をここに出典明示して本明細書の一部とみなす。

【0002】

発明の背景

プロテアソーム阻害は、癌治療において最近開発された重要な戦略を示す。プロテアソームは全ての細胞に存在する多酵素複合体であり、それは細胞周期の調節に参与する蛋白質の分解において役割を果たす。例えば、Kingらは、ユビキチン-プロテアソーム経路が、細胞周期、新生物の増殖および転移の調節において本質的な役割を果たすことを示した。p53、サイクリンおよびサイクリン依存性キナーゼp21およびp27^{KIP1}を含めた鍵となる多数の調節蛋白質は、ユビキチン-プロテアソーム経路によって細胞周期の間に一時的に低下する。これらの蛋白質の順序付けされた分解は、細胞が細胞周期を通じて進み、有糸分裂を受けることを必要とする。例えば、Science 274: 1652-1659 (1996) 参照。さらに、ユビキチン-プロテアソーム経路は転写調節に必要である。Palombellaらは、阻害蛋白IκBのプロテアソームを媒介とした分解によって転写因子NF-κBの活性化が調節されることを教示する。国際特許出願公開WO 95/25533 参照。次に、NF-κBは、免疫および炎症性の応答に参与する遺伝子の調節において中心的な役割を果たす。例えば、Readらは、ユビキチン-プロテアソーム経路が、E-セレクトイン、ICAM-1およびVCAM-1のごとき細胞接着分子の発現に必要であることを示した。Immunity 2: 493-506 (1995) 参照。さらなる発見は、Zetterが、細胞接着分子が、脈管へおよびその脈管から体内の離れた組織部位サイトへ腫瘍細胞の接着および管外遊出を導くことにより、*in vivo*にて、腫瘍転移および血管形成に参与することを発見し、癌治療におけるプロテアソーム阻害についての役割をさらに支持する。Seminars in Cancer Biology 4: 219-229 (1993) 参照。さらに、BegおよびBaltimoreは、NF-κBが抗アポトーシスの因子であり、NF-κB活性化の阻害が細胞を環境ストレスおよび細胞毒性薬剤に、より感受性とさせることを見出した。Science 274: 782 (1996) 参照。

【0003】

Adamsらは、プロテアソーム阻害剤として有用なペプチドボロン酸エステルおよび酸化化合物を記載している。例えば、米国特許第5,780,454号(1998)、米国特許第6,066,730号(2000)、米国特許第6,083,903号(2000)参照。それらは、筋蛋白質分解の速度を低下させ、細胞中のNF- κ Bの活性を低下させ、細胞中のp53蛋白質の分解速度を低下させ、細胞中のサイクリン分解を阻害し、癌細胞の増殖を阻害し、ならびにNF- κ B依存性細胞接着を阻害するための、ボロン酸エステルおよびボロン酸化合物の使用について記載する。Adamsらはヒト腫瘍異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を示した化合物、N-ピラジンカルボニル-L-フェニルアラニン-L-ロイシンボロン酸(PS-341、ボルテゾミブとして現在知られている)の一つの化合物を記載している。この特定の化合物は、最近、再発した難治性多発性骨髄腫を有する患者の治療のために承認を受け、さらなる血液学的癌ならびに固形腫瘍を含めたさらなる適応において臨床試験を現在受けている。

10

【0004】

プロテアソームが通常の生理学ならびに病理学において広範囲の役割を果たすので、治療薬としてプロテアソーム阻害剤を用いる場合にプロテアソーム阻害を最適化する(例えば、過剰のプロテアソーム阻害を回避する)ことは重要である。さらに、癌患者における療法での一つの連続した問題は療法に対する応答における個体差である。多数の利用可能な癌治療は狭い治療指数および毒性潜在性を有し、これは多数の患者が不必要で効果がなく、また有害でありさえする療法を受けることに潜在的に導く。計画された療法が個々の患者を治療するために最適化できたならば、かかる状況を低下または消失さえできる。従って、単独でまたは他の化学療法と組み合わせて、プロテアソーム阻害剤が特に有効である特定の癌患者を同定する必要性が存在する。また、プロテアソーム治療に応答しないそれらの患者(非応答者)に対して、プロテアソーム阻害剤での治療に良好に応答する特定の患者(応答者)を同定する必要性がある。従って、例えば、血液癌患者(例えば、多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫等)ならびにプロテアソーム阻害療法から利益を得るであろう固形腫瘍癌患者を含めた癌患者の診断、病期分類、予後およびモニタリングを提供すること;またはかかる予防策へのかかる患者の素因を示すことは有益であろう。本発明はこれらの要求に指向される。

20

【0005】

発明の記載

本発明は、プロテアソーム阻害療法を含む治療に応答性である癌患者を同定または選択する方法に指向される。さらに、かかる治療に非応答性の患者を同定する方法が提供される。これらの方法は典型的には、患者の腫瘍(例えば、患者の癌細胞)において1以上の予測マーカーの発現レベルを測定し、次いでその試料中での発現が、プロテアソーム阻害療法に対する応答または非応答と関連する選択された予測マーカーまたはマーカーセットの発現のパターンもしくはプロファイルを含むかを決定することを含む。

30

【0006】

さらに、提供される方法には、結果的に、患者の予測マーカープロファイルが、患者がその治療法に応答するかまたは応答しないかを示す場合、プロテアソーム阻害療法を開始し、継続し、または始め、または中止し、中断し、または休止する工程をさらに含む治療方法が含まれる。もう一つの具体例において、プロテアソーム阻害療法でまだ処置されていない患者の分析、および患者のマーカープロファイルが、患者が非応答者であることを示す場合の患者がその治療剤に応答者でなく、かかる患者がプロテアソーム阻害療法で処置されるべきではないという同定および予測の分析のための方法が提供される。かくして、本発明で提供される方法は、プロテアソーム阻害療法の効果がないかまたは不適当な使用を解消できる。

40

【0007】

また、本発明は、プロテアソーム阻害療法(例えば、プロテアソーム阻害剤単独、または化学療法剤のごときさらなる剤と組み合わせた)で癌患者を治療する方法に指向され、

50

その方法は、予測マーカープロファイルが治療剤に応答するであろうことを示す患者を選択し、次いで、プロテアソーム阻害療法で患者を治療する工程を含む。

【0008】

本発明方法および組成物は、癌に苦しむ患者に対する診断および治療における使用のために設計される。その癌は、液性または固形の腫瘍タイプのものである。液性腫瘍は、例えば、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、白血病(例えば、ワルデンストローム症候群、慢性リンパ性白血病、他の白血病)、およびリンパ腫(例えば、B細胞性リンパ腫および非ホジキン・リンパ腫)を含めた血液学的起源の腫瘍を含む。固形腫瘍は、器官に由来し、肺、乳房、前立腺、卵巣、結腸、腎臓および肝臓のごとき癌を含み得る。

【0009】

本発明の方法に用いる治療剤は、プロテアソーム阻害剤として知られている新しいクラスの治療剤を含む。再発した難治性多発性骨髄腫患者の治療のために最近承認され、現在さらなる適応に関して臨床試験でテストされているプロテアソーム阻害剤の1つの例が、ボルテゾミブである。プロテアソーム阻害剤のもう一つの例は当該技術分野において知られ、さらに詳細に本明細書に記載されている。また、プロテアソーム阻害療法は、化学療法剤のごときさらなる治療剤を含み得る。従来の化学療法剤のいくつかの例を表Aに示す。また、別法として、またはこれらの化学療法剤と組み合わせて、より新しいクラスの化学療法剤もプロテアソーム阻害療法に用いることができる。

【0010】

本発明の1つの具体例は、患者における腫瘍の治療のためにプロテアソームの阻害ベースの療法を決定する方法を提供する。かかる方法は、患者の腫瘍における少なくとも1つの予測マーカーの発現レベルを測定し、当該(複数の)予測マーカーの発現レベルに基づいて腫瘍を治療するためのプロテアソーム阻害ベースの療法を決定することを含む。患者試料中の(複数の)予測マーカーの有意な発現レベルは、本明細書に提供された予測マーカーまたはマーカーセットがかかる応答性を示す場合に、患者が応答性の患者であり、プロテアソーム阻害療法から利益を得るであろうという指標になり得る。

さらに、患者における(複数の)予測マーカーの有意な発現レベルは、本明細書に供された(複数の)マーカーがかかる非応答性を示す場合に、患者が非応答性の患者であり、プロテアソーム阻害療法から利益を得ないであろうという指標となり得る。

【0011】

さらに、本発明は、患者が腫瘍を治療するためのプロテアソーム阻害ベースの療法に応答性であるかを決定するための方法を提供する。かかる方法は、患者の腫瘍において少なくとも1つの予測マーカーの発現レベルを測定し、予測マーカーまたはマーカーセットの発現レベルに基づいて腫瘍を治療するためのプロテアソーム阻害ベースの療法を決定することを含む。患者試料中の予測マーカーの有意な発現レベルは、患者が応答性の患者であり、プロテアソーム阻害療法から利益を得るであろうという指標である。患者における予測マーカーセットの有意な発現レベルは、患者が応答性の患者であり、本明細書に供された(複数の)マーカーがかかる応答性を示す場合に、プロテアソーム阻害療法から利益を得るであろうという指標となる。該方法に用いられる選択された予測マーカーは、表1、表2および表3に示す応答性の予測マーカーを含む。

【0012】

依然としてさらに、本発明は、患者が腫瘍を治療するためのプロテアソームの阻害ベースの療法に非応答であるかを決定する方法をさらに提供する。かかる方法は、患者の腫瘍における少なくとも1つの予測マーカーの発現レベルを測定し、次いで予測マーカーまたはマーカーセットの発現レベルに基づいて腫瘍を治療するためのプロテアソーム阻害ベースの療法を決定することを含む。患者試料における予測マーカーの有意な発現レベルは、患者が非応答性の患者であり、プロテアソーム阻害療法から利益を得ないであろうという指標である。患者における予測マーカーセットの有意な発現レベルは、本明細書において提供された選択されたマーカーまたはマーカーセットがかかる非応答性を示す場合に、患者が非応答性の患者であり、プロテアソーム阻害療法から利益を得ないであろうという指

10

20

30

40

50

標となる。該方法に用いた選択された予測マーカーは、表1、表2および表3に示す非応答の予測マーカーを含む。

【0013】

発明のもう一つの具体例は、プロテアソーム阻害療法で患者における腫瘍を治療する方法を提供する。かかる治療方法は、患者の腫瘍における少なくとも1つの予測マーカーの発現レベルを測定し；腫瘍を治療するためのプロテアソーム阻害ベースの療法が、（複数の）予測マーカーの発現レベルに基づき適当であるかを決定し、次いで、患者の発現レベルが応答性の患者を示す場合に、プロテアソーム阻害療法で患者を治療することを含む。患者試料中の予測マーカーの有意な発現レベルは、本明細書に提供された（複数の）予測マーカーまたはマーカーセットが患者が応答性の患者であることを示す場合に、患者が応答性の患者であり、プロテアソーム阻害療法から利益を得るであろうという指標となる。

10

【0014】

ある態様において、患者の腫瘍中の予測マーカーの発現レベルは、腫瘍の試料を単離し、単離された試料またはその一部分について分析を行なうことにより決定できる。もう一つの態様において、患者の腫瘍中の予測マーカーの発現レベルは、*in vivo* 映像技術を用いて測定できる。

【0015】

ある態様において、発現レベルの測定はmRNAの検出を含む。かかる検出は、例えば、PCR、ノーザン、ヌクレオチド配列検出、核酸プローブを用いた*in vivo* 画像化を含めたいずれかの適切な方法によって行うことができる。もう一つの態様において、予測マーカーの発現レベルの測定は蛋白質の検出を含む。かかる検出は、例えば、ELISA、ウェスタンブロット、免疫測定法、蛋白質配列検出、ペプチドプローブを用いた*in vivo* 画像化を含めた蛋白質検出のためのいずれかの適切な方法を用いて行うことができる。

20

【0016】

予測マーカーの発現レベルの決定は、マーカーまたはマーカーセットの発現が有意であるかを評価し、患者が応答性か非応答であるかを決定するための評価を行うために事前決定された標準的な対照発現レベルと比較できる。加えて、予測マーカーの発現レベルの決定は、患者が応答性か非応答性であるかを決定するための評価を行うために予測マーカーとして同時に測定される内部標準マーカーの発現レベルと比較できる。ある態様において、発現レベルは、かなり過剰発現されたと決定され得る。発現レベルは他の態様において低発現されてもよい。さらに他の態様において、発現レベルは、本明細書に提供された方法によって決定されるような事前決定された標準に対して決定される。

30

【0017】

本発明の方法は、表1、表2、表3、表4、表5、表6または表7のいずれかに記載された少なくとも1つの予測マーカーを用いることができる。加えて、その提供された方法は、予測マーカーセットを形成するために2、3、4、5または6個あるいはそれを超えるマーカーを用いることができる。例えば、表1、表2および／または表3におけるマーカーから選択されたマーカーセットは、本明細書に提供された方法を用いて生成でき、表1、表2または表3に記載された2および全ての間、およびその間の各組合せおよび全ての組合せを含んでもよい(例えば、4個の選択マーカー、16個の選択マーカー、74個の選択マーカー等)。1つの具体例において、マーカーは、表4、表5または表6に記載されたものを含む。

40

【0018】

本発明方法は、さらに詳細に本明細書に記載された方法を用いて、表1、表2および表3に記載された個々の予測マーカーセットから、マーカーセットを構築する能力をさらに提供する。さらなる態様において、1を超えるマーカーセットを、提供された診断方法、予後の方法および治療方法に組み合わせて用いることができる。

【0019】

本発明方法は、予測マーカーの発現レベルの決定が、患者がプロテアソーム阻害療法に

50

応答性であるかを同定するために腫瘍治療に先立って測定されるように行なうことができる。

【0020】

加えて、本発明方法は、進行中の腫瘍治療と同時に行ない、患者が現在のプロテアソーム阻害療法に応答しているか、またはプロテアソーム阻害療法を含むさらなる療法に応答するであらうかのいずれかであるかを決定できる。

【0021】

依然としてさらに、本発明方法は、患者がプロテアソーム阻害療法の今後の経過に応答性であるかを評価するために腫瘍治療を行った後に行なうことができる。

【0022】

該方法が進行中の腫瘍治療の間に、または腫瘍治療の経過の後に行なわれても、腫瘍治療は、癌治療のプロテアソーム阻害療法または別法の形態を含むことができる。提供された方法は、患者がさらにまたは将来的に、プロテアソーム阻害療法から利益を得るかを決定するように設計され、かかるプロテアソーム阻害療法を単独でまたはさらなる治療剤と組み合わせて含めることができる。

【0023】

また、本発明は、癌患者を診断、病期分類、予測、モニタリングおよび治療するための種々の試薬およびキットに関する。

【0024】

表1、表2および表3に記載された少なくとも2つの単離された予測マーカーセットを含めたマーカーセットおよびマーカーセットの同定方法が提供される。該マーカーセットは、表1、表2および表3に記載された適切な予測マーカーの検出用の試薬を含む。かかる試薬には、核酸プローブ、プライマー、抗体、抗体誘導体、抗体フラグメントおよびペプチドプローブが含まれる。

【0025】

さらに、患者における腫瘍の治療のためにプロテアソーム阻害ベースの療法を決定するのに用いるキットが提供される。本発明のキットは、予測マーカー(例えば、少なくとも1つの予測マーカー)を評価するための試薬、および予測マーカーセット(例えば、表1、表2および表3から選択された少なくとも2、3、4個あるいはそれを超えるマーカー)、ならびに本明細書に提供された方法による使用説明書を含む。ある態様において、提供されるキットは、予測マーカーの評価用の核酸プローブを含む。依然として他の態様において、提供されるキットは、抗体、抗体誘導体、抗体フラグメントまたは予測マーカーの評価のためのペプチド試薬を含む。

【0026】

本発明により、マーカーおよびマーカーセットは、本発明方法のポジティブな予測値が少なくとも約10%、好ましくは少なくとも約25%、より好ましくは少なくとも約50%および最も好ましくは約75%、80%、85%または90%以上であるように選択される。また、本発明方法に用いられるのは、通常の細胞に比較して、以下のいずれかの条件：プロテアソーム阻害療法に対して部分的な応答者、完全な応答者、最小の応答者および非応答者のいずれかの少なくとも約20%、より好ましくは約50%、最も好ましくは約75%以上において、少なくとも1.5倍、好ましくは少なくとも2倍、腫瘍中で異なって発現されるマーカーである。

【0027】

本発明は、さらに、抗癌剤、例えば、化学療法化合物の開発のための従前に知られていないかまたは認識されていない標的を提供する。また、本発明により提供された予測マーカーおよびマーカーセットは、単独または組み合わせてのいずれかで新しい標的を提供でき、それは癌のための新規な治療剤の開発に用いることができる。かくして、その各マーカーにより示された核酸および蛋白質は、例えば、血液学的悪性腫瘍または固形腫瘍悪性腫瘍を含めた癌のための治療法(単一薬剤または複合薬剤のいずれか)の開発において標的として用いることができる。

10

20

30

40

50

【0028】

かくして、抗癌治療剤として用いる新規な化合物の同定についてのスクリーニング方法のための同定された予測マーカー、ならびに対応する核酸およびペプチドの使用のための方法がさらに提供される。かかる新しく同定された化合物は、単独で、または補完的な治療剤としてプロテアソーム阻害療法と組み合わせて有用であり得る。

【0029】

本発明は、部分的には、腫瘍がプロテアソーム阻害療法での治療によって有効に処置され得るかを決定するために用いることができる個々のマーカーおよびマーカーセットの同定に基づいている。例えば、本明細書に提供される組成物および方法は、患者がプロテアソーム阻害治療剤に応答性かまたは非応答性であるかを決定するために用いることができる。これらの同定に基づいて、本発明は、限定なくして、以下を提供する：

- 1) プロテアソーム阻害療法が腫瘍増殖を停止させるかまたは遅延させるのに有効であるか否かを決定する方法および組成物；
- 2) 腫瘍の処置に用いたプロテアソーム阻害療法(プロテアソーム阻害薬剤または薬剤の組合せ)の有効性をモニタリングする方法および組成物；
- 3) 腫瘍の処置に用いた治療剤の組合せを同定する方法および組成物；
- 4) 特定の患者における腫瘍の治療に有効である特定の治療剤、および治療剤の組合せを同定する方法および組成物；
- 5) 腫瘍処置用の治療剤のための新しい標的を同定する方法および組成物；および
- 6) 腫瘍処置用の新しい治療剤を同定する方法および組成物。

【0030】

定義

特記しない限りは、本明細書に用いた全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者により一般的に理解される同一の意味を有する。また、本明細書に記載されたものと同様のまたは等価な方法および材料を本発明の実施または試験において用いることができるが、その好ましい方法および材料は本明細書に記載されている。(表を含めた)本願を通して参照された全てのGenBankまたはRefSeqデータベースの記録の内容をここに出典明示して本明細書の一部とみなす。論争の場合には、定義を含めた本明細書は管理されるであろう。

【0031】

冠詞「ある」を本明細書に用いて、冠詞の文法上の対象の1または1を超えて(すなわち、少なくとも1つ)を言及する。一例として、「ある要素」は、少なくとも1つの要素を意味し、1を超える要素を含むことができる。

【0032】

「マーカー」は、表1、表2または表3のいずれかにリストされたAffymetrixプローブセット識別子(identifier)と関連した少なくとも1つの核酸または蛋白質に対応する天然に発生するポリマーである。例えば、マーカーは、限定なくして、ゲノムDNAのセンスおよびアンチセンス(すなわち、その中で生じるいずれのイントロンも含む)、ゲノムDNAから転写されたRNAの翻訳により生成したRNA、およびスプライシングされたRNAの翻訳により生成された蛋白質(すなわち、膜貫通シグナル配列のごとき正常に切断された領域の切断の前後の蛋白質を含む)を含む。また、本明細書に用いた「マーカー」は、(スプライシングされたRNAを含めた)ゲノムDNAの転写により生成されたRNAの逆転写により作成されたcDNAを含み得る。「マーカーセット」はある群のマーカーである。本発明のマーカーは、表1、表2および表3に記載された予測マーカーを含む。

【0033】

本明細書に用いた「予測マーカー」は、患者の腫瘍細胞において異なる発現を有すると同定され、かつプロテアソーム阻害剤療法での治療に対してポジティブまたはネガティブのいずれにも応答する患者の特性に代表的であるマーカーを含む。例えば、予測マーカーは、非応答性の患者における上方調節されるマーカーを含み；あるいは、予測マーカーは

、応答性の患者において上方調節されるマーカーを含む。同様に、予測マーカーは、非応答性の患者において下方調節されるそれらのマーカー、ならびに応答性の患者における下方調節されるマーカーも含むことを意図される。かくして、本明細書に用いた予測マーカーは、これらの可能性の各々および全てを含むことを意図し、さらに、予測マーカーとして各々のものを含むことができ；あるいは、参照が、「予測マーカー」または「予測マーカーセット」になされる場合に1以上または全ての特性を集合的に含むことができる。

【0034】

本明細書に用いた「自然発生の」核酸分子とは、天然に発生する(例えば、天然蛋白質をコード化する)ヌクレオチド配列を有するRNAまたはDNA分子をいう。

【0035】

「プローブ」なる用語は、特に意図した標的分子、例えば、本発明のマーカーに選択的に結合できるいずれかの分子をいう。プローブは、当業者により合成できるか、または適当な生物学的製剤から誘導できる。標的分子の検出の目的のために、プローブは、本明細書に記載されるごとく標識されるように特に設計し得る。プローブとして利用できる分子の例には、限定されるものではないが、RNA、DNA、蛋白質、抗体および有機モノマーが含まれる。

【0036】

マーカーの「通常の」発現レベルは、癌で苦しめない患者における、同様の環境または応答状況下の細胞におけるマーカーの発現レベルである。また、マーカーの通常の発現レベルは、「対照試料」(例えば、疾患に関連したマーカーを有しない健康な対象からの試料)の発現レベルをいうこともできる。対照試料は対照のデータベースで構成されてもよい。あるいは、マーカーの「通常の」発現レベルは、腫瘍が誘導された同一患者からの同様の環境または応答状況下で非腫瘍細胞におけるマーカーの発現レベルである。

【0037】

マーカーの「過剰発現」および「低発現」とは、マーカーの通常の発現レベルより、各々、より大きいかまたはより小さいレベル(例えば、1.5倍を超える、少なくとも2倍、少なくとも3倍、より大きいかまたは小さいレベル等)での患者のマーカーの発現をいう。

【0038】

「相補的」とは、2つの核酸鎖の領域間または同一の核酸鎖の2つの領域間での広範囲の概念の配列相補性をいう。第一の核酸領域のアデノシン残基は、残基がチミンまたはウラシルであるならば第一の領域に逆平行である第2の核酸領域の残基と特異的な水素結合を形成(「塩基対形成」)できることが知られている。同様に、第1の核酸鎖のシトシン残基が、残基がグアニンであるならば、第1の鎖へ逆平行である第2の核酸鎖の残基と塩基対形成できることが知られている。その2つの領域が逆平行の様式で配置される場合に、その第1の領域の少なくとも1つのヌクレオチド残基が、第2の領域の残基と塩基対形成できるならば、核酸の第1の領域は、同一または異なる核酸の第2の領域に相補的である。好ましくは、第1の領域は第1の部分を含み、第2の領域は第2の部分を含み、それによって、第1および第2の部分が逆平行の様式で配置される場合に、第1の部分のヌクレオチド残基の少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約75%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%は、第2の部分におけるヌクレオチド残基と塩基対形成できる。より好ましくは、第1の部分の全てのヌクレオチド残基は、第2の部分におけるヌクレオチド残基と塩基対形成できる。

【0039】

本明細書に用いた「相同性の」とは、同一の核酸鎖の2つの領域、または2つの異なる核酸の領域間のヌクレオチド配列類似性をいう。双方の領域におけるヌクレオチド残基位置が同一のヌクレオチド残基によって占有される場合に、その領域はその位置にて相同性である。各領域の少なくとも1つのヌクレオチド残基位置が同一の残基によって占有されるならば、第1の領域は第2の領域に相同性である。2つの領域間の相同性は、同一のヌクレオチド残基によって占有された2つの領域のヌクレオチド残基位置の割合によって

10

20

30

40

50

表現される。一例として、ヌクレオチド配列 5'-ATTGCC-3'を有する領域、およびヌクレオチド配列 5'-TATGGC-3'を有する領域は、50%の相同性を共有する。好ましくは、第1の領域は第1の部分を含み、第2の領域は第2の部分を含み、それによって、各部分のヌクレオチド残基部分の少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約75%、少なくとも約90%または少なくとも約95%は、同一のヌクレオチド残基で占有される。より好ましくは、各部分の全てのヌクレオチド残基位置は、同一のヌクレオチド残基によって占有される。

【0040】

基質から解離するマーカーの実質的なフラクションなくして基質が液体(例えば、標準的なセーラインクエン酸塩、pH7.4)で濯ぐことができるようにマーカーが基質と共有結合または非共有結合しているならば、マーカーが基質に固定される。

10

【0041】

本明細書に用いた、「有意な」発現、または「有意に」発現したマーカーとは、応答性または非応答性を示す予測マーカーの異なる発現をいうことを意図する。患者におけるマーカーまたはマーカーセットは、マーカーまたはマーカーセットの発現レベルが、発現を評価するために使用されたアッセイの標準誤差より大きな量によって通常のレベルより、各々、大きいまたは小さいならば、マーカーまたはマーカーセットの発現の通常のレベルより高い(または低い)レベルで「有意」に発現される。好ましくは、有意な発現レベルは、少なくとも2倍であり、より好ましくは、3、4、5または10倍の量である。あるいは、患者におけるマーカーまたはマーカーセットの発現は、発現レベルが通常の発現レベルのマーカーまたはマーカーセットより、各々、少なくとも約2倍、好ましくは、約3、4または5倍高いまたは低いならば、発現の通常のレベルより、「有意に」高いまたは低いと考えることができる。依然としてさらに、「有意な」発現レベルとは、本明細書に供された方法により決定された予測マーカーセットについての予め決定されたスコアに合うか、それを超えるかそれ未満であるかのいずれかのレベルをいうこともできる。

20

【0042】

癌または腫瘍は、該方法より治療または診断される。「癌」または「腫瘍」は、初期の腫瘍およびいずれの転移も含めた患者におけるいずれの新生物の増殖も含むことが意図される。癌は液性または固形腫瘍タイプであり得る。液性腫瘍は、例えば、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、白血病(例えば、ワルデンストローム症候群、慢性リンパ性白血病、他の白血病)、およびリンパ腫(例えば、B細胞性リンパ腫および非ホジキン・リンパ腫)を含めた血液学的な起源の腫瘍を含む。固形腫瘍は臓器に起因し、肺、乳房、前立腺、卵巣、結腸、腎臓および肝臓のごとき癌を含むことができる。腫瘍細胞を含めた、本明細書に用いた癌細胞とは、異常な(増加した)速度で分裂する細胞をいう。癌細胞は、限定されるものではないが、扁平上皮癌、基底細胞癌、汗腺癌、脂腺癌、腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、未分化癌、気管支原生癌、黒色腫、腎細胞癌、肝癌-肝細胞癌、胆管癌、胆管細胞癌、乳頭状癌、移行上皮癌、絨毛癌、精上皮腫(semonoma)、胎児性癌、乳癌、消化器癌、結腸癌、膀胱癌、前立腺癌および頸頭部領域の扁平上皮癌のごとき癌；線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索肉腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、滑膜肉腫および中皮肉腫のごとき肉腫；骨髄腫、白血病(例えば、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、顆粒球性白血病、単球性白血病、リンパ性白血病)およびリンパ腫(例えば、濾胞性リンパ腫、暗殻細胞リンパ腫、びまん性のB細胞大リンパ腫、悪性リンパ腫、形質細胞腫、細網肉腫またはホジキン疾患)のごとき血液学的な癌；および神経膠腫、脳膜髄膜腫(meningoma)、髄芽腫、シュワン細胞腫または上衣腫(epidymoma)を含む神経系の腫瘍が含まれる。

30

40

【0043】

癌は、治療剤との接触の不存在下でのその増殖に比較して、治療剤との接触の結果としてその増殖速度が阻害されるならば治療剤に対して「応答性」である。癌の増殖は種々の方法で測定でき、例えば、腫瘍サイズまたは腫瘍タイプに適切な腫瘍マーカーの発現を測定し得る。例えば、骨髄腫と関連したマーカー、およびプロテアソーム阻害療法に対する

50

その応答を同定するために用いた応答性の定義は、Bladeら, Br J Haematol. 1998 Sep;102(5): 1115-23に記載されたSouthwestern Oncology Group (SWOG)の判定基準が用いられた(例えば、表C参照)。プロテアソーム阻害療法に応答性であることの質は変化し、異なる条件下で、異なる癌は所与の治療剤に対して異なるレベルの「応答性」を示す。依然としてさらに、応答性の測定は、患者の生活の質、転移の程度等を含めた腫瘍の増殖サイズを超えたさらなる判定基準を用いて評価できる。加えて、臨床的な予後のマーカーおよび変数は適用可能な状況下で評価できる(例えば、骨髄腫におけるM蛋白質および前立腺癌におけるPSAレベル)。

【0044】

癌は、治療剤との接触の不存在下でその増殖を比較した場合に、その増殖速度が治療剤との接触の結果として阻害されないかまたは非常に低い程度で阻害されるならば「非応答性」である。前記のごとく、癌の増殖は、種々の方法で測定でき、例えば、腫瘍サイズまたはその腫瘍タイプに適切な腫瘍マーカーの発現を測定してもよい。例えば、治療剤に対する多発性骨髄腫の非応答性と関連したマーカーを同定するために用いた応答定義、Bladeに記載されたSouthwestern Oncology Group (SWOG)判定基準を本明細書の実験に用いた。治療剤に非応答性であることの質は、異なる状態下で高度に変化し、異なる癌は所与の治療剤に対する異なるレベルの「非応答性」を示す。依然としてさらに、非応答性の測定は、患者の生活の質、転移の程度等を含めた腫瘍の増殖サイズを超えたさらなる基準を用いて評価できる。加えて、臨床的な予後マーカーおよび変数は、適用可能な状況下で評価できる(例えば、骨髄腫におけるM蛋白質および前立腺癌におけるPSAレベル)。

【0045】

「治療」は、腫瘍の収縮をもたらすと同時にさらなる腫瘍増殖を予防または阻害することを意味する。また、治療は腫瘍の転移の予防を含むことを意図する。腫瘍は、癌または腫瘍の(当該技術分野において知られおよび本明細書に記載された応答性／非応答性指標によって決定されるごとく)少なくとも1つの症状が緩和、終了、遅延、最小化または予防されるならば「阻害される」かまたは「治療される」。いずれかのプロテアソーム阻害剤を用いた処置による腫瘍の身体的または他のいずれかの症状の緩和は、本発明の範囲内である。

【0046】

本明細書に用いた「薬剤」なる用語は、腫瘍細胞を含めた癌細胞が、治療のプロトコルにおいて曝露され得るいずれかのものとして広範囲に定義される。本発明の文脈において、かかる薬剤は、限定されるものではないが、プロテアソーム阻害薬剤ならびにさらに詳細に本明細書に記載された化学療法剤を含む。

【0047】

「プロテアソーム阻害剤」は、20Sまたは26Sプロテアソーム、またはその活性を直接的または間接的に阻害するいずれの物質も意味するものである。好ましくは、かかる阻害は特異的であり、すなわち、プロテアソーム阻害剤は、もう一つの関係のない生物学的効果を生成するのに必要な阻害剤の濃度より低濃度にてプロテアソーム活性を阻害する。好ましくは、プロテアソーム阻害に必要なプロテアソーム阻害剤濃度は、関係がない生物学的効果を生成するのに必要な濃度より、少なくとも2倍低く、好ましくは少なくとも5倍低く、さらにより好ましくは少なくとも10倍低く、最も好ましくは少なくとも20倍低い。プロテアソーム阻害剤は、ペプチドアルデヒド、ペプチドボロン酸、ラクタシスチンおよびラクタシスチンアナログ、ビニルスルホンおよびアルファ-β-エポキシケトンを含む。プロテアソーム阻害剤は、本明細書にさらに詳細に記載される。

【0048】

キットは、本発明のマーカーまたはマーカーセットを特異的に検出するための、少なくとも1つの試薬、例えば、プローブを含むいずれかの製品(article of manufacture)(例えば、包装または容器)である。製品は、本発明方法を行なうために1ユニットとして宣伝、流通または販売し得る。かかるキットに含まれる試薬は、応答性および非応答性のマーカー発現を検出するのに用いたプローブ／プライマーおよび／または抗体を含む。加

えて、本発明のキットは、適当な検出アッセイを記載する説明書を好ましくは含み得る。かかるキットは、例えば、癌の症状を示す患者、特に、プロテアソーム阻害療法で治療できる、例えば、血液学的な癌(例えば、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)、白血病、固形腫瘍(例えば、肺、胸、卵巣等)を含めた癌の可能な存在を示す患者を診断および評価するために臨床的な設定において都合よく用いることができる。

【0049】

その発現が薬剤に対する応答性と関連する本発明のマーカーを、表1、表2、表3、表4、表5、表6および表7に記載する。腫瘍における記載された1以上のマーカーまたはマーカーセットの発現を評価すると、いずれの治療剤または薬剤の組合せが癌細胞の増殖速度を低下する可能性が最も高いかを決定できる。また、癌における記載された1以上のマーカーまたはマーカーセットの発現を評価すると、いずれの治療剤または剤の組合せが癌細胞の増殖速度を低下する可能性が最も低いかを決定できる。従って、記載された1以上のマーカーまたはマーカーセットの発現を評価すると、効力のないまたは適当でない治療剤を除去できる。また、1以上のマーカーまたはマーカーセットの発現を評価することにより、抗癌剤についての新しい標的を同定できる。かくして、1つの具体例において、本発明方法に用いた腫瘍細胞は、骨髄試料からのものである。重要なことには、これらの決定は、患者ベースにより患者に、または薬剤ベースにより薬剤で行うことができる。かくして、特定の治療処置が特定の患者または患者のグループ/クラスに役立つか否か、特定の治療が継続されるべきであるかを決定できる。

【0050】

表1は、44種の骨髄腫の患者試料からの遺伝子に適用された統計解析を用いて同定されたマーカーをリストする。表1におけるマーカーは、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブでの処置に応答性か、または非応答性のいずれかである患者からの試料において有意に発現された。かくして、同定されたマーカーが、当該技術分野において知られたボルテゾミブまたは他のプロテアソーム阻害療法ならびに本明細書にさらに詳細に記載されたものに対する応答を含めて、プロテアソーム阻害療法に対する患者の応答を予測して同定するための予測モデルにおいて機能できると認識するであろう。特に、表1におけるマーカーは、療法に対するポジティブな応答性と関係する(本明細書において、「非予測マーカー(NR)」という)。療法に対するポジティブな応答(完全、部分的または最小のいずれか、表C参照)を持つ患者を以下に「応答者」という。加えて、表1における予測マーカーは、薬剤に対するネガティブなまたは貧弱な応答性(「非予測マーカー(NR)」として本明細書でいう)と関係している。治療に対する貧弱な応答(進行性または難治性の疾患という;表C参照)を持つ患者は、「非応答者」と以下にいう。治療に対する応答がない患者は以下に「安定性である」という(表C参照)。

【0051】

表2は、再発性および難治性の多発性骨髄腫の患者における疾患進行までの時間(TTP)の予測を決定するためにCox比例ハザードモデルを用いて適用した統計解析を用いて同定したマーカーをリストする。これらのマーカーは、より速い速度で疾患において進行するようであり、他の患者より療法に応答性でない患者において有意に発現されるさらなる予測マーカーとして有用である。これらの予測マーカーは、プロテアソーム阻害療法に応答性であるであろう患者の同定においてさらなる因子として機能するであろう。

【0052】

表3は、44種の骨髄腫試料からの遺伝子に適用された統計解析を用いて同定されたマーカーをリストしている。表2における予測マーカーは、その疾患がプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブでの処置に難治性である骨髄腫患者からの試料において有意に現れる。これらの予測マーカーは、さらに、難治性の患者を、処置に安定または応答性のいずれかであろうものと区別するように機能するであろう。

【0053】

また、本発明は、プロテアソーム阻害療法で、癌患者(例えば、明細書にさらに詳細に

記載された液性腫瘍または固形腫瘍を持つ患者)を診断、病期分類、予測、モニタリングおよび治療するための種々の試薬ならびにキットに関連する。

【0054】

本発明により、マーカーは本発明方法のポジティブな予測値が少なくとも約10%、好ましくは約25%、より好ましくは約50%、および最も好ましくは約90%であるように選択される。また、通常の細胞に比較して、以下のいずれかの条件：応答性の患者（例えば、完全な応答、部分的な応答、最小の応答）；および非応答性の患者（例えば、変化なし、応答からの退歩（relapse））の少なくとも約20%、より好ましくは約50%、および最も好ましくは約75%において、少なくとも2倍異なって発現されるマーカーが、本発明方法に用いるのに好ましい。

10

【0055】

応答性および非予測のマーカーの同定

本発明は、プロテアソーム阻害療法に応答性である腫瘍において発現され、それらの発現がその治療剤に対する応答性と関係するマーカーを提供する。また、本発明は、プロテアソーム阻害療法に非応答性である腫瘍において発現され、それらの発現がかかる治療に対する非応答性と関係するマーカーを提供する。結果的に、1以上のマーカーを用いて、プロテアソーム阻害療法によりうまく処置できる癌を同定できる。1つの具体例において、本発明の1以上のマーカーを使用して、プロテアソーム阻害療法を用いてうまく治療できる患者を同定することができる。加えて、本発明のマーカーを用いて、プロテアソーム阻害療法で治療に抵抗性となるか、そのリスクを持つ患者を同定できる。また、本発明は、プロテアソーム阻害療法に応答するか、または応答しないようである患者を予測できる「マーカーセット」として本明細書に参照されたマーカーの組合せを要旨とする。

20

【0056】

表1は、その発現がプロテアソーム阻害剤に対する応答性と関連するマーカーを記載する。記載された予測マーカーのセットを含めた、少なくとも1、2またはそれを超える記載された予測マーカー、または3以上の記載された予測マーカーの発現を決定することが好ましい。かくして、セットまたはパネルの予測マーカーの発現、すなわち、予測マーカーセットの発現プロファイルの発現プロファイルを評価することが好ましい。

【0057】

薬剤に対する応答性および非応答性の決定

同定された応答性および非予測マーカーの（蛋白質レベルを含めた）発現レベルは以下に用いることができる：

30

- 1) 患者が薬剤または薬剤の組合せによって治療できるかを決定する；
- 2) 患者が薬剤または薬剤の組合せでの処置に応答しているかを決定する；
- 3) 患者を治療するのに適当な薬剤または薬剤の組合せを選択する；
- 4) 進行中の処置の有効性をモニタリングする；
- 5) 新しいプロテアソーム阻害療法処置(単一の薬剤プロテアソーム阻害薬剤、または代替的にもしくはプロテアソーム阻害剤と組み合わせて用いることができる補助的な薬剤のいずれか)を同定する；

- 6) 癌の遅発-対-初期の再発を区別する；および

40

- 7) 癌の初期および遅発の再発の治療において、適当な薬剤または薬剤の組合せを選択する。特に、同定された応答性および非予測マーカーを利用して、適当な療法を決定し、効能につきテストされるべき薬物の臨床的療法およびヒト試験をモニターし、新しい薬剤および治療の組合せを開発し得る。

【0058】

発明の1つの具体例において、癌は、表1、表2および表3に記載された対応する1以上の予測マーカーが、有意に発現されるならば、薬剤に応答する素因があり得る。本発明のもう一つの具体例において、薬剤に応答性であるべき癌の素因は、表4、表5または表6に記載されたマーカーセットの個々の予測マーカーの有意な発現が評価される本発明方法により決定される。同様に、薬剤に応答性であるべき患者の素因は、マーカーセットを

50

含むマーカーが表1、表2および／または表3に記載された予測マーカーを含み、マーカーセットの発現が評価される本明細書に記載の方法を用いてマーカーセットが生成される本発明方法によって決定される。

【0059】

本発明のもう一つの具体例において、癌は、1以上の対応する非予測マーカーが有意に発現されるならば、薬剤に対する非応答性の素因があり得る。本発明のもう一つの具体例において、表1、表2および表3に記載された1以上の対応する予測マーカーが、有意に発現されるならば、癌は薬剤に対して非応答性の素因があり得る。本発明のもう一つの具体例において、薬剤に非応答性である癌の素因は、表4、表5または表6に記載されたマーカーセットの個々の予測マーカーの有意な発現が評価される本発明方法により決定される。同様に、薬剤に非応答性である患者の素因は、マーカーセットが、マーカーセットを含むマーカーが表1、表2および／または表3に記載された予測マーカーを含む本明細書に記載された方法を用いて生成され、そのマーカーセットの発現が評価される本発明方法によって決定される。

10

【0060】

本発明は、プロテアソーム阻害療法、例えば、プロテアソーム阻害剤を用いて、腫瘍の増殖速度を低下させることができるかを決定する方法を提供し、

(a) 腫瘍試料における少なくとも1つの個々の予測マーカーの発現を評価し；次いで

(b) プロテアソーム阻害療法が、その評価に基づいて腫瘍の増殖速度を低下させるのに適当であるか否かを同定する工程を含む。

20

【0061】

もう一つの具体例において、本発明は、プロテアソーム阻害療法(例えば、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)単独でまたはもう一つの化学療法剤とを組み合わせる)を用いて、腫瘍の増殖速度を低下させるかを決定する方法を供し、該方法は、

(a) 予測マーカーまたは予測マーカーセットの発現プロファイルを決定し；次いで

(b) プロテアソーム阻害療法が、その発現プロファイルに基づいて骨髄腫細胞の増殖速度を低下させるのに適当であるか否かを同定する工程を含む。

【0062】

1つの態様において、評価された(複数の)予測マーカーは、表1に記載されたものから選択される。さらにもう一つの態様において、評価された(複数の)予測マーカーは、表2に記載されたものから選択される。さらにもう一つの態様において、評価された(複数の)予測マーカーは、表3に記載されたものから選択される。依然としてさらなる態様は、表1単独でまたは表2および／または表3に記載のマーカーとを組み合わせるのいずれかで記載されたマーカーセット、あるいは表2単独でまたは表1および／または表3に記載のマーカーとを組み合わせるこれらのマーカーを含む。

30

【0063】

もう一つの具体例において、本発明は、プロテアソーム阻害剤療法を用いて、腫瘍の増殖を低下させるかを決定する方法を提供し、該方法は、

(a) 腫瘍細胞の試料を得；

(b) 薬剤に曝露された腫瘍細胞およびプロテアソーム阻害療法に曝露されなかった腫瘍細胞の双方におけるマーカーセットの1以上の個々のマーカーの発現を評価し；次いで

(c) 薬剤がその評価に基づいた腫瘍を処置するのに適当であるか否かを同定する工程を含む。

40

【0064】

かかる方法において、プロテアソーム阻害療法は、マーカーセットの発現プロファイルが、薬剤の存在下で予測マーカーの発現プロファイルに応じて応答性を増加または非応答性を低下させることを示す場合に、腫瘍を処置するのに適当であると決定される。

【0065】

好ましい具体例において、予測マーカーは、表1、表2または表3に記載されたものから選択される。

50

【0066】

もう一つの具体例において、本発明は、抗癌剤での処置が多発性骨髄腫患者において継続されるべきかを決定する方法を提供し、該方法は、

(a) プロテアソーム阻害療法処置の経過の間の異なった時点で患者から腫瘍細胞の2以上の試料を得；

(b) 2以上の試料において、マーカーセットの個々のマーカーの発現を評価し；次いで

(c) 評価に基づいた治療を継続するか中止する工程を含む。

【0067】

10

好ましい具体例において、マーカーセットは、表1または表2あるいは表3に記載されたものから選択される。該方法により、プロテアソーム阻害療法は、発現プロファイルが本明細書に記載された評価方法を用いて継続的な応答性、または低下した非応答性を示す場合に継続されるであろう。

【0068】

もう一つの具体例において、本発明は、プロテアソーム阻害療法での処置が骨髄腫の患者において継続されるべきであることを決定する方法を提供し、該方法は、

(a) 抗癌剤治療の経過の間の異なった時点で患者から骨髄細胞の2以上の試料を得；

(b) 2以上の試料において、予測マーカーセットの発現プロファイルを決定し；次いで

20

(c) 予測マーカーセットの発現プロファイルが、処置の経過の間に応答性の低下を示さず、および／または非応答性の増加を示さない場合に処置を継続する工程を含む。

【0069】

別法として、工程(c)において、その処置は、処置の経過の間に、マーカーセットの発現プロファイルが応答性の低下および／または非応答性の増加を示す場合に中止される。好ましい具体例において、マーカーセットは、表1、表2または表3に記載されたものから選択される。

【0070】

本発明は、さらに、薬剤、例えば、化学療法剤を用いて、多発性骨髄腫の増殖速度を低下できるかを決定する方法を提供し、該方法は、

30

(a) 癌細胞の試料を得る；

工程を含む。

【0071】

もう一つの具体例において、本発明は、抗癌剤での処置が多発性骨髄腫患者において継続されるべきかを決定する方法を提供し、以下の工程を含む：

抗癌剤治療の経過の間の異なった時点で患者から骨髄細胞の2以上の試料を得；

2以上の試料中の表1、表2または表3のいずれかに記載されたマーカーに対応する1以上の遺伝子の骨髄細胞中での発現レベルを決定し；次いで

【0072】

40

表1、表2および表3のいずれかに記載された予測マーカーの発現プロファイルが、治療の経過の間に応答性の患者を示す場合に処置を継続する。

【0073】

別法として、工程(c)において、表1、表2および表3のいずれかに記載された予測マーカーの発現プロファイルが、治療の経過の間に非応答性の患者を示す場合、治療は中止される。

【0074】

もう一つの具体例において、本発明は、ボルテゾミブでの処置が多発性骨髄腫患者において継続されるかを決定する方法を提供し、該方法は、

ボルテゾミブでの処置の経過の間の異なった時点で患者から骨髄細胞の2以上の試料を

50

得；

2以上の試料中の表1、表2または表3に記載されたマーカーに対応する1以上の遺伝子の骨髄細胞における発現プロフィールを決定し；次いで

表1、表2または表3に記載された予測マーカーが応答性の患者を示す場合に処置を継続する工程を含む。別法として、該処置は、処置の経過の間に、表1、表2および／または表3に記載された予測マーカーの発現プロフィールが、非応答性の患者を示す場合に治療を中止する。

【0075】

本発明のマーカーおよびマーカーセットは、一般的に、プロテアソーム阻害療法を予測できる。プロテアソーム阻害療法は、一般的に、細胞中でプロテアソーム活性を阻害する薬剤を少なくとも含み、さらなる治療剤を含むことができる薬剤を含む。本発明の1つの具体例において、本発明方法に用いる薬剤はプロテアソーム阻害剤である。ある種の態様において、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブ、あるいは本明細書にさらに詳細に記載される他の関連するプロテアソーム阻害剤である。依然として他の態様として、プロテアソーム阻害療法は、化学療法剤と連結したプロテアソーム阻害剤を含む。化学療法剤は当該技術分野において知られ、本明細書にさらに詳細に記載されている。

【0076】

本発明のもう一つの具体例において、表1、表2および表3に記載された、(複数の)予測マーカーの発現は、予測マーカーに対応するmRNAを測定することにより検出される。本発明のさらにもう一つの具体例において、表1、表2および表3に記載されたマーカーまたはマーカーセットに対応するマーカーの発現は、マーカーに対応する蛋白質を測定することにより検出される。

【0077】

もう一つの具体例において、本発明は、本明細書に記載された発明方法により癌に対して有効であると同定された化合物を患者に投与することにより、癌を持つ患者を治療する方法を提供する。

【0078】

該方法に用いた癌細胞のソースは、本発明方法が用いられている方法に基づくであろう。例えば、該方法を用いて患者の癌が薬剤、または薬剤の組合せで治療できるかを決定するならば、癌細胞の好ましいソースは、患者からの腫瘍、例えば、(固体または液性腫瘍を含めた)腫瘍生検、血液試料から得られた癌細胞であろう。別法として、処理されるべき癌のタイプに類似する癌細胞系をアッセイできる。例えば、多発性骨髄腫が治療されているならば、骨髄細胞系を用いることができる。該方法を用いて治療のプロトコルの有効性を予測またはモニターするならば、治療されるべき患者からの組織または血液試料は好ましいソースである。該方法を用いて、新しい治療剤または組合せを同定するならば、いずれの癌細胞(例えば、癌細胞系の細胞)も用いることができる。

【0079】

当業者ならば、該方法に用いられる適当な癌細胞を容易に選択し得ることができる。癌細胞系については、米国国立癌研究所のごとき源は、NCI-60細胞について好ましい。患者から得られた癌細胞については、針生検のごとき標準生検方法を使用できる。

【0080】

骨髄腫試料を用いて、本発明のマーカーを同定した。さらに、マーカーの発現レベルは、例えば、ワルデンストレーム-マクログロブリン血症、骨髄異形成症候群、およびリンパ腫、白血病を含めた他の血液学的な癌、ならびに種々の固形組織の腫瘍を含めた関連する血液学的な細胞タイプの障害を含む他の組織タイプにおいても評価できる。かくして、例えば、B細胞性リンパ腫、非ホジキン・リンパ腫、ワルデンストローム症候群または他の白血病を含めた他の血液学的悪性腫瘍からの細胞が、本発明方法に有用となることを認識するであろう。また、依然としてさらに、固形腫瘍(例えば、肺、乳房、前立腺、卵巣、結腸、腎臓および肝臓)におけるプロテアソーム阻害療法剤に対する疾患攻撃性ならびに応答性および非応答性を予測する予測マーカーは、本発明方法に有用であり得る。

【0081】

本発明方法において、表1、表2および表3に記載されたマーカーよりなる群から選択される1以上の予測マーカーの発現レベルは決定される。本明細書に用いた、発現のレベルまたは量とは、マーカーによってコードされたmRNAの発現の絶対的なレベル、あるいはマーカーによってコードされた蛋白質の発現の絶対的なレベル(すなわち、発現が癌細胞において発生するか否か)をいう。

【0082】

一般的に、表1、表2および表3に記載された予測マーカーから選択された、2以上の同定された応答または非予測マーカー、あるいは3以上の同定された応答または非予測マーカー、依然としてさらに、より多数のセットの同定された応答性および／または非予測性のマーカーの発現を決定することが好ましい。例えば、表4、表5および表6は、本明細書に記載された方法を用いて同定されたマーカーセットを記載し、本発明方法に用いることができる。依然としてさらに、本明細書に記載された予測マーカーを含むさらなるおよび／または別法のマーカーセットは、提供された方法および予測マーカーを用いて生成できる。かくして、本明細書に提供された方法および組成物を用いて、応答性および非予測マーカーのパネルの発現を評価することが可能である。

【0083】

選択されたマーカーの絶対的な発現レベルに基づいた決定を行うための別法としての決定は、標準化された発現レベルに基づいていてもよい。発現レベルは、その発現と、応答性または非予測マーカーでない対照マーカー、例えば、構成的に発現されるハウスキーピング遺伝子とを比較することにより、応答性または非予測マーカーの絶対的な発現レベルを修正することにより標準化される。標準化に適当なマーカーは、アクチン遺伝子のごときハウスキーピング遺伝子を含む。構成的に発現された遺伝子は、当該技術分野において知られており、患者の当該組織および／または状況ならびに分析方法に従って同定および選択できる。かかる標準化は、1つの試料、例えば、腫瘍試料における発現レベルをもう一つの試料、例えば、非腫瘍試料と、あるいは異なるソースからの試料間の発現レベルを比較することを可能とする。

【0084】

さらに、発現レベルは相対的な発現レベルとして提供できる。マーカーまたはマーカーセットの相対的な発現レベルを決定するために、予測マーカーまたはマーカーセットの発現レベルを、当該試料についての発現レベルの決定に先立って、ベースラインを確立するために10以上の個々の試料、好ましくは50以上の個々の試料について決定される。ベースライン測定を確立するために、(複数の)各予測マーカーまたはマーカーセットの平均発現レベルを多数の試料においてアッセイし、これを当該予測マーカーまたはマーカーセットについてのベースライン発現レベルとして用いる。次いで、テスト試料について決定されたマーカーまたはマーカーの発現レベル(絶対的な発現レベル)を、そのマーカーまたはマーカーセットについて得られた平均発現レベルで割る。これは、相対的な発現レベルを提供し、応答性または非応答性の極端なケースの同定における助けとなる。

【0085】

好ましくは、用いる試料は、当該腫瘍と同一の組織起源の同様の腫瘍または非癌細胞からのものである。細胞源の選定は、相対的な発現レベルデータの使用に依存する。例えば、平均的な発現スコアを得るために同様のタイプの腫瘍を用いることは、応答性または非応答性の極端なケースの同定を可能とする。平均的な発現スコアとしての正常な組織において判明した発現の使用は、アッセイされた応答性／非予測マーカーもしくはマーカーセットが(正常細胞に対して)腫瘍特異的であるかを確認するのを助ける。かかる後者の使用は、応答性または非予測マーカーもしくはマーカーセットが標的マーカーまたはマーカーセットとして機能できるかを同定するのに特に重要である。加えて、より多くのデータが蓄積されると、平均発現値は修正でき、蓄積されたデータに基づいて改良された相対的な発現値を提供できる。

【0086】

依然としてさらに、上記に概説されるごとく、遺伝子配列／チップ技術、R T - P C R、インサイチューハイブリダイゼーション、免疫組織化学的検査、免疫ブロット法、F I S H (フルオレッセンスインサイチューハイブリダイゼーション)、F A C S 分析、ノーザンブロット、サザンブロットまたは細胞遺伝学的分析を含めたマーカーの発現を評価できる種々の方法が存在する。当業者は、(複数の) 当該マーカー、組織試料および疾患の性質に基づいてこれらのまたは他の適当で利用可能な方法から選択できる。異なった方法または方法の組合せは、異なるケース、例えば、異なる固形もしくは血液学的腫瘍タイプにおいて適当であり得る。

【0087】

検出アッセイ

生物学的試料における本発明のマーカーに対応するポリペプチドまたは核酸の存在または不存在を検出する例示的な方法は、テスト対象から生物学的試料(例えば、腫瘍試料)を得て、次いで、該生物学的試料をポリペプチドまたは核酸(例えば、m R N A、ゲノム D N A または c D N A)を検出できる化合物または薬剤とを接触させることを含む。かくして、本発明の検出方法を用いて、例えば、*i n v i t r o*ならびに *i n v i v o*にて生物学的試料中の m R N A、蛋白質、c D N A またはゲノム D N A を検出できる。例えば、m R N A の検出についての *i n v i t r o* 技術は、G L P で承認された実験条件下のノーザンハイブリダイゼーション、インサイチューハイブリダイゼーションおよび TaqMan アッセイ (Applied Biosystems) を含む。本発明のマーカーに対応するポリペプチドの検出用の *i n v i t r o* 技術は、酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A)、ウェスタンブロット、免疫沈殿法および免疫蛍光法を含む。ゲノム D N A の検出用の *i n v i t r o* 技術はサザンハイブリダイゼーションを含む。さらに、発明のマーカーに対応するポリペプチドの検出用の *i n v i v o* 技術は、対象にポリペプチドに指向された標識抗体を導入することを含む。例えば、抗体は、対象における存在および位置を標準的な画像技術によって検出できる放射性マーカーで標識できる。

【0088】

かかる診断および予後のアッセイの一般的な原理は、適当な条件下で、マーカーおよびプローブを含有し得る試料または反応混合物を調製し、マーカーおよびプローブが相互作用および結合するのみ十分な時間に反応混合物内で除去および／または検出できる複合体を形成することを含む。これらのアッセイは種々の方法で行うことができる。

【0089】

例えば、かかるアッセイを行う1つの方法は、マーカーまたはプローブを基質ともいわれる固相支持体上に固着させ、次いで、反応の終わりに固相上に固着された標的マーカー／プローブ複合体を検出することを含む。かかる方法の1つの具体例において、マーカーの存在および／または濃度についてアッセイされるべき対象からの試料を、担体または固相の支持体上に固着できる。もう一つの具体例において、逆の状況が可能であり、ここに、そのプローブは固相に固着でき、対象からの試料はアッセイの固着されていない成分として反応するのを可能とできる。かかる具体例の1例は、試料の発現分析のために固着させた予測マーカーまたはマーカーセットを含むアレイまたはチップの使用を含む。

【0090】

固相にアッセイ成分を固着させる多数の確立した方法が存在する。これらは、限定なくして、ビオチンとストレプトアビジンとの結合により固定化されたマーカーまたはプローブの分子を含む。かかるビオチン化されたアッセイ成分は、当該技術分野において知られた技術(例えば、ビオチン化キット、Pierce Chemicals, Rockford, IL)を用いて、ビオチン-NHS(N-ヒドロキシ-スクシンイミド)を用いて調製でき、ストレプトアビジンをコートした96ウェルプレート(Pierce Chemical)のウェルに固着される。ある種の具体例において、固着したアッセイ成分を持つ表面は、事前に調製し貯蔵できる。

【0091】

かかるアッセイについての他の適当な担体または固相は、そのマーカーまたはプローブが属するクラスの分子を結合できるいずれの物資も含む。よく知られた支持体または担体

10

20

30

40

50

は、限定されるものではないが、ガラス、ポリスチレン、ナイロン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリエチレン、デキストラン、アミラーゼ、天然および修飾されたセルロース、ポリアクリルアミド、斑糲岩 (gabbros) および磁鉄鉱 (magnetite) を含む。

【0092】

前記のアプローチでアッセイを行うために、非固定化成分を第2の成分を固着させた固相に加える。反応が完了した後、結合していない成分を、形成されたいずれの複合体も固相に固定化したままであるような条件下で（例えば、洗浄により）除去し得る。固相に固着したマーカー／プローブ複合体の検出は、本明細書に概説された多数の方法において達成できる。

【0093】

好ましい具体例において、プローブは、それが固着していないアッセイ成分である場合に、検出の目的およびアッセイの読取りのために、本明細書に言及されたおよび当業者によく知られた検出可能な標識で直接的または間接的のいずれかで標識できる。

【0094】

また、例えば、蛍光エネルギー伝達の技術（例えば、Lakowiczら、米国特許第5,631,169号；Stavrianopoulosら、米国特許第4,868,103号参照）を利用して、いずれかの成分（マーカーまたはプローブ）のさらなる操作または標識付けなくしてマーカー／プローブ複合体形成を直接的に検出できる。第一のフルオロフォアラベル、「供与体」分子は、適当な波長の入射光での励起に際して、その発光された蛍光エネルギーが第2の「受容体」分子の蛍光標識により吸収され、今度は、吸収されたエネルギーのために蛍光を発光できるであろうように選択される。別法として、該「供与体」蛋白質分子は、単にトリプトファン残基の天然の蛍光エネルギーを利用し得る。光の異なった波長を発するラベルが、「受容体」分子ラベルが「供与体」のそれと区別し得るように選択される。ラベル間のエネルギー伝達の効率が分子を単離する距離と関連するので、分子間の空間的な関連性を評価できる。分子間で結合が生じる状況下で、アッセイにおける「供与体」分子標識の蛍光発光は最大であろう。FET結合事象は、当該技術分野においてよく知られた標準的な蛍光測定検出手段を介して（例えば、蛍光計を用いて）都合よく測定できる。

【0095】

もう一つの具体例において、マーカーを認識するプローブの能力の決定は、リアルタイム生体分子相互作用分析 (Biomolecular Interaction Analysis: BIA) のごとき技術を利用していずれのアッセイ成分（プローブまたはマーカー）も標識することなく達成できる（例えば、Sjolander, S. およびUrbaniczky, C., 1991, Anal. Chem. 63: 2338-2345 ならびに Szaboら, 1995, Curr. Opin. Struct. Biol. 5: 699-705参照）。本明細書に用いた「BIA」または「表面プラスモン共鳴」は、いずれの反応体 (interactant)（例えば、BIAcore）も標識することなく、リアル・タイムで生物特異的な (biospecific) 相互作用を研究するための技術である。（結合事象を示す）結合表面で質量 (mass) の変化の結果、その表面付近の光の屈折率を変更し（表面プラスモン共鳴 (SPR) の光学的現象）、その結果、生物学的分子間のリアルタイム反応の指標として用いることができる検出可能なシグナルを検出できる。

【0096】

別法として、もう一つの具体例において、類似する診断および予後のアッセイを液相中の溶質としてのマーカーおよびプローブを用いて行うことができる。かかるアッセイにおいて、複合体化されたマーカーおよびプローブは、限定されるものではないが、以下の技術：分画遠心法、クロマトグラフィー、電気泳動および免疫沈殿を含めたいずれかの多数の標準的な技術により複合体化されていない成分から分離される。分画遠心法において、マーカー／プローブ複合体は、それらの異なったサイズおよび密度に基づいて複合体の異なった沈降平衡により、一連の遠心工程を介して結合していないアッセイ成分から分離し得る（例えば、Rivas, G., およびMinton, A.P., 1993, Trends Biochem Sci. 18(8): 284-7参照）。また、標準的なクロマトグラフ法を利用して、複合体化していないものから複合体化した分子を分離し得る。例えば、ゲル濾過クロマトグラフィーは、サイズに基づ

10

20

30

40

50

いて、およびカラム形式での適当なゲル濾過樹脂の利用を介して分子を分離し、例えば、比較的に大きな複合体は、比較的小さな複合体化していない成分から分離し得る。同様に、複合体化されていない成分に比較してマーカー／プローブ複合体の比較的異なった電荷特性は、例えば、イオン交換クロマトグラフィー樹脂の利用を介して複合体と複合体化されていない成分とを区別するために利用し得る。かかる樹脂およびクロマトグラフ技術は、当業者によく知られている（例えば、Heegaard, N.H., 1998, J. Mol. Recognit. Winter 11(1-6): 141-8; Hage, D.S., およびTweed, S.A. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1997 Oct 10;699(1-2): 499-525参照）。また、ゲル電気泳動を使用して、複合体化合物したアッセイ成分を結合していない成分から分離し得る（例えば、Ausubelら編, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, 1987-1999参照）。この技術において、蛋白質または核酸の複合体は、例えば、サイズまたは電荷に基づいて分離される。電気泳動プロセスの間に結合相互作用を維持するために、還元剤の非存在下で非変性のゲルマトリックス物質および条件が典型的に好ましい。特定のアッセイおよびその成分に対する適当な条件は、当業者によく知られているであろう。

【0097】

特定の具体例において、該マーカーに対応するmRNAのレベルは、当該技術分野において知られた方法を用いて生物学的試料中で、*in situ*および*in vitro*の双方により決定できる。「生物学的試料」なる用語は、対象から単離された組織、細胞、体液およびその単離体、ならびに、対象内に存在する組織、細胞および液体を含むことを意図する。多数の発現検出方法は、単離されたRNAを用いる。*in vitro*の方法については、mRNAの単離に対して選択しないいずれのRNA単離技術も、腫瘍細胞からRNAの精製のために利用できる（例えば、Ausubelら編, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York 1987-1999参照）。加えて、多数の組織試料は、例えば、Chomczynski(1989年, 米国特許第4,843,155号)の単工程RNA単離プロセスのごとき当業者によく知られた技術を用いて容易に処理できる。

【0098】

単離されたmRNAは、限定されるものではないが、サザンおよびノーザン分析、ポリメラーゼ連鎖反応、およびTaqMan分析およびプローブアレイ (probe array) を含むハイブリダイゼーションまたは増幅アッセイに用いることができる。mRNAレベルの検出のための一つの好ましい診断法は、単離されたmRNAを、検出されるべき遺伝子によってコードされたmRNAにハイブリダイズできる核酸分子(プローブ)と接触させることを含む。核酸プローブは、例えば、長さが少なくとも7、15、30、50、100、250または500ヌクレオチドのオリゴヌクレオチドのごとき全長cDNAまたはその一部分であり、かつ本発明のマーカーをコードするmRNAまたはゲノムDNAに対してストリンジェントな条件下で特異的にハイブリダイズするのに十分であり得る。本発明の診断アッセイに用いる他の適当なプローブを本明細書に記載する。プローブとのmRNAのハイブリダイゼーションは、当該マーカーが発現されていることを示す。

【0099】

1つの形式において、例えば、単離されたmRNAをアガロースゲル上で泳動し、そのゲルからニトロセルロースのごとき膜へmRNAを移すことにより固体表面上に固定し、プローブと接触させる。別法の様式において、(複数の)プローブを固体表面上に固定し、mRNAを、例えば、Affymetrix遺伝子チップアレイ中で、(複数の)プローブと接触させる。当業者は、本発明のマーカーによりコードされたmRNAのレベルの検出に用いるための公知のmRNA検出方法を容易に適合できる。

【0100】

試料中の本発明のマーカーに対応するmRNAのレベルを決定する別法の方法は、例えば、rtPCR(Mullis, 1987年, 米国特許番号に記載された実験の具体例)、リガーゼ連鎖反応(Barany, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 189-193)、自己保持配列複製 (self sustained sequence replication) (Guatelliら, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 1874-1878)、転写増幅システム(Kwohら, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 86: 1173-1177), Qベータリプリカーゼ (Q-Beta Replicase) (Lizardiら, 1988, Bio/Technology 6: 1197), ローリングサークル複製 (rolling circle replication) (Lizardiら, 米国特許 5,854,033号)またはいずれかの他の増幅方法に続いて、当業者によく知られた技術を用いてその増幅された分子の検出を含む。かかる分子が非常に少数で存在するならば、これらの検出スキームは、核酸分子の検出に特に有用である。本明細書に用いた増幅プライマーは、5'または3'領域の遺伝子(各々、プラスおよびマイナス、またはその逆)鎖にアニーリングでき、中間に短い領域を含む一対の核酸分子であると規定される。一般的に、増幅プライマーは長さが約10~30ヌクレオチドであって、長さが約50~200ヌクレオチドの領域に隣接する。適当な条件下および適当な試薬を用いて、かかるプライマーは、プライマーによって隣接して挟まれるヌクレオチド配列を含む核酸分子の増幅を可能にする。

10

【0101】

in situ法については、検出に先立って癌細胞からmRNAを単離する必要はない。かかる方法では、細胞または組織試料は、公知の組織学的方法を用いて調製／処理される。次いで、試料は支持体、典型的にはスライドガラス上に固定され、次いで、マーカーをコードするmRNAにハイブリダイズできるプローブと接触させる。

【0102】

マーカーの絶対的な発現レベルに基づいて決定する別法としての決定は、マーカーの通常の発現レベルに基づいていてもよい。発現レベルは、その発現をマーカーではない対照遺伝子、例えば、構成的に発現されるハウスキーピング遺伝子の発現と比較することにより絶対的な発現レベルを補正することにより標準化される。標準化に適当な遺伝子は、アクチン遺伝子のごときハウスキーピング遺伝子、または皮細胞に特異的な遺伝子を含む。この標準化は、ある試料、例えば、患者試料中の発現レベルを他の試料、例えば、非癌試料と比較する、または異なるソースからの試料間での比較を可能とする。

20

【0103】

別法として、発現レベルは相対的な発現レベルとして提供できる。マーカーの相対的な発現レベルを決定するために、マーカーの発現レベルは、当該試料についての発現レベルの決定に先立ち、10以上の試料、好ましくは50以上の試料について決定される。多数の試料中でアッセイされた各マーカーおよびマーカーセットの平均発現レベルを決定し、これをマーカーについてのベースライン発現レベルとして用いる。次いで、テスト試料について決定されたマーカーの発現レベル(絶対的な発現レベル)をそのマーカーについて得られた平均発現値で割る。これは相対的な発現レベルを提供する。

30

【0104】

本発明のもう一つの具体例において、マーカーに対応するポリペプチドが検出される。本発明のポリペプチドを検出するための好ましい薬剤は、本発明のマーカーに対応するポリペプチドに結合できる抗体、好ましくは検出可能な標識を持つ抗体である。抗体はポリクローナル、またはより好ましくは、モノクローナルである得る。無傷の抗体またはそのフラグメント(例えば、FabまたはF(ab')₂)を用いることができる。プローブまたは抗体に関する「標識された」なる用語は、検出可能な物質をプローブまたは抗体に結合させる(すなわち、物理的に連結する)ことによりプローブまたは抗体の直接的な標識付け、なら

40

びに直接的に標識したもう一つの試薬との反応性によるプローブまたは抗体の間接的な標識を含むことを意図する。間接的な標識の例は、蛍光標識された二次抗体を用いた一次抗体の検出、および蛍光標識されたストレプトアビジンで検出できるようなDNAプローブのビオチンの末端標識を含む。

【0105】

種々の様式は、試料が所与の抗体に結合する蛋白質を含むかを決定するために使用できる。かかる様式の例は、限定されるものではないが、酵素免疫定量法(EIA)、標識免疫検定法(RIA)、ウェスタンブロット分析および酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を含む。当業者は、癌細胞が本発明のマーカーを発現するかを決定するのに用いる公知の蛋白質／抗体検出方法を容易に適合できる。

50

【0106】

1つの様式において、抗体または抗体フラグメントを、発現された蛋白質を検出するために、ウェスタンブロットまたは免疫蛍光法のごとき方法において用いることができる。かかる使用において、固体支持体上の抗体または蛋白質のいずれかを固定することが一般的に好ましい。適当な固相支持体または担体は、抗原または抗体を結合できるいずれの支持体も含む。よく知られた支持体または担体は、ガラス、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、デキストラン、ナイロン、アミラーゼ、天然および修飾されたセルロース、ポリアクリルアミド、斑糲岩および磁鉄鉱を含む。

【0107】

当業者は、抗体または抗原を結合させるための多数の他の適当な担体を知っており、本発明での使用にかかる支持体を適合できるであろう。例えば、腫瘍細胞から単離された蛋白質は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法上で泳動し、ニトロセルロースのごとき固相支持体上で固定できる。次いで、支持体を適当な緩衝液で洗浄し、検出可能に標識した抗体で処理することができる。次いで、固相支持体をしばらく緩衝液で洗浄して、未結合抗体を除去できる。次いで、固体支持体上の結合した標識の量を通常の手段により検出できる。

【0108】

また、本発明は、生物学的試料(例えば、尿試料のごとき卵巣に関連する体液)中の本発明のマーカーに対応するポリペプチドまたは核酸の存在を検出するためのキットを包含する。かかるキットを用いて、対象が、癌に罹患しているか、または癌が進行するリスクが増大しているかを決定できる。例えば、該キットは、生物学的試料中の本発明のマーカーに対応するポリペプチドまたはポリペプチドをコードするmRNAを検出できる標識された化合物または薬剤、ならびに、その試料中のポリペプチドまたはmRNAの量を決定する手段(例えば、該ポリペプチド、またはそのポリペプチドをコードするDNAまたはmRNAに結合するオリゴヌクレオチドプローブに結合する抗体)を含むことができる。また、キットは、該キットを用いて得られた結果を解釈するための説明書を含むことができる。

【0109】

抗体ベースのキットについては、例えば：

- (1)本発明のマーカーに対応するポリペプチドに結合する(例えば、固体支持体に付着した)第1の抗体；および、所望により、
- (2)ポリペプチドまたは第一の抗体のいずれかに結合し、検出可能な標識にコンジュゲートする第2の異なる抗体を含むことができる。

【0110】

オリゴヌクレオチドベースのキットについては、該キットは、例えば：

- (1)本発明のマーカーに対応するポリペプチドをコードする核酸配列にハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、例えば、検出可能に標識されたオリゴヌクレオチド；
- (2)本発明のマーカーに対応する核酸分子を増幅するのに有用な1対のプライマー；または
- (3)本発明のポリペプチド予測マーカーをコードする少なくとも2つの核酸配列にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含むマーカーセットを含むことができる。また、該キットは、例えば、緩衝剤、保存剤または蛋白質安定化剤を含むことができる。さらに、該キットは、検出可能な標識(例えば、酵素または基質)を検出するために必要な成分を含むことができる。マーカーセットについては、該キットは、予測マーカーを検出するのに用いるマーカーセットのアレイまたはチップを含むことができる。また、該キットは、アッセイでき、テスト試料と比較できる対照試料または一連の対照試料を含むことができる。キットの各成分は個々の容器内に入れることができ、キットを用いて行ったアッセイの結果を解釈するための説明書と共に、全ての種々の容器が単一包装内に存在し得る。

【0111】

抗癌剤の有効性のモニタリング

前記のごとく同定された応答性および非予測のマーカーは、腫瘍が、進行中の処置(例えば、プロテアソーム阻害療法)に抵抗性になったかを評価するために薬力学的マーカーとして用いることができる。癌が処置に応答していない場合、腫瘍細胞の発現プロファイルは、発現プロファイルが非応答性の患者を示すように、1以上の予測マーカー(例えば、表1、表2、表3に記載された予測マーカー)のレベルまたは相対的な発現を変化させるであろう。

【0112】

一つのかかる使用において、本発明は、プロテアソーム阻害治療が癌患者において継続されるべきかを決定する方法を提供し、該方法は、

プロテアソーム阻害療法にさらされた患者の腫瘍試料中でマーカーセットの少なくとも1つの予測マーカーの発現を決定し、ここに、該マーカーは、表1、表2または表3のいずれかに記載されたものから選択され；次いで

マーカーまたはマーカーセットの発現プロファイルが用いられるべき薬剤に対して応答性を示す場合に処置を継続する工程を含む。

【0113】

もう一つのかかる使用において、本発明は、プロテアソーム阻害療法が癌患者において中止されるべきかを決定する方法を提供し、該方法は、

プロテアソーム阻害療法にさらされた患者の腫瘍試料中でマーカーセットの少なくとも1つの予測マーカーの発現を決定し、ここに、該マーカーは、表1、表2または表3のいずれかに記載されたものから選択され；次いで

表1、表2または表3のいずれかに記載されたマーカーの発現プロファイルが用いられるべき薬剤に対して非応答性を示す場合に処置を中止または変更する工程を含む。

【0114】

本明細書に用いた患者とは、癌治療のためのプロテアソーム阻害療法を受けるいずれかの対象をいう。1つの具体例において、対象は、単独のプロテアソーム阻害薬剤(例えば、ボルテゾミブまたは他の関連する薬剤)を用いて、プロテアソーム阻害を受けるヒト患者であろう。もう一つの具体例において、対象は、もう一つの薬剤(例えば、化学療法治療)と共にプロテアソーム阻害薬剤を用いて、プロテアソーム阻害を受けるヒト患者である。また、本発明のこの具体例は、プロテアソーム阻害療法を含めた抗癌治療を受けている患者から得られた2以上の試料を比較することを含むことができる。一般的には、治療開始に先立ち患者から第一の試料および治療の間に1以上の試料を得ることが考えられる。かかる使用において、療法に先立ち発現のベースラインが決定され、次いで、発現のベースライン状態における変化が治療経過の間にモニタリングされる。別法として、処置の間に得られた2以上の連続する試料は、前処置ベースライン試料の必要なくして用いることができる。かかる使用において、対象から得られた第1の試料は、特定のマーカーまたはマーカーセットの発現が増加しているか、または減少しているかを決定するためのベースラインとして用いられる。

【0115】

一般的には、治療処置の有効性をモニタリングする場合、患者からの2以上の試料を検査する。もう一つの態様において、少なくとも1つの前処置試料を含めた3以上の連続的に得られた試料を用いる。

【0116】

電子装置読取可能なアレイ

また、本発明の少なくとも1の予測マーカーを含む電子装置読取可能なアレイを提供する。本明細書に用いた「電子装置読取可能な媒体」とは、電子装置によって直接的に読まれアクセスできるデータまたは情報を収納するか、保持するか、あるいは含むためのい

10

20

30

40

50

れかの適当な媒体をいう。本明細書に用いた「電子装置」なる用語とは、データまたは情報を収納するために配置または適合されたいずれかの適当な計算装置または処理装置あるいは他の装置を含むことを意図する。本発明での使用に適当な電子装置の例は、独立型コンピュータ装置；ローカル・エリア・ネットワーク(LAN)、広域ネットワーク(WAN)インターネット、イントラネットおよびエキストラネット(Extranet)を含めたネットワーク；携帯情報端末(PDA)、携帯電話、ポケットベル等のごとき電子機器；およびローカル処理および分散型処理システムを含む。本明細書に用いた「記録された」とは、電子装置読取可能な媒体上に情報を保存または符号化するプロセスをいう。当業者は、容易に本発明のマーカーを含む製造物を生成するために公知の媒体に情報を記録するいずれかの現在知られている方法を採用できる。

10

【0117】

アレイは、アレイ中の1以上の予測マーカーまたは予測マーカーセットの発現をアッセイするために用いることができる。1つの具体例において、アレイはアレイ中の組織特異性を確認するために組織中で予測マーカーまたはマーカーセット発現をアッセイするために用いることができる。このように、約44,000までのマーカーは、発現のために同時にアッセイできる。これは、1以上の組織において特異的に発現された一連のマーカーを示してプロフィールが発生されることを可能にする。

【0118】

また、アレイは、通常および異常な(例えば、腫瘍)細胞における1以上のマーカーの異なる発現パターンを確認するのに有用である。これは、応答性および非応答性の患者の同定の容易さのためのツールとして機能できる一連の予測マーカーを提供する。

20

【0119】

かかる定性的な決定に加えて、本発明は、マーカー発現の定量を可能とする。かくして、予測マーカーは、試料中の発現レベルによりマーカーセット、または応答性および非応答性指標に基づいてグループ化できる。これは、例えば、本明細書に提供される方法により、発現レベルをスコアリングすることによる試料の応答性または非応答性の指標を確認するのに有用である。

【0120】

もう一つの具体例において、アレイは、アレイ中の1以上の予測マーカーの発現の時間的経過をモニタリングするために用いることができる。

30

【0121】

また、アレイは、同一細胞、または異なる細胞におけるもう一つの予測マーカーの発現に対するマーカーの発現の効果を確認するのに有用である。これは、プロテアソーム阻害療法が非応答性であるならば、例えば、治療の介在についての代替的な分子標的の選択を提供する。

【0122】

治療剤

本発明のマーカーにより、プロテアソーム阻害療法に応答性か、または非応答性である(感受性または抵抗性である)患者を予測することを示す。プロテアソーム阻害療法は、単独または化学療法剤のごときさらなる薬剤と組み合わせたプロテアソーム阻害薬剤での癌患者の治療を含み得る。

40

【0123】

本明細書に記載された例は、プロテアソーム阻害剤N-ピラジンカルボニル-L-フェニルアラニン-L-ロイシンボロン酸、ボルテゾミブ(VELCADETM；以前はMLN341またはPS-341として知られていた)の使用を伴う。「プロテアソーム阻害剤」なる言語は、ボルテゾミブ、ボルテゾミブに構造上類似する化合物および／またはボルテゾミブのアナログを含むことを意図する。また、「プロテアソーム阻害剤」なる言語は、「ミミックス」を含むことができる。「ミミックス」は、ボルテゾミブに構造上類似しないが、ボルテゾミブまたは構造上類似する化合物の治療活性を*in vivo*にて模倣する化合物を含むことを意図する。本発明のプロテアソーム阻害化合物は、患者における腫瘍増殖

50

(例えば、本明細書に記載された多発性骨髄腫腫瘍増殖、他の血液学的または固形腫瘍)を阻害するのに有用な化合物である。また、プロテアソーム阻害剤は、化合物の医薬上許容される塩を含むことを意図する。

【0124】

本発明の実施に用いるプロテアソーム阻害剤は、Adamsら、米国特許第5,780,454号(1998)、米国特許第6,066,730号(2000)、米国特許第6,083,903号(2000)、米国特許第6,548,668号(2003)およびSimanら、WO 91/13904(ここに、本明細書に開示された全ての化合物および式を含めたその全体を出典明示して本明細書の一部とみなす)に記載されたもののごときさらなるペプチドボロン酸を含む。好ましくは、本発明で用いたボロン酸化合物は、N-(4-モルホリン)カルボニル-L-ベータ-L-(1-ナフチル)-L-アラニン-L-ロイシン ボロン酸; N-(8-キノリン)スルホニル-L-ベータ-L-(1-ナフチル)-L-アラニン-L-アラニン-L-ロイシン ボロン酸; N-(2-ピラジン)カルボニル-L-フェニルアラニン-L-ロイシン ボロン酸, およびN-(4-モルホリン)カルボニル-[O-(2-ピリジルメチル)]-L-チロシン-L-ロイシン ボロン酸よりなる群から選択される。

【0125】

さらに、プロテアソーム阻害剤は、Steinら米国特許第5,693,617号(1997), および1995年9月21日に公開された国際特許出願WO 95/24914および1991年9月19日に公開されたSimanらのWO 91/13904 published Sep. 19, 1991; Iqbalら J. Med. Chem. 38: 2276-2277 (1995), ならびにBougetら Bioorg Med Chem 17: 4881-4889 (2003) (ここに、本明細書に開示された全ての化合物および式を含めたその全体を出典明示して本明細書の一部とみなす)に開示されたもののごときペプチダルデヒドプロテアソーム阻害剤を含む。

【0126】

さらに、プロテアソーム阻害剤は、Fentanylら、米国特許第5,756,764号(1998)および米国特許第6,147,223号(2000)、Schreiberら、米国特許第6,645,999号(2003)、およびFentanyらProc. Natl. Acad. Sci. USA (1994) 91: 3358(ここに、本明細書に開示された全ての化合物および式を含めたその全体を出典明示して本明細書の一部とみなす)に示されたラクタシスチンおよびラクタシスチンアナログを含む。

【0127】

さらに、合成ペプチドビニルスルホン・プロテアソーム阻害剤およびエポキシケトンプロテアソーム阻害剤が開示され、本発明方法に有用である。例えば、Bogyoら、Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 6629 (1997); Spaltenstein et al. Tetrahedron Lett. 37: 1343 (1996); Meng L, Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 10403 (1999); およびMeng LH, Cancer Res 59: 2798 (1999) (その全てをここに出典明示して本明細書の一部とみなす) 参照。

【0128】

依然としてさらに、天然化合物が、最近プロテアソーム阻害活性を持つことが示され、該方法において用いることができる。例えば、緑茶中に見出された環状ペプチドTMC-95A、またはグリオトキシンの、双方の真菌の代謝産物またはポリフェノール化合物は、プロテアソーム阻害剤として同定された。例えば、Koguchi Y, Antibiot(Tokyo) 53: 105(2000); Kroll M, Chem Biol 6: 689(1999); およびNam S(J. Biol. Chem. 276: 13322(2001)) (その全てをここに出典明示して本明細書の一部とみなす) 参照。

【0129】

また、前記に加えて、プロテアソーム阻害療法なる言語は、化学療法剤を含めたプロテアソーム阻害薬剤に加えてさらなる薬剤を含むことができる。「化学療法剤」は、かかる細胞または組織の増殖が望ましくない増殖細胞または組織の増殖を阻害する化学試薬を含むことを意図する。抗代謝剤、例えば、Ara AC、5-FUおよびメトトレキサートのごとき化学療法剤、細胞分裂抑制剤、例えば、タキサン(taxane)、ビンブラスチンおよびビン

クリスチン、アルキル化薬、例えば、メルファンラン (melphanlan)、BCNUおよびナイトロジェンマスタード、トポイソメラーゼII阻害剤、例えば、VW-26、トポテカン (topotecan) およびブレオマイシン、鎖崩壊 (strand-breaking) 剤、例えば、アドリアマイシンおよびDHAD、架橋剤、例えば、シスプラチンおよびCBDC A、放射線および紫外線光。好ましい具体例において、薬剤はプロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブまたは他の関連化合物)が当該技術分野においてよく知られ (例えば、Gilman A.G.ら、Gilman A.G.ら、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Sec 12: 1202-1263 (1990)参照)、腫瘍疾患を治療するために典型的に用いられる。化学療法に一般的に使用される化学療法剤は、以下の表Aにリストされる。

【0130】

10

【表A-1】

表A

クラス	薬剤タイプ	非専売名称 (他の名称)
アルキル化	ナイトロジェンマスタード	メクロールエタミン (HN ₂) シクロホスファミド イホスファミド メルファラン(L-サルコリシン) クロラムブシル
	エチレンイミン およびメチルメラミン	ヘキサメチルメラミン チオテパ
	スルホン酸アルキル	ブスルファン
アルキル化	ニトロソ尿素	カルムスチン (BCNU) ロムスチン (CCNU) セムスチン (メチル-CCNU) ストレプトゾシン(ストレプトゾトシン)
アルキル化	トリアゼン	デカルバジン (DTIC; ジメチルトリアゼノイミダゾールカルボキサミド)
	アルキレーター	シス-ジアンミンジクロロ白金II (CDDP)
代謝拮抗剤	葉酸アナログ	メトトレキサート(アメトプテリン)
	ピリミジン アナログ	フルオロウラシル(5-フルオロウラシル; 5-FU) フロクスウリジン(フルオロド-オキシウリジン; FUdR) シタラビン(シトシンアラビノサイド)
	プリンアナログおよび 関連阻害剤	メルカプトプリン (6-メルカプトプリン; 6-MP) チオグアニン (6-チオグアニン; TG) ペントスタチン (2' - デオキシコホルマイシン)
天然物	ビンカアルカロイド	ビンブラスチン (VLB) ビンクリスチン
	トポイソメラーゼ 阻害剤	エトポシド テニポシド カンプトテシン トポテカン 9-アミノ-カンポトテシン CPT-11
	抗生物質	ダクチノマイシン (アクチノマイシン D) アドリアマイシン ダウノルビシン (ダウノマイシン; ルビンドマイシン) ドキソルビシン ブレオマイシン プリカマイシン (ミトラマイシン) マイトマイシン (マイトマイシン C) タキソール タキソデル
	酵素	L-アスパラギナーゼ

20

30

40

【0131】

【表 A - 2】

表 A の続き

クラス	薬剤タイプ	非専売名称 (他の名称)
天然物	生物学的応答 モジュレーター	インターフェロンアルファ インターロイキン 2
種々の薬剤	白金配位 錯体	シス-ジアミンジクロロ白金II (CDDP) カルボプラチン
	アントラセンジオン	ミトキサントロン
	置換尿素	ヒドロキシ尿素
	メチルヒドラキシジ ン誘導体	プロカルバジン (N-メチルヒドラジン, (MIH))
	副腎皮質 抑制剤	ミトタン (o,p'-DDD) アミノグルエチミド
	副腎皮質ステロイド	プレドニゾン
ホルモンお よび 拮抗剤		カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン 酢酸メドロキシプロゲステロン 酢酸メゲストロール
	エストロゲン	ジェチルスチルベストロール エチニルエストラジオール
	抗エストロゲン	タモキシフェン
	アンドロゲン	プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン
	抗アンドロゲン	フルタミド
	性腺刺激ホルモン放 出 ホルモン・アナログ	ロイプロイド

10

20

【0132】

該方法においてテストされた薬剤は、単一薬剤または薬剤の組合せとなり得る。例えば、該方法はメトトレキサートのごとき単一の化学療法剤が癌を治療するために用いることができるか、あるいはプロテアソーム阻害剤と組み合わせて2以上の薬剤の組合せが用いることができるかを決定するために用いることができる。好ましい組合せは、アルキル化剤およびプロテアソーム阻害剤と組み合わせた異なる作用機序（例えば、細胞分裂抑制剤の使用）を有する薬剤を含むであろう。

【0133】

30

本明細書に開示された薬剤は、皮内、皮下、経口、動脈内または静脈内を含めたいずれかの経路によって投与し得る。好ましくは、投与は、静脈内経路によるであろう。好ましくは、非経口投与は、ボーラスまたは注入により提供し得る。

【0134】

医薬上許容される混合物中の開示された化合物の濃度は、投与されるべき化合物の用量、使用された（複数の）化合物の薬物動力学特性および投与経路を含めた種々の因子に依存して変化するであろう。虚血または再灌流傷害を処置するための薬剤の有効量は、受容者の哺乳動物の体重の1 kg当たり、約10 μg～約50 mgの間の広範囲に及ぶであろう。薬剤は、単回用量または反復用量にて投与し得る。処置は、患者の総合的な健康ならびに選択された化合物の製剤および投与経路を含めた多数の因子に依存して毎日またはより頻繁に投与し得る。

40

【0135】

単離された核酸分子、ベクターおよび宿主細胞

本発明の1つの態様は、本発明の予測マーカーまたはかかるポリペプチドの一部に対応するポリペプチドをコードする核酸を含めた本発明の予測マーカーに対応する単離された核酸分子に関する。また、本発明の単離された核酸は、本発明の予測マーカーおよび本発明のかかる核酸分子のフラグメントに対応したポリペプチドをコードする核酸、核酸分子の増幅または突然変異のためのPCRプライマーとして用いるのに適当なものを含めた、本発明の予測マーカーに対応する核酸分子を同定するハイブリダイゼーションプローブとして用いるのに十分な核酸分子を含む。本明細書に用いた「核酸分子」なる用語は、D

50

NA分子(例えば、cDNAまたはゲノムDNA)およびRNA分子(例えば、mRNA)、ならびにヌクレオチドアナログを用いて生成されたDNAまたはRNAのアナログを含むことを意図する。核酸分子は一本鎖または二本鎖である得るが、好ましくは、二本鎖DNAである。

【0136】

本発明の核酸分子、例えば、表1、表2および／または表3のいずれかにリストされたマーカーに対応する蛋白質をコードする核酸は、本明細書に記載されたデータベース記録において標準的な分子生物学技術および配列情報を用いて、単離および操作できる(例えば、Sambrookら編、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989に記載されている)。

10

【0137】

さらに、本発明の核酸分子は、核酸配列の一部分だけを含むことができ、ここに、全長の核酸配列が本発明の予測マーカーを含むか、または本発明のマーカーに対応するポリペプチドをコードする一部分の核酸配列だけを含むことができる。かかる核酸は、例えば、プローブまたはプライマーとして用いることができる。プローブ／プライマーは、典型的には、1以上の実質的に精製されたオリゴヌクレオチドとして用いられる。該オリゴヌクレオチドは、典型的には、本発明の核酸の少なくとも約7、好ましくは約15、より好ましくは約25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350もしくは400の連続的なヌクレオチドにストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含む。

20

【0138】

本発明の核酸分子の配列に基づいたプローブは、本発明の1以上の予測マーカーに対応する転写体またはゲノム配列を検出するために用いることができる。プローブは、それに付着した標識群、例えば、放射性同位元素、蛍光化合物、酵素、酵素コファクターを含む。かかるプローブは、対象からの細胞の試料中の蛋白質をコードする核酸分子のレベルの測定によってのごとく、蛋白質を発現する細胞または組織を同定する、例えば、mRNAを検出するか、または蛋白質をコードする遺伝子が突然変異または欠失されているかを決定する診断テストキットの一部として用いることができる。

【0139】

本明細書に記載されたデータベース記録に記載されたヌクレオチド配列に加えて、アミノ酸配列の変化に導くDNA塩基配列多形性が、集団(例えば、ヒト集団)内に存在できることは当業者には十分に理解されるであろう。かかる遺伝的多形は、天然の対立形質の変異により集団内の個体の間で存在できる。対立遺伝子は、所与の遺伝子座に代替的に発生する一群の遺伝子の1つである。加えて、RNA発現レベルに影響するDNA多型も存在でき、(例えば、調節または分解に影響することにより)全体としてその遺伝子レベルに影響できることは認識されるであろう。

30

【0140】

本明細書に用いた「遺伝子」および「組換え遺伝子」なる用語とは、例えば、遺伝子コードの縮重により、本発明のマーカーに対応する蛋白質をコードする核酸のヌクレオチド配列とは異なり、かくして同一蛋白質をコードする配列を含めた本発明のマーカーに対応するポリペプチドをコードするオープン・リーディング・フレームを含む核酸分子をいう。

40

【0141】

本明細書に用いた、「対立形質変異体(allelic variant)」は、所与の位置にて発生するヌクレオチド配列、または該ヌクレオチド配列によってコードされたポリペプチドをいう。かかる天然の対立形質変異体は、所与の遺伝子のヌクレオチド配列において1～5%の変動を典型的に生じ得る。代替的な対立遺伝子は、多数の異なった個体において注目する遺伝子を配列決定することにより同定できる。これは、様々な個体における同一の遺伝子座を同定するためにハイブリダイゼーションプローブを用いることにより、容易に行うことができる。天然の対立形質変異の結果であり、機能的な活性を変更しないいずれか

50

および全てのかかるヌクレオチド変異体および得られたアミノ酸多形または変異体は、本発明の範囲内にあることを意図する。

【0142】

本発明は、アンチセンス核酸分子、すなわち、本発明のセンス核酸に相補的である、例えば、本発明のマーカーに対応する二本鎖cDNA分子のコード鎖に相補的か、または本発明のマーカーに対応するmRNA配列に相補的である分子を包含する。従って、本発明のアンチセンス核酸は、本発明のセンス核酸に水素結合できる(すなわち、それとアニーリングできる)。アンチセンス核酸は、全てのコード鎖またはその一部分にだけ、例えば、蛋白質コード領域(またはオープン・リーディング・フレーム)の全てまたは一部分に相補的であり得る。また、アンチセンス核酸分子は、本発明のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列のコード鎖の非コード領域のすべてまたは一部分にアンチセンスであり得る。非コード領域(「5'および3'未翻訳領域」)は、コード領域に隣接し、アミノ酸に翻訳されない5'および3'配列である。

【0143】

アンチセンス・オリゴヌクレオチドは、例えば、長さが5、10、15、20、25、30、35、40、45もしくは50、またはそれを超えるヌクレオチドであり得る。本発明のアンチセンス核酸は、当該技術分野において知られた手法を用い、化学合成および酵素的結合反応を用いて構築できる。例えば、アンチセンス核酸(例えば、アンチセンス・オリゴヌクレオチド)は、分子の生物学的安定性を増加させるか、またはアンチセンスおよびセンス核酸間に形成された天然に発生しているヌクレオチドあるいは二本鎖の物理的安定性を増加させるように設計された種々の修飾されたヌクレオチドを用いて、化学的に合成でき、例えば、ホスホロチオアート誘導体およびアクリジン置換ヌクレオチドを用いることができる。アンチセンス核酸を生成するのに用いることができる修飾されたヌクレオチドの例は、5-フルオロウラシル、5-ブロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、ベータ-D-ガラクトシルクエオシン、イノシン、N6-イソペンテニルアデニン、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2,2-ジメチルグアニン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N6-アデニン、7-メチルグアニン、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、ベータ-D-マンノシルクエオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5-メトキシウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、ウィブトキソシン、プソイドウラシル、クエオシン、2-チオシトシン、5-メチル-2-チオウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-メチルウラシル、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)、5-メチル-2-チオウラシル、3-(3-アミノ-3-N-2-カルボキシプロピル)ウラシル、(acp 3)wおよび2,6-ジアミノプリンを含む。別法として、アンチセンス核酸は、アンチセンス配向で核酸がサブクロニングされる発現ベクターを用いて生物学的に生成できる(すなわち、挿入された核酸から転写されたRNAは、注目する標的核酸に対してアンチセンス配向であろう、以下のサブセクションにさらに記載される)。

【0144】

種々の具体例において、本発明の核酸分子は塩基部分、糖部分またはリン酸塩骨格で修飾して、例えば、分子の安定性、ハイブリダイゼーションまたは溶解性を改善できる。例えば、核酸のデオキシリボースリン酸塩骨格を修飾してペプチド核酸を生成できる(Hyrupら, 1996, Bioorganic & Medicinal Chemistry 4(1): 5-23参照)。本明細書に用いた「ペプチド核酸」、「PNA」なる用語とは、核酸ミックス、例えば、DNAミックスをいい、ここに、そのデオキシリボースリン酸塩骨格は偽ペプチド骨格により置換され、4つの天然の核酸塩基だけが保持される。PNAの中性の骨格は、低イオン強度の条件下、DNAおよびRNAに対する特異的なハイブリダイゼーションを可能とすることが示された。PNAオリゴマーの合成は、Hyrupら(1996)、前記; Perry-O'Keefeら(1996) Pro

c. Natl. Acad. Sci. USA 93: 14670-675に記載された標準的な固相ペプチド合成プロトコールを用いて行なうことができる。

【0145】

PNAは、治療および診断の適用に用いることができる。例えば、PNAは、他の酵素、例えば、S1ヌクレアーゼと組み合わせて用いる場合、人工的な制限酵素 (Hyrup (1996), 前記) として；またはDNA配列およびハイブリダイゼーションのためのプローブまたはプライマー (Perry-O'Keefeら, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 14670-675) として；例えば、PNA指向PCRクランピング (PNA directed PCR clamping) により、例えば、遺伝子における単独の塩基対突然変異の分析に用いることができる。

【0146】

もう一つの態様において、PNAを修飾して、例えば、親油性または他のヘルパー群をPNAに付着させることにより、または当該技術分野において知られている薬物送達のリポソームもしくは他の技術の使用により、それらの安定性または細胞取込みを増強できる。例えば、PNAおよびDNAの有利な特性を組み合わせ得たPNA-DNAキメラを生成できる。かかるキメラは、PNA部分が高い結合能および特異性を供する間に、DNA認識酵素、例えば、RNAse HおよびDNAポリメラーゼが、DNA部分と相互作用するのを可能とする。PNA-DNAキメラは、塩基スタッキング (base stacking)、核酸塩基間の結合数および配向に関して、適当な長さのリンカーを用いて結合できる (Hyrup, 1996, 前記)。PNA-DNAキメラの合成は、Hyrup (1996), 前記およびFinnら (1996) Nucleic Acids Res. 24(17): 3357-63に記載されたごとく行なうことができる。例えば、DNA鎖は標準的なホスホラミダイトカップリング (phosphoramidite coupling) 化学および修飾されたヌクレオシド・アナログを用いて、固体支持体上で合成できる。5'-(4-メトキシトリチル)アミノ-5'-デオキシ-チミジンホスホラミダイトのごとき化合物をPNAおよびDNAの5'末端の間の結合として用いることができる (Magら, 1989, Nucleic Acids Res. 17: 5973-88)。次いで、PNAモノマーを段階的にカップリングさせて、5'PNAセグメントおよび3'DNAセグメントでキメラ分子を生成する (Finnら, 1996, Nucleic Acids Res. 24(17): 3357-63)。別法として、キメラ分子を5'DNAセグメントおよび3'PNAセグメントで合成できる (Peterserら, 1975, Bioorganic Med. Chem. Lett. 5: 1119-11124)。

【0147】

もう一つの具体例において、オリゴヌクレオチドは、(例えば、*in vivo*の宿主細胞受容体を標的にするための)ペプチドのごとき他の付加された基、または細胞膜 (例えば、Letsingerら, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 6553-6556; Lemaitreら, 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 648-652; PCT公開番号WO 88/09810参照)、または脳血液関門 (例えば、PCT公開番号WO 89/10134参照)を横切って輸送を促進する薬剤を含むことができる。加えて、オリゴヌクレオチドは、ハイブリダイゼーションを起こす切断剤 (cleavage agent) (例えば、Krolら, 1988, Bio/Techniques 6: 958-976参照) または挿入剤 (intercalating agent) (例えば、Zon, 1988, Pharm. Res. 5: 539-549参照) で修飾できる。この目的のために、オリゴヌクレオチドは、もう一つの分子、例えば、ペプチド、ハイブリダイゼーションを起こす架橋剤、輸送剤、ハイブリダイゼーションを起こす切断剤等にコンジュゲートできる。

【0148】

また、本発明は、分子ビーコンが、試料中の本発明の予測マーカーの存在を定性的に計るのに有用であるような、本発明のマーカーに相補的である少なくとも1つの領域を有する分子ビーコン (beacon) 核酸を含む。「分子ビーコン」核酸は、1対の相補的な領域を含み、それに関連したフルオロフォアおよび蛍光性クエンチャー (fluorescent quencher) を有する核酸である。該フルオロフォアおよびクエンチャーは、相補的な領域が互いにアニーリングされる場合に、フルオロフォアの蛍光がクエンチャーによって消されるかかる配向で核酸の異なる部分と会合している。核酸の相補的な領域が互いにアニーリングされない場合に、フルオロフォアの蛍光はより少ない程度に消される。分子ビーコン核酸は

10

20

30

40

50

、例えば、米国特許第 5,876,930 号に記載されている。

【0149】

本発明の予測マーカーに対応するポリペプチドをコード化する核酸を含むベクター、好ましくは、発現ベクターは、本発明の予測マーカーに対応する核酸および蛋白質の生成；ならびに予測マーカーに関連する組成物の生成に用いることができる。有用なベクターは、注目する予測マーカーに対応する核酸および／または蛋白質の発現に有効なプロモーターおよび／または調節配列をさらに含む。ある例において、プロモーターは、必要ならば、注目する予測マーカーに対応する、構成プロモーター／調節配列、誘導可能なプロモーター／調節配列、組織特異的なプロモーター／調節配列、または天然の内因性のプロモーター／調節配列を含むことができる。種々の発現ベクターが当該技術分野においてよく知られ、発現用の特定のシステムに適するように適合できる。例えば、本発明の組換え発現ベクターは、原核生物(例えば、大腸菌)または真核細胞(例えば、{バキュロウイルス発現ベクターを用いた}昆虫細胞、酵母細胞または哺乳動物細胞)における本発明のマーカーに対応するポリペプチドの発現のために設計できる。適当な宿主細胞は、Goeddel, 前記に言及されている。別法として、組換え発現ベクターは、例えば、T7プロモーター調節配列およびT7ポリメラーゼを用いて、*in vitro*で転写および翻訳できる。

10

【0150】

本明細書に用いた「プロモーター／調節配列」なる用語は、プロモーター／調節配列に作動可能に連結した遺伝子産物の発現に必要である核酸配列を意味する。また、いくつかの例において、この配列はコアプロモーター配列であり得、他の例において、この配列は、遺伝子産物の発現に必要とされるエンハンサー配列および他の調節エレメントを含み得る。該プロモーター／調節配列は、例えば、組織特異的に、遺伝子産物を発現するものであり得る。

20

【0151】

「構成的」プロモーターは、遺伝子産物をコードするか特定するポリヌクレオチドと作動可能に連結した場合に、細胞の大部分またはすべての生理学的条件下で生存するヒト細胞において遺伝子産物を生成させるヌクレオチド配列である。

【0152】

「誘導可能な」プロモーターは、遺伝子産物をコードするか、または特定するポリヌクレオチドと作動可能に連結する場合に、プロモーターに対応する誘導物質が細胞中に存在する場合にだけ、生存するヒト細胞中で遺伝子産物を実質的に生成させるヌクレオチド配列である。

30

【0153】

「組織特異的な」プロモーターは、遺伝子産物をコードするか、または特定するポリヌクレオチドと作動可能に連結した場合に、細胞がプロモーターに対応する組織タイプの細胞である場合にだけ、生存しているヒト細胞中で遺伝子産物を実質的に産生するヌクレオチド配列である。

【0154】

本発明のもう一つの態様は、本発明の組換え発現ベクターが導入された宿主細胞に関する。「宿主細胞」および「組換え宿主細胞」なる用語は、本明細書において交換可能に用いられる。かかる用語は、特定の対象細胞だけでなくかかる細胞の子孫または潜在的な子孫もいうと理解される。ある修飾が突然変異または環境的な影響のいずれかにより次の世代に発生し得るために、かかる子孫は、實際上、親細胞と同一でないかもしれないが、本明細書に用いた用語の範囲内に依然として含まれる。宿主細胞は、いずれかの原核生物(例えば、大腸菌)または真核細胞(例えば、昆虫細胞、イーストまたは哺乳動物細胞)であり得る。

40

【0155】

ベクターDNAは、通常の形質転換またはトランスフェクション技術を介して、原核生物または真核細胞に導入できる。本明細書に用いた「形質転換」および「トランスフェクション」なる用語は、リン酸カルシウムまたは塩化カルシウム共沈、DEAE-デキスト

50

ラン媒介トランスフェクション、リポフェクションまたはエレクトロポレーションを含めた宿主細胞に外来性核酸を導入するための種々の当該技術分野で認識された (art-recognized) 技術をいうことを意図する。宿主細胞を形質転換またはトランスフェクトするための適当な方法は、Sambrookら (前記) および他の実験マニュアルに見出される。

【0156】

培養における原核生物または真核生物の宿主細胞のごとき本発明の宿主細胞は、本発明のマーカに対応するポリペプチドを生成するために用いることができる。従って、本発明は、本発明の宿主細胞を用いて、本発明のマーカに対応するポリペプチドを生成する方法をさらに提供する。1つの具体例において、マーカが生成されるように、適当な媒体中で (ここに、本発明のポリペプチドをコードする組換え発現ベクターを導入した) 本発明の宿主細胞を培養することを含む。もう一つの具体例において、さらに、当該方法は媒体または宿主細胞からマーカ・ポリペプチドを単離することを含む。

10

【0157】

単離された蛋白質および抗体

本発明の1つの態様は、本発明の予測マーカに対応する単離された蛋白質、その生物学的に活性な部分、ならびに本発明の予測マーカに対応するポリペプチドに指向された抗体を上昇させる免疫原としての使用に適当であるポリペプチドフラグメントに関する。本発明に用いるポリペプチドは、当該技術分野においてよく知られているルーチ的な分子生物学、蛋白質精製および組換えDNA技術と組み合わせて本明細書に提供された遺伝子同定情報を用いて単離、精製または生成できる。

20

【0158】

本発明のマーカに対応するポリペプチドの生物学的に活性な部分は、予測マーカに対応する蛋白質のアミノ酸配列に十分に同一であるか、またはそれから由来するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み、それらは全長蛋白質より小さなアミノ酸を含み、対応する全長蛋白質の少なくとも一つの活性を示す。典型的には、生物学的に活性な部分は、対応する蛋白質の少なくとも一つの活性を持つ領域またはモチーフを含む。本発明の蛋白質の生物学的に活性な部分は、例えば、長さが10、25、50、100またはそれを超えるアミノ酸であるポリペプチドになり得る。さらに、蛋白質の他の領域は欠失される他の生物学的に活性な部分は、組換え技術により調製し、本発明のポリペプチドの天然の形態の1以上の機能的な活性について評価できる。

30

【0159】

好ましいポリペプチドは、本明細書に記載されたGenBankおよびNCBIのデータベース記録の1つにリストされるアミノ酸配列を有する。他の有用な蛋白質は、これらの配列の1つと実質的に同一であり (例えば、少なくとも約50%、好ましくは70%、80%、90%、95%または99%)、天然の対立形質変異体または突然変異誘発によりアミノ酸配列において異なる自然発生の蛋白質の蛋白質の機能的な活性をまだ保持する。

【0160】

2つの配列間のパーセント同一性の決定は、2つの配列間に共有される同一の位置数を決定する数学的アルゴリズムを用いて達成できる。決定は、同一性および類似性の比較のために当該技術分野においていずれかの公知の方法を用いて行うことができる。使用した方法の例は、例えば、KarlinおよびAltschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-5877において修飾した、KarlinおよびAltschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2264-2268のアルゴリズムである2つの配列の比較のために利用された数学的なアルゴリズムを含み得る。かかるアルゴリズムは、Altschulら (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410のNBLASTおよびXBLASTプログラムに組み込まれる。BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12で行い、本発明の核酸分子に相同性であるヌクレオチド配列を得ることができる。BLAST蛋白質検索は、XBLAST、スコア=50、ワード長=3で行い、本発明の蛋白質分子に相同性であるアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためにギャップを作成した (gapped) 配列を得るため、Altschulら (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402に記載されたギャップド (Gapped) BLASTを利用

40

50

できる。別法として、PSI-BLASTを用いて、分子間の離れた関係を検出する反復検索を行うことができる。BLASTおよびPSI-Blastプログラム(例えば、XBLASTおよびNBLAST)を利用する場合に、各プログラムの不履行パラメーター(default parameter)を用いることができる。<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>を参照されたい。配列の比較のために利用された数学的なアルゴリズムのもう一つの例は、Myers and Miller, (1988) CABIOS 4: 11-17のアルゴリズムである。かかるアルゴリズムは、GCG配列アラインメントソフトウェア・パッケージの一部分であるALIGNプログラム(バージョン2.0)に組み込まれる。アミノ酸配列を比較するためにALIGNを利用する場合に、PAM120ウェイト残基表、12のギャップ長ペナルティーおよび4のギャップペナルティーを用いることができる。ローカルな配列類似性の領域および整列化を同定するさらにもう一つの有用なアルゴリズムは、PearsonおよびLipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444-2448に記載されたFASTAアルゴリズムである。ヌクレオチドまたはアミノ酸配列の比較のためにFASTAアルゴリズムを用いる場合に、PAM120ウェイト残基表は、例えば、2のk-タプル(k-tuple)値で用いることができる。2つの配列間のパーセント同一性は、ギャップを可能にするかまたはせずに、前記に記載されたものと類似する技術を用いて決定できる。また、パーセント同一性の計算において、完全対合だけがカウントされる。

10

【0161】

また、本発明は、本発明のマーカに対応するキメラまたは融合蛋白質を提供する。本明細書に用いた「キメラ蛋白質」または「融合蛋白質」は、異種のポリペプチド(すなわち、マーカに対応するポリペプチド以外のポリペプチド)に作動可能に連結した本発明のマーカに対応するポリペプチドのすべてまたは一部分(好ましくは、生物学的に活性な一部分)を含む。融合蛋白質内において、「作動可能に連結した」なる用語は、本発明のポリペプチドおよび異種のポリペプチドが相互にインフレームで融合されることを示すことを意図する。異種のポリペプチドは、本発明のポリペプチドのアミノ末端またはカルボキシル末端に融合できる。有用な融合蛋白質は、融合蛋白質製造に用いる、GST、c-myc、FLAG、HAおよび他のよく知られた異種のタグを含み得る。かかる融合蛋白質は、本発明の組換えのポリペプチドの精製を促すことができる。

20

【0162】

加えて、融合蛋白質は、gp67、メリチン、ヒト胎盤アルカリホスファターゼおよびphoAのごときもう一つの蛋白質からのシグナル配列を含み得る。さらにもう一つの態様において、融合蛋白質は、本発明の予測マーカに対応するポリペプチドのすべてまたは一部分が免疫グロブリン蛋白質ファミリーのメンバーから由来する配列に融合される免疫グロブリン融合蛋白質である。本発明の免疫グロブリン融合蛋白質は、対象における本発明のポリペプチドに対して指向された抗体を生成するための免疫原として、リガンドを精製するために、および受容体とリガンドとの相互作用を阻害する分子を同定するためのスクリーニングアッセイにおいて用いることができる。

30

【0163】

本発明の予測マーカに対応する単離されたポリペプチド、またはそのフラグメントは、免疫源として用いて、ポリクローナルおよびモノクローナルの抗体調製のための標準的な技術を用いて抗体を生成できる。例えば、免疫原は、ウサギ、ヤギ、マウスまたは他の哺乳動物もしくは脊椎動物のごとき適当な(すなわち、免疫適格性の)対象を免疫にすることにより、抗体を調製するために典型的に用いられる。適当な免疫原の調製は、例えば、組換え発現したか、化学合成したポリペプチドを含むことができる。その調製は、さらにフロイントの完全または不完全アジュバントのごときアジュバントまたは同様の免疫活性化剤を含むことができる。

40

【0164】

従って、本発明のもう一つの態様は、本発明のポリペプチドに対して指向された抗体に関する。本明細書に交換可能に用いた「抗体」および「抗体物質」なる用語は、免疫グロブリン分子、および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、本発明のポリペプチドのごとき抗原に特異的に結合する抗原結合部位を含む分子、例えば、本発明の

50

ポリペプチドのエピトープをいう。本発明の所与のポリペプチドに特異的に結合する分子は、ポリペプチドを天然に含有する試料、例えば、生物学的試料中のポリペプチドに結合するが、実質的に他の分子に結合しない分子である。免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分の例は、ペプシンのごとき酵素で抗体を処理することにより生成できるF(ab)およびF(ab')₂フラグメントを含む。本発明はポリクローナルとモノクローナルの抗体を提供する。

【0165】

ポリクローナル抗体は、免疫原として本発明のポリペプチドで適当な対象を免疫にすることにより前記のように調製できる。好ましいポリクローナル抗体組成物は、本発明の（複数の）予測マーカーに対して指向された抗体について選択されたものである。免疫された対象における抗体力価は、固定されたポリペプチドを用いて、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）でのごとき標準的技術によって経時的にモニターできる。所望ならば、抗体分子は、対象から採取または単離でき、さらに蛋白質Aクロマトグラフィーのごときよく知られた技術により精製して、IgG画分を得ることができる。

【0166】

別法として、本発明の蛋白質またはポリペプチドに特異的な抗体は選択できるか、あるいは、例えば、部分的に精製されたかまたは精製された抗体を実質的に得るためのアフィニティークロマトグラフィーにより、（例えば、部分的に精製できる）か、精製できる。実質的に精製された抗体組成物により、この文脈内において、抗体試料が、本発明の所望の蛋白質またはポリペプチドのもの以外のエピトープに対して指向された汚染している抗体の高々30（乾燥重量）%が含有され、試料の好ましくは高々20（乾燥重量）%、さらにより好ましくは高々10（乾燥重量）%、および最も好ましくは高々5（乾燥重量）%が汚染している抗体であることを意味する。精製された抗体組成物は、組成物における少なくとも99%の抗体が本発明の所望の蛋白質またはポリペプチドに対して指向されることを意味する。

【0167】

さらに、予測マーカーに指向されたモノクローナル抗体は、本発明方法に用いるために調製できる。モノクローナル抗体の生成方法は、当該技術分野においてよく知られ、いずれの方法を用いても生成できる。例えば、免疫後の適当な時間、例えば、特異的な抗体力価が最高である場合に、抗体産生細胞を対象から得、それを用いてKohler and Milstein (1975) Nature 256: 495-497にオリジナルに記載されたハイブリブリードーマ技術、ヒトB細胞ハイブリブリードーマ技術（Kozborら、1983, Immunol. Today 4: 72参照）、EBV-ハイブリブリードーマ技術（Coleら、pp. 77-96 In Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., 1985参考）またはトリオーマ技術のごとき標準的な技術を用いてモノクローナル抗体を調製できる。ハイブリドーマを生成するための技術はよく知られている（一般的には、Current Protocols in Immunology, Coliganら編, John Wiley & Sons, New York, 1994参照）。本発明のモノクローナル抗体を生成するハイブリドーマ細胞は、例えば、標準的なELISAアッセイを用いて、注目するポリペプチドを結合する抗体についてハイブリドーマ培養液上清をスクリーニングすることにより検出される。

【0168】

さらに、標準的な組換えDNA技術を用いて作成できるヒトおよび非ヒト部分の双方を含むキメラおよびヒト化モノクローナル抗体のごとき組換え抗体は、本発明の範囲内である。キメラ抗体は、マウスmAbおよびヒト免疫グロブリン定常領域から由来する可変領域を有するもののごとき異なった動物種からの異なった部分が由来する分子である。（例えば、Cabillyら、米国特許第4,816,567号；およびBossら、米国特許第4,816,397号（ここに出典明示してその内容を本明細書の一部とみなす）参照。）ヒト化された抗体は、非ヒトの種からの1以上の相補的に決定する領域（CDR）およびヒト免疫グロブリン分子からのフレームワーク領域を有する非ヒトの種からの抗体分子である。（例えば、Queen, 米国特許第5,585,089号ここに出典明示してその内容を本明細書の一部とみなす）参照。）かかるキメラおよびヒト化されたモノクローナル抗体は、例えば、PC

T 公開番号 WO 87/02671 ; 欧州特許出願第 184,187 ; 欧州特許出願第 171,496 号 ; 欧州特許出願第 173,494 号 ; P C T 公開番号 WO 86/01533 ; 米国特許第 4,816,567 号 ; 欧州特許出願第 125,023 号 ; Better ら (1988) Science 240: 1041-1043 ; Liu ら (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 3439-3443 ; Liu ら (1987) J. Immunol. 139: 3521- 3526 ; Sun ら (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 214-218 ; Nishimura ら (1987) Cancer Res. 47: 999-1005 ; Wood ら (1985) Nature 314: 446-449 ; and Shaw ら (1988) J. Natl. Cancer Inst. 80: 1553-1559 ; Morrison (1985) Science 229: 1202-1207 ; Oi ら (1986) Bio/Techniques 4: 214 ; 米国特許第 5,225,539 号 ; Jones ら (1986) Nature 321: 552-525 ; Verhoeven ら (1988) Science 239: 1534 ; および Beidler ら (1988) J. Immunol. 141: 4053-4060 に記載された方法を用いて当該技術分野において知られた組換え DNA 技術によって生成できる。

10

【0169】

ヒト化抗体は、内因性の重鎖および軽鎖の遺伝子を発現できないが、ヒトの重鎖および軽鎖の遺伝子を発現できるトランスジェニックマウスを用いて生成できる。トランスジェニックマウスは、選択された抗原、例えば、本発明のマーカーに対応するポリペプチドの全てまたは一部分で通常の様式にて免疫される。抗原に対して指向されたモノクローナル抗体は、通常のハイブリドーマ技術を用いて得ることができる。トランスジェニックマウスにより宿されたヒト免疫グロブリン導入遺伝子は、B 細胞分化の間に再配置され、クラススイッチおよび体細胞突然変異を実質的に受ける。かくして、かかる技術を用いて、治療上有用な IgG、IgA および IgE 抗体を生成することが可能である。ヒト化抗体を生成するためのこの技術の概観については、Lonberg および Huszar (1995) Int. Rev. Immunol. 13: 65-93 を参照されたし。かかる抗体の生成するためのヒト化抗体およびヒトモノクローナル抗体を生成するためのこの技術の詳細な説明、およびかかる抗体を生成するためのプロトコールについては、例えば、米国特許第 5,625,126 号 ; 米国特許第 5,633,425 号 ; 米国特許第 5,569,825 号 ; 米国特許第 5,661,016 号 ; および米国特許第 5,545,806 号を参照されたし。加えて、Abgenix 社 (Freemont, CA) のごとき会社は、前記のものと同様の技術を用いて選択された抗原に指向されるヒト抗体を提供することに関与できる。

20

【0170】

選択されたエピトープを認識する完全なヒト化抗体は、「ガイドされた選定 (guided selection)」といわれる技術を用いて生成できる。このアプローチにおいて、選択された非ヒトモノクローナル抗体、例えば、マウスの抗体を用いて、同一エピトープを認識する完全なヒト抗体の選定をガイドする (Jespers ら, 1994, Bio/technology 12: 899-903)。

30

【0171】

本発明の予測マーカーに対応するポリペプチドに指向された抗体 (例えば、モノクローナル抗体) を用いて、予測マーカーの発現のレベルおよびパターンを評価するために (例えば、細胞試料中の) 予測マーカーを検出できる。また、抗体を診断的に用いて、臨床試験手順の一部として、例えば、所与の治療法の効果を決定するために、(例えば、腫瘍試料中の) 組織または体液において蛋白質レベルをモニターできる。検出は、検出可能な物質に抗体を連結することにより促すことができる。検出可能な物質の例は、種々の酵素、補欠分子族団、蛍光体、発光物質、生物発光の物質および放射性物質を含む。適当な酵素の例は、ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼを含み ; 適当な補欠分子族団複合体の例はストレプトアビジン / ビオチンおよびアビジン / ビオチンを含む ; 適当な蛍光体の例は、ウンベリフェロン、フルオレスセイン、イソチオシアン酸フルオレスセイン、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレスセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンを含み ;

40

発光物質の一例はルミノールを含み ; 生物発光の物質の例は、ルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびエクオリンを含み、適当な放射性物質の例は、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S または ^3H を含む。

50

【0172】

さらに、抗体(あるいはそのフラグメント)は、細胞毒素、治療剤または放射性金属イオンのごとき治療の部分にコンジュゲートできる。細胞毒素または細胞毒性の薬剤は、細胞に有害なあらゆる薬剤を含む。例には、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、エチジウムブロマイド、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド(tenoposide)、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシ アントラシン ジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、およびプロマイシンならびにそのアナログまたはホモログが含まれる。治療剤は、限定されるものではないが、代謝拮抗物質(例えば、メトトレキセート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルデカルバジン(decarbazine))、アルキル化剤(例えば、メクロールエサミン、チオエパ(thioepa)クロラムブチル、メルファラン、カルムスチン(BSNU)およびロムスチン(CCNU)、シクロトスファミド(cyclophosphamide)、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトチン、マイトマイシンCおよびシス-ジクロロジエチル白金(II)(DDP)シスプラチン)、アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン(従前はダウノマイシン)ドキソルビシン)、抗生物質(例えば、ダクチノマイシン(従前はアクチノマイシン)、ブレオマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン(AMC))、および有糸分裂阻害剤(例えば、ビンクリスチンおよびビンブラスチン)を含む。

10

【0173】

かかる治療の部分に抗体にコンジュゲートするための技術はよく知られている。例えば、Arnonら、「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」, Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeldら(編), pp. 24356 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstromら、「Antibodies For Drug Delivery」, Controlled Drug Delivery (第2版), Robinsonら(編), pp. 62353 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」, Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pincheraら(eds.), pp. 475506 (1985); 「Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」, Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwinら(編), pp. 30316 (Academic Press 1985), およびThorpeら, 「The Preparation And Cytotoxic Properties Of AntibodyToxin Conjugates」, Immunol. Rev., 62: 11958 (1982)参照。

20

30

【0174】

別法として、抗体は、米国特許第4,676,980号においてSegalによって記載されたように、第2の抗体にコンジュゲートして、抗体のヘテロコンジュゲートを形成できる。

【0175】

従って、1つの態様において、本発明はその実質的に精製された抗体またはフラグメント、および非ヒト化抗体またはそのフラグメントを提供し、抗体またはフラグメントは、本明細書に記載された予測マーカーによりコードされたアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する。種々の具体例において、本発明の実質的に精製された抗体またはそのフラグメントは、ヒト、非ヒト、キメラおよび／またはヒト化の抗体となり得る。

40

【0176】

もう一つの態様において、本発明は非ヒト化抗体またはそのフラグメントを提供し、抗体またはフラグメントは、本発明の予測マーカーの核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する。かかる非ヒト化抗体は、ヤギ、マウス、ヒツジ、ウマ、トリ、ウサギまたはラット抗体になり得る。あるいは、本発明の非ヒト化抗体はキメラ抗体および／またはヒト化された抗体になり得る。加えて、本発明の非ヒト化抗体はポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体になり得る。

【0177】

50

依然としてさらなる態様において、本発明はモノクローナル抗体またはそのフラグメントを提供し、抗体またはフラグメントは、本発明のアミノ酸配列、本発明のcDNAによってコードされたアミノ酸配列、本発明のアミノ酸配列の少なくとも15アミノ酸残基のフラグメント、本発明のアミノ酸配列に少なくとも95%同一であるアミノ酸配列（ここに、パーセント同一性はPAM120ウェイト残基表、12のギャップ長ペナルティーおよび4のギャップペナルティーでGCGソフトウェア・パッケージのALIGNプログラムを用いて決定される）、および45℃にて6XSSCのハイブリダイゼーションおよび0.1% 0.2XSSC中で65℃にて洗浄する条件下で、本発明の核酸分子よりなる核酸分子にハイブリダイズする核酸分子によりコードされたアミノ酸配列よりなる群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する。モノクローナル抗体は、ヒト、ヒト化、キメラおよび／または非ヒト化の抗体であり得る。

10

【0178】

実質的に精製された抗体またはそのフラグメントは、本発明のポリペプチドのシグナル・ペプチド、分泌された配列、細胞外の領域、膜貫通または細胞質ドメインもしくは細胞膜に特異的に結合し得る。特に好ましい具体例において、本発明のその実質的に精製された抗体またはそのフラグメント、非ヒト化抗体またはそのフラグメントおよび／またはモノクローナル抗体またはそのフラグメントは、本発明のアミノ酸配列の分泌された配列または細胞外ドメインに特異的に結合する。

【0179】

また、本発明は、検出可能な物質にコンジュゲートした本発明の抗体、使用のための説明書を含むキットを提供する。依然として本発明のもう一つの態様は、本発明の抗体を含む診断用組成物および医薬上許容される担体である。好ましい具体例において、診断用組成物は、本発明の抗体、検出可能な部位および医薬上許容される担体の抗体を含む。

20

【0180】

スクリーニングアッセイ

また、本発明は、(a) マーカーに結合する、または (b) マーカーの活性に対する調節（例えば、刺激または阻害）効果を有するか、または、より詳細には、(c) マーカーの1以上のその天然の基質（例えば、ペプチド、蛋白質、ホルモン、コファクターまたは核酸）との相互作用に対する調節効果を有する、あるいは (d) マーカーの発現に対する結モジュレーター効果を有するモジュレーター、すなわち、候補もしくはテスト化合物または剤（例えば、ペプチド、プチドミミック、ペプトイド (peptoid)、小分子または他の薬物）を同定するための方法（本明細書において「スクリーニングアッセイ」ともいう）を提供する。かかるアッセイは、典型的にはマーカーと1以上のアッセイ成分との間の反応を含む。他の成分は、テスト化合物自体、またはテスト化合物およびマーカーの天然の結合パートナーの組合せのいずれでもよい。

30

【0181】

本発明のテスト化合物は、天然および／または合成化合物の系統的なライブラリーを含めたいずれの利用可能なソースからも得ることができる。また、テスト化合物は、生物学的ライブラリー；ペプトイドライブラリー（ペプチドの機能性を有する分子のライブラリー、酵素分解に抵抗性であるが、生物活性を残存する新規の非ペプチド骨格を持つ；例えば、Zuckermannら, 1994, J. Med. Chem. 37: 2678-85参照）；空間的にアドレス可能な並列の固相または溶液相ライブラリー；ディコンボリューションを必要とする合成ライブラリー方法；「1ビーズ1化合物 (one-bead one-compound)」ライブラリー方法；およびアフィニティークロマトグラフィー選定を用いる合成ライブラリー方法を含めた当該技術分野において知られたコンビナトリアルライブラリー方法における多数のアプローチのいずれによっても得ることができる。生物学的ライブラリーおよびペプトイドライブラリーアプローチはペプチドライブラリーに限定されるが、他の4つのアプローチは、化合物のペプチド、非ペプチドオリゴマーまたは小分子ライブラリーに適用可能である (Lam, 1997, Anticancer Drug Des. 12: 145)。

40

【0182】

50

分子のライブラリーの合成のための方法の例は、当該技術分野、例えば、DeWittら (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 6909; Erbら (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 11422; Zuckermannら (1994). J. Med. Chem. 37: 2678; Choら (1993) Science 261: 1303; Carrellら (1994) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33: 2059; Carellら (1994) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33: 2061; および Gallopら (1994) J. Med. Chem. 37: 1233に見出すことができる。

【0183】

化合物のライブラリーは、溶液中に（例えば、Houghten, 1992, Biotechniques 13: 412-421）、またはビーズ上（Lam, 1991, Nature 354: 82-84）に、チップ（Fodor, 1993, Nature 364: 555-556）、細菌および／または芽胞（spore）（Ladner、米国特許第5,223,409号）、プラスミド（Cullら, 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89: 1865-1869）、もしくはファージ上（ScottおよびSmith, 1990, Science 249: 386-390; Devlin, 1990, Science 249: 404-406; Cwirlaら, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. 87: 6378-6382; Felici, 1991, J. Mol. Biol. 222: 301-310; Ladner, 前記）に存在し得る。

【0184】

1つの具体例において、本発明は、マーカーまたはその生物学的に活性な部分の基質である候補またはテスト化合物をスクリーニングするためのアッセイ方法を提供する。もう一つの具体例において、本発明は、マーカーまたはその生物学的に活性な部分に結合する候補またはテスト化合物をスクリーニングするためのアッセイ方法を提供する。テスト化合物のマーカーに直接的に結合する能力の決定は、マーカーへの化合物の結合が複合体において標識されたマーカー化合物を検出することにより決定できるように放射性同位元素または酵素の標識と化合物をカップリングすることにより達成できる。例えば、化合物（例えば、マーカー基質）は、直接的または間接的に ^{125}I 、 ^3S 、 ^{14}C または ^3H で標識でき、放射性同位元素は、電波放出の直接的なカウント、またはシンチレーション計数により検出できる。別法として、アッセイ成分は、例えば、ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼまたはルシフェラーゼで酵素的に標識でき、酵素標識は、適当な基質の変換の生成物への決定によって検出できる。

【0185】

もう一つの具体例において、本発明は、マーカーまたはその生物学的に活性な部分の活性を調節する候補またはテスト化合物をスクリーニングするためのアッセイ方法を提供する。おそらく、マーカーは、限定されるものではないが、ペプチド、蛋白質、ホルモン、コファクターおよび核酸のごとき1以上の分子と*in vivo*にて相互作用できる。この説明の目的のために、かかる細胞および細胞外の分子は、「結合パートナー」またはマーカー「基質」と言われる。かかるスクリーニングを促すための本発明の必要な1つの具体例は、その天然の*in vivo*結合パートナーを同定するためのマーカーの使用である。同定された予測マーカーの多数の公知の結合パートナーまたは基質は、当該技術分野において知られているか、または当該技術分野において知られている標準的な方法（例えば、二ハイブリッドスクリーニング等）を用いて同定できる。

【0186】

さらなる具体例において、アッセイ方法は、マーカーおよびその基質および／または結合パートナーとの相互作用を調節する（例えば、ポジティブまたはネガティブに影響する）化合物を同定する目的のために本発明の使用を通して工夫され得る。かかる化合物は、限定されるものではないが、抗体、ペプチド、ホルモン、オリゴヌクレオチド、核酸、およびそのアナログのごとき分子を含み得る。また、かかる化合物は、天然および／または合成の化合物の系統的なライブラリーを含めたいずれかの利用可能なソースから得られてもよい。この具体例に用いた好ましいアッセイ化合物は、本明細書に記載の予測マーカー、公知の結合パートナーおよび／またはその基質、ならびにテスト化合物である。テスト化合物はいずれかのソースから供給できる。

【0187】

マーカーとその結合パートナーとの間の相互作用に干渉する化合物を同定するために用

10

20

30

40

50

いたアッセイ系の基本原理は、2つの生成物が相互作用および結合し、かくして複合体を形成するのを可能とするのに十分な条件下および時間においてマーカーおよびその結合パートナーを含む反応混合物を調製することを含む。阻害活性につき薬剤をテストするために、反応混合物をテスト化合物の存在および不存在下で調製する。テスト化合物は、最初に反応混合物中に含み得るか、またはマーカーおよびその結合パートナーの添加後に引き続いて添加できる。対照反応混合物は、テスト化合物なくして、またはプラセボとインキュベートされる。次いで、マーカーおよびその結合パートナー間のいずれかの複合体の形成が検出される。テスト化合物を含む反応混合物におけるかかる形成が小さいかまたはない対照反応における複合体の形成は、化合物がマーカーおよびその結合パートナーの相互作用に干渉することを示す。逆に、対照反応よりも化合物の存在下での多数の複合体の形成は、化合物がマーカーおよびその結合パートナーの相互作用を増強し得ることを示す。

10

【0188】

マーカーとその結合パートナーとの相互作用に干渉する化合物についてのアッセイは、異種または同種の形式にて行い得る。異種アッセイは、マーカーまたはその結合パートナーのいずれかを固相上に固着させ、反応の終わりにて固相に固着した複合体を検出することを含む。同種のアッセイにおいて、全反応は液相中で行なわれる。いずれのアプローチにおいても、反応体の添加の順序を変更して、テストされるべき化合物について異なる情報を得ることができる。例えば、マーカーと結合パートナーとの間の相互作用(例えば、競合による)に干渉するテスト化合物は、マーカーおよびその相互作用的な結合パートナーに先立ちまたは同時にテスト物質を反応混合物に添加することによりテスト物質の存在下で反応を行うことができる。別法として、事前に形成した複合体を崩壊させるテスト化合物、例えば、複合体からの成分のうちの一つを置換する高い結合定数を持つ化合物は、複合体が形成された後、テスト化合物を反応混合物に添加することによりテストできる。種々の様式は簡潔に下記に記載される。

20

【0189】

異種アッセイ系において、マーカーまたはその結合パートナーのいずれも、固相表面またはマトリックスに固着させるが、他の対応する固着しない成分を直接的または間接的に標識し得る。實際上、マイクロタイタプレートは、このアプローチのためにしばしば利用される。固着した種は、当業者に典型的によく知られた非共有結合または共有結合の多数の方法により固定できる。非共有結合は、マーカーまたはその結合パートナーの溶液で固相表面をコーティングし、乾燥させることにより簡単に達成できる。別法として、アッセイ成分に特異的に固着した抗体をこの目的に用いることができる。かかる表面はしばしば事前に調製および貯蔵できる。

30

【0190】

関連する具体例において、マトリックスに固着すべきアッセイ成分の一方または双方を可能とするドメインを加えた融合蛋白質が提供できる。例えば、グルタチオン-S-転移酵素/マーカー融合蛋白質またはグルタチオン-S-転移酵素/結合パートナーは、グルタチオン・セファロースビーズ(Sigma Chemical, St. Louis, MO)またはグルタチオン誘導化マイクロタイタプレート上に吸着でき、次いで、テスト化合物またはテスト化合物および非吸着マーカーもしくはその結合パートナーのいずれかと組み合わせ、複合体形成に役立つ条件(例えば、生理学的条件)下で混合物をインキュベートする。インキュベーション後、ビーズまたはマイクロタイタプレートを洗浄して、いずれの未結合のアッセイ成分も除去し、固定した複合体を例えば、前記のごとく直接的または間接的のいずれかで評価する。別法として、複合体は、マトリックスから分離でき、マーカー結合または活性のレベルを標準的な技術を用いて決定できる。

40

【0191】

また、マトリックス上で蛋白質を固定する他の技術は、本発明のスクリーニングアッセイに用いることができる。例えば、マーカーまたはマーカー結合パートナーのいずれもビオチンおよびストレプトアビジンのコンジュゲーションを利用して固定できる。ビオチン化されたマーカー蛋白質または標的分子は、当該技術分野において知られている技術(例

50

えば、ビオチン化キット、Pierce Chemicals, Rockford, IL) を用いてビオチン-NH S (N-ヒドロキシースクシンイミド) から調製でき、ストレプトアビジンをコートした96ウェルプレート(Pierce Chemical)のウェル中で固定できる。ある具体例において、蛋白質を固定した表面は、事前に調製でき、貯蔵できる。

【0192】

アッセイを行うために、固定されたアッセイ成分の対応するパートナーを、テスト化合物でコートされたか、または化合物なくしてコートされた表面に曝露する。反応が完了した後、未反応のアッセイ成分を(例えば、洗浄により)除去し、形成されたいずれの複合体も固体表面に固定されたままであろう。固体表面上に固着させた複合体の検出は、多数の方法で行うことができる。非固定の成分を事前に標識しない場合、最初に非固定された種に特異的な標識された抗体を用いて間接的な標識を用いて、表面上に固定された標識を検出できる(今度は、抗体は、例えば、標識された抗Ig抗体で直接的に標識できるか、またはその抗体で間接的に標識できる)。反応成分の添加の順序に依存して、複合体形成を調節(阻害または増強)する、あるいは形成された複合体を崩壊させるテスト化合物を検出できる。

10

【0193】

本発明の別法の具体例において、同種のアッセイ方法を用い得る。これは、典型的には、前記のもののみ類似する反応であり、テスト化合物の存在または不存在下で液相中で行われる。次いで、形成された複合体を未反応成分と分離し、形成された複合体の量を決定する。異種アッセイ系に記載されるように、反応物の液相への添加の順序は、テスト化合物が複合体形成を調節(阻害または増強)するおよび事前に形成された複合体を崩壊させることについての情報を与えることができる。

20

【0194】

かかる同種のアッセイ方法において、反応生成物は、限定されるものではないが、分画遠心法、クロマトグラフィー、電気泳動および免疫沈殿を含めた多数の標準的な技術のいずれかにより未反応のアッセイ成分と分離し得る。分画遠心法において、分子の複合体は、それらの異なったサイズおよび密度に基づいて複合体の異なった沈降平衡により、一連の遠心工程を通じて、複合体形成されていない分子から分離し得る(例えば、Rivas, G., およびMinton, A.P., Trends Biochem Sci 1993 Aug;18(8): 284-7参照)。また、標準的クロマトグラフ法を利用して、複合体形成されていないものから複合体形成された分子を分離し得る。例えば、ゲル濾過クロマトグラフィーは、サイズに基づいて、カラム形式における適当なゲル濾過の利用を介して分子を分離し、例えば、比較的大きな複合体が、比較的小きな複合体形成していない成分から分離し得る。同様に、複合体形成されていない分子に比較して相対的に異なる電荷特性を利用して、例えば、イオン交換クロマトグラフィー樹脂の使用を通じて、残存する個々の反応体から複合体を差次的(differentially)に分離し得る。かかる樹脂およびクロマトグラフ法は当業者によく知られている(例えば、Heegaard, 1998, J Mol. Recognit. 11: 141-148; HageおよびTweed, 1997, J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl., 699: 499-525参照)。また、ゲル電気泳動を使用して、未結合の種から複合体形成した分子を分離し得る(例えば、Ausubel ら(編), Current Protocols in Molecular Biology, J. Wiley & Sons, New York. 1999参照)。この技術において、蛋白質または核酸の複合体は、例えば、サイズまたは電荷に基づいて分離される。電気泳動プロセスの間に結合相互作用を維持するために、還元剤の非存在下での非変性ゲルが典型的に好ましいが、特定の相互作用物に対して適当な条件は当業者によく知られているであろう。免疫沈殿は、溶液からの蛋白質-蛋白質複合体の単離について利用したもう一つの共通した技術である(例えば、Ausubelら(編), Current Protocols in Molecular Biology, J. Wiley & Sons, New York. 1999参照)。この技術において、結合している分子の1つに特異的な抗体に結合する全ての蛋白質は、遠心により容易に採取できるポリマービーズに対して抗体をコンジュゲートすることにより溶液から沈殿される。結合アッセイ成分は、(複合体における蛋白質-蛋白質相互作用を妨害しない当業者によく知られた特異的な蛋白質分解事象または他の技術を介して)ビーズから放出され、次いで、

30

40

50

第2の免疫沈殿工程を行い、今度は、同様に異なって相互作用するアッセイ成分に特異的な抗体を利用する。このように、形成された複合体だけが、ビーズに付着したままであるべきである。テスト化合物の存在および非存在下の双方にて複合体形成における変化を比較し、かくして、マーカーおよびその結合マーカー間の相互作用を変調する化合物の能力についての情報を提供する。

【0195】

また、さらなる試料操作なくして同種または異種のアッセイ系におけるマーカーおよびその天然の結合パートナーおよび／またはテスト化合物間の相互作用の直接的な検出についての方法は、本発明の範囲内にある。例えば、蛍光エネルギー伝達の技術は利用し得る。(例えば、Lakowiczら、米国特許第5,631,169号；Stavrianopoulosら、米国特許第4,868,103号参照。) 一般的には、この技術は、その発光した蛍光性エネルギーが第2の「受容体」分子上の蛍光性標識により吸収され、今度は、吸収されたエネルギーのために蛍光発光できるように、第1の「供与体」分子(例えば、マーカーまたはテスト化合物)上のフルオロフォア標識の付加を含む。別法として、「供与体」蛋白質分子は、単にトリプトファン残基の天然の蛍光性エネルギーを利用し得る。「受容体」分子標識が「供与体」のそれを区別し得るように、異なった波長の光を放出する標識を選定する。標識間のエネルギー伝達の効率が分子を分離する距離と関連するので、分子間の空間的關係を評価できる。結合が分子間に生じる状況下で、アッセイ方法における「受容体」分子標識の蛍光性の発光は最大となるであろう。FET結合事象は、当該技術分野において知られた標準的な蛍光測定器検出手段を通して(例えば、蛍光計を用いて)都合よく測定できる。事前に形成された複合体における種の1つの関与を増強または妨害するテスト物質の結果、バックグラウンドのそれに異なるシグナルを形成するであろう。このように、マーカーおよびその結合パートナー間の相互作用を調節するテスト物質は、制御されたアッセイにおいて同定できる。

【0196】

もう一つの具体例において、マーカー発現のモジュレーターは、細胞が候補化合物と接触する方法において同定され、細胞中のマーカーに対応するmRNAまたは蛋白質の発現を決定する。候補化合物の存在下でのmRNAまたは蛋白質の発現レベルは、候補化合物の不存在下のmRNAまたは蛋白質の発現レベルと比較される。次いで、候補化合物は、この比較に基づいてマーカー発現のモジュレーターと確認できる。例えば、マーカーmRNAまたは蛋白質の発現が候補化合物の不存在下よりも存在下でより大きい(統計的に有意に大きい)場合、候補化合物はマーカーmRNAまたは蛋白質発現の刺激物質と同定される。逆に、マーカーmRNAまたは蛋白質の発現が候補化合物の不存在下よりも存在下でより小さい(統計的に有意に小さい)場合、候補化合物はマーカーmRNAまたは蛋白質発現の阻害物質と同定される。細胞中のマーカーmRNAまたは蛋白質発現レベルは、マーカーmRNAまたは蛋白質の検出のために本明細書に記載された方法によって測定できる。

【0197】

依然としてさらに、細胞ベースのアッセイ方法において、注目する予測マーカーを発現する細胞が治療の候補剤をスクリーニングするのに用いる場合、細胞の活性または生存度は、(複数の)予測マーカーの活性を変更するテスト化合物の能力を決定するためにモニターされる。かかるアッセイは、テスト化合物の作用の特異性を決定するために、注目する(複数の)予測マーカーを発現しない同様のまたは同一の細胞系を利用して対照アッセイと並行して行う。

【0198】

もう一つの態様において、本発明は、本明細書に記載されたアッセイの2以上の組合せに関する。例えば、変調剤は、細胞ベースまたは無細胞アッセイを用いて同定でき、マーカー蛋白質の活性を変調する薬剤の能力は、*in vivo*にて、例えば、細胞形質転換および／または腫瘍形成についての全体の動物モデルにおいて確認できる。

【0199】

本発明は、上記のスクリーニングアッセイ方法により同定された新規な薬剤に関する。従って、適当な動物モデルにおいて本明細書に記載された同定された薬剤をさらに用いることは本発明の範囲内である。例えば、本明細書に記載された同定された薬剤（例えば、マーカー変調剤、アンチセンスマーカー核酸分子、マーカー特異的抗体またはマーカー結合パートナー）を動物モデルに用いて、かかる薬剤での治療の効力、毒性または副作用を決定できる。別法として、本明細書に記載されたように同定された薬剤は、動物モデルに用いて、かかる薬剤の作用機序を決定できる。

【0200】

具体的な実施例

治療用量および投与

薬物供給および貯蔵

再構成用の凍結乾燥された無菌粉末の注射用ボルテゾミブ(VELCADETM Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA)を、2.5 mgのボルテゾミブおよび2.5 mgのマニトールUSPを含有するガラスバイアルに供給した。各バイアルは、再構成された溶液が1 mg/mLの濃度にてボルテゾミブを含有するように、2.5 mlの通常(0.9%)生理食塩水、塩化ナトリウム注射USPで再構成した。再構成した溶液は無色透明で、最終的なpHは5~6の間にあった。注射用の凍結乾燥されたボルテゾミブを含有するガラスバイアルを2~8℃にて冷却し貯蔵した。

【0201】

【表B】

表B 薬物情報

化学名	N-ピラジンカルボニル-L-フェニルアラニン-L-ロイシン ボロン酸
研究名	MLN341 または PS-341
一般名	ボルテゾミブ
商品名	VELCADE TM
CAS 登録番号	179324-69-7
米国特許番号	5,780,454
分類	プロテアソーム阻害剤
分子式	C ₁₉ H ₂₅ BN ₄ O ₄
分子量	384.25
構造	ロイシンフェニルアラニンジペプチドのボロン酸誘導体

【0202】

最先端の治療後に再発し、直近の治療に対して不応性(refractory)である骨髄腫を持つ患者におけるボルテゾミブの非盲検第I相試験

収集された薬物動力学/薬理ゲノミクス/薬物動態学的なデータ

【0203】

多施設共同非盲検の非無作為化の第2相試験を行い、ここに、治療に不応性であった再発した骨髄腫を持つ患者を登録した。患者を、2週間週2回、体表面積の平方メートル当たり1.3 mgのボルテゾミブで処置し、続いて1週間処置をせず、これを8サイクル(24週間)処置した。

【0204】

以下の評価は、ボルテゾミブの薬動力学および薬理ゲノミクスを評価するために行った：

【0205】

プロテアソーム阻害アッセイ(このex vivoアッセイ用血液を、サイクル1、7の第1日および第11日、ならびに適切な場合、デキサメタゾンを開始したサイクルでの投与前および投与後1時間、および第8サイクルの第11日にて投与後1時間にて採取し

10

20

30

40

50

た)。いくつかの患者から、第1サイクルの第1日にて投薬の24時間後にプロテアソーム阻害アッセイのためにさらなる試料を採取した。

【0206】

薬理ゲノミクスデータ（全体的なmRNAレベルの発現の評価のための血液および骨髄、これらの手順を、個別の同意フォームを介して参加するのに同意した患者だけに行った）。

【0207】

集団の薬物動力学（この集団の薬物動力学の決定用の血液を、サイクル1の第1日での試験薬物投与前および投与1～6時間後、ならびにサイクル1、2、7および8、適切な場合にはデキサメタゾンを開始したサイクルの第11日での試験薬物投与前および投与1～6時間後に全ての患者から採取した）。投与前の血液試料は、臨床検査評価用のものと同一の時点にて採取した。

10

【0208】

個人の薬物動力学：血漿中ボルテゾミブレベル測定用の血液を、サイクル1、第1日でのボルテゾミブ投与直前ならびに投与後、2、5、10、15、30、60および120分ならびに24時間に採取した。

【0209】

統計的処理

統計解析は、2つの用量レベル1.0または1.3 mg/m²/投与のいずれが、単独またはデキサメタゾンと組み合わせて、さらなる臨床試験を保証するために十分に効果的であるかを決定するために、正確さの指定限界内の反応率を見積もる必要性に焦点を合わせた。この試験は、現実的には非比較的であった；従って、2つの用量のボルテゾミブ間の効力比較は行わなかった。加えて、この試験は、8つのサイクルの治療まで2つの評価された用量レベルにて治療の潜在的な毒性を特徴付けるのを助ける安全性データを提供した。

20

【0210】

連続変数の観察数、平均、標準偏差、中央、最小、および最大、ならびにカテゴリーデータについてのカテゴリー当たりの数およびパーセントを示した簡略な作表を示した。要約のためのカテゴリーは、2つの指定された用量群であった。

【0211】

30

公式の統計解析計画は、データベースロックに先立ち開発および完成した。第一の効能解析は、治療意図(ITT)集団で行なった。第一の効能解析を応答者の割合で行い、応答者は、表Cに予期して確立された判定基準を用いてCR、PRまたはMRと規定した。各用量群における応答者の割合に関する両側の90%信頼限界を、95%の片側の下限値に対応して確立した。

【0212】

【表 C - 1】

表 C 疾患応答判定基準¹

応答	応答についての判定基準	
完全な応答(CR) ²	以下の全てを必要とする： 免疫固定法試験による最低限 6 週間の少なくとも 2 測定に関して血液および尿からの元来のモノクローナル蛋白質の消失。 最低限 6 週間の少なくとも 2 測定に関して骨髄中で < 5 % の形質細胞。 溶解性骨病変のサイズまたは数の増加はない(圧迫骨折の発生は応答を排除しない)。 少なくとも 6 週間の軟組織プラズマ細胞腫の消失。	10
部分的応答(PR) ³	PRは、残りの判定基準がPRについての要件を満たせば、CRについての全てではなくいくつかの判定基準が満たされる患者を含む。 以下の全てを必要とする： 6 週間離れた少なくとも 2 測定について血漿中モノクローナル蛋白質のレベルにおいて $\geq 50\%$ の低下。 存在すれば、6 週間離れた少なくとも 2 測定について $\geq 90\%$ または $< 200\text{ mg}$ まで 24 時間尿中軽鎖排泄における低下。 少なくとも 6 週間の軟組織プラズマ細胞腫(臨床または放射線検査による)のサイズにおいて $\geq 50\%$ の低下。 溶解性骨病変のサイズまたは数の増加はない(圧迫骨折の発生は応答を排除しない)。	20
最小応答(MR)	MRは、残りの判定基準がMRについての要件を満たせば、PRについての全てではなくいくつかの判定基準が満たされる患者を含む。 以下の全てを必要とする： 6 週間離れた少なくとも 2 測定について血漿中モノクローナル蛋白質のレベルにおいて $\geq 25\%$ から $\leq 49\%$ の低下。 存在すれば、24 時間尿中軽鎖排泄において $50\sim 89\%$ 低下、6 週間離れた少なくとも 2 測定について依然として $200\text{ mg} / 24\text{ 時間}$ を超える。 非分泌性骨髄腫のみを持つ患者では、最低 6 週間骨髄中の形質細胞において $25\sim 49\%$ の低下。 少なくとも 6 週間の形質細胞腫(臨床または放射線検査による)のサイズにおいて $25\sim 49\%$ の低下。 溶解性骨病変のサイズまたは数の増加はない(圧迫骨折の発生は応答を排除しない)。	30
未変化(NC)	MRまたはPDについての判定基準に合わない。	40

【表C-2】

応答	応答についての判定基準	
進行性疾患(PD) (CRにない患者について)	以下の1つ以上を必要とする: 血漿中のモノクローナルのパラプロテインレベルにおいて $\geq 25\%$ の増加, また, それは少なくとも 5 g/L の絶対的増加があり, 反復検査が行われなければならない。 24時間尿中尿中軽鎖排泄において $\geq 25\%$ の増加, また, それは少なくとも 200 mg/24時間 の絶対的増加があり, 反復検査が行われなければならない。 骨髄穿刺液中でまたはトレフィン生検において形質細胞における $\geq 25\%$ の増加, また, それは少なくとも 10% の絶対的増加がなければならない。 存在する溶解性骨病変または軟組織プラズマ細胞腫のサイズにおける明確な増大。 新しい骨病変または軟組織プラズマ細胞腫の発生(圧迫骨折を含まず)。 高カルシウム血症の発生(いずれの他の原因にも起因しない補正された血清カルシウム $\geq 11.5\text{ mg/dL}$ または 2.8 mmol/L)。	10
CRからの再発	以下の少なくとも1つを必要とする: 少なくとも1つのフォローアップにより確認された免疫固定法またはルーチン電気泳動における血漿もしくは尿中のパラプロテインの再出現であって, オリゴクローナル免疫再構築を除外。 骨髄穿刺液または生検において $\geq 5\%$ の形質細胞。 新しい細胞溶解の骨病変または軟組織プラズマ細胞腫の発生あるいは残りの骨病変のサイズの明確な増加(圧迫骨折を含まず)。 高カルシウム血症の発生(いずれの他の原因にも起因しない補正された血清カルシウム $\geq 11.5\text{ mg/dL}$ または 2.8 mmol/L)。	20 30

【0214】

Krautら, J. Clin. Oncol. 16(2): 589-592 (1998)およびBladeら, Br. J. Haematol. 102(5): 1115-1123 (1998)によって報告された判定基準に基づいた。CRを持つ患者において、骨髄は分子レベルにてCRの立証のためにPCRを用いて分析した。PRについての全ての判定基準に合うが、6週間離れた少なくとも2つの決定についての血清中のモノクローナル蛋白質のレベルにおいて、 $\geq 75\%$ 低下を示す患者は、「緩解」(R)と称した。

【0215】

生活の質の評価は、療法に対する応答が生活の質において測定可能な改善を伴ったかを決定するために分析した。分析は、データベースロックに先立ち開発された公式な統計解析計画において概説された具体的な解析手法を用いて、要約スコアならびに個々の項目について行なった。

【0216】

薬力学のデータ(20Sプロテアソーム)は、プロテアソーム阻害の程度を特徴付け、および阻害および治療の応答の度合および毒性の間のいずれかの相関性を調べるために記述して分析した。

【0217】

試験の薬理ゲノミクス部分に参加したそれらの患者では、RNA発現レベルおよび治療に対する応答間の相関性を記述して評価した。加えて、応答の期間、疾患進行への時間お

10

20

30

40

50

よび全体的な患者生存を因子としてのRNA発現を用いて分析し得る。

【0218】

合計202名の患者を試験に登録した。PS-341単独に対するその全体の応答率は、いずれかの患者が非最適な応答のために添加したデキサメタゾンを受けるのに先立って35%(27%のCR+PR割合)であった。これらの患者はすべて、それらの疾患用の少なくとも2つの従前の治療法を受け、それらの疾患は直近の療法で進行した。この患者集団は、非常に貧弱な予後を有し、利用可能な標準的な治療を有さない。カルノフスキーパフォーマンス状況(Karnofsky Performance Status; KPS)は25%の患者において、 ≤ 70 であり、デュウリーサーモン(Durie-Salmon)ステージは、79%の患者においてIIAまたはIIIBと報告された。約39%の患者が、ベースラインにて $\geq 4 \text{ mg/L}$ の $\beta 2$ ミクログロブリンを有し、22%の患者は、疾患重篤度の指標 $\geq 6 \text{ mg/L}$ を有した。大多数の患者は、全ての通常の高用量および新規の治療後再発し、サリドマイドでの先の処置にもかかわらず74%で進行した。

10

【0219】

2週間に週2回の 1.3 mg/m^2 の用量に続いての10日間の休止は、良好に寛容された。78名の80%を超える患者は2以上のサイクルの処置を、62%は4以上のサイクルを、27%が8サイクルを完了した。

【0220】

ボルテゾミブ単独での処置にして確認された応答の独立評価委員会(Independent Review Committee; IRC)は、表Dに供され；さらに、部分的な緩解を経験したそれらの患者についての応答の分類を表Eに供した。3名の医学腫瘍医のこの独立したパネルは、試験における193名の検討可能な患者についての全データを調査し、ブレード(Blade)判定基準(表C)を用いて応答を指定した。IRCは、再発/不応答性の複数の骨髄腫を持つこれらの193名の患者の35%が、ボルテゾミブ単独での処置(CR+PR+MR)に対する応答を有し、193名の患者の53名(27%)が、処置に対する完全または部分的な寛解を経験し、さらに、14名の患者が最小の応答であったと決定した。患者のさらなる46名(24%)は、ボルテゾミブ単独に反応して、安定な疾患の証拠(NC, 未変化)を有し、それらは、試験参加の時点にて進行していたこれらの患者についての状態において改良を反映する。IRC評価に基づき、193名のうち38名(20%)は、進行性疾患を有し、さらなる42名(22%)の患者は、IRCによる応答について評価可能ではないと考えられた。これらのデータは公開された。Richardson PG,ら, New Eng. J. Med.; 348: 2609-17 (2003)参照。

20

30

【0221】

全ての薬理ゲノミクス分析は、独立評価委員会の応答カテゴリーの判定に依拠した。

【0222】

【表D】

表D：ボルテゾミブ単独でのIRCで確認された応答の要約(N = 193)

確認された応答カテゴリー	ボルテゾミブに対する応答 ^a
完全+部分的+マイナーな応答	67 (35%)
完全+部分的な緩解	53 (27%)
完全+ほぼ完全な緩解(NCR)	19 (10%)
完全な緩解(CR)	19 (4%)
部分的な緩解(PR)	34 (23%)
マイナーな応答(MR)	14 (5%)
未変化	46 (27%)
進行性疾患	38 (20%)
評価不能	42 (22%)

40

【0223】

50

応答および非予測マーカーの同定

44名の多発性骨髄腫患者は、高品質の遺伝子発現データを有した。

【0224】

プロテアソーム阻害(例えば、ボルテゾミブ)療法に対する多発性骨髄腫患者の結果と関連した候補マーカーは、マーカーランキングアルゴリズム(marker ranking algorithms)の組合せを用いて選択した。次いで、教師付き学習(supervised learning)および特徴選択アルゴリズムを用いて本発明のマーカーを同定した。

【0225】

データ分析

44名の発見試料よりなるデータセットをIRCの指定に基づいて、応答者($N_R=17$)、安定な疾患($N_S=12$)、または進行性疾患($N_P=15$)に分類した。マーカー同定では、3つの応答クラスを、さらに、応答者($N_R=17$)—対—非応答者($N_{NR}=27$)、または不応答性/進行性の疾患($N_P=15$)—対—他のもの($N=29$)にグループ化した。各試料について、44,928個の遺伝子転写体(Affymetrixプローブセット)を製造者の指示により2つのAffymetrix U133マイクロアレイ上で精製した。全体のRNAは、製造者の薦めに従いTriazolTM (Life Technologies, Inc.)によりホモジナイズした組織から単離した。RNAは、ピロ炭酸ジエチルで処理した脱イオン水中で80℃にて貯蔵した。試料に標識を付け、引き続いてアレイにハイブリダイズする詳細な方法は、Affymetrix (Santa Clara, CA)から入手可能である。略言すると、5.0 μgの合計RNAは、T7ポリメラーゼ・プロモーターを含むT7-(dT)24プライマー(Affymetrix Inc.)で第一の鎖合成をプライミングして、二本鎖cDNA(Superscript; Life Technologies, Inc.)に変換した。全ての二本鎖cDNAをテンプレートとして引き続いて用い、in vitroの転写システム(Megascript kit; AmbionおよびBio-11-CTPおよびBio-16-UTP; Enzo)において組み込まれたT7プロモーター配列を用いてビオチン化cRNAを生成した。対照オリゴヌクレオチドおよびスパイクを10 μgのcRNAまで添加し、次いで、それを一定回転で45℃にて16時間U133オリゴヌクレオチドアレイにハイブリダイズした。次いで、アレイをEUKGE-WS1プロトコルを用いて、Affymetrix流体力学ステーション(fluidics station)上で洗浄および染色して、Affymetrix GeneArrayスキャナ上でスキャンした。

【0226】

標準化および対数変換

各マイクロアレイ上の全マーカーに対する発現値は、150の調整平均値(trimmed mean)に標準化した。発現値は、MAS5遺伝子発現分析データ処理ソフトウェア(Affymetrix, Santa Clara, CA)を用いて決定した。これらの値は、このセクションの残りにおいて、「標準化された発現」という。さらなるプロセッシング工程において、標準化された各発現値を150で割り、1に加えた。得られた数の自然対数を取り、この値をこのセクションの残りにおいて「対数発現」という。

【0227】

単一マーカー選択

試料のクラスと関連するようである単一遺伝子転写体は、以下の特徴ランキングおよびフィルタリング方法を用いて同定できる。本明細書に記載した方法を用いる予測マーカーの単一マーカー同定は、表1、表2および表3に記載されている。

【0228】

モデル選択

試料を感受性および不応性の群(または感受性および非応答性)と一緒に分類するあるセットの1以上の遺伝子転写体は、特定のクラシファイアルゴリズム(classifier algorithm)の文脈において、「モデル」という。遺伝子転写体は、「特徴」という。(複数の)遺伝子転写体のいずれの組合せが、最良に試料を感受性および抵抗性の群に分類するかを決定することは、「モデル選択」という。以下のセクションは、本発明のモデルがどのように同定されたかのプロセスを記載する。例示的なモデルは、表4、表5および表6に記載する。単一マーカー同定または予測マーカーと共に本明細書に提供された方法を

用いて、本発明のマーカーを含むさらなるモデルを同定できる。

【0229】

表に提供されたデータの概要

以下の用語が表の全体にわたって用いられる：

「番号」は、マーカーの識別番号に対応する。

「ブローブセットID」は、用いたヒトゲノムU133セットオリゴヌクレオチド配列からのAffymetrix(Santa Clara, CA)識別子 (identifier) に対応する；

「から由来する配列」または「Genbank」もしくは「RefSeq」は、マーカーについての公のデータベース受付情報に対応する。

「RefSeq」は、参照配列核受付番号 (Reference Sequence Nucleic Accession Number) に対応する；

「Genbank」は、特定の配列に指定されたGenBank受入番号に対応する。全ての引用されたGenBank配列は、ここに出典明示して明確に本明細書の一部とみなす；

「タイトル」は、利用可能な場合には、一般的な記載に対応する；

「遺伝子記号」は、該遺伝子が一般に知られている記号に対応する；

「ユニジーン (Unigene)」は、単一の遺伝子識別子に対応する；

「Rank_____」は、個々のマーカーが、例えば、応答性 (R) または非応答性 (NR) としての試料のグループ化または分類のために組み合わせて用いる得るかを決定するプロセスに対応する。種々のランキングのために用いたランクおよび相対的なスコアリング方法は、各予測マーカーについてのすべての方法の中で最低のランクスコアであるとして示される。4つの異なる特徴選択方法は、最良の識別子：(1) 信号対雑音比 (「SNR」)、(2) クラススペースの閾値 (「CBT」)、(3) プールされた倍数変化 (「PFC」) および(4) ウィルコクソンの順位和検定を決定するために利用された。

【0230】

さらなるタイトルは、「ハザード (Hazard)」、「決定境界」、「重み付け」、「票の重み付け (Vote Weight)」、「票」、「信頼」、「発現」、「遺伝子発現」、「対数遺伝子発現」、「標準化された発現」および「標準化因子」を含めた、以下の増幅において記載された各方法において用いたスコアおよびパラメーターに対応する。「補足的アノテーション」および「生物学的カテゴリー」は、タイトルに記載されないさらなる特性および分類に対応する；

表8では、細胞系は、感受性「S」または抵抗性「R」と指定され；および

「感受性／抵抗性の比」は、示されたマーカーの相対的な発現を示す。

【0231】

特徴のランキングおよびフィルタリング

モデル選択の第一の工程は、試料分類との対応を示す少数にまで44,928個の特徴を低下させてフィルタリングすることである。フィルタリングは、スコアリング方法により特徴をまずランキングし、次いで、さらなる分析のために最高のランキング特徴だけを取る。本発明に用いたフィルタリングアルゴリズムは、(1) 信号対雑音比 (「SNR」)、(2) クラススペースの閾値 (「CBT」)、(3) プールされた倍数変化 (「PFC」) および(4) ウィルコクソンの順位和検定であった。好ましい具体例において、SNRを用いて、レベルにおいて小さいが不変の変化を示す遺伝子を示し、CBTを用いて、一つのクラスにおいて「オフ」であったが、他のクラスのフラクションにおいて「オン」であった遺伝子を示した。

【0232】

SNRは、クラス標準偏差の合計で割られたクラス平均における差の絶対値としての対数発現値から計算し、それを用いて先に発現データを分析した；例えば、「Molecular Classification of Cancer: Class discovery and class prediction by marker expression monitoring」, Science, 286: 531-537 (1999) (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす) におけるP(g, c)の定義、遺伝子gおよびクラスベクターcの発現の間の相関性の測定を参照。フィルタリングについてSNRを用いるために、上位の100のS

N Rスコアを持つ特徴を保持し、その残りを考慮から除外した。

【0233】

C B Tは、標準化された発現値から計算され、1つのクラス(「クラスA」)を「オフ」クラスとして、他のクラス(「クラスB」)を「オン」として定義する。当該試験において、「オフ」クラス、クラスAは応答者であって、「オン」クラス、クラスBは非応答者である。そのC B Tスコアは、以下の2つの方法のうち一方で計算し得る：(1) 閾値 その特徴についての平均のクラスA発現値に対する各クラスB値。C B Tは、クラスAの標準偏差により割られた平均閾値とされたクラスB発現およびその平均クラスA発現間の差であり、

【0234】

【数1】

$$CBT = \frac{\frac{1}{N_B} \left[\sum_{i=1}^{N_B} \max(x_i, \mu_A) \right] - \mu_A}{\sigma_A}$$

【0235】

[式中、 μ_A は平均クラスA発現値、 σ_A はクラスA発現値の標準偏差であって、 x_i は、 N_B 個々のクラスの発現値を表す]。(2) C B Tは、クラスAにおける固定された複数の最大(または他のパーセンタイル値)の発現値を超えるクラスB試料のパーセンテージである。いずれの方法においても、一定の値をクラスA閾値に加えて、ノイズについて補正し得る。好ましい具体例において、方法Aを利用し、その上位100の特徴を選択した。これらの特徴に関連する配列は配列番号：1～100である。

【0236】

プールされた倍数変化(「P F C」)方法は、「対照」および「テスター (tester)」と任意に指定される試料の2群間の異なる発現の尺度である。P F Cは、対照試料よりもテスターにおいて高発現を持つ遺伝子を見出す。該分析は、「テスター」(P F C-R)としての応答者および「テスター」(P F C-NR)として非応答者の双方を観察して行った。より高発現を有するとみなすために、テスター試料は、k番目のパーセンタイル対照試料をおよび超えなければならない。テスター試料の倍数変化値は、倍数の変化の適度のレベルを区別するが、非常に大きな倍数変化間の区別をしないために、ユーザー指定の漸近線まで上昇した非線形の変形に付される。過剰発現されたテスター試料の押しつぶされた (squashed) 倍数変化値は、P O O Fスコアを得るために平均化される。特に、遺伝子gについてのP F Cは、圧縮したテスター：対照比 $R(s, g)$ のテスター試料を横切った平均として計算される。所与のテスター試料sおよび遺伝子gについては、 $R(s, g) = C(x_{gs} / (k + x_g^Q))$ [式中、 $C(x)$ は圧縮関数 $z \geq T$ について $C(z) = A(1 - e^{-z/A})$ であって、 $z < T$ について $C(z) = 0$ であり、ここに、Tは1.0以上の閾値であり

Aは、倍数変化値に対する上部漸近線であり(発明者らは5を用いた)

kは、データ内での付加的雑音を反映させるための定数、すなわち、反復測定における変動の固定成分である。発明者らは、補正実験からのこのパラメーターについて30の値を誘導した。

x_{gs} は、試料sにおける遺伝子gの発現値であり、

x_g^Q は、対照試料の発現値のQ番目のパーセンタイルである。]

【0237】

また、テスター試料の最小のフラクションfは0を超える $R(s, g)$ でなければならず、これが該当しない場合、 $R(s, g)$ の値は0にセットされる。

【0238】

発明者らはアルゴリズムの2つの試行において以下のパラメーターを用いた：

パラメーター	試行1における値	試行2における値
Q	1.0	0.8

10

20

30

40

50

f	0.2	0.4
T	1.25	1.25

【0239】

ウィルコクソンの順位和検定は標準統計的手法である。例えば、Conover, W. J. 1980. Practical Nonparametric Statistics. 第2版. New York: John Wiley & Sons (ここに
出典明示して本明細書の一部とみなす) 参照。また、このテストは、マン・ホイットニー
U検定として知られている。その目的は、2つの無作為標本に対応する集団分布が、それ
らが異なる別法の仮説に対して同一であるという帰無仮説をテストすることである。試料
の発現値のランクだけが検討され、その値自体は評価されなかった。

【0240】

10

44,928個のプローブセットを用いるマーカーを、前記の方法を用いて44名の患
者の試料を横切る異なる発現について分析した。特に、発明者らは、前記のPFC(試行
1)、PFC(試行2)、SNR、ウィルコクソンの順位和検定およびクラスベースの閾値
を適用した。最初の3つの方法は、各方向において試行して、応答者において上がり、次
いで非応答者において上がる遺伝子を探した。ウィルコクソンの順位和検定は双方向で
あり、応答者または非応答者のいずれかにおいて遺伝子を同定した。かくして、その方法
の7試行が存在した。各ケースにおいて、プローブセットをそれらのスコアに基づいて並
べ、ランキングした。各方法からの上位の100個のランキングされたプローブセットを
表1について選択した。該表における最後のカラムは、その方法を横切る最小のランクを
確認する。

20

【0241】

【表 1 - 1】

表1. 予測マーカー識別

番号	プロセ ブセッ ト ID	から由来 した配列/ 配列番号	タイトル	遺伝子記 号	ランク NR PFC-1	ランク R PFC-1	ランク NR PFC-2	ランク R PFC-1	ランク NR SNR	ランク R SNR	ランク ウイルス の順位 和検定	ランク CBT	最小 ランク
1	204298 s_at	NM_0023 17.1	リシルオキシダーゼ	LOX	44928	44928	44928	44928	44855	74	112	>100	74
2	205884 _at	NM_0008 85.2	インテグリン、アルファ4抗原 CD49D, VLA-4 受容体のアル ファ4サブユニット	ITGA4	44928	44928	86	44928	949	43980	2675	>100	86
3	228841 _at	AW29925 0	ヒト cDNA FLJ32429 fls, クロ ーン SKMUS2001014.	---	44928	44928	91	44928	95	44834	197	>100	91
4	243366 s_at	AI936034	インテグリン、アルファ4抗原 CD49D, VLA-4 受容体のアル ファ4サブユニット	ITGA4	44928	44928	98	44928	1896	43033	6343	>100	98
5	214265 at	AI193623/ 配列番号1	インテグリン、アルファ8	ITGA8	14	44928	25	44928	924	44005	4689	16	14
6	203949 at	NM_0002 50.1	ミエロペルオキシダーゼ	MPO	44928	2	44928	25	44178	751	2599	>100	2
7	207341 _at	NM_0027 77.2	プロテインナーゼ3(セリンプロ テインナーゼ, 好中球, グェナ ー肉芽腫症自己抗原)	PRTN3	44928	4	44928	44928	43054	1875	17751	>100	4
8	203948 s_at	102694.1	ミエロペルオキシダーゼ	MPO	44928	11	44928	44928	42466	2463	17515	>100	11
9	224461 s_at	BC006121 .1	アポトーシス誘導因子(AIF)- ホモログなミトコンドリアに 関連する死滅の誘導物質	AMID	59	44928	44928	44928	360	44569	2121	>100	59
10	206056 _x_at	X52075	シアロフオリン(gpL115, ロイ コシアリン, CD43)	SPN	44928	44928	44928	82	44735	194	304	>100	82
11	203489 at	NM_0064 27.2	CD27-結合 (Siva) 蛋白質	SIVA	44928	44928	44928	44928	86	44843	281	>100	86
12	226507 _at	AU15440 8	p21/Cdc42/Rac1で活性化され たキナーゼ1(STE20 ホモログ, 酵母)	PAK1	90	44928	44928	44928	974	43955	3521	>100	90

【表 1 - 2】

13	216055 _at	AK02292 0.1	血小板由来増殖因子ベータポ リペプチド(サル肉腫ウィルス の(v-sis)発癌遺伝子ホモログ)	PDGFB	44928	44928	44928	44928	44829	100	224	>100	100
14	209942 x_at	BC000340 .1	黒色腫抗原, ファミリー-A, 3	MAGEA3	44928	44928	2	44928	217	44712	602	>100	2
15	214612 x_at	U10691	---	---	44928	44928	4	44928	357	44572	2061	>100	4
16	217969 _at	NM_0132 65.2/ 配列番号2	黒色腫抗原, ファミリー-D, 1	MAGED1	8	44928	55	44928	197	44732	2165	4	4
17	215733 x_at	AJ012833 .1/配列番号3	癌/精巢抗原2	CTAG2	18	44928	5	44928	922	44007	28547	36	5
18	210546 x_at	U87459.1/ 配列番号4	癌/精巢抗原1	CTAG1	13	44928	7	44928	1278	43651	12645	32	7
19	211674 x_at	AF038567 .1/配列番号5	癌/精巢抗原1	CTAG1	21	44928	8	44928	1185	43744	27104	25	8
20	223313 s_at	BC001207 .1	MAGE-E1 蛋白質	MAGE- E1	44928	44928	44928	12	42615	2314	9805	>100	12
21	210467 x_at	BC003408 .1	黒色腫抗原, ファミリー-A, 12	MAGEA1 2	44928	44928	21	44928	2258	42671	10757	>100	21
22	220057 at	NM_0204 11.1	G 抗原, ファミリー-D, 2	GAGED2	44928	44928	24	44928	2785	42144	10634	>100	24
23	236152 at	AW13533 0	PAGE-5 蛋白質	PAGE-5	40	44928	44928	44928	908	44021	8811	>100	40
24	233831 _at	AI246052	ヒト血清学的に規定された乳 癌抗原 NY-BR-40 mRNA、部分 的 cds	---	44928	44928	44928	44928	44874	55	142	>100	55
25	206427 s_at	U06654.1	メラニン(melan)-A	MLANA	44928	44928	44928	44928	44873	56	159	>100	56
26	206218 at	NM_0023 64.1	黒色腫抗原, ファミリー-B, 2	MAGEB2	63	44928	44928	44928	3637	41292	38186	>100	63
27	203386 _at	AI650848	TBC1 領域ファミリー, メンバ ー4	TBC1D4	44928	44928	44928	44928	44844	85	439	>100	85
28	201457 x_at	AF081496 .1/ 配列番号6	ベンゾイミダゾール3 ホモロ グ(酵母)により阻害されなか ったBUB3出芽	BUB3	44928	44928	61	44928	62	44867	113	14	14

【 0 2 4 3 】

10

20

30

40

【表 1 - 3】

29	213348 _at	N33167	サイクリン依存性キナーゼ阻 害物質 1C(p57, Kip2)	CDKN1C	44928	31	44928	44928	44846	83	147	>100	31
30	204170 _s_at	NM_0018 27.1	CDC28 プロテインキナーゼ調 節サブユニット2	CKS2	44928	44928	34	44928	464	44465	828	>100	34
31	206205 _at	NM_0227 82.1	M相リン蛋白質9	MPHOS H9	44928	44928	44928	68	40	44889	72	>100	40
32	208796 _s_at	BC000196 .1	サイクリンG1	CCNG1	44928	44928	44928	71	250	44679	517	>100	68
33	204460 _s_at	AF074717 .1	RAD1 ホモログ(S. pombe)	RAD1	44928	44928	44928	10617	77	44858	128	>100	71
34	224918 _x_at	A1220117	ミクロソームのグルタチオンS トランスフェラーゼ1	MGST1	28	44928	44928	44852	34312	19002	>100	>100	28
35	205998 _x_at	NM_0174 60.2	シトクロム P450, サブファミ リー IIIA(ニフェジピン (nifedipine)酸化酵素), ポリペ プチド4	CYP3A4	44928	44928	44928	44928	44852	77	87	>100	77
36	239476 _at	AW15216 6	ヒト cDNA FLJ36491 fis, クロ ーニン THYMU2018197.	---	44928	44928	44928	44925	4	9	>100	>100	4
37	211298 _s_at	AF116645 .1	アルブミン	ALB	44928	44928	44928	44914	15	95	>100	>100	15
38	216835 _s_at	AF035299 .1	ドッキング蛋白質1, 62kDa(チ ロシンキナーゼ1の下流)	DOK1	44928	44928	44928	44921	8	42	>100	>100	8
39	213891 _s_at	A1927067	ヒト cDNA FLJ11918 fis, クロ ーニン HEMBB1000272.	---	44928	44928	44928	20	43578	1351	1063	>100	20
40	212387 _at	AK02198 0.1	ヒト cDNA FLJ11918 fis, クロ ーニン HEMBB1000272.	---	44928	44928	44928	31	43365	1564	393	>100	31
41	212382 _at	AK02198 0.1	ヒト cDNA FLJ11918 fis, クロ ーニン HEMBB1000272.	---	44928	44928	44928	37843	7086	9000	>100	>100	40
42	203753 _at	NM_0031 99.1	転写因子4	TCF4	44928	44928	44928	42	43376	1553	1580	>100	42
43	212386 _at	AK02198 0.1	ヒト cDNA FLJ11918 fis, クロ ーニン HEMBB1000272.	---	44928	44928	44928	64	42346	2583	1261	>100	64
44	211709 _s_at	BC005810 .1	幹細胞成長因子; リンパ球分泌 C-タイプ・レクチン	SCGF	44928	44928	44928	99	44282	647	1192	>100	99

【表 1 - 4】

45	217020 _at	X04014	---	---	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44917	12	71	>100	12
46	217786 _at	NM_0061 09.1	SKB1 ホモログ(S. pombe)	SKB1	44928	44928	44928	44928	44928	44928	34	44895	17	>100	17
47	206109 _at	NM_0001 48.1	フコシルトランスフェラーゼ1 (ガラクトシド2-アルファ-L-フ コシルトランスフェラーゼ (ボンベイ型を含む))	FUT1	44928	44928	44928	44928	44928	44907	22	41	>100	22	
48	227798 _at	AU14689 1	ESTs	---	44928	44928	23	44928	44928	2520	42409	6771	>100	23	
49	208743 _s_at	BC001359 .1	チロシン3-モノオキシゲナー ゼ/トリプトファン5-モノオキ シゲナーゼ活性化蛋白質、ペー タポリペプチド	YWHAB	44928	44928	44928	44928	44928	51	44878	100	>100	51	
50	225239 _at	AI355441	ESTs, 仮想蛋白質 FLJ20958 [ヒ ト] [H.sapiens] に中度に類似	---	44928	44928	44928	44928	44928	57	44845	84	>100	57	
51	215551 _at	AI073549	エストロゲン受容体1	ESR1	44928	44928	44928	44928	44928	44868	61	109	>100	61	
52	215067 _x_at	AU14794 2	ヒト cDNA FLJ12333 fs, クロ ーン MAMMA1002198, チオレ ドキシニペルオキシゲナーゼ1に 高度に類似	---	44928	44928	44928	44928	44928	72	43871	1058	>100	72	
53	210993 _s_at	U54826.1	MAD, デカペンタプレジック (decapentaplegic) ホモログ1(シ ョウジョウバエ)に対する母	MADH1	44928	44928	100	44928	44928	3077	41852	5470	>100	100	
54	209374 _s_at	BC001872 .1/ 配列番号7	免疫グロブリン, ヘビーコンス タントミュー(heavy constant mu)	IGHM	2	44928	44928	44928	44928	1769	43160	31220	66	2	
55	224342 _x_at	L14452.1/ 配列番号8	免疫グロブリンラムダローカ ス	IGL@	4	44928	44928	44928	44928	2837	42092	28929	29	4	
56	212827 _at	X17115.1	免疫グロブリン, ヘビーコンス タントミュー	IGHM	6	44928	44928	44928	44928	3364	41565	36442	>100	6	
57	234366 _x_at	AF103591 .1	免疫グロブリンラムダローカ ス	IGL@	44928	44928	44928	44928	44928	26	30154	14775	21162	>100	26

【 0 2 4 5】

10

20

30

40

【 0 2 4 6 】

58	216986_s_at	D78261.1	インターフェロン調節因子4	IRF4	44928	44928	44928	44928	44928	43	44886	129	>100	43
59	205098_at	A1421071	ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体1	CCR1	46	44928	44928	44928	44928	2037	42892	13544	>100	46
60	239237_at	A1798822	ESTs	---	120	44928	79	44928	44928	4324	40605	22488	>100	79
61	205099_s_at	NM_001295.1	ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体1	CCR1	85	44928	44928	44928	44928	3294	41635	13545	>100	85
62	223472_at	AF071594.1	ウォルフ-ヒルシュホーン症候群候補1	WHSC1	44928	44928	44928	44928	2	43897	1032	6635	>100	2
63	222778_s_at	A1770166	ウォルフ-ヒルシュホーン症候群候補1	WHSC1	44928	44928	44928	44928	3	42704	2225	7936	>100	3
64	209054_s_at	AF083389.1	ウォルフ-ヒルシュホーン症候群候補1	WHSC1	44928	44928	44928	44928	4	44524	405	444	>100	4
65	222777_s_at	A1770166	ウォルフ-ヒルシュホーン症候群候補1	WHSC1	44928	44928	44928	44928	5	41834	3095	13244	>100	5
66	209053_s_at	AF083389.1	ウォルフ-ヒルシュホーン症候群候補1	WHSC1	44928	44928	44928	44928	7	42426	2503	10341	>100	7
67	200921_s_at	NM_001731.1 / 配列番号9	B細胞転座遺伝子1, 抗増殖	BTG1	75	44928	27	44928	44928	260	44669	787	24	24
68	209052_s_at	AF083389.1	ウォルフ-ヒルシュホーン症候群候補1	WHSC1	44928	44928	44928	44928	24	42989	1940	4673	>100	24
69	213940_s_at	AU145053	フォルミン(formin)結合蛋白質1	FNBP1	44928	44928	43	44928	44928	7005	37924	11991	>100	43
70	213732_at	BE962186	転写因子3(E2A 免疫グロブリンエンハンサー結合因子 E12/E47)	TCF3	44928	44928	44928	44928	44928	44876	53	200	>100	53
71	213047_x_at	A1278616	SET転座(骨髄性白血病関連)	SET	44928	44928	74	44928	44928	85	44844	207	>100	74
72	200631_s_at	NM_003011.1 / 配列番号10	SET転座(骨髄性白血病関連)	SET	130	44928	44928	44928	44928	175	44754	642	81	81
73	205068_s_at	BE671084	接合様キナーゼ pp125(FAK)に関連したGTPアーゼ制御因子	GRAF	44928	44928	44928	44928	44928	44830	99	190	>100	99

【表 1 - 6】

74	220146 _at	NM_0165 62.1	トール様受容体7	TLR7	10	44928	44928	44928	44928	44928	961	43968	9515	>100	10
75	232304 _at	AK02671 4.1	ペリノ(pellino)ホモログ1(シヨウジヨウバエ)	PELI1	44928	44928	44928	44928	44928	13	44623	306	766	>100	13
76	232213 _at	AU14750 6	ペリノホモログ1(シヨウジヨウバエ)	PELI1	44928	44928	44928	44928	44928	18	44653	276	1025	>100	18
77	218319 _at	NM_0206 51.2	ペリノホモログ1(シヨウジヨウバエ)	PELI1	44928	44928	44928	44928	44928	38	41381	3548	3985	>100	38
78	215744 _at	AW51414 0	t(12;16)悪性脂肪肉腫から由来した融合	FUS	44928	44928	44928	44928	44928	76	44853	76	158	>100	76
79	206363 _at	NM_0053 60.2	v-mafの筋腱膜線維肉腫の発癌遺伝子ホモログ(トリ)	MAF	44928	44928	44928	44928	44928	8	34192	10737	7331	>100	8
80	202768 _at	NM_0067 32.1	FRJネズミ科骨肉腫ウイルスの癌遺伝子ホモログB	FOSB	44928	44928	44928	44928	44928	51	43123	1806	2597	>100	51
81	202647 _s_at	NM_0025 24.2	神経芽腫RASウイルスの(v-ras)発癌遺伝子ホモログ	NRAS	78	44928	44928	44928	44928	52	44928	44760	691	>100	52
82	209640 _at	M79462.1	前骨髄性白血病	PML	44928	44928	44928	44928	44928	78	44851	78	115	>100	78
140	232231 _at	AL353944 .1 / 配列番号11	ラント(Run)ドメイン転写因子2	RUNX2	1	44928	1	44928	44928	17	44912	212	212	1	1
83	201575 _at	NM_0122 45.1	SKI相互作用蛋白質	SNW1	44928	44928	44928	44928	44928	3	44926	12	>100	>100	3
84	224985 _at	BE964484 / 配列番号12	ヒト, クロニン IMAGE:3446533, mRNA	---	31	44928	13	44928	44928	54	44875	130	6	6	6
85	204602 _at	NM_0122 42.1	デックコルプ(dickkopf)ホモログ1(ツメガエル)	DKK1	44928	44928	44928	44928	44928	10	44928	42172	9868	>100	10
86	201653 _at	NM_0057 76.1 / 配列番号13	コルニション(cornichon)ホモログ(シヨウジヨウバエ)	CNIH	44928	44928	44928	44928	44928	45	44913	26	94	94	16
87	234021 _at	AK02498 4.1	ヒトcDNA: FLJ21331 fis, クロニン COL02520.	---	44928	44928	44928	44928	44928	20	44909	20	16	>100	16
88	212063 _at	BE903880 / 配列番号14	CD44抗原(ホーミング機能およびインド血族系)	CD44	44928	44928	44928	44928	44928	18	44928	42209	8726	62	18

【 0 2 4 7 】

10

20

30

40

【表 1 - 7】

89	204489 _s_at	NM_0006 10.1	CD44抗原(ホーミング機能お よびインド血系)	CD44	34	44928	54	44928	3784	41145	21033	>100	34
90	227167 _s_at	AW51131 9	ヒトの間充細胞蛋白質 DSC96 mRNA, 部分的 cds	---	44928	44928	37	44928	155	44774	430	>100	37
91	202290 _at	NM_0148 91.1	PDGFA 関連蛋白質1	PDAP1	44928	44928	44928	44928	78	44851	108	>100	78
92	215499 _at	AA78038 1	分裂促進因子活性化蛋白質キ ナーゼキナーゼ3	MAP2K3	44928	44928	44928	78	44259	670	1433	>100	78
93	200047 _s_at	NM_0034 03.2 配列番号15	YY1転写因子	YY1	44928	44928	44928	44928	135	44794	193	95	95
94	222555 _s_at	AI338045	ミトコンドリアリボソーム蛋 白質L44	MRPL44	44928	44928	44928	44928	4	44925	11	>100	4
95	212694 _s_at	NM_0005 32.1	プロピオニルコエンザイムA カルボキシラーゼ, ベータポリ ペプチド	PCCB	44928	44928	44928	44928	7	44922	19	>100	7
96	222530 _s_at	AF275813 .1 配列番号16	マクウスシク-カウフマン (McKusick-Kaufman)症候群	MKKS	69	44928	129	44928	13	44916	15	42	13
97	200869 _at	NM_0009 80.1 配列番号17	リボソーム蛋白質L18a	RPL18A	20	44928	97	44928	723	44206	2697	76	20
98	200023 _s_at	NM_0037 54.1 配列番号18	真核生物の翻訳開始因子3, サ ブユニット5-イプシロン, 47kDa	EIF3S5	29	44928	65	44928	178	44751	992	21	21
99	200812 _at	NM_0064 29.1	TCPI, サブユニット7(イータ) を含むシヤペロニン	CCT7	44928	44928	44928	44928	22	44907	25	>100	22
100	225190 _x_at	AW40266 0 配列番号19	リボソーム蛋白質L35a	RPL35A	27	44928	44928	44928	423	44506	1445	27	27
101	200023 _s_at	NM_0037 54.1 配列番号20	真核生物翻訳開始因子3, サブ ユニット5-イプシロン, 47kDa	EIF3S5	58	44928	51	44928	182	44747	332	31	31
102	217919 _s_at	BE782148	ミトコンドリアリボソーム蛋 白質L42	MRPL42	44928	44928	82	44928	60	44869	34	>100	34
103	211972 _x_at	AI953822 21 配列番号21	リボソーム蛋白質, 大きい, P0	RPLP0	92	44928	44928	44928	378	44551	420	38	38
104	200024 _at	NM_0010 09.1 配列番号22	リボソーム蛋白質S5	RPS5	118	44928	93	44928	122	44807	333	41	41

【 0 2 4 8 】

10

20

30

40

【表 1 - 8】

105	200715 x_at	BC000514 1	リボソーム蛋白質L13a	RPL13A	47	44928	114	44928	2857	42072	9548	>100	47
106	201258 _at	NM_0010 20.1 配列番号23	リボソーム蛋白質S16	RPS16	99	44928	99	44928	185	44744	738	51	51
107	200003 s_at	NM_0009 91.1	リボソーム蛋白質L28	RPL28	56	44928	44928	44928	2488	42441	9320	>100	56
108	221726 _at	BE250348 配列番号24	リボソーム蛋白質L22	RPL22	44928	44928	115	44928	206	44723	657	64	64
109	200041 s_at	NM_0046 40.1	HLA-B関連転写体I	BAT1	44928	44928	44928	70	33237	11692	18501	>100	70
110	211937 _at	NM_0014 17.1	真核生物翻訳開始因子4B	EIF4B	44928	44928	71	44928	794	44135	2480	>100	71
111	200082 s_at	A1805587 配列番号25	リボソーム蛋白質S7	RPS7	72	44928	84	44928	468	44461	1272	85	72
112	214167 s_at	AA55511 3/配列番号26	リボソーム蛋白質、大きい、p0	RPLP0	44928	44928	107	44928	239	44690	326	73	73
113	200024 _at	NM_0010 09.1 配列番号27	リボソーム蛋白質S5	RPS5	152	44928	44928	44928	156	44773	546	77	77
114	217719 _at	NM_0160 91.1 配列番号28	真核生物翻訳開始因子3,サブ ユニット6相互作用蛋白質	EIF3S6IP	44928	44928	44928	44928	532	44397	951	78	78
115	225797 _at	AV70756 8/配列番号29	ミトコンドリアリボソーム蛋 白質L54	MRPL54	166	44928	138	44928	108	44821	312	83	83
116	200937 s_at	NM_0009 69.1	リボソーム蛋白質L5	RPL5	44928	44928	89	44928	1188	43741	3462	>100	89
117	208985 _s_at	BC002719 1	真核生物翻訳開始因子3,サブ ユニット11アルファ,35kDa	EIF3S1	105	44928	44928	44928	90	44839	199	>100	90
118	200834 _s_at	NM_0010 24.1 配列番号30	リボソーム蛋白質S21	RPS21	109	44928	136	44928	870	44059	4275	98	98
119	216153 _x_at	AK02289 7.1	kazalモチーフを持つ復帰誘導 システイン富化蛋白質	RECK	44928	44928	3	44928	9	44724	1125	>100	3
120	217687 _at	AA22444 6	アダニレートシクラーゼ2(脳)	ADCY2	44928	44928	44928	44928	44923	6	28	>100	6
121	222632 s_at	AA84313 2	ロイシンジッパー転写因子様1	LZTFL1	44928	44928	22	44928	559	44370	962	>100	22

【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

【表 1 - 9】

122	236623 _at	AI367432	仮想蛋白質MGC16179	MGC16179	44928	33	44928	44928	43090	1839	11437	>100	33
123	221899 _at	AI809961	BCRA2領域からの仮想蛋白質	CG005	44928	41	44928	44928	40910	4019	11859	>100	41
124	221691 _x_at	AB04227 8.1	ヌクレオホスミン (nucleophosmin)(核小体リン蛋 白質B23,ヌマトリン(numatrin))	NPM1	43	44928	44928	44928	926	44003	3231	>100	43
125	209030 _s_at	NM_0143 33.1	免疫グロブリンスーパーファ ミリー,メンバー4	IGSF4	44928	44928	44	44928	2842	42087	9276	>100	44
126	222762 _x_at	AU14425 9	LIM領域含有1	LIMD1	44928	44928	57	44928	1570	43359	4714	>100	57
127	240983 _s_at	AW29227 3	システイニル-tRNA 合成酵素	CARS	44928	44928	80	44928	1536	43393	2413	>100	80
128	200713 _s_at	NM_0123 25.1	微小管関連蛋白質, RP/EB フア ミリー, メンバー1	MAPRE1	44928	44928	44928	44928	96	44833	300	>100	96
129	200814 _at	NM_0062 63.1L 配列番号31	プロテアソーム(プロソーム (prosome), マクロペイン (macropain))活性化因子サブユ ニット1 (PA28 アルファ)	PSME1	44928	44928	130	44928	14	44915	31	44	14
130	201532 _at	NM_0027 88.1L 配列番号32	プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン)サブユニット, アルファタイプ, 3	PSMA3	76	44928	30	44928	19	44910	22	26	19
131	218011 _at	NM_0242 92.1L 配列番号33	ユビキチン様5	UBL5	44928	44928	94	44928	39	44890	90	47	39
132	224747 _at	AK00061 7.1L 配列番号34	仮想蛋白質LOC92912	LOC92912	44928	44928	44928	44928	391	44538	706	45	45
133	201758 _at	NM_0062 92.1	腫瘍感受性遺伝子101	TSG101	44928	44928	44928	44928	65	44864	171	>100	65
134	200019 _s_at	NM_0019 97.1L 配列番号35	偏在発現したFinkel-Biskis- Reilly マウス肉腫ウイルス (FBR-MuSV)(キツネ由来); リ ボソーム蛋白質S30	FAU	156	44928	44928	44928	220	44709	640	68	68
135	202346 _at	NM_0053 39.2	ハンチンチン相互作用蛋白質2	HIP2	44928	44928	44928	44928	79	44850	255	>100	79

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

136	201177 _s_at	NM_0054 99.1L 配列番号36	SUMO-1 活性化酵素サブユニット2	UBA2	44928	44928	44928	143	44928	81	44848	170	87	81
137	200043 _at	NM_0044 50.1L 配列番号37	痕跡(rudimentary)ホモログのエ ンハンサー(ショウジョウバ エ)	ERH	44928	44928	44928	140	44928	1	44928	7	22	1
138	212109 _at	AK02315 4.1	HNI様	HNIL	44928	44928	44928	44928	44928	44928	1	4	>100	1
139	212190 _at	AL541302	セリン(またはシステイン)プ ロテイナーゼ阻害物質, クレー ドE (ネキシン, プラスミノー ゲン活性化因子阻害物質タイ プI), メンバー2	SERPINE 2	44928	44928	44928	44928	1	44650	279	325	>100	1
141	234428 _at	AL110127 .1	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564H1316 (クローン DKFZp564H1316から)	---	44928	44928	44928	44928	44928	44927	2	1	>100	1
142	235102 x_at	AI684439	フェニルアラニン水酸化酵素	PAH	44928	44928	44928	44928	1	44469	460	4356	>100	1
143	200965 s_at	NM_0067 20.1	アクチン結合LJM蛋白質1	ABLM1	44928	44928	44928	44928	44928	44919	10	2	>100	2
144	222783 _s_at	NM_0221 37.1L 配列番号38	SPARC関連モジュレーターカ ルシウム結合I	SMOC1	22	44928	44928	3	44928	72	44857	117	2	2
145	232075 _at	BF791874L 配列番号39	組換え蛋白質REC14	REC14	5	44928	44928	31	44928	2	44927	8	3	2
146	220565 _at	NM_0166 02.1L 配列番号40	G蛋白質結合受容体2	GPR2	3	44928	44928	14	44928	304	44625	851	5	3
147	220572 _at	NM_0187 05.1	仮想蛋白質DKFZp547G183	DKFZp54 7G183	44928	44928	44928	44928	44928	44926	3	3	>100	3
148	208263 _at	NM_0185 81.1	---	---	44928	44928	44928	44928	44928	44903	26	5	>100	5
149	221569 _at	AL136797 .1	仮想蛋白質FLJ20069	FLJ20069	44928	9	44928	44928	48	44924	5	13	>100	5
150	222427 _s_at	AK02141 3.1L 配列番号41	ロイシル1-tRNA合成酵素	LARS	12	44928	44928	76	44928	5	44924	36	9	5
151	230941 _at	AI651340	ヒト, クローン IMAGE:5271446, mRNA	---	44928	5	44928	44928	44928	44738	191	96	>100	5

【表 1 - 1 1】

152	201682 _at	NM_0042 79.1Z 配列番号42	ペプチダーゼ(ミトコンドリア プロセッシング)ベータ	PMPCB	38	44928	73	44928	6	44923	10	20	6
153	210258 _at	AF030107 .1	G蛋白シグナリング13の制御 因子	RGS13	44928	44928	6	44928	3847	41082	26318	>100	6
154	218438 s_at	NM_0252 05.1	内皮由来遺伝子1	EG1	60	44928	44928	44928	10	44919	6	>100	6
155	227341 _at	AW19540 7	ヒト mRNA; cDNA DKFZp686C072 (クロニン DKFZp686C072から)	---	44928	6	44928	44928	43167	1762	10075	>100	6
156	202075 s_at	NM_0062 27.1	リン脂質転移蛋白質	PLTP	44928	7	44928	44928	39569	5360	20579	>100	7
157	216288 _at	AU15927 6	シスデイル・ロイコトリエ ン受容体1	CYSLTR 1	44928	44928	44928	44928	44922	7	46	>100	7
158	217915 _s_at	NM_0163 04.1Z 配列番号43	染色体15オプン・リーディン グ・フレイム15	C15orf15	33	44928	35	44928	11	44918	14	7	7
159	222968 _at	NM_0169 47.1Z 配列番号44	染色体6オプン・リーディン グ・フレイム48	C6orf48	7	44928	11	44928	107	44822	481	43	7
160	202567 _at	NM_0041 75.1Z 配列番号45	核内低分子リボ核蛋白質D3 ポ リペプチド18kDa	SNRPD3	44928	44928	28	44928	8	44921	32	28	8
161	213510 x_at	AW19454 3	TL132蛋白質	LOC2205 94	44928	8	44928	34	44098	831	2375	>100	8
162	225065 x_at	AI826279Z 配列番号46	仮想蛋白質MGC40157	MGC401 57	41	44928	33	44928	68	44861	92	8	8
163	204287 at	NM_0047 11.1	シナプトグリン(synaptogyrin)1	SYNGR1	44928	44928	44928	44928	44920	9	24	>100	9
164	206762 _at	NM_0022 34.1	カリウム電位依存チャネル,シ エイカー関連サブファミリ ー,メンバ-5	KCNA5	9	44928	44928	44928	1038	43891	20489	>100	9
165	210250 x_at	AF067854 .1	アデニルコハク酸リアーゼ	ADSL	44928	44928	44928	44928	9	44920	27	>100	9
166	210497 _x_at	BC002818 .1	滑膜肉腫 X ブレークポイント2	SSX2	44928	44928	9	44928	651	44278	3927	>100	9

【 0 2 5 2】

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

167	223358 _s_at	AW26983 4/ 配列番号47	ヒト cDNA FLJ33024 fis, クロ ーン THYMU1000532, 高親和 性 CAMP-特異的 3',5'-サイク リックホスホジエステラーゼ (EC 3.1.4.17) に中度に類似	---	54	44928	39	44928	44928	99	44830	366	10	10
168	225767 _at	AL531684	ESTs, T02345 の仮想蛋白質 KIAA0324 - ヒト (フラグメン ト) [ヒト] に軽度 に類似	---	44928	10	44928	44928	44928	31271	13658	34008	>100	10
169	232169 _x_at	AK00211 0.1	NADH デヒドロゲナーゼ (ユビ キノン) Fe-S 蛋白質 8, 23kDa (NADH-補酵素 Q 還元酵素)	NDUFS8	44928	44928	44928	44928	10	44849	80	245	>100	10
170	216287 _at	AK02193 0.1	---	---	44928	44928	44928	44928	44928	44918	11	52	>100	11
171	228332 _s_at	AA52693 9/配列番号48	セレン含有蛋白質 H	SELH	55	44928	149	44928	44928	38	44891	67	11	11
172	242903 _at	A1458949	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	11	44599	330	1363	>100	11
173	244114 _x_at	A1003508	ESTs	---	11	44928	44928	44928	44928	3539	41390	33890	>100	11
174	223490 _s_at	AF281132 1.1	エキソソーム (exosome) 成分 Rrp40	RRP40	44928	44928	44928	44928	44928	12	44917	29	>100	12
175	224496 _s_at	BC006292 1.1	仮想蛋白質 MGC10744	MGC107 44	44928	12	44928	44928	44	40920	4009	11871	>100	12
176	226243 _at	BF590958/ 配列番号49	仮想蛋白質 MGC11266	MGC112 66	44928	44928	12	44928	44928	97	44832	49	49	12
177	231045 _x_at	H29876/ 配列番号50	セレン含有蛋白質 H	SELH	44928	44928	121	44928	44928	28	44901	39	12	12
178	206978 _at	NM_0006 47.2/ 配列番号51	ケモカイン (C-C モチーフ) 受 容体 2	CCR2	82	44928	20	44928	44928	818	44111	2153	13	13
179	212062 _at	AB01451 1.1	ATP アーゼ, クラス II, タイプ 9A	ATP9A	44928	13	44928	44928	44928	44776	153	45	>100	13

【 0 2 5 3 】

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

180	227692 _at	AU15386 6	グアニンスクレオチド結合蛋白質(G蛋白), アルファ阻害活性ポリペプチド1	GNAI1	44928	44928	44928	44928	44916	13	21	>100	13
181	200710 _at	NM_000018.1	アシルコエンザイムA脱水素酵素, 非常に長い鎖	ACADVL	44928	14	44928	69	44212	717	2804	>100	14
182	216529 _at	AL049244.1	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564C163 (クローン DKFZp564C163から)	---	44928	44928	44928	44928	44915	14	75	>100	14
183	233437 _at	AF238869.1	ガンマ-アミノ酪酸(GABA) A 受容体, アルファ4	GABRA4	44928	36	44928	14	44817	112	455	>100	14
184	202591 s_at	NM_003143.1/ 配列番号52	一本鎖DNA結合蛋白質	SSBP1	44928	44928	44928	44928	15	44914	69	75	15
185	206632 s_at	NM_004900.1/ 配列番号53	アポリポ蛋白質B mRNA 編集酵素, 触媒性ポリペプチド様3B	APOBEC3B	44928	61	44928	15	44928	44543	1554	65	15
186	213975 s_at	AV711904	リゾチーム(腎アミロイドーシス)	LYZ	44928	44928	44928	15	39536	5393	16729	>100	15
187	224493 x_at	BC006280.1	仮想蛋白質MGC11386	MGC11386	44928	44928	44928	44928	44792	137	450	>100	15
188	226392 _at	A1888503/ 配列番号54	ヒト cDNA: FLJ21652 fs, クローム COL08582.	---	112	44928	69	44928	80	44849	94	15	15
189	235666 _at	AA903473/ 配列番号55	ESTs, 仮想蛋白質FLJ20489 [ヒト][H.sapiens]に軽度類似	---	15	44928	44928	44928	2414	42515	6329	58	15
190	205807 s_at	NM_020127.1	タフチリン(tuffelin)	TUFT1	44928	44928	44928	44928	44913	16	44	>100	16
191	206121 _at	NM_000036.1/ 配列番号56	アデノシン-リン酸デアミナーゼ1 (アイソフォーム M)	AMPD1	44928	44928	16	44928	236	44693	516	23	16
192	207697 x_at	NM_005874.1	白血球免疫グロブリン様受容体, サブファミリー-B (TMおよびTIMドメインを持つ), メンバー2	LILRB2	44928	16	44928	44928	43348	1581	11408	>100	16
193	207912 s_at	NM_004081.2	無精子症で欠失	DAZ	44928	16	44928	44928	1052	43877	10620	>100	16

【 0 2 5 4】

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

194	222315 at	AW97285 5	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	16	40968	3961	5887	>100	16
195	58367 s_at	AA42961 5	仮想蛋白質FLJ23233	FLJ23233	44928	44928	44928	44928	44928	44912	17	53	>100	17
196	214657 _s_at	AU13497 7	ヒトクロニン137308 mRNA, 部分的 cds.	---	44928	17	44928	44928	21	44515	414	1432	>100	17
197	217466 x_at	L48784/ 配列番号57	---	---	44928	44928	44928	44928	17	44928	44402	1267	18	17
198	220232 at	NM_0249 06.1	仮想蛋白質FLJ21032	FLJ21032	44928	44928	44928	44928	17	44432	497	1066	>100	17
199	225698 at	BF314746/ 配列番号58	TIGA1	TIGA1	53	44928	44928	44928	46	342	44587	1351	17	17
200	232010 at	AA12944 4/配列番号59	仮想蛋白質DKFZp566D234	DKFZp56 6D234	17	44928	44928	44928	44928	614	44315	6850	86	17
201	219429 at	NM_0243 06.1	脂肪酸水酸化酵素	FAAH	44928	44928	44928	44928	44928	44863	66	18	>100	18
202	225981 _at	AW13954 9	染色体17オープン・リーディング グ・フレーム28	C17orf28	44928	44928	44928	44928	44928	44911	18	83	>100	18
203	229483 at	AA76073 8	ESTs	---	44928	18	44928	44928	44928	44712	217	612	>100	18
204	235940 at	AW98369 1/配列番号60	仮想蛋白質MGC10999	MGC109 99	71	44928	66	44928	44928	18	44911	40	84	18
205	204836 _at	NM_0001 70.1/ 配列番号61	グリシン脱水素酵素(脱カルボキ シラゼ; グリシンデカルボキ シラゼ; グリシン切断系蛋白 質P)	GLDC	19	44928	44928	44928	44928	2228	42701	23086	99	19
206	210800 at	BC005236 1	仮想蛋白質MGC12262	MGC122 62	44928	44928	44928	44928	44928	44910	19	62	>100	19
207	222465 _at	AF165521 1/配列番号62	染色体15オープン・リーディング グ・フレーム15	C15orf15	44928	44928	83	44928	44928	46	44883	82	19	19
208	222784 _at	NM_0221 37.1	SPARC関連モジュレーターカ ルシウム結合1	SMOC1	44928	44928	19	44928	44928	1100	43829	4324	>100	19
209	225710 _at	H99792	ヒト cDNA FLJ34013 fis, クロ ニン FCBBF2002111.	---	44928	44928	44928	44928	19	44375	554	688	>100	19

【表 1 - 1 5】

210	229170 _s_at	AW02443 7	テトラトリコペプチド (tetratricopeptide)反復含有蛋白 質	LOC1184 91	44928	19	44928	92	43950	979	5702	>100	19
211	219373 _at	NM_0189 73.1	ドリキルリン酸塩マンノシル トランスフェラーゼポリペプ チド3	DPM3	44928	20	44928	44928	38207	6722	15777	>100	20
212	221532 s_at	AF309553 .1/配列番号63	組換え蛋白質REC14	REC14	44928	44928	132	44928	25	44904	20	88	20
213	226882 x_at	AI861913	WD反復ドメイン4	WDR4	44928	44928	26	44928	20	44909	38	>100	20
214	222410 s_at	AF121856 .1/配列番号64	ソーディングネキシン6	SNX6	44928	44928	50	44928	21	44908	35	39	21
215	225177 at	AA14379 3	Rab連結蛋白質	RCP	44928	21	44928	44928	43188	1741	4334	>100	21
216	243178 _at	AW96970 3	ESTs、仮想蛋白質FLJ20489 [ヒ ト][H.sapiens]に軽度類似	---	44928	44928	44928	44928	44908	21	50	>100	21
217	205671 _s_at	NM_0021 20.1	組織適合性主複合体、クラスII, DOベータ	HLA- DOB	44928	25	44928	22	44677	252	596	>100	22
218	232538 _at	AK02722 6.1	ヒト cDNA: FLJ23573 fis, クロ ーン LNG12520.	---	44928	22	44928	29	44459	470	2019	>100	22
219	208151 _x_at	NM_0308 81.1	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) ボックスポリペプチド17, 72kDa	DDX17	44928	44928	44928	23	42362	2567	8455	>100	23
220	214246 x_at	AI859060	歪曲/NIK関連キナーゼ	MINK	44928	23	44928	93	44744	185	1197	>100	23
221	223996 _s_at	AF151083 .1	ミトコンドリアリボソーム蛋 白質L30	MRPL30	44928	44928	44928	44928	23	44906	37	>100	23
222	224330 _s_at	AB04964 7.1	ミトコンドリアリボソーム蛋 白質L27	MRPL27	44928	44928	59	44928	31	44898	23	>100	23
223	227174 at	Z98443	ESTs	---	23	44928	44928	44928	1433	43496	8774	>100	23
224	235875 at	BF510711	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44906	23	65	>100	23

【表 1 - 1 6】

225	201520 s_at	NM_0020 92.1	G富化 RNA配列結合因子1	GRSF1	44928	44928	102	44928	24	44905	61	>100	24
226	211276 at	AF063606 1	my048蛋白質	my048	44928	44928	24	44928	44693	236	186	>100	24
227	223395 at	AB05610 6.1	DKFZPS86L2024蛋白質	NESHBP	24	44928	44928	44928	4177	40752	26522	>100	24
228	237429 at	AI677858	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44905	24	99	>100	24
229	215604 x_at	AK02378 3.1	---	---	44928	44928	44928	44928	44904	25	148	>100	25
230	239092 _at	BF939224	ESTs, ITA8 HUMAN インテグ リン・アルファ-8 [ヒト]に高度 に類似	---	25	44928	44928	44928	151	44778	1162	>100	25
231	211747 s_at	BC005938 1/配列番号65	LSM5ホモログ, U6核内低分子 RNA関連(S. cerevisiae)	LSM5	122	44928	44928	44928	26	44903	54	50	26
232	216274 s_at	N99438 配列番号66	シグナルペプチターゼ複合体 (18kD)	SPC18	26	44928	44928	44928	102	44827	359	34	26
233	236427 _at	BF830560	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44074	855	2194	>100	26
234	203058 s_at	AW29995 8	3'-ホスホアデノシン 5'-ホスホ スルフェート合成酵素2	PAPSS2	44928	44928	44928	44928	44761	168	593	>100	27
235	200043 _at	NM_0044 50.1/配列番号67	痕跡ホモログのエンハンサー (シヨウジョウバエ)	ERH	44928	44928	47	44928	27	44902	63	40	27
236	234087 at	AK02234 3.1	EST, 仮想蛋白質FLJ20294 [ヒ ト][H.sapiens]に中度に類似	---	44928	44928	44928	44928	44902	27	79	>100	27
237	242311 x_at	H37943	ESTs, 仮想蛋白質FLJ20489 [ヒ ト][H.sapiens]に軽度類似	---	44928	44928	44928	44928	44590	339	667	>100	27
238	213307 _at	AB02894 5.1	SH3および複合アンキリン反 復ドメイン2	SHANK2	44928	44928	44928	44928	44901	28	43	>100	28
239	237414 _at	H70477	凝固VII因子(血清プロトロン ビン転化促進因子)	F7	44928	44928	44928	44928	44539	390	2002	>100	28
240	239555 at	W87626	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	40008	4921	12979	>100	28

【 0 2 5 7】

10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

241	222893 s_at	AI609064	仮想蛋白質FLJ13150	FLJ13150	44928	44928	44928	44928	29	44900	47	>100	29
242	225647 s_at	AI246687	カテプシンC	CTSC	44928	44928	29	44928	56	44873	30	>100	29
243	233876 _at	AK00067 7.1	ヒト cDNA FLJ20670 fis, クロ ーン KAI4743.	---	44928	44928	44928	44928	44900	29	105	>100	29
244	201554 _x_at	NM_0041 30.1/ 配列番号68	グリコニン (glycogenin)	GYG	128	44928	40	44928	67	44862	387	30	30
245	203561 _at	NM_0216 42.1	IgGのFcブライグメント, 低親和 性IIa, (CD32)に対する受容体	FCGR2A	44928	44928	44928	97	44899	30	74	>100	30
246	214594 _x_at	BG25266 6	ATPアーゼ, クラスI, タイプ 8B, メンバー1	ATP8B1	44928	44928	44928	30	44816	113	236	>100	30
247	219030 _at	NM_0160 58.1	CGI-121蛋白質	CGI-121	44928	44928	44928	44928	30	44899	56	>100	30
248	219233 _s_at	NM_0185 30.1	仮想蛋白質PRO2521	PRO2521	44928	44928	44928	44928	44418	511	1342	>100	30
249	242135 _at	AA92753 3	ヒト cDNA FLJ32537 fis, クロ ーン SMINT200400, ヒト FRG1 mRNAに高度に類似	---	30	44928	44928	44928	661	44268	3000	>100	30
250	228726 _at	AW51219 6	ESTs, 仮想蛋白質FLJ20489 [ヒ ト][H.sapiens] に軽度類似	---	44928	44928	44928	44928	44898	31	84	>100	31
251	208642 _s_at	AA20583 4/ 配列番号69	チャイニーズハムスター細胞5 中の不完全な修復を補完する X線修復(二本鎖切断再融合; Ku 自己抗原, 80kDa)	XRCC5	44928	44928	161	44928	32	44897	70	74	32
252	220725 _x_at	NM_0250 95.1	仮想蛋白質FLJ23558	FLJ23558	44928	44928	32	44928	44060	869	2613	>100	32
253	220755 _s_at	NM_0169 47.1/ 配列番号70	染色体6オープン・リーディング グ・フレーム48	C6orf48	32	44928	64	44928	431	44498	1780	35	32
254	229269 _x_at	BF976372	ミオイノシトール-ホスフェ ート合成酵素A1	ISYNA1	44928	44928	32	44928	809	44120	3681	>100	32
255	232659 _at	AU14686 4	ヒト cDNA FLJ12017 fis, クロ ーン HEMBB1001735.	---	44928	44928	44928	44928	44897	32	178	>100	32

【 0 2 5 8 】

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

256	244042_x_at	AA883831	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	32	44833	96	120	>100	32
257	204518_s_at	NM_000943.1	ペプチジルプロピルイソメラ ーゼC (シクロフィリン (cyclophilin)C) 補体成分5	PPIC	44928	44928	44928	44928	33	44763	166	841	>100	33
258	205500_at	NM_001735.1		C5	44928	44928	44928	44928	44928	44896	33	86	>100	33
259	209345_s_at	AL561930	ホスファチジルイノシトール 4-キナーゼ・タイプII	PI4KII	44928	44928	44928	44928	44928	44890	39	33	>100	33
260	222531_s_at	AW137526/配列番号71	染色体14オプレン・リ ーゼイン グ・プレーム108	C14orf108	44928	44928	44928	44928	44928	33	44896	111	54	33
261	224709_s_at	AF131831/配列番号72	非キナーゼCdc42エフェク ター蛋白質SPEC2	SPEC2	44928	44928	44928	44928	44928	280	44649	857	33	33
262	209427_at	AF064238.3	スムーセリン(smoothelin)	SMTN	44928	44928	44928	44928	44928	44895	34	59	>100	34
263	236254_at	BE048857	仮想蛋白質MGC45726	MGC45726	44928	44928	44928	44928	44928	44254	675	2739	>100	34
264	201056_at	N53479	ヒト cDNA FLJ37232 fis, クロ ーン BRAMY2001114.	---	44928	44928	44928	44928	44928	44894	35	66	>100	35
265	205644_s_at	NM_003096.1/配列番号73	核内低分子リボ核蛋白質ポリ ペプチドG	SNRPG	155	44928	44928	44928	44928	35	44894	77	37	35
266	228919_at	AA601031	ESTs, 細胞分裂周期2様Iに高 度に類似, アイソフォームI; 細 胞分裂周期2様I; PITSLRE プ ロテインキナーゼアルブア; p58/GTA プロテインキナーゼ; ガラクトシルトランスフェラ ーゼ関連プロテインキナーゼ; CDC関連プロテインキナーゼ p58; PITSLRE B [ヒト] [H.sapiens]	---	44928	44928	44928	44928	35	41176	3753	12711	>100	35
267	231131_at	AA909330/配列番号74	仮想蛋白質FLJ37659	FLJ37659	35	44928	44928	44928	44928	1469	43460	6555	71	35

【 0 2 5 9】

10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

268	240587 x_at	AI478814	ESTs	---	44928	35	44928	44928	44928	36474	8455	27078	>100	35
269	AFEX- HUMR GE/M1 0098_ M_at	M10098	---	---	44928	44928	44928	44928	36	25931	18998	37580	>100	36
270	212238 _at	AL117518 .1	さらなる性別コーム様1(シヨ ウジョウバエ)	ASXL1	44928	44928	44928	44928	44893		36	80	>100	36
271	221434 s_at	NM_0312 10.1	仮想蛋白質DC50	DC50	44928	44928	44928	44928	36		44893	103	>100	36
272	223029 _s_at	AL136921 .1	リンダ・フィンガーおよびWD 反復ドメイン1	RWD1	39	44928	36	44928	104		44825	1374	>100	36
273	227641 _at	AI613010	仮想蛋白質MGC33974	MGC339 74	36	44928	105	44928	124		44805	313	>100	36
274	206323 x_at	NM_0025 47.1	オリゴブレニン (oligophrenin)1	OPHN1	44928	44928	44928	37	44545		384	324	>100	37
275	211424 x_at	AF113007 .1	DKFZp586A0522蛋白質	DKFZP58 6A0522	44928	37	44928	77	44775		154	575	>100	37
276	215322 _at	AI080190 .1	ヒト mRNA; cDNA DKFZp434A202 (クロニン DKFZp434A202から)	---	44928	44928	44928	44928	44892		37	116	>100	37
277	222713 s_at	AF181995 .1	ファンコニ貧血, 相補性群F	FANCF	160	44928	154	44928	37		44892	151	>100	37
278	228496 _s_at	AW24308 1	システイン富化運動ニユロー ン1	CRIM1	37	44928	44928	44928	5459		39470	29457	>100	37
279	221223 x_at	NM_0133 24.2	誘導性サイトカインSH2-含有 蛋白質	CISH	44928	44928	44928	44928	44891		38	57	>100	38
280	224673 _at	AI613244	---	---	44928	38	44928	67	44728		201	561	>100	38
281	224841 x_at	BF316352/ 配列番号75	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564D0164 (クロニン DKFZp564D0164から)	---	104	44928	38	44928	1040		43889	3386	46	38
282	237266 _at	BE552347	Kvのチャネル相互作用蛋白質 2	KCNIP2	44928	39	44928	44928	43140		1789	11320	>100	39

【表 1 - 2 0】

283	244357 _at	T90760	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	43992	937	3272	>100	39
284	228434 _at	AA80696 5	ヒト, 仮想蛋白質B430208101, クローン IMAGE:5181522, mRNA, 部分的 cds に類似	---	44928	44928	44928	44928	44928	44467	462	1357	>100	40
285	232746 _at	BE552368	ヒト cDNA FLJ13445 f1s, クロ ーン PLACE1002962.	---	44928	44928	44928	44928	44928	44889	40	64	>100	40
286	37793 _at	AF034956	RAD51 様3 (S. cerevisiae)	RAD51L 3	44928	44928	44928	44928	44928	44888	41	126	>100	41
287	203408 _s_at	NM_0029 71.1	特殊なAT 富化配列結合蛋白質 1 (核マトリックス/足場関連 DNA に結合)	SATB1	44928	44928	44928	44928	44928	43257	1672	1941	>100	41
288	207124 _s_at	NM_0065 78.1	グアニンヌクレオチド結合蛋 白質 (G 蛋白), ベータ5	GNB5	44928	44928	44928	44928	44928	41	44888	184	>100	41
289	208844 _at	BC002456 1	---	---	44928	44928	44928	44928	44928	44887	42	137	>100	42
290	218139 _s_at	NM_0182 29.1	染色体14 オープン・リーディング グ・フレーム Δ108	C14orf10 8	44928	44928	44928	44928	44928	42	44887	55	>100	42
291	224579 _at	AK02426 3.1/ 配列番号76	ヒト cDNA FLJ14201 f1s, クロ ーン NT2RP3002955.	---	44928	44928	44928	44928	44928	400	44529	757	52	42
292	244359 _s_at	H28915	ESTs	---	42	44928	44928	44928	44928	3802	41127	28000	>100	42
293	53987 _at	AL041852	KIAA1464 蛋白質	KIAA146 4	44928	44928	44928	44928	44928	44886	43	127	>100	43
294	212307 _s_at	BF001665	O-結合した N-アセチルグルコ サミン (GlcNAc) トランスフェ ラーゼ (UDP-N-アセチルグル コサミン: ポリペプチド-N-ア セチルグルコサミンニルトラン スフェラーゼ)	OGT	44928	44928	44928	44928	44928	33355	11574	18158	>100	43
295	232098 _at	AK02514 2.1	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	42790	2139	2890	>100	43
296	215908 _at	AF009267 1	ヒト全長挿入断片 cDNA YU79F10	---	44928	44928	44928	44928	44928	44462	467	1470	>100	44

【 0 2 6 1】

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

297	217294 s_at	U88968.1	エノラーゼ1, (アルファ)	ENO1	44	44928	44928	44928	44928	44928	44928	47	44882	135	>100	44
298	220852 at	NM_0140 99.1	PRO1768蛋白質	PRO1768	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44885	44	102	>100	44
299	225402 _at	BG33945 0	染色体20オーズン・リーディング グ・フレーム64	C20orf64	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44	44885	78	>100	44
300	212923 s_at	AK02482 8.1	仮想蛋白質LOC221749	LOC2217 49	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44884	45	123	>100	45
301	222714 s_at	BC000878 1	CGI-83蛋白質	CGI-83	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	45	44884	104	>100	45
302	229050 s_at	AL533103	ヒト cDNA FLJ30346 fis, クロ ーニ BRACE2007527.	---	45	44928	44928	44928	44928	44928	44928	2495	42434	6112	>100	45
303	240593 x_at	R98767	ESTs, 仮想蛋白質FLJ20378 [ヒ ト] [H.sapiens]に軽度類似	---	44928	45	44928	44928	44928	44928	44928	39771	5158	14507	>100	45
304	241722 x_at	BF724558	ESTs, T02670推定トロンボキ サンA2受容体アイソフォーム ベータ - ヒト [ヒト]に中度に 類似	---	44928	44928	44928	44928	44928	44928	45	43069	1860	3871	>100	45
305	212110 at	D31887.1	KIAA0062蛋白質	KIAA006 2	44928	46	44928	44928	44928	44928	44928	27676	17253	28338	>100	46
306	215628 x_at	AL049285 1	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564M193 (クロニン DKFZp564M193から)	---	44928	44928	44928	44928	44928	44928	46	44499	430	654	>100	46
307	236946 at	AI220134	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44883	46	204	>100	46
308	210992 x_at	U90939.1	IgGのFcフラグメント, 低親和 性IIa, (CD32) に対する受容体	FCGR2A	44928	44928	44928	44928	44928	44928	47	43239	1690	3640	>100	47
309	217527 s_at	AI478300	ヒト, クロニン IMAGE:3659798, mRNA	---	44928	47	44928	44928	44928	44928	44928	40926	4003	14691	>100	47
310	219183 s_at	NM_0133 85.2	プレクストリン相同, Sec7およ びコイル型/コイルドメイン4	PSCD4	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44882	47	101	>100	47
311	200826 at	NM_0045 97.3/ 配列番号77	核内低分子リボ核蛋白質D2 ポ リペプチド16.5kDa	SNRPD2	165	44928	44928	44928	44928	44928	44928	48	44881	221	89	48

【 0 2 6 2 】

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

312	203663 _s_at	NM_0042 55.1	シトクロムcオキシダーゼサブ ユニットVa	COX5A	44928	44928	44928	110	44928	52	44877	48	>100	48
313	209049 _s_at	BC001004 .1	プロテインキナーゼC結合蛋 白質I	PRKCBP I	44928	44928	44928	44928	44928	39921	5008	15023	>100	48
314	209486 _at	BC004546 1/配列番号78	サイレンシング10のデスラプ ター	SAS10	79	44928	44928	48	44928	144	44785	600	57	48
315	213345 _at	AI624015	活性化T細胞、細胞質のカルシ ニユリン-d依存性4の核因子	NFATC4	44928	44928	44928	44928	44928	44881	48	51	>100	48
316	223076 _s_at	BC001041 1/配列番号79	仮想蛋白質FLJ20303	FLJ20303	48	44928	44928	44928	44928	566	44363	2838	69	48
317	224364 _s_at	AF251049 1/配列番号80	ペプチジルプロピルイソメラ ーゼ(シクロフィリン)様3	PPIL3	139	44928	44928	44928	44928	121	44808	368	48	48
318	212750 _at	AB02063 0.1	プロテインフォスファターゼ 1,調節(阻害物質)サブユニッ ト16B	PPP1R16 B	44928	44928	44928	49	44928	953	43976	2373	>100	49
319	219203 _at	NM_0160 49.1	CGI-112蛋白質	CGI-112	44928	44928	44928	44928	44928	49	44880	271	>100	49
320	224741 _x_at	BG32917 5/ 配列番号81	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564D0164 (クローン DKFZp564D0164から)	---	49	44928	44928	70	44928	1470	43459	5688	53	49
321	227062 _at	AU15536 1	プレクチン1, 中間フィラメン ト結合蛋白質500kDa	PLEC1	44928	44928	44928	44928	44928	44613	316	708	>100	49
322	232516 _x_at	AU15038 5	YY1関連蛋白質	YAP	44928	44928	44928	44928	44928	101	44880	49	>100	49
323	207573 _x_at	NM_0064 76.1/ 配列番号82	ATP合成酵素, H+輸送, ミトコ ンドリアF0複合体, サブユニッ トg	ATP5L	50	44928	44928	44928	44928	168	44761	305	56	50
324	212644 _s_at	AI671747	染色体14オープン・リーデイン グ・フレーム32	C14orf32	44928	44928	44928	44928	44928	50	44879	89	>100	50
325	231825 _x_at	AK02506 0.1	活性化転写因子7の相互作用蛋 白質	ATF7IP	44928	44928	44928	44928	44928	44879	50	152	>100	50
326	239331 _at	AW95419 9	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	42943	1986	4181	>100	50

【表 1 - 2 3】

327	209733 at	AL034399	仮想蛋白質LOC286440	LOC2864 40	44928	44928	44928	44928	44928	44878	51	283	>100	51
328	230876 at	AI827906	仮想蛋白質LOC169834	LOC1698 34	51	44928	44928	44928	44928	658	44271	3954	>100	51
329	216750 _at	AK02487 1.1	アミロイドベータ(A4)前駆体 蛋白質結合,フラミラーB,メ ンバー2 (Fe65様)	APBB2	44928	44928	44928	44928	44928	44877	52	277	>100	52
330	228728 at	BF724137	仮想蛋白質FLJ21986	FLJ21986	52	44928	85	44928	44928	215	44714	1139	>100	52
331	230014 at	BF515592	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	41139	3790	8523	>100	52
332	210715 _s_at	AF027205 .1	セリンプロテアーゼインヒビ ター, Kunitzタイプ, 2	SPINT2	44928	44928	44928	44928	44928	40070	4859	8720	>100	53
333	218467 _at	NM_0202 32.1/ 配列番号83	肝細胞癌感受性蛋白質	HCCA3	44928	44928	44928	44928	44928	53	44876	149	100	53
334	AFFX- HUMI SGF3A /M979 35_M A_at	M97935	---	---	44928	44928	44928	44928	44928	708	44221	1068	>100	53
335	204227 _s_at	NM_0046 14.1	チミジンキナーゼ2, ミトコン ドリア性	TK2	44928	44928	44928	44928	44928	44875	54	114	>100	54
336	232138 _at	AW27691 4	ヒト・クロニン IMAGE:713177, mRNA 配列	---	44928	44928	44928	44928	44928	44534	395	1280	>100	54
337	204517 _at	BE962749	ペプチジルプロピルイソメラ ーゼC (シクロフィリンC)	PPIC	44928	44928	44928	44928	44928	44402	527	978	>100	55
338	211275 s_at	AF087942 .1/配列番号84	グリコゲニン	GYG	131	44928	44928	44928	44928	369	44560	1427	55	55
339	226888 at	BG10486 0	カゼインキナーゼ1, ガンマ1	CSNK1G 1	44928	44928	44928	44928	44928	55	44874	58	>100	55

【表 1 - 2 4】

340	AFFX-HUMI SGF3A /M979 35_MB _at	M97935	---	44928	44928	44928	56	44928	454	44475	523	>100	56
341	225373 _at	BE271644	PP2135 蛋白質	44928	44928	44928	44928	56	44814	115	372	>100	56
342	205618 _at	NM_0009 50.1	プロリン富化Gla (G-カルボキ シグルタミン酸)ポリペプチド 1	44928	44928	44928	44928	44928	44872	57	81	>100	57
343	200030 _s_at	NM_0026 35.1 配列番号85	溶質担体ファミリー25 (ミト コンドリアの担体; リン酸輸送 体), メンバ-3	44928	44928	44928	44928	44928	57	44872	91	67	57
344	228400 _at	AW02514 1	ESTs	57	44928	44928	44928	44928	223	44706	1047	>100	57
345	201491 _at	NM_0121 11.1	染色体14オ-ブリン・リーディン グ・フレムム3	44928	44928	44928	44928	44928	58	44871	107	>100	58
346	209031 _at	NM_0143 33.1	免疫グロブリンスーパーファ ミリー, メンバ-4	44928	44928	44928	58	44928	2854	42075	8458	>100	58
347	222529 _at	BG25146 7	ミトコンドリア溶質担体蛋白 質	44928	44928	44928	44928	44928	27388	17541	33137	>100	58
348	244142 _at	D60329	ESTs	44928	44928	44928	44928	44928	44871	58	125	>100	58
349	226227 _x_at	BF185165/ 配列番号86	ヒト, クロ-ン IMAGE:5285034, mRNA	73	44928	44928	44928	44928	675	44254	1792	59	59
350	226830 _x_at	BG33924 5	ヒト cDNA FLJ14030 fis, クロ -ン HEMBA1004086.	44928	44928	44928	44928	44928	59	44870	166	>100	59
351	233234 _at	AB03773 8.1	KIAA1317 蛋白質	44928	44928	44928	44928	44928	59	44197	15108	>100	59
352	243147 _x_at	AW11870 7	ESTs, YY1_HUMAN, 非常に 仮想蛋白質 RMSA-1 [ヒト]に 軽度に類似	44928	44928	44928	44928	44928	44870	59	68	>100	59

【表 1 - 2 5】

353	221458 _at	NM_0008 66.1	5-ヒドロキシトリプトタミン(セ ロトニン)受容体1F	HTR1F	44928	44928	44928	44928	44869	60	106	>100	60
354	225084 _at	BG17074 3/配列番号87	SEC10様1 (S. cerevisiae)	SEC10L1	44928	44928	122	44928	69	44860	141	60	60
355	227598 _at	AI762857	仮想蛋白質BC011406	LOC1137 63	44928	44928	44928	44928	76	44853	60	>100	60
356	235113 _at	AA74224 4	ペプチジルプロピルイソメラ ーゼ(シクロフィリン)様5	PPIL5	44928	44928	60	44928	200	44729	456	>100	60
357	242749 _at	AI022173	ESTs	---	44928	44928	44928	60	43605	1324	4746	>100	60
358	AFFX- HUMR GE/M1 0098_ M_at	M10098	---	---	44928	44928	44928	61	24464	20465	33430	>100	61
359	225281 _at	AL117573 1/配列番号88	DKFZP434F2021 蛋白質	DKFZP43 4F2021	44928	44928	44928	44928	132	44797	194	61	61
360	234942 _s_at	AK02522 0.1	---	---	44928	44928	44928	44928	61	44868	248	>100	61
361	213873 _at	D29810.1	内皮および平滑筋細胞由来の ニューロピリン(neuropilin)様 蛋白質	ESDN	44928	44928	44928	44928	44867	62	73	>100	62
362	216524 _x_at	AL049260 .1	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564E233 (クロニン DKFZp564E233から)	---	44928	44928	44928	62	44161	768	1958	>100	62
363	231265 _at	AI126453	シトクロムcオキシダーゼサブ ユニットVIIIb2	COX7B2	62	44928	44928	44928	2009	42920	21140	>100	62
364	201264 _at	NM_0072 63.1/ 配列番号89	コートマー(coatomer)蛋白質 複合体, サブユニットイプシロ ン	COPE	80	44928	96	44928	176	44753	739	63	63
365	222510 _s_at	AI809203	マコリン(makorin), リング・フ インガー蛋白質, 2	MKRN2	44928	44928	44928	44928	63	44866	110	>100	63
366	226179 _at	N63920	ヒト, クロニン IMAGE:5294823, mRNA	---	44928	44928	44928	63	27539	17390	31921	>100	63

【表 1 - 2 6】

367	226835 _s_at	BG33052 0	ヒト, クローン IMAGE:5285034, mRNA	---	44928	44928	44928	63	44928	1324	43605	4164	>100	63
368	228159 _at	N45312	ヒト cDNA FLJ38039 fis, クロ ーン CTONG2013934.	---	44928	44928	44928	44928	44928	44866	63	290	>100	63
369	202026 _at	NM_0030 02.1	コハク酸デヒドロゲナーゼ複 合体, サブユニットD, 必須の 膜蛋白質	SDHD	44928	44928	44928	44928	44928	64	44865	189	>100	64
370	220534 _at	NM_0241 14.1	三分裂モチーフ含有48	TRIM48	44928	44928	44928	44928	44928	44865	64	124	>100	64
371	239294 _at	AA81026 5/配列番号90	ESTs	---	64	44928	44928	44928	44928	867	44062	3303	82	64
372	224298 _s_at	BC004528 .1	ホスホグリセレートデヒドロ ゲナーゼ様1	PHGDH 1	65	44928	44928	44928	44928	1198	43731	15433	>100	65
373	224558 _s_at	BG48393 9	PRO1073 蛋白質	PRO1073	44928	44928	44928	44928	44928	40007	4922	10881	>100	65
374	244172 _at	AA93156 2	ESTs, 仮想蛋白質FLJ20489 [ヒ ト] [H.sapiens]に軽度類似	---	44928	44928	44928	44928	44928	44864	65	143	>100	65
375	205370 _x_at	NM_0019 18.1	ジヒドロリボアミド分岐鎖ト ランスアシラーゼ(分岐ケト酸 デヒドロゲナーゼ複合体のE2 コンポーネント; カエデシロッ プ尿症)	DBT	44928	44928	44928	44928	44928	44434	495	1851	>100	66
376	222789 _at	BE888593	仮想蛋白質FLJ11220	FLJ11220	44928	44928	44928	44928	44928	66	44863	76	>100	66
377	226558 _at	BE856637	ESTs	---	66	44928	44928	44928	44928	751	44178	2501	>100	66
378	215109 _at	R02172	ESTs, 仮想蛋白質FLJ20234 [ヒ ト] [H.sapiens]に中度に類似	---	44928	44928	44928	44928	44928	44862	67	203	>100	67
379	224740 _at	BE613001/ 配列番号91	ヒト, クローン IMAGE:4620009, mRNA	---	44928	44928	44928	67	44928	426	44503	263	70	67
380	226265 _at	AW29489 4	仮想蛋白質FLJ21924	FLJ21924	67	44928	44928	44928	44928	145	44784	397	>100	67
381	217188 _s_at	AC00718 2	染色体14オープン・リーディング グ・フレーム1	C14orf1	68	44928	44928	44928	44928	245	44684	508	>100	68

【表 1 - 2 7】

382	229466 _at	AU14418 7	仮想蛋白質LOC256273	LOC2562 73	44928	44928	44928	44928	44928	44861	68	139	>100	68
383	242619 x_at	H82831	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	44810	119	408	>100	68
384	220073 s_at	NM_0181 73.1	仮想蛋白質FLJ10665	FLJ10665	44928	44928	44928	44928	44928	44860	69	361	>100	69
385	210092 _at	AF067173 .1	マゴナーナシ(mago-nashi)ホモロ グ、増殖関連(シヨウジョウバ エ)	MAGOH	44928	44928	44928	44928	44928	70	44859	157	>100	70
386	213371 at	AI803302	LIMドメイン結合3	LDB3	44928	44928	44928	44928	44928	44859	70	132	>100	70
387	229655 at	N66656	仮想蛋白質CLONE25003	CLONE2 5003	70	44928	44928	44928	44928	4007	40922	24679	>100	70
388	228866 at	BF514864	ヒト cDNA FLJ13825 fis, クロ ーン THYRO1000558.	---	44928	44928	44928	44928	44928	43995	934	494	>100	71
389	244795 at	AV69398 6	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	44858	71	273	>100	71
390	204610 _s_at	NM_0068 48.1	デルタ肝炎抗原相互作用プロ テインA	DIPA	44928	44928	72	44928	44928	1914	43015	8164	>100	72
391	225218 at	AA20575 4	仮想蛋白質FLJ32919	FLJ32919	44928	44928	44928	44928	44928	44857	72	169	>100	72
392	225904 at	N64686/ 配列番号92	ヒト cDNA FLJ25935 fis, クロ ーン JTH06710.	---	87	44928	78	44928	44928	1309	43620	4215	72	72
393	206992 _s_at	NM_0156 84.1	ATP合成酵素、H ⁺ 輸送、ミトコ ンドリアF0複合体、サブユニッ トs(B因子)	ATP5S	44928	44928	44928	44928	44928	73	44856	145	>100	73
394	226944 at	AW51872 8	セリンプロテアーゼHTRA3	HTRA3	44928	44928	44928	44928	44928	44856	73	196	>100	73
395	227084 _at	AW33931 0	ディストロブレリン (dystrobrelin), アルファ	DTNA	44928	44928	44928	44928	44928	44615	314	833	>100	73
396	209703 x_at	BC004492 .1	DKFZP586A0522 蛋白質	DKFZP58 6A0522	44928	44928	44928	44928	44928	42035	2894	1118	>100	74
397	210154 _at	M55905.1	リンゴ酸酵素2、NAD(+)依存 性、ミトコンドリア性	ME2	44928	44928	44928	44928	44928	74	44855	98	>100	74

【表 1 - 2 8】

398	226050 _at	AL576117	染色体13オープン・リーディング グ・フレーム11	C13orf11	74	44928	44928	44928	44928	1168	43761	5900	>100	74
399	209340 _at	S73498.1/ 配列番号93	UDP-N-アセチルグルコサミン ピロホスホリラーゼ1	UAP1	124	44928	75	44928	44928	2926	42003	12143	79	75
400	215504 _x_at	AF131777 .1	ヒト・クロニン 25061 mRNA 配列	---	44928	44928	44928	75	44199	730	1434	>100	>100	75
401	219878 s_at	NM_0159 95.1	Kruppel因子13	KLF13	44928	44928	44928	44928	75	44854	175	>100	>100	75
402	221978 _at	BE138825	組織適合性主複合体, クラスI, F	HLA-F	44928	44928	44928	44928	44854	75	176	>100	>100	75
403	226051 _at	BF973568	セレン含有蛋白質 SelM	SELM	44928	44928	44928	76	43355	1574	2394	>100	>100	76
404	208690 _s_at	BC000915 .1	PDZおよびELIMドメイン1 (elfin)	PDLIM1	77	44928	124	44928	1120	43809	3441	>100	>100	77
405	213738 _s_at	AI587323	ATP合成酵素, H+輸送, ミトコ ンドリア性F1複合体, アルブ ア・サブユニット, アイソプロ ーム1, 心筋	ATP5A1	44928	44928	44928	44928	77	44852	191	>100	>100	77
406	226276 _at	BF439522	仮想蛋白質LOC153339	LOC1533 39	44928	44928	77	44928	781	44148	909	>100	>100	77
407	39313 _at	AB00234 2	プロテインキナーゼ, リジン欠 乏1	PRKWN K1	44928	44928	44928	44928	44850	79	343	>100	>100	79
408	222109 _at	AA55858 3	仮想蛋白質FLJ10613	FLJ10613	44928	44928	44928	79	44834	95	310	>100	>100	79
409	211474 _s_at	BC004948 .1	セリン(またはシステイン)プ ロテイナーゼ阻害物質, クレー ドB(オババブミン), メンバー6	SERPINB 6	44928	44928	44928	80	44692	237	648	>100	>100	80
410	224915 _x_at	AV75613 1/配列番号94	ヒト, クロニン IMAGE:5285034, mRNA	---	89	44928	44928	44928	726	44203	1875	80	80	80
411	215528 _at	AL049390 .1	ヒト mRNA; cDNA DKFZp586O1318 (クロニン DKFZp586O1318から)	---	44928	44928	44928	44928	44848	81	223	>100	>100	81
412	222428 s_at	D84223.1	ロイシル-tRNA合成酵素	LARS	44928	44928	81	44928	598	44331	1689	>100	>100	81

【表 1 - 2 9】

413	232369 _at	AF339768 .1	ヒト・クロニン IMAGE:119716、 mRNA 配列	---	44928	44928	44928	44928	81	44430	499	864	>100	81
414	233849 s_at	AK02301 4.1	Rho GTPアーゼ活性化蛋白質5	ARHGAP 5	81	44928	44928	44928	44928	577	44352	1929	>100	81
415	204173 at	NM_0024 75.1	ミオシン軽鎖I, スローα	MLC1SA	44928	44928	44928	44928	44928	82	44847	146	>100	82
416	213632 _at	M94065.1	ジヒドロオロラート脱水素酵 素	DHODH	44928	44928	44928	44928	44928	44847	82	155	>100	82
417	225086 at	BF679966	仮想蛋白質FLJ38426	FLJ38426	83	44928	123	44928	44928	408	44521	610	>100	83
418	225468 at	A1761804	三分裂モチーフを含む14	TRIM14	44928	44928	44928	44928	44928	83	44846	136	>100	83
419	236617 _at	AW66308 3	ヒト・クロニン IMAGE:5285945, mRNA	---	44928	44928	44928	44928	83	44770	159	217	>100	83
420	210453 x_at	AL050277 .1	ATP合成酵素, H+輸送, ミトコ ンドリアF0複合体, サブユニットg	ATP5L	84	44928	44928	44928	44928	531	44398	1585	>100	84
421	216977 x_at	AJ130972 .1	核内低分子リボ核蛋白質ポリ ペプチドA'	SNRPA1	44928	44928	44928	44928	44928	84	44845	187	>100	84
422	237475 x_at	A1151104	セレン含有蛋白質P、血漿、I	SEPP1	44928	44928	44928	44928	84	43126	1803	2926	>100	84
423	211794 at	AF198052 .1	FYN結合蛋白質(FYB-120/130)	FYB	44928	44928	44928	44928	44928	44160	769	85	>100	85
424	201892 s_at	NM_0008 84.1	IMP(イノシンモノホスフェー ト)脱水素酵素2	IMPDH2	86	44928	44928	44928	44928	3337	41592	14262	>100	86
425	218901 at	NM_0203 53.1	リン脂質スクラムブラーゼ (scramblase)4	PLSCR4	44928	44928	44928	44928	44928	44843	86	121	>100	86
426	241997 at	AA70081 7	ESTs、仮想蛋白質FLJ20234 [ヒ ト] [H.sapiens]に軽度に類似	---	44928	44928	44928	44928	86	42689	2240	6135	>100	86
427	208463 at	NM_0008 09.1	ガンマ-アミノ酪酸(GABA) A 受容体、アルファ4	GABRA4	44928	44928	44928	44928	87	44731	198	377	>100	87
428	220071 x_at	NM_0180 97.1	仮想蛋白質FLJ10460	FLJ10460	44928	44928	44928	44928	91	44842	87	322	>100	87

【表 1 - 3 0】

429	222646 s_at	AW26836 5	ERO1様(S. cerevisiae)	ERO1L	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	87	44842	150	>100	87
430	234875 at	AJ224082	---	---	44928	44928	44928	87	44928	44928	44928	44928	845	44084	2407	>100	87
431	207300 s_at	NM_0001 31.2	凝固VII因子(血清プロトロン ビン転化促進因子)	F7	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44782	147	88	>100	88
432	209083 at	U34690.1	コロニン、アクチン結合蛋白 質, 1A	CORO1A	88	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	7864	37065	30105	>100	88
433	216644 at	AK00018 5.1	ヒト cDNA FLJ20178 fis, クロ ーニン COL09990	---	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44841	88	270	>100	88
434	218920 at	NM_0190 57.1	仮想蛋白質FLJ10404	FLJ10404	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44757	172	446	>100	88
435	224518 s_at	BC006436 .1	仮想蛋白質MGC13105	MGC131 05	44928	44928	44928	88	44928	44928	44928	44928	450	44479	1018	>100	88
436	227916 x_at	AA74730 3	エキソソームコンポーネント Rrp40	RRP40	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	88	44841	227	>100	88
437	202232 s_at	NM_0063 60.1	樹状細胞蛋白質	GA17	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	89	44840	254	>100	89
438	215916 at	AL157418 .1	歪曲/NIK関連キナーゼ	MINK	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44840	89	402	>100	89
439	228818 at	BF110792	ヒト cDNA FLJ12727 fis, クロ ーニン NT2RP2000027	---	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	43849	1080	3023	>100	89
440	200903 s_at	NM_0006 87.1/ 配列番号95	Sアデノシルホモシエンヒド ロラーゼ	AHCY	44928	44928	44928	90	44928	44928	44928	44928	142	44787	237	97	90
441	206790 s_at	NM_0045 45.1/ 配列番号96	NADHデヒドロゲナーゼ(ユビ キノン)1ベータサブ複合体, 1, 7kDa	NDUFB1	126	44928	44928	92	44928	44928	44928	44928	352	44577	1766	90	90
442	208013 s_at	NM_0201 15.1	先体小胞蛋白質1	ACRV1	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44839	90	162	>100	90
443	224254 x_at	AF116695 .1	---	---	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	42695	2234	2842	>100	90
444	201825 s_at	AL572542	CGI-49 蛋白質	CGI-49	91	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	921	44008	4114	>100	91
445	204795 at	NM_0252 63.1	CAT56 蛋白質	CAT56	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	44928	91	44838	256	>100	91

【表 1 - 3 1】

446	218332 at	NM_0184 76.1	脳発現、X連結1	BEX1	44928	44928	44928	44928	44928	44838	91	201	>100	91
447	222975 s at	AB02069 2.1/ 配列番号97	NRAS関連遺伝子	DIS155E	44928	44928	113	44928	44928	119	44810	177	91	91
448	215806 x at	M13231.1	T細胞受容体ガンマコンスタ ント2	TRGC2	44928	44928	44928	44928	44928	44837	92	321	>100	92
449	200037 s at	NM_0165 87.1/ 配列番号98	クロモボックス(chromobox)ホ モログ3 (HP1ガンマホモログ, シヨウジョウバエ)	CBX3	44928	44928	135	44928	44928	233	44696	448	92	92
450	225892 at	BF438417	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564D1164 (クローン DKFZp564D1164から)	---	44928	44928	108	44928	44928	92	44837	164	>100	92
451	209786 at	BC001282 1/ 配列番号99	高可動性群 スクレオゾーム結 合ドメイン4	HMGN4	44928	44928	44928	44928	44928	267	44662	484	93	93
452	215056 at	A1267546	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	44836	93	160	>100	93
453	223433 at	AF226046 1	GK003 蛋白質	GK003	44928	44928	44928	44928	44928	93	44836	122	>100	93
454	225304 s at	BE741920	NADHユビキノン・オキシドリ ダクターゼ・サブユニット B14.7	NDUFA1 1	44928	44928	152	44928	44928	146	44783	93	>100	93
455	234462 at	S51397	---	---	93	44928	44928	44928	44928	4340	40589	28484	>100	93
456	205119 s at	NM_0020 29.1	ホルミル・ペプチド受容体I	FPR1	44928	44928	44928	44928	44928	44835	94	257	>100	94
457	224872 at	AB04089 6.1	KIAA1463 蛋白質	KIAA146 3	44928	44928	44928	44928	44928	94	44835	451	>100	94
458	224952 at	BF115054	推定アンギリン反復含有蛋白 質	DKFZP56 4D166	44928	44928	44928	44928	94	43286	1643	7694	>100	94
459	226756 at	AA19174 1	ヒト cDNA FLJ11436 fis, クロ ーン HEMBA1001213.	---	94	44928	44928	44928	44928	776	44153	2397	>100	94
460	202250 s at	NM_0157 26.1	H326	H326	44928	44928	44928	44928	44928	42923	2006	6207	>100	95
461	223334 at	AL136941 1	仮想蛋白質DKFZp586C1924	DKFZp58 6C1924	44928	44928	95	44928	44928	240	44689	704	>100	95

【表 1 - 3 2】

462	226789 _at	W84421	染色体6を抑制した黒色腫細胞 中で発現したヒトS6 H-8 mRNA	---	95	44928	44928	44928	44928	2994	41935	15082	>100	95
463	208742 s_at	U78303.1 配列番号100	sin3関連ポリペプチド, 18kDa	SAP18	44928	44928	44928	44928	44928	242	44687	599	96	96
464	231810 at	BG10691 9	BR13結合蛋白質	BR13BP	96	44928	44928	44928	44928	929	44000	3396	>100	96
465	244495 x_at	AL521157	仮想蛋白質MGC11386	MGC113 86	44928	44928	44928	44928	44928	41892	3037	4559	>100	96
466	205260 s_at	NM_0011 07.1	アシルホスファターゼ1, 赤血 球(共通)タイプ	ACYP1	44928	44928	44928	44928	44928	136	44793	97	>100	97
467	213746 s_at	AW05185 6	フィラミンA, アルファ(アクチ ン結合蛋白質280)	FLNA	97	44928	44928	44928	44928	4383	40546	25901	>100	97
468	215601 at	AK02389 5.1	---	---	44928	44928	44928	44928	44928	44832	97	932	>100	97
469	202565 s_at	NM_0031 74.2	スーパージン	SVIL	98	44928	44928	44928	44928	8543	36386	44011	>100	98
470	209596 at	AF245505 1	アドリカン(adlican)	DKFZp56 411922	44928	44928	44928	44928	44928	44831	98	239	>100	98
471	225470 at	AL529634	有系分裂性リン蛋白質44	LOC1294 01	44928	44928	44928	44928	44928	98	44831	265	>100	98
472	243450 at	T40707	ESTs	---	44928	44928	44928	44928	44928	36175	8754	15508	>100	98
473	209036 s_at	BC001917 1	リンゴ酸デヒドロゲナーゼ2, NAD(ミトコンドリア)	MDH2	44928	44928	44928	44928	44928	100	44829	258	>100	100
474	216380 x_at	AC00501 1	---	---	100	44928	131	44928	44928	1371	43558	4699	>100	100
475	236646 at	BE301029	仮想蛋白質FLJ31166	FLJ31166	44928	44928	44928	44928	44928	40827	4102	1539	>100	100

コックスの比例ハザード分析 (Cox proportional hazard analysis) を行い、ボルテゾミブでの処置後に再発した不応性多発性骨髄腫を持つ患者における疾患進行 (T T P) までの時間予測を決定した。この方法は、データのうちのいくつかを検閲し得る事象データまでの時間を分析するように設計される (E.T. Lee, Statistical Methods for Survival Data Analysis, 第2版. 1992, John Wiley& Sons, Inc.参照)。統計パッケージ S A S を用いて分析を行った。発明者らは最初に臨床的および予後因子を評価して、因子のどの組合せが T T P との最も大きな関連を示したかを確認した。これは最良のサブセット選択のためのスコア法の使用によって達成した。この方法は、考慮中の説明的な変数の 1 つの予測から総数までランキングする全ての可能なモデルサイズについてスコアのカイ 2 乗統計を提供する。かくして、その方法は、最高のカイ 2 乗統計の順に、最初に最良の単一の予測を提供する。有意な単一の予測モデル ($p < 0.05$) が存在すれば、手順は、すべての 2 つの予測モデルを見積もり、次いで最高のカイ 2 乗統計によりそれらをランキングする次の工程に進む。

10

【0274】

2 つの予測モデルが単一の予測モデルより良好にフィットするかを評価するために、カイ 2 乗統計における差が計算される。これは 1 つの自由度カイ二乗検定であり、統計的有意差について評価できる。その差が $p < 0.05$ にて有意であると分かれば、発明者らは 2 つの予測モデルがよりよいフィットであり、第 2 の変数が、第 1 の変数を考慮後に T T P と有意に関連し、そのプロセスは、全ての 3 つの予測モデルを見積ることにより継続すると結論する。その 3 つの予測モデルは、2 つの予測モデルが単一予測モデルに対して評価されたような同一の方法で 2 つの予測モデルと比較される。このプロセスは、異なるカイ二乗テストが機能しなくなる、すなわち、さらなる変数においてそのモデルへの追加について $p > 0.05$ となるまで継続する。このプロセスを用いて、発明者らは、最良のモデルが、3 つの有意な予後または臨床的な因子、異常な細胞発生 (cytogenetic)、 $\beta 2$ - マイクログロブリン、および c - 反応蛋白質を含むことを見出した。発明者らはこれを最良の予後の可変モデルとして定義した。

20

【0275】

次の工程は、予後因子を考慮後に T T P と有意に関係したいずれかのゲノムマーカーが存在したかを決定することであった。発明者らは、まず、Affymetrics U133A および U133B のヒトの配列チップからの約 44,000 の転写体について作成されたゲノムのデータセットを、転写体が容易に検出するか否かを決定するための Affymetrix 検出系を用いて少なくとも 1 つの存在するコールを有するそれらの遺伝子までフィルタリングした。これは、13,529 個の転写体を分析のために残した。次いで、発明者らは、さらに各モデルが前記の 3 つの予後因子を含む 13,529 個の転写体についてコックス比例ハザードモデルを見積もった。すなわち、各モデルが 1 つの転写体および 3 つの予後因子を含む 13,529 個のモデルを見積もった。各モデルから、発明者らは、T T P への各転写体の関連性について相対的なリスク、95% 信頼区間および p 値の見積りを得た。その 13,529 個のモデルから、発明者らは、0.05 未満の p 値を有する 834 個の転写体を見出した。すなわち、発明者らは、予後因子から T T P に有意にかつ独立して関連した 834 個の転写体を見出した。これらを表 2 にリストする。

30

40

【0276】

【表 2 - 1】

表 2 疾患進行への時間(TTP)に関連した予測マーカー

番号	プローブセットID	から由来する配列(RefSeq/Genbank 受入れ)	タイトル	遺伝子記号	ハザード
83	201575_at	NM_012245.1	SKI-相互作用蛋白質	SNW1	>1
81	202647_s_at	NM_002524.2	神経芽腫RASウイルス(v-ras)発癌遺伝子ホモログ	NRAS	>1
234	203058_s_at	AW299958	3'-ホスホアデノシン 5'-ホスホスルフェート合成酵素 2	PAPSS2	<1
42	203753_at	NM_003199.1	転写因子 4	TCF4	<1
415	204173_at	NM_002475.1	ミオシン軽鎖1 スロー a	MLC1SA	>1
191	206121_at	NM_000036.1	アデノシン-リン酸デアミナーゼ1 (アイソフォームM)	AMPD1	>1
404	208690_s_at	BC000915.1	PDZおよびLIMドメイン1 (elfin)	PDLIM1	>1
53	210993_s_at	U54826.1	MAD, デカペンタプレジックホモログ1(シヨウジョウバエ)に対する母	MADH1	>1
305	212110_at	D31887.1	KIAA0062 蛋白質	KIAA0062	<1
41	212382_at	AK021980.1	ヒト cDNA FLJ11918 fis, クローン HEMBB1000272.	---	<1
43	212386_at	AK021980.1	ヒト cDNA FLJ11918 fis, クローン HEMBB1000272.	---	<1
40	212387_at	AK021980.1	ヒト cDNA FLJ11918 fis, クローン HEMBB1000272.	---	<1
467	213746_s_at	AW051856	フィラミンA, アルファ(アクチン結合蛋白質280)	FLNA	>1
39	213891_s_at	AI927067	ヒト cDNA FLJ11918 fis, クローン HEMBB1000272.	---	<1
78	215744_at	AW514140	融合, t(12;16)悪性脂肪肉腫から由来	FUS	<1
77	218319_at	NM_020651.2	ペリノホモログ1 (シヨウジョウバエ)	PELI1	<1
201	219429_at	NM_024306.1	脂肪酸水酸化酵素	FAAH	<1
126	222762_x_at	AU144259	LIMドメイン含有1	LIMD1	>1
376	222789_at	BE888593	仮想蛋白質FLJ11220	FLJ11220	>1
341	225373_at	BE271644	PP2135 蛋白質	PP2135	<1
209	225710_at	H99792	ヒト cDNA FLJ34013 fis, クローン FCBBF2002111.	---	<1
48	227798_at	AU146891	EST	---	>1
464	231810_at	BG106919	BR13 結合蛋白質	BR13BP	>1

【 0 2 7 7 】

10

20

30

40

【表 2 - 2】

76	232213_at	AU147506	ペリノホモログ1(シヨウジョウバエ)	PEL1	<1
75	232304_at	AK026714.1	ペリノホモログ1(シヨウジョウバエ)	PEL1	<1
224	235875_at	BF510711	EST	---	<1
172	242903_at	AI458949	EST	---	<1
476	222788_s_at	BE888593	仮想蛋白質FLJ11220	FLJ11220	>1
477	213305_s_at	L42375.1	プロテインフォスファターゼ2, 調節サブユニットB (B56), ガンマアイソフォーム	PPP2R5C	>1
478	204774_at	NM_014210.1	エコトロピックなウイルスの組込みサイト2A	EV12A	<1
479	200984_s_at	NM_000611.1	CD59抗原p18-20(単クローン抗体16.3A5, EJ16, EJ30, EL32およびG344によって同定された抗原)	CD59	<1
480	208956_x_at	U62891.1	dUTPピロホスファターゼ	DUT	>1
481	216326_s_at	AF059650	ヒストンデアセチラーゼ3	HDAC3	<1
482	203845_at	AV727449	p300/CBP関連因子	PCAF	<1
483	214349_at	AV764378	ヒト cDNA: FLJ23438 fis, クローン HRC13275.	---	>1
484	202332_at	NM_001894.1	カゼインキナーゼ1, イプシロン	CSNK1E	>1
485	201020_at	NM_003405.1	チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン 5-モノオキシゲナーゼ活性化蛋白質, イータ・ポリペプチド	YWHAH	<1
486	200612_s_at	NM_001282.1	アダプター関連蛋白質複合体2, ベータ1サブユニット	AP2B1	<1
487	212612_at	D31888.1	RESTコリプレッサ	RCOR	>1
488	202963_at	AW027312	調節因子X, 5 (HLA クラスII提示に影響する)	RFX5	<1
489	212463_at	BE379006	ヒト mRNA: cDNA DKFZp564J0323 (クローン DKFZp564J0323から)	---	<1
490	202453_s_at	NM_005316.1	一般的転写因子IIIH, ポリペプチド1, 62kDa	GTF2H1	<1
491	209239_at	M55643.1	B細胞1(p105)におけるカッパ軽ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子	NFKB1	<1
492	213405_at	N95443	ヒト, クローン IMAGE:4831050, mRNA	---	<1
493	200679_x_at	BE311760	高可動性グループ・ボックス1	HMGB1	>1
494	205981_s_at	NM_001564.1	増殖ファミリーの阻害物質, メンバー1様	INGIL	>1
495	211783_s_at	BC006177.1	転移関連1	MTA1	>1
496	227482_at	AI097656	仮想蛋白質LOC57143	LOC57143	>1
497	214943_s_at	D38491.1	KIAA0117 蛋白質	KIAA0117	>1

【 0 2 7 8 】

10

20

30

40

【表 2 - 3】

498	205504_at	NM_000061.1	Bruton無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ	BTK	<1
499	218216_x_at	NM_016638.1	ADP-リボシル化様因子6相互作用蛋白質4	ARL6IP4	>1
500	221014_s_at	NM_031296.1	RAB33B, メンバー-RAS発癌遺伝子ファミリー	RAB33B	<1
501	202408_s_at	NM_015629.1	PRP31 プレ-mRNAプロセッシング因子31ホモログ(酵母)	PRPF31	>1
502	217996_at	AA576961	プレクストリン相同性様ドメイン, ファミリーA, メンバー1	PHLDA1	>1
503	229723_at	BF591040	T細胞賦活GTPアーゼ活性化蛋白質	TAGAP	<1
504	227112_at	AW270037	KIAA0779 蛋白質	KIAA0779	<1
505	218224_at	NM_006029.2	腫瘍随伴性抗原MAI	PNMA1	>1
506	213415_at	AI768628	クロライド細胞内チャネル2	CLIC2	<1
507	225251_at	AK021761.1	ヒト cDNA FLJ11699 fis, クローン HEMBA1005047, RAS関連蛋白質 RAB-24に高度に類似	RAB24	<1
508	219228_at	NM_018555.2	ジンクフィンガー蛋白質463	ZNF463	<1
509	226979_at	AI125541	分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ2	MAP3K2	<1
510	227179_at	AK002152.1	staufen, RNA結合蛋白質, ホモログ2 (ショウジョウバエ)	STAU2	>1
511	205621_at	NM_006020.1	alkB, アルキル化修復ホモログ(E. coli)	ALKBH	>1
512	226421_at	AA707320	仮想蛋白質LOC286505	LOC286505	<1
513	219709_x_at	NM_023933.1	仮想蛋白質MGC2494	MGC2494	>1
514	217803_at	NM_022130.1	ゴルジリン蛋白質3 (外皮蛋白質)	GOLPH3	<1
515	228980_at	AI760772	フリリン	LOC117584	<1
516	243020_at	R06738	EST	--	>1
517	211289_x_at	AF067524.1	細胞分裂周期2様2	CDC2L2	>1
518	213137_s_at	AI828880	蛋白質チロシンホスファターゼ, 非受容体・タイプ2	PTPN2	>1
519	204407_at	AF080255.1	転写終結因子, RNAポリメラーゼII	TTF2	>1
520	224938_at	AU144387	EST	--	<1
521	225466_at	AI761804	トリパーチル(tripartite) モチーフ含有14	TRIM14	<1
522	208908_s_at	AF327443.1	カルパスタチン	CAST	<1
523	222343_at	AA629050	ヒト全長挿入断片cDNAクローンZA94C02	--	>1
524	224566_at	AK027191.1	ヒト cDNA: FLJ23538 fis, クローン LNG08010, BETA2 ヒトMEN1部位クローニンイプシロン/ベータ mRNAに高度に類似	--	<1

【 0 2 7 9 】

10

20

30

40

【表 2 - 4】

525	208297_s_at	NM_005665.1	---	---	>1
526	213923_at	AW005535	RAP2B, RAS発癌遺伝子ファミリーのメンバー	RAP2B	<1
527	228680_at	AW340096	EST, 仮想蛋白質FLJ20489 [ヒト] [H.sapiens]に中度に類似	---	<1
528	209204_at	AI824831	LIMドメインのみ4	LMO4	>1
529	208093_s_at	NM_030808.1	LISI-相互作用蛋白質NUDEL; エンドオリゴペプチダーゼA	NUDEL	<1
530	200982_s_at	NM_001155.2	アネキニン(annexin) A6	ANXA6	<1
531	218249_at	NM_022494.1	ジンクフィンガーム, DHHCドメイン含有6	ZDHHC6	<1
532	203345_s_at	AI566096	転写因子2を結合するマウス金属応答エレメントのおそらくオルソログ	M96	>1
533	223141_at	AK022317.1	ウリジン-シチジンキナーゼ1	UCK1	>1
534	222444_at	AL121883	ALEX3 蛋白質	ALEX3	<1
535	217853_at	NM_022748.1	腫瘍内皮マーカー6	TEM6	<1
536	220244_at	NM_013343.1	NAG-7 蛋白質	NAG-7	<1
537	213995_at	AW195882	ATP合成酵素, H+輸送, ミトコンドリアF0複合体, サブユニットs (B因子)	ATP5S	>1
538	214072_x_at	AA679297	未知機能の分泌蛋白質	SPUF	>1
539	200950_at	NM_006409.1	アクチン関連蛋白質2/3複合体, サブユニット1A, 41kDa	ARPC1A	<1
540	224878_at	N63936	ユビキチン結合蛋白質に類似	UBPH	>1
541	227294_at	AI474448	仮想蛋白質BC014000	LOC115509	>1
542	214334_x_at	N34846	DAZ関連蛋白質2	DAZAP2	>1
543	214659_x_at	AC007956	ZAP3 蛋白質	ZAP3	>1
544	36499_at	D87469	カドヘリン, EGF LAG 貫通G-タイプ受容体2 (フラミンゴホモログ, ショウジョウバエ)	CELSR2	>1
545	229512_at	BE464337	EST	---	>1
546	206662_at	NM_002064.1	グルタレドキシニン(glutaredoxin) (チオールトランスフェラーゼ)	GLRX	<1
547	200914_x_at	BF589024	キネクチン(kinetin)1 (キネシン受容体)	KTNI	>1
548	214938_x_at	AF283771.2	高可動性グループ・ボックスI	HMGB1	>1
549	203243_s_at	NM_006457.1	LIM 蛋白質(ラットプロテインキナーゼC結合のエニグマ(enigma)に類似)	LIM	<1

【表 2 - 5】

550	214395_x_at	AI335509	真核生物翻訳延長因子1デルタ(グアニンヌクレオチド交換蛋白質)	EEF1D	>1
551	217208_s_at	AL121981	ディスク(disks), 大(シヨウジョウバエ)ホモログ1	DLG1	>1
552	224180_x_at	AF131737.1	仮想蛋白質LOC51057	LOC51057	>1
553	218724_s_at	NM_021809.1	TGFB-誘導因子2 (TALEファミリーホメオボックス)	TGIF2	<1
554	210387_at	BC001131.1	ヒストン1, H2bg	HIST1H2BG	>1
555	208898_at	AF077614.1	ATPアーゼ, H+輸送, リソソームの34kDa, V1 サブユニットD	ATP6V1D	>1
556	200645_at	NM_007278.1	GABA(A)受容体関連蛋白質	GABARAP	<1
557	200985_s_at	NM_000611.1	CD59抗原p18-20 (単クローン抗体16.3A5, EJ16, EJ30, EL32およびG344によって同定された抗原)	CD59	<1
558	220595_at	NM_013377.1	仮想蛋白質DKFZp434B0417	DKFZp434B0417	>1
559	236550_s_at	BF508689	ヒト mRNA; cDNA DKFZp686I2118 (クローン DKFZp686I2118から)	ZNF311	>1
560	202279_at	NM_004894.1	染色体14オナーズン・リーディング・フレーム2	C14orf2	>1
561	234312_s_at	AK000162.1	アセチルコエンザイムA合成酵素2 (ADP形成)	ACAS2	>1
562	213945_s_at	AI867102	ヌクレオポリリン210	NUP210	>1
563	228380_at	BE551193	EST, 仮想蛋白質FLJ20378 [ヒト] [H.sapiens]に軽度に関連	---	<1
564	203574_at	NM_005384.1	核因子, インターローキン3調節された	NFIL3	>1
565	222146_s_at	AK026674.1	転写因子4	TCF4	<1
566	227665_at	BE968576	ヒト, クローン IMAGE:4152387, mRNA	---	<1
567	207995_s_at	NM_014257.1	CD209抗原様	CD209L	<1
568	201097_s_at	NM_001660.2	ADP-リボシル化因子4	ARF4	<1
569	203975_s_at	BF000239	クロマチン集合因子1, サブユニットA (p150)	CHAF1A	>1
570	209136_s_at	BG390445	ユビキチン特異的プロテアーゼ10	USP10	>1
571	238086_at	AI288372	EST	---	>1
572	242388_x_at	AW576600	EST	---	<1
573	241876_at	AW663060	EST	---	<1
574	228195_at	BE645119	EST	---	<1
575	202334_s_at	AA877765	ユビキチンコンジュゲート酵素E2B (RAD6ホモログ)	UBE2B	<1
576	201472_at	NM_003372.2	von Hippel-Lindau 結合蛋白質1	VBP1	<1
577	217092_x_at	AL031589	---	---	>1

【表 2 - 6】

578	208744_x_at	BG403660	熱ショック105kDa/110kDa 蛋白質1	HSPH1	>1
579	212412_at	AV715767	ヒト mRNA: cDNA DKFZp564A072 (クローン DKFZp564A072から)	---	<1
580	217995_at	NM_021199.1	スルフィドキノン還元酵素様(酵母)	SQDRL	<1
581	203275_at	NM_002199.2	インターフェロン調節因子2	IRF2	<1
582	207335_x_at	NM_007100.1	ATP合成酵素, H+輸送, ミトコンドリアF0複合体, サブユニットe	ATP5I	>1
583	218130_at	NM_024510.1	仮想蛋白質MGC4368	MGC4368	>1
584	208914_at	NM_015044.1	ゴルジ関連, ガンマアダプチン・イア含有, ARF 結合蛋白質2	GGA2	<1
585	202985_s_at	NM_004873.1	BC12関連アタノ(athano)遺伝子5	BAG5	>1
586	206587_at	NM_006584.1	シヤペロニン含有TCPI, サブユニット6B (ズイータ2)	CCT6B	<1
587	223419_at	BC004290.1	仮想蛋白質MGC10870	MGC10870	>1
588	213102_at	Z78330	ARP3アクチン関連蛋白質3ホモログ(酵母)	ACTR3	<1
589	226520_at	AI831506	EST	---	<1
590	201366_at	NM_004034.1	アネキシンA7	ANXA7	<1
591	213021_at	AI741876	ヒト mRNA: cDNA DKFZp566B213 (クローン DKFZp566B213から)	---	<1
592	201172_x_at	NM_003945.1	ATPアーゼ, H+輸送, リソソームの9kDa, V0 サブユニットe	ATP6V0E	<1
593	213295_at	AA555096	ヒト mRNA: cDNA DKFZp586D1122 (クローン DKFZp586D1122から)	---	<1
594	226406_at	AI823360	仮想蛋白質MGC12909	MGC12909	<1
595	210564_x_at	AF009619.1	CASP8およびFADD様アポトローシス制御因子	CFLAR	<1
596	242606_at	AL043482	EST	---	<1
597	203292_s_at	NM_021729.2	液胞蛋白質ソーターディング11(酵母)	VPS11	>1
598	202579_x_at	NM_006353.1	高可動性グループ, スクレオソーム結合ドメイン4	HMGH4	<1
599	229113_s_at	W16779	プロテインキナーゼC, ズイータ	PRKCZ	>1
600	244743_x_at	AA114243	ジンクフィンガー蛋白質138 (クローンpHZ-32)	ZNF138	<1
601	222622_at	BG284709	仮想蛋白質LOC283871	LOC283871	>1
602	210312_s_at	BC002640.1	仮想蛋白質LOC90410	LOC90410	<1
603	221530_s_at	AB044088.1	ベーションクヘリックスループヘリックスドメインを含む, クラスB, 3	BHLHB3	<1
604	201994_at	NM_012286.1	死滅因子4様2	MORF4L2	<1
605	227262_at	BE348293	ヒト・プロテオグリカン連結蛋白質mRNA, 完全な cds.	---	>1
606	203693_s_at	NM_001949.2	E2F転写因子3	E2F3	<1

【表 2 - 7】

607	221750_at	BG035985	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリルコエンザイムA合成酵素1(可溶)	HMGCS1	<1
608	214789_x_at	AA524274	スプラインシング因子, アルギニン/セリン-富化, 46kD	SRP46	<1
609	200761_s_at	NM_006407.2	ビタミンA応答性; 細胞骨格関連	JWA	<1
610	212233_at	AL523076	ヒト cDNA FLJ30550 fis, クローン BRAWH2001502.	---	<1
611	209300_s_at	BC002888.1	DKFZP566B183 蛋白質	DKFZP566B183	<1
612	213708_s_at	N40555	転写因子様4	TCFL4	<1
613	207467_x_at	NM_001750.2	カルバスタチン	CAST	<1
614	225414_at	AL558987	仮想蛋白質LOC284996	LOC284996	<1
615	235104_at	BG292389	EST	---	<1
616	214003_x_at	BF184532	リボソーム蛋白質S20	RPS20	>1
617	201542_at	AY008268.1	SAR1 蛋白質	SAR1	<1
618	211316_x_at	AF009616.1	CASP8およびFADD様アポトローシス制御因子	CFLAR	<1
619	221522_at	AL136784.1	仮想蛋白質DKFZp434L0718	DKFZP434L0718	<1
620	210844_x_at	D14705.1	カデニン(カドヘリン関連蛋白質), アルファ 1, 102kDa	CTNNA1	<1
621	210448_s_at	U49396.1	プリン作動性受容体P2X, リガンド依存性イオンチャネル, 5	P2RX5	<1
622	212843_at	AA126505	神経細胞接着分子1	NCAM1	<1
623	224284_x_at	AF338193.1	---	---	>1
624	222650_s_at	BE898559	SLC2A4制御因子	SLC2A4RG	>1
625	212719_at	AB011178.1	プレクストリン相同ドメイン含有, ファミリーE (ロイシンリッチリピートを持つ) メンバー1	PLEKHE1	>1
626	38069_at	Z67743	クロライドチャネル7	CLCN7	>1
627	233625_x_at	AK021939.1	仮想蛋白質FLJ20542	FLJ20542	>1
628	205053_at	NM_000946.1	プライマーゼ, ポリペプチド1, 49kDa	PRIM1	>1
629	239749_at	AW205090	EST	---	>1
630	34764_at	D21851	ロイシル-tRNA合成酵素, ミトコンドリア	LARS2	>1
631	205659_at	NM_014707.1	ヒストンデアセチラーゼ9	HDAC9	<1
632	242092_at	AA019300	EST, 仮想蛋白質FLJ20097 [ヒト] [H.sapiens]に中度に類似	---	>1
633	203575_at	NM_001896.1	カゼインキナーゼ2, アルファアブライムポリペプチド	CSNK2A2	>1

【 0 2 8 3 】

10

20

30

40

【表 2 - 8】

634	221297_at	NM_018654.1	G蛋白結合受容体, ファミリーC, グループ5, メンバーD	GPRC5D	<1
635	212900_at	BE645231	SEC24関連遺伝子ファミリー, メンバーA (S. cerevisiae)	SEC24A	<1
636	230036_at	BE669858	仮想蛋白質FLJ39885	FLJ39885	<1
637	213101_s_at	Z78330	ARP3アキチン関連蛋白質3ホモログ(酵母)	ACTR3	<1
638	222846_at	AB038995.1	RAB-8b 蛋白質	LOC51762	<1
639	213455_at	W87466	プレクストリン相同ドメイン含有, ファミリーB (evectins) メンバー2	PLEKHB2	<1
640	242613_at	AI809536	EST	---	>1
641	218206_x_at	NM_016558.1	SCANドメイン含有1	SCAND1	>1
642	222014_x_at	AI249752	MT01 蛋白質	MT01	<1
643	212219_at	D38521.1	プロテアソーム活性化因子200 kDa	PA200	<1
644	219806_s_at	NM_020179.1	FN5 蛋白質	FN5	<1
645	218875_s_at	NM_012177.1	F-ボクサスだけの蛋白質5	FBXO5	>1
646	208485_x_at	NM_003879.1	CASP8およびFADD様アポトーシス制御因子	CFLAR	<1
647	218233_s_at	NM_017601.1	染色体6オーブン・リナーディング・フレムム49	C6orf49	>1
648	214130_s_at	AI821791	ホスホジエステラゼ4D相互作用蛋白質(ミオメガリン(myomegalin))	PDE4DIP	<1
649	208723_at	BC000350.1	ユビキチン特異的プロテアーゼ11	USP11	>1
650	217814_at	NM_020198.1	GK001 protein	GK001	<1
651	208809_s_at	AL136632.1	仮想蛋白質FLJ12619	FLJ12619	>1
652	201199_s_at	NM_002807.1	プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン)26Sサブユニット, 非ATPアーゼ, 1	PSMD1	<1
653	242937_at	AV763408	EST, ILF1_HUMAN インターロイキン・エンハンサー結合因子1 (細胞転写因子ILF-1) [H.sapiens]に中度に類似	---	>1
654	212333_at	AL049943.1	DKFZP564F0522 蛋白質	DKFZP564F0522	<1
655	210817_s_at	BC004130.1	核ドメイン10蛋白質	NDP52	<1
656	212508_at	AK024029.1	アポトーシス1のモジュレーター	MOAP1	>1
657	213603_s_at	BE138888	ras関連C3ボツリヌス毒素基質2 (rhoファミリー, 小さなGTP 結合蛋白質Rac2)	RAC2	<1
658	233274_at	AU145144	---	---	>1
659	218557_at	NM_020202.1	ニット(Nit)蛋白質2	NIT2	<1

【 0 2 8 4 】

10

20

30

40

【表 2 - 9】

660	231428_at	BE502947	EST		---	<1
661	201810_s_at	AL562152	SH3ドメイン結合蛋白質5(BTK関連)		SH3BP5	<1
662	209970_x_at	M87507.1	カスパーゼ1, アポトシス関連システインプロテアーゼ(インターロイキン1, ベータ, コンバターゼ)		CASP1	<1
663	208965_s_at	BG256677	インターフェロン, ガンマ誘導性蛋白質16		IF116	>1
664	203038_at	NM_002844.1	蛋白質チロシンホスファターゼ, 受容体・タイプ, K		PTPRK	<1
665	202442_at	NM_001284.1	アダプター関連蛋白質複合体3, シグマ1サブユニット		AP3S1	<1
666	209515_s_at	U38654.3	RAB27A, メンバー-RAS発癌遺伝子ファミリー		RAB27A	<1
667	201865_x_at	AI432196	核受容体サブファミリー3, グループC, メンバー1 (グルココルチコイド受容体)		NR3C1	<1
668	204786_s_at	L41944.1	インターフェロン(アルファ, ベータおよびオメガ)受容体2		IFNAR2	>1
669	209508_x_at	AF005774.1	CASP8およびFADD様アポトシス制御因子		CFLAR	<1
670	200822_x_at	NM_000365.1	トリオースホスフェートイソメララーゼ1		TPH1	>1
671	217322_x_at	AL024509	---		---	>1
672	203505_at	AF285167.1	ATP結合カセット, サブファミリーA (ABC1), メンバー1		ABCA1	>1
673	223347_at	AL360266.1	仮想蛋白質FLJ22283		FLJ22283	>1
674	209765_at	Y13786.2	ジスインテグリン(disintegrin)およびメタプロテイナーゼドメイン19 (メルトリン(meltrin)ベータ)		ADAM19	<1
675	202972_s_at	AW450403	配列類似性13を持ったファミリー, メンバーA1		FAM13A1	>1
676	203380_x_at	NM_006925.1	スプライシング因子, アルギニン/セリン富化5		SFRS5	>1
677	212211_at	AI986295	遺伝子トラップアノキリン反復		GTAR	<1
678	218326_s_at	NM_018490.1	G蛋白結合受容体48		GPR48	>1
679	217994_x_at	NM_017871.1	仮想蛋白質FLJ20542		FLJ20542	>1
680	239835_at	AA669114	T細胞活性化kelch反復蛋白質		TA-KRP	<1
681	213353_at	BF693921	ATP結合カセット, サブファミリーA (ABC1), メンバー5		ABCA5	<1
682	208710_s_at	AI424923	アダプター関連蛋白質複合体3, デルタ1サブユニット		AP3D1	>1
683	205011_at	NM_014622.1	異型接合性の喪失, 11, 染色体ドメイン2, 遺伝子A		LOH11CR2 A	<1
684	202027_at	NM_012264.1	染色体22オゾン・リーディング・フレーム5		C22orf5	>1
685	203642_s_at	NM_014900.1	KIAA0977 蛋白質		KIAA0977	<1

【 0 2 8 5 】

【表 2 - 1 0】

686	212266_s_at	AW084582	スプライシング因子、アルギニン/セリン富化5	SFRS5	>1
687	238693_at	AA165136	EST	---	<1
688	219342_at	NM_022900.1	O-アセチルトランスフェラーゼ	CAS1	<1
689	201769_at	NM_014666.1	エトプロチン(enthoproten)	ENTH	<1
690	243982_at	AA455180	EST, KHLX_HUMAN Kelch様蛋白質X [ヒト]に軽度類似	---	>1
691	230490_x_at	AI866717	仮想蛋白質FLJ1034	FLJ1034	<1
692	227073_at	N50665	ヒト cDNA FLJ36574 fis, クローン TRACH2012376.	---	<1
693	226858_at	T51255	染色体1オーブン・リーディング・フレーム28	Clorf28	>1
694	219759_at	NM_022350.1	アミノパプチダーゼ	LOC64167	<1
695	208325_s_at	NM_006738.1	キナーゼ(PRKA)アンカー蛋白質13	AKAP13	>1
696	212053_at	AK025504.1	KIAA0251 蛋白質	KIAA0251	<1
697	222715_s_at	BE856321	AP1 ガンマ・サブユニット結合蛋白質1	APIGBP1	<1
698	235456_at	AI810266	ヒト, クローン IMAGE:4819084, mRNA	---	>1
699	235424_at	N66727	EST	---	<1
700	212407_at	AL049669.1	CGI-01 蛋白質	CGI-01	<1
701	227565_at	BE501881	EST	---	<1
702	228091_at	AI800609	EST, D29149 プロリン富化蛋白質-マウス(フラグメント) [M.musculus]に軽度類似	---	>1
703	209258_s_at	NM_005445.1	コンドロイチン硫酸塩プロテオグリカン6 (ババカン(babacan))	CSPG6	>1
704	222590_s_at	AF180819.1	ネモ(nemo)様キナーゼ	NLK	<1
705	212528_at	AL023553	ヒト, クローン IMAGE:3605655, mRNA	---	<1
706	203981_s_at	AL574660	ATP結合カセット, サブファミリーD (ALD), メンバー4	ABCD4	>1
707	201011_at	NM_002950.1	リボフォリン1	RPN1	<1
708	244268_x_at	BF435769	EST, 仮想蛋白質FLJ20378 [ヒト] [H.sapiens]に軽度類似	---	<1
709	202315_s_at	NM_004327.2	ブレークポイントクラスタ部位	BCR	<1
710	227698_s_at	AW007215	RAB40C, メンバーRAS発癌遺伝子ファミリー	RAB40C	>1
711	218311_at	NM_003618.1	分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼキナーゼキナーゼ3	MAP4K3	<1
712	213931_at	AI819238	DNA結合2の阻害物質, 優性のネガティブヘリックス-ループ-ヘリックス蛋白質	ID2	>1

【 0 2 8 6】

10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

713	217997_at	AA576961	プレクストリン相同性様ドメイン, ファミリーA, メンバー1	PHLDA1	>1
714	208951_at	BC002515.1	アルデヒドデヒドロゲナーゼ7ファミリー, メンバーA1	ALDH7A1	>1
715	225847_at	AB037784.1	KIAA1363 蛋白質	KIAA1363	<1
716	202846_s_at	NM_002642.1	ホスファチジルイノシトールグリカン, クラスC	PIGC	<1
717	200681_at	NM_006708.1	グリオキサラゼ1	GLO1	<1
718	202727_s_at	NM_000416.1	インターフェロンガンマ受容体1	IFNGR1	<1
719	222231_s_at	AK025328.1	仮想蛋白質PRO1855	PRO1855	<1
720	228482_at	AV702789	仮想蛋白質FLJ36674	FLJ36674	>1
721	235056_at	AV722693	EST	---	<1
722	202010_s_at	NM_021188.1	ARF1についてのマウスのもう一つパートナーのおそらくオルソログ	APAF1	>1
723	226556_at	BF431260	ヒト, クロニン IMAGE:4815204, mRNA	---	<1
724	215088_s_at	BG110532	EST, コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体, サブユニットC前駆体; コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体, サブユニットC, 必須の膜蛋白質; コハク酸塩ユビキノノキシド還元酵素シクロムB大サブユニット [ヒト] [H.sapiens]に高度に類似	---	>1
725	209492_x_at	BC003679.1	ATP合成酵素, H ⁺ 輸送, ミトコンドリアF0複合体, サブユニットe	ATP5I	>1
726	211075_s_at	Z25521.1	CD47抗原(Rh関連抗原, インテグリン関連シグナルトランスデュサー	CD47	<1
727	204552_at	AA355179	ヒト cDNA FLJ34214 fis, クロニン FCBBF3021807.	---	<1
728	211862_x_at	AF015451.1	CASP8およびFADD様アポトーシス制御因子	CFLAR	<1
729	201403_s_at	NM_004528.1	ミクロゾームグルタチオンSトランスフェラーゼ3	MGST3	<1
730	209899_s_at	AF217197.1	ヒューズ結合蛋白質相互作用抑制因子	SLAHBP1	>1
731	219023_at	NM_018569.1	仮想蛋白質PRO0971	PRO0971	>1
732	236506_at	BF507371	EST	---	>1
733	205191_at	NM_006915.1	色素性網膜炎2 (X関連劣性)	RP2	<1
734	202146_at	AA747426	インターフェロン関連発生制御因子1	IFRD1	<1
735	243304_at	AI733824	仮想蛋白質LOC286109	LOC286109	>1
736	223658_at	AF134149.1	カリウムチャネル, サブファミリーK, メンバー6	KCNK6	<1
737	202074_s_at	NM_021980.1	オプチネウリン(optineurin)	OPTN	<1
738	203162_s_at	NM_005886.1	カタニン(katanin) p80 (WD40含有) サブユニットB1	KATNB1	>1

【 0 2 8 7】

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

739	208841_s_at	AB014560.1	Ras-GTPアーゼ活性化蛋白質SH3メイン結合蛋白質2	G3BP2	<1
740	230128_at	AK025231.1	ヒト cDNA: FLJ21578 fs, クローン COL06726.	---	<1
741	214394_x_at	AI613383	真核生物の翻訳延長因子1デルタ(グアニンヌクレオチド交換蛋白質)	EEF1D	>1
742	242969_at	AI288679	EST	---	<1
743	210251_s_at	AF112221.1	rap2相互作用蛋白質x	RIPX	>1
744	209894_at	U50748.1	レプチン受容体	LEPR	<1
745	204190_at	NM_005800.1	高度に帯電した蛋白質	D13S106E	>1
746	202438_x_at	BF346014	ヒト、クローン IMAGE:5278680, mRNA	---	<1
747	211968_s_at	NM_005348.1	熱ショック90kDa蛋白質1, アルファ	HSPCA	>1
748	222424_s_at	BC000805.1	ラット核遺伝子カゼインキナーゼ2に類似	NUCKS	>1
749	226445_s_at	AI743109	トリパーチルモチーフ含有41	TRIM41	>1
750	235061_at	AV706522	仮想蛋白質DKFZp761G058	DKFZp761G058	<1
751	34031_i_at	U90268	大脳海綿状奇形1	CCM1	<1
752	213160_at	D86964.1	サイトキネシス2のデジケーター(dedicator)	DOCK2	<1
753	209194_at	BC005334.1	セントリン(centrin), EFハンド蛋白質, 2	CETN2	<1
754	209240_at	AF070560.1	O-連結 N-アセチルグルコサミン(GlcNAc) トランスフェラーゼ(UDP-N-アセチルグルコサミン; ポリペプチド-N-アセチルグルコサミニニルトランスフェラーゼ)	OGT	<1
755	218962_s_at	NM_022484.1	仮想蛋白質FLJ13576	FLJ13576	<1
756	203525_s_at	AI375486	腺腫症大腸ポリポーシス	APC	<1
757	219904_at	NM_024303.1	仮想蛋白質MGC4161	MGC4161	>1
758	205550_s_at	NM_004899.1	脳および生殖腺で発現(TNFRSF1A モジュレーター)	BRE	<1
759	209932_s_at	U90223.1	dUTP ピロホスファターゼ	DUT	>1
760	AFEX-M27830_M_at	M27830	---	---	>1
761	205297_s_at	NM_000626.1	CD79B抗原(免疫グロブリン関連ペータ)	CD79B	<1
762	232297_at	AL049385.1	ヒト mRNA; cDNA DKFZp586M1418 (クローン DKFZp586M1418から)	---	<1
763	204019_s_at	NM_015677.1	マウスSh3ドメインYSC様1のおそらくオルソログ	SH3YL1	<1

【 0 2 8 8 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

764	230769_at	AI916261	EST, PRP1_HUMANの唾液プロリン富化蛋白質前駆体(クロニン CP3, CP4およびCP5)に軽度類似 [塩基性ペプチドIB-6; PペプチドP-Hを含む] [ヒト]	---	>1
765	217501_at	AI339732	ヒト, クロニン IMAGE:5268928, mRNA	---	<1
766	205105_at	NM_002372.1	マンノシダーゼ, アルファ, クラス2A, メンバー1	MAN2A1	<1
767	209514_s_at	BE502030	RAB27A, メンバー-RAS発癌遺伝子ファミリー	RAB27A	<1
768	203217_s_at	NM_003896.1	シアリルトランスフェラーゼ9 (CMP-NeuAc: ラクトシルセラミド・アルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ; GM3合成酵素)	SIAT9	<1
769	203176_s_at	BE552470	転写因子A, ミトコンドリア	TFAM	>1
770	208988_at	AK024505.1	F-ボックスおよびロイシン富化反復蛋白質11	FBXL11	<1
771	221500_s_at	AF008936.1	アミノペプチダーゼ様1	NPEPL1	>1
772	229236_s_at	AI346445	真核生物翻訳開始因子3, サブユニット10シダータ, 150/170kDa	EIF3S10	<1
773	218267_at	NM_016550.1	サイクリン依存性キナーゼ2-相互作用蛋白質	CINP	>1
774	208129_x_at	NM_001754.1	ラント(runt)関連転写因子1 (急性骨髄性白血病1; aml1 発癌遺伝子)	RUNX1	>1
775	208764_s_at	D13119.1	ATP合成酵素, H ⁺ 輸送, ミトコンドリアF0複合体, サブユニットc (サブユニット9), アイソフォーム2	ATP5G2	>1
776	225498_at	AV713673	染色体20オナーズン・リダーディング・フレーム178	C20orf178	<1
777	211317_s_at	AF041461.1	CASP8およびFADD様アポトノーシス制御因子	CFLAR	<1
778	200760_s_at	N92494	ピタミシンA応答性; 細胞骨格関連	JWA	<1
779	215483_at	AK000270.1	キナーゼ(PRKA) アンカー-蛋白質(yotiao) 9	AKAP9	<1
780	218194_at	NM_015523.1	小さなフラグメントヌクレアーゼ	DKFZP566E144	<1
781	201388_at	NM_002809.1	プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン)26Sサブユニット, 非ATPアーゼ, 3	PSMD3	<1
782	34406_at	AB011174	KIAA0602 蛋白質	KIAA0602	>1
783	208386_x_at	NM_007068.1	mck1ホモログのDMC1用量サブレッサー, 減数分裂特異的相同組換え(酵母)	DMC1	>1
784	244481_at	BF196523	EST	---	>1
785	239673_at	AW080999	EST	---	<1

【表 2 - 1 4】

786	208773_s_at	AL136943.1	FLJ20288 蛋白質	FLJ20288	<1
787	222206_s_at	AA781143	EUROIMAGE 2021883からの仮想蛋白質	LOC56926	>1
788	228658_at	R54042	ヒト cDNA FLJ25887 fis, クローン CBR02996.	---	<1
789	212586_at	BG111635	タイプ1 tumor necrosis factor receptor shedding aminopeptidase regulator	ARTS-1	<1
790	238011_at	BF668314	ヒト cDNA FLJ37032 fis, クローン BRACE2011265.	---	>1
791	204659_s_at	AF124604.1	growth factor, augmentor of liver regeneration (ERV1 homolog, S. cerevisiae)	GFER	>1
792	200096_s_at	AI862255	ATPase, H+輸送, lysosomal 9kDa, V0 サブユニット e	ATP6V0E	<1
793	227293_at	AI264003	ヒト cDNA FLJ34052 fis, クローン FCBBF3000175.	---	<1
794	228454_at	AW663968	KLA1795 蛋白質	MLR2	<1
795	209576_at	AL049933.1	グアニンヌクレオチド結合蛋白質(G蛋白), アルファ阻害活性ポリペプチド1	GNAI1	<1
796	201684_s_at	BE783632	染色体14オーブン・リーダーイング・フレーム92	C14orf92	>1
797	233068_at	AK023264.1	EST, レトロウイルスに関連するPOL2 MOUSE POLポリ蛋白質に軽度 に類似[逆転写酵素; エンドヌクレアーゼを含む] [M.musculus]	---	<1
798	210532_s_at	AF116639.1	染色体14オーブン・リーダーイング・フレーム2	C14orf2	>1
799	211911_x_at	L07950.1	組織適合性主複合体, クラスI, B	HLA-B	<1
800	208991_at	AA634272	ヒト cDNA FLJ35646 fis, クローン SPLEN2012743.	---	<1
801	226612_at	AW572911	ヒト cDNA FLJ25076 fis, クローン CBL06117.	---	<1
802	223068_at	AV707345	棘皮動物微小管関連蛋白質様4	EML4	<1
803	227462_at	BE889628	EST	---	<1
804	224680_at	AL539253	ヒト, クローン IMAGE:3866125, mRNA	---	<1
805	244075_at	BF224218	EST	---	>1
806	228220_at	AI627666	仮想蛋白質BC014311	LOC115548	<1
807	225729_at	AI870857	ヒト cDNA: FLJ21560 fis, クローン COL06410.	---	<1
808	222771_s_at	NM_016132.1	ミエリン形質発現因子2	MEF-2	<1
809	209944_at	BC000330.1	マウスのARF 1についてのもう一つのパートナーのおそらくオルソログ	APAI	>1
810	224565_at	AK027191.1	ヒト cDNA: FLJ23538 fis, クローン LNG08010, BETA2のヒトMEN1領域 クローンインプシロン/ベータ mRNAに高度に類似	---	<1

【 0 2 9 0 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

811	202439_s_at	NM_000202.2	イズロネート 2-スルファターゼ(ハンター-症候群)	IDS	<1
812	212051_at	AK026913.1	ヒト cDNA FLJ30463 fis, クローン BRACE2009517.	---	<1
813	211969_at	NM_005348.1	熱ショック 90kDa 蛋白質1, アルプア	HSPCA	>1
814	218209_s_at	NM_018170.1	仮想蛋白質FLJ10656	P15RS	<1
815	208877_at	AF092132.1	ヒト, クローン IMAGE:6058556, mRNA	---	<1
816	202043_s_at	NM_004595.1	スベルミン・合成酵素	SMS	<1
817	209092_s_at	AF061730.1	CGI-150 蛋白質	CGI-150	<1
818	225412_at	AA761169	仮想蛋白質FLJ14681	FLJ14681	<1
819	201173_x_at	NM_006600.1	核分配遺伝子Cホモログ(A. nidulans)	NUDC	>1
820	201409_s_at	NM_002709.1	プロテインフォスファターゼ1, 触媒サブユニット, ペータアイソフォーム	PPP1CB	<1
821	235594_at	AL542578	EST, サイトカイン受容体様因子2; サイトカイン受容体CRL2前駆物質 [ヒト] [H.sapiens]に軽度類似	---	>1
822	218269_at	NM_013235.1	推定リボヌクレアーゼIII	RNASE3L	>1
823	213892_s_at	AA927724	アダニンホスホリボシルトランスフェラーゼ	APRT	>1
824	209715_at	L07515.1	クロモボックス(chromobox)ホモログ5 (HP1 アルプアホモログ, ショウジョウバエ)	CBX5	>1
825	215001_s_at	AL161952.1	グルタマート・アンモニア・リガーゼ(グルタミン・合成酵素)	GLUL	<1
826	230011_at	AW195720	仮想蛋白質MGC40042	MGC40042	<1
827	202623_at	NM_018453.1	染色体14オープン・リーディング・フレーム11	C14orf11	>1
828	226749_at	AL582429	ヒト, クローン IMAGE:4791565, mRNA	---	<1
829	209337_at	AF063020.1	PC4およびSFRS1相互作用蛋白質2	PSIP2	<1
830	216526_x_at	AK024836.1	組織適合性主複合体, クラスI, C	HLA-C	<1
831	212428_at	AB002366.1	KIAA0368 蛋白質	KIAA0368	<1
832	222035_s_at	AI984479	ポリ(A)ポリメラーゼアルプア	PAPOLA	>1
833	223277_at	BC000623.1	仮想蛋白質FLJ20211	FLJ20211	>1
834	212807_s_at	BE742268	ソルチリン(sortilin)I	SORT1	>1
835	212193_s_at	BE881529	マウスIa関連蛋白質のおそらくオルソログ	LARP	<1
836	238642_at	AW367571	ヒト全長挿入断片cDNAクローンYB31A06	---	>1
837	216607_s_at	U40053	---	---	<1

【表 2 - 1 6】

838	224851_at	AW274756	ヒト cDNA FLJ1360 fis, クローン MESAN2000572.	---	<1
839	53202_at	AA402435	仮想蛋白質MGC2821	MGC2821	<1
840	224435_at	BC005871.1	仮想蛋白質MGC4248	MGC4248	<1
841	200953_s_at	NM_001759.1	サイケリンD2	CCND2	<1
842	240237_at	H23230	EST, 仮想蛋白質FLJ20489 [ヒト] [H.sapiens]に中度に類似	---	<1
843	227801_at	N90779	EST, 仮想蛋白質FLJ20378 [ヒト] [H.sapiens]に軽度類似	---	<1
844	243217_at	AI681312	EST	---	<1
845	217742_s_at	NM_016628.1	コイルドコイル領域を持つWWドメイン含有アダプター	WAC	<1
846	206472_s_at	NM_005078.1	スプリット3のトランスデュエーション様エンハンサー(E(sp1)ホモログ, ショウジョウバエ)	TLE3	<1
847	219100_at	NM_024928.1	仮想蛋白質FLJ22559	FLJ22559	<1
848	41856_at	AL049370	ヒト mRNA; cDNA DKFZp586D0918 (クローン DKFZp586D0918から)	---	>1
849	211921_x_at	AF348514.1	サイモシン, アルファ (遺伝子配列28)	PTMA	>1
850	220597_s_at	NM_018694.1	ADPリボシル化様因子6相互作用蛋白質4	ARL6IP4	>1
851	202461_at	NM_014239.1	真核生物翻訳開始因子2B, サブユニット2ペータ, 39kDa	EIF2B2	>1
852	201734_at	NM_001829.1	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564I0463 (from クローン DKFZp564I0463)	---	<1
853	200644_at	NM_023009.1	MARCKS様蛋白質	MLP	>1
854	223459_s_at	BE222214	仮想蛋白質FLJ20519	FLJ20519	>1
855	219215_s_at	NM_017767.1	溶質担体ファミリー39(亜鉛輸送体), メンバー4	SLC39A4	>1
856	201811_x_at	NM_004844.1	SH3ドメイン結合蛋白質5 (BTK関連)	SH3BP5	<1
857	212264_s_at	D87450.1	EBNA2のフレンド	FOE	<1
858	218668_s_at	NM_021183.1	小さなG蛋白, 特にRAP-2Aに類似する仮想蛋白質	LOC57826	<1
859	209418_s_at	BC003615.1	染色体22オーブリン・リーディング・フレーム19	C22orf19	>1
860	203028_s_at	NM_000101.1	シトクロムb-245, アルファ・ポリペプチド	CYBA	>1
861	219410_at	NM_018004.1	仮想蛋白質FLJ10134	FLJ10134	<1
862	218220_at	NM_021640.1	染色体12オーブリン・リーディング・フレーム10	C12orf10	>1
863	213154_s_at	AB014599.1	コイルドコイル蛋白質BICD2	BICD2	>1
864	200920_s_at	AL535380	B細胞転座遺伝子1, 抗増殖	BTG1	>1
865	214459_x_at	M12679.1	Cw1抗原	HUMMHCW1A	<1

【 0 2 9 2 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

866	205955_at	NM_018336.1	仮想蛋白質FLJ11136	FLJ11136	>1
867	218482_at	NM_020189.1	DC6 蛋白質	DC6	>1
868	203159_at	NM_014905.1	グルタミナーゼ	GLS	<1
869	217823_s_at	NM_016021.1	ユビキチンコンジュゲート酵素E2, J1 (UBC6ホモログ, 酵母)	UBE2J1	<1
870	225445_at	AI332346	EST	---	<1
871	211368_s_at	U13700.1	カスパーゼ1, アポトーシスに関連するシステインプロテアーゼ(インターロイキン1, ペーતા, コンパターゼ)	CASP1	<1
872	227811_at	AK000004.1	FGD1ファミリー, メンバー3	FGD3	>1
873	204116_at	NM_000206.1	インターロイキン2受容体, ガンマ(重症複合免疫不全)	IL2RG	<1
874	212120_at	BF348067	ras様蛋白質TC10	TC10	<1
875	37986_at	M60459	エリトロポイエチン受容体	EPOR	<1
876	242692_at	AI798758	EST	---	>1
877	209644_x_at	U38945.1	サイクリン依存性キナーゼ阻害物質2A (黒色腫, p16, CDK4を阻害)	CDKN2A	>1
878	228545_at	AI016784	EST	---	<1
879	201858_s_at	J03223.1	プロテオグリカン1, 分泌顆粒	PRG1	<1
880	215823_x_at	U64661	EST, PAB1_HUMAN ポリアデニレート結合蛋白質1 (ポリ(A)-結合蛋白質1) (PABP 1) (PABP1) [ヒト]に高度に類似	---	>1
881	201972_at	AF113129.1	ATPアーゼ, H+輸送, リソゾームの70kDa, V1 サブユニットA, アイソフォーム1	ATP6V1A1	<1
882	201951_at	NM_001627.1	活性化された白血球細胞接着分子	ALCAM	<1
883	201986_at	NM_005121.1	甲状腺ホルモン受容体関連蛋白質, 240 kDa サブユニット	TRAP240	<1
884	202393_s_at	NM_005655.1	TGFB誘導性初期成長応答	TIEG	>1
885	212118_at	NM_006510.1	retフィンガー蛋白質	RFP	<1
886	225910_at	BF514723	仮想蛋白質LOC284019	LOC284019	<1
887	218795_at	NM_016361.1	リゾホスファチド酸ホスファターゼ	ACP6	>1
888	204985_s_at	NM_024108.1	仮想蛋白質MGC2650	MGC2650	>1
889	217436_x_at	M80469	---	---	<1
890	215690_x_at	AL157437.1	GPAA1アンカー・アタッチメント蛋白質1ホモログ(酵母)	GPAA1	>1

【 0 2 9 3 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

891	208683_at	M23254.1	カルパイン2, (m/II) 大サブユニット	CAPN2	<1
892	223638_at	AL136890.1	仮想蛋白質DKFZp434D177	DKFZp434D177	<1
893	218079_s_at	NM_024835.1	C3HC4-タイプ・ジンクフィンガー蛋白質	LZK1	<1
894	209250_at	BC000961.2	退行性精母細胞ホモログ, 脂質デサチュラーゼ(シヨウジョウバエ)	DEGS	<1
895	238724_at	R63824	EST	---	>1
896	212809_at	AA152202	仮想蛋白質FLJ14639	FLJ14639	>1
897	222391_at	AL080250	仮想蛋白質FLJ10856	FLJ10856	<1
898	209533_s_at	AF145020.1	ホスホリパーゼA2活性化蛋白質	PLAA	<1
899	218205_s_at	NM_017572.1	分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ相互作用セリン/トレオニン・キナーゼ2	MKNK2	>1
900	232174_at	AA480392	ヒト・クロニン 24838 mRNA sequence	---	>1
901	201068_s_at	NM_002803.1	プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン) 26S サブユニット, ATPアーゼ, 2	PSMC2	<1
902	218573_at	NM_014061.1	APR-1 蛋白質	MAGEH1	<1
903	216272_x_at	AF209931.1	仮想蛋白質FLJ13511	7h3	>1
904	222309_at	AW972292	EST	---	>1
905	226461_at	AA204719	ホメオボックスB9	HOXB9	>1
906	214449_s_at	NM_012249.1	ras様蛋白質TC10	TC10	<1
907	217880_at	AI203880	細胞分裂周期27	CDC27	<1
908	213238_at	AI478147	ATPアーゼ, クラスV, タイプ10D	ATP10D	<1
909	228464_at	AI651510	EST, T12486 仮想蛋白質DKFZp566H033.1 - ヒト[ヒト]に軽度に類似	---	<1
910	203157_s_at	AB020645.1	グルタミナーゼ	GLS	<1
911	204547_at	NM_006822.1	RAB40B, メンバー-RAS発癌遺伝子ファミリー	RAB40B	>1
912	203067_at	NM_003477.1	E3結合蛋白質	PDX1	<1
913	228289_at	AI131537	アデニレートシクラーゼ7	ADCY7	<1
914	217955_at	NM_015367.1	BCL2様13 (アポトローシス促進物質)	BCL2L13	<1
915	201768_s_at	BC004467.1	エトロロチン	ENTH	<1
916	217832_at	NM_006372.1	NS1関連蛋白質1	NSAP1	<1

【 0 2 9 4】

10

20

30

40

【表 2 - 1 9】

917	226923_at	AW205790	仮想蛋白質FLJ39514	FLJ39514	<1
918	217939_s_at	NM_017657.1	仮想蛋白質FLJ20080	FLJ20080	<1
919	244732_at	R06827	ヒト, クローン IMAGE:5276307, mRNA	---	>1
920	221718_s_at	M90360.1	キナーゼ(PRKA) アンカー蛋白質13	AKAP13	>1
921	218970_s_at	NM_015960.1	CGI-32 蛋白質	CGI-32	<1
922	214259_s_at	AW074911	アルド-ケトンの還元酵素ファミリー7, メンバーA2 (アフラトキシン・アルデヒドリーターゼ)	AKR7A2	>1
923	204020_at	BF739943	プリン富化エレメント結合蛋白質A	PURA	<1
924	205565_s_at	NM_000144.1	フリードライヒ運動失調症	FRDA	<1
925	218768_at	NM_020401.1	核膜孔複合体蛋白質	NUP107	>1
926	202011_at	NM_003257.1	タイトジャンクション蛋白質1 (帯状疱疹オクルデント(zona occludens) 1)	TJP1	<1
927	211423_s_at	D85181.1	ステロール-C5デサチユラーゼ (ERG3 デルタ-5-デサチユラーゼホモログ, 真菌)様	SC5DL	<1
928	202738_s_at	BG149218	フォスフォリラーゼキナーゼ, ベータ	PHKB	<1
929	228697_at	AW731710	ヒスチジン・トリオ・ヌクレオチド結合蛋白質3	HINT3	<1
930	225317_at	AL574669	仮想蛋白質MGC2404	MGC2404	>1
931	217368_at	X69909	---	---	>1
932	201393_s_at	NM_000876.1	インシュリン様増殖因子2受容体	IGF2R	<1
933	205158_at	NM_002937.1	リボヌクレアーゼ, リボヌクレアーゼAファミリー, 4	RNASE4	<1
934	200734_s_at	BG341906	ADP リボシル化因子3	ARF3	>1
935	239586_at	AA085776	仮想蛋白質MGC14128	MGC14128	>1
936	225216_at	AI590719	ヒト cDNA: FLJ21191 fs, クローン COL00104.	---	<1
937	203373_at	NM_003877.1	サイトカインシグナル2のサブレッサー	SOC2	>1
938	218003_s_at	NM_002013.1	FK506 結合蛋白質3, 25kDa	FKBP3	>1
939	208296_x_at	NM_014350.1	TNF誘導蛋白質	GG2-1	<1
940	217716_s_at	NM_013336.1	蛋白質輸送蛋白質SEC61 アルファ サブユニットアイソフォーム1	SEC61A1	<1
941	202028_s_at	BC000603.1	リボソーム蛋白質L38	RPL38	>1
942	218231_at	NM_017567.1	N-アセチルグルコサミンキナーゼ	NAGK	<1
943	211528_x_at	M90685.1	HLA-G組織適合抗原, クラスI, G	HLA-G	<1

【 0 2 9 5】

10

20

30

40

【表 2 - 2 0】

944	203142_s_at	NM_003664.1	アダプター関連蛋白質複合体3, ペータイ1サブユニット	AP3B1	<1
945	230597_at	AI963203	溶質担体ファミリー7 (カチオンのアミノ酸輸送体, y+システム), メンバー3	SLC7A3	>1
946	200864_s_at	NM_004663.1	RAB11A, メンバー-RAS発癌遺伝子ファミリー	RAB11A	<1
947	205541_s_at	NM_018094.1	G1からS相移行2	GSPT2	<1
948	209267_s_at	AB040120.1	単球, クローン103におけるBCG誘導遺伝子	BIGM103	<1
949	207428_x_at	NM_001787.1	細胞分裂周期2様1 (PITSLRE 蛋白質)	CDC2L1	>1
950	205801_s_at	NM_015376.1	Rap1についてのグアニンヌクレオチド交換因子	GRP3	<1
951	228614_at	AW182614	仮想蛋白質LOC205251	LOC205251	<1
952	230261_at	AA552969	ヒト, クローン IMAGE:4816784, mRNA	---	<1
953	229194_at	AL045882	ヒト, クローン IMAGE:5273745, mRNA	---	<1
954	224951_at	BE348305	仮想蛋白質MGC45411	LOC91012	>1
955	230026_at	N74662	ミトコンドリアリボソーム蛋白質L43	MRPL43	>1
956	217975_at	NM_016303.1	pp21ホモログ	LOC51186	<1
957	212714_at	AL050205.1	c-Mpl 結合蛋白質	LOC113251	<1
958	212990_at	AB020717.1	シナプトジヤニン(synaptotagmin)1	SYNJ1	<1
959	211356_x_at	U66495.1	レプチン受容体	LEPR	<1
960	241342_at	BG288115	仮想蛋白質BC017881	LOC157378	>1
961	239891_x_at	AA001052	EST, RBI0_HUMAN Ras関連蛋白質Rab-10 [ヒト]に軽度類似	---	<1
962	214672_at	AB023215.1	KIAA0998 蛋白質	KIAA0998	>1
963	201628_s_at	NM_006570.1	Ras関連GTP結合蛋白質	RAGA	<1
964	232761_at	AL117381	シトクロムcオキシダーゼサブユニットIVアイソフォーム2	COX4I2	>1
965	233164_x_at	AK026955.1	仮想蛋白質DKFZp547E052	DKFZp547E052	<1
966	200077_s_at	D87914.1	オルニチンデカルボキシラーゼ抗酵素1	OAZ1	>1
967	219549_s_at	NM_006054.1	レチクロン(reticulon)3	RTN3	<1
968	203560_at	NM_003878.1	ガンマ-グルタミルヒドロラーゼ(コンジュゲラーゼ, ホリルポリガンマグタミルヒドロラーゼ)	GGH	>1
969	217923_at	NM_012392.1	長いN末端疎水性ドメイン(peflin)を持つPEF蛋白質	PEF	<1
970	201862_s_at	NM_004735.1	ロイシン富化リピーター(FLI1における)相互作用蛋白質1	LRRFIP1	<1

【 0 2 9 6】

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

971	223400_s_at	AF197569.1	ポリブROMモ(polybromo)I			<I
972	AFFX-M27830_M_at	M27830	---			>I
973	41220_at	AB023208	MLL セブチン様融合		MSF	>I
974	209276_s_at	AF162769.1	グルタレドキシシン(チオールトランスフェラーゼ)		GLRX	<I
975	207627_s_at	NM_005653.1	転写因子CP2		TFCP2	<I
976	204785_x_at	NM_000874.1	インターフェロン(アルファ, ベータおよびオメガ)受容体2		IFNAR2	>I
977	222615_s_at	AW206812	仮想蛋白質FLJ13902		FLJ13902	>I
978	200949_x_at	NM_001023.1	リボソーム蛋白質S20		RPS20	>I
979	217192_s_at	AL022067	PRドメイン含有1, ZNFドメインを持つ		PRDM1	>I
980	235792_x_at	AU154663	ヒト mRNA; cDNA DKFZp564L222 (クローン DKFZp564L222から)		---	<I
981	213857_s_at	BG230614	ヒト, クローン IMAGE:4822825, mRNA		---	<I
982	235507_at	AA461195	仮想蛋白質FLJ10883に類似		LOC115294	>I
983	218191_s_at	NM_018368.1	仮想蛋白質FLJ11240		FLJ11240	<I
984	200649_at	BC002356.1	ヌクレオピジン(nucleobindin)I		NUCB1	<I
985	210260_s_at	BC005352.1	TNF誘導蛋白質		GG2-I	<I
986	209513_s_at	BC004331.1	仮想蛋白質MGC10940		MGC10940	<I
987	211801_x_at	AF329637.1	ミトフージン(mitofusin)I		MFN1	<I
988	206875_s_at	NM_014720.1	Ste20関連セリン/トレオニン・キナーゼ		SLK	<I
989	39705_at	AB014600	SIN3 ホモログB, 転写制御因子(酵母)		SIN3B	<I
990	203658_at	BC001689.1	s溶質担体ファミリー-25 (カルニチン/アシルカルニチン・トランスロカーゼ), メンバー20		SLC25A20	<I
991	235566_at	AW591660	ヒト cDNA FLJ39046 fis, クローン NT2RP7010612.		---	<I
992	205089_at	NM_003416.1	ジンクフィンガー蛋白質7 (KOX 4, クローン HF.16)		ZNF7	>I
993	212040_at	AK025557.1	ヒト, クローン IMAGE:6057297, mRNA		---	<I
994	210962_s_at	AB019691.1	キナーゼ(PRKA) アンカー蛋白質(yotiao) 9		AKAP9	<I
995	203053_at	NM_005872.1	乳癌増幅配列		BCAS2	>I
996	233867_at	AK000119.1	EST, KIAA0737遺伝子産物[ヒト][H.sapiens]に中度に類似		---	>I
997	200993_at	AL137335.1	EST		---	<I

【表 2 - 2 2】

998	204328_at	NM_007267.2	ゆうぜい様表皮发育異常症1	EVER1	>1
999	212926_at	AB011166.1	様染色体5様11(酵母)のSMC5構造メンテナンス	SMC5L1	>1
1000	229353_s_at	AW515443	ラット核遍在カゼインキナーゼ2に類似	NUCKS	>1
1001	212455_at	N36997	KIAA1966 蛋白質	KIAA1966	<1
1002	202025_x_at	NM_001607.2	アセチルコエンザイムAアシル基転移酵素1(ペルオキシゾームの3-オキソアシル-補酵素Aチオラーゼ)	ACAA1	>1
1003	235009_at	AI049791	仮想蛋白質FLJ33215	FLJ33215	>1
1004	218306_s_at	NM_003922.1	hect (E6-AP (UBE3A)カルボキシル末端に相同)ドメインおよびRCC1 (CHC1) 様ドメイン(RLD) 1	HERC1	<1
1005	225592_at	D81048	ヌリム(nurim) (核膜膜蛋白質)	NRM	>1
1006	238604_at	AA768884	ヒト cDNA FLJ25559 fis, クローン JTH02834.	--	<1
1007	202264_s_at	NM_006114.1	外部ミトコンドリア膜40ホモログ(酵母)のトランスロカーゼ	TOMM40	>1
1008	239258_at	BES51407	EST, 仮想蛋白質FLJ20234 [ヒト] [H.sapiens]に中度に類似	--	<1
1009	210538_s_at	U37546.1	バキュロウイルスIAP反復含有3	BIRC3	<1
1010	202545_at	NM_006254.1	プロテインキナーゼC, デルタ	PRKCD	<1
1011	212622_at	D26067.1	KIAA0033 蛋白質	KIAA0033	<1
1012	207431_s_at	NM_003676.1	退行性精母細胞ホモログ, 脂質デサチュラーゼ (シヨウジョウバエ)	DEGS	<1
1013	218549_s_at	NM_016033.1	CGI-90 蛋白質	CGI-90	>1
1014	225058_at	AL365404.1	G蛋白結合受容体108	GPR108	<1
1015	224847_at	AW274756	ヒト cDNA FLJ20653 fis, クローン KAT01739.	--	<1
1016	222024_s_at	AK022014.1	キナーゼ(PRKA)アノカー蛋白質13	AKAP13	>1
1017	208882_s_at	U69567	プロゲスチン誘導蛋白質	DD5	>1
1018	208937_s_at	D13889.1	DNA結合1の阻害物質, 優性のネガティブヘリックス-ループ-ヘリックス蛋白質	ID1	>1
1019	200857_s_at	NM_006311.1	核受容体コリプレッサー1	NCOR1	<1
1020	219972_s_at	NM_022495.1	染色体14オナーズ・リーディング・ブレード135	C14orf135	>1
1021	226191_at	AW139538	EST, SMD1_HUMAN 核内低分子リボ核蛋白質Sm D1 (snRNPコア蛋白質D1) (Sm-D1) (Sm-D 自己抗原) [ヒト]に高度に類似	--	<1
1022	222129_at	AK026155.1	仮想蛋白質MGC3035	MGC3035	<1
1023	201668_x_at	AW163148	ミリスチル化アラニン富化プロテインキナーゼC基質	MARCKS	>1

【表 2 - 2 3】

1024	208549_x_at	NM_016171.1	プロサイモシンal4	LOC51685	>1
1025	242241_x_at	R66713	EST	---	>1
1026	211671_s_at	U01351.1	核受容体サブファミリー3, グループC, メンバー1 (グルココルチコイド受容体)	NR3C1	<1
1027	221787_at	AF055030.1	PHDジンクフィンガー蛋白質XAP135	XAP135	<1
1028	228600_x_at	BE220330	ヒト mRNA: cDNA DKFZp686F0810 (クローン DKFZp686F0810から)	---	<1
1029	213620_s_at	AA126728	細胞間接着分子2	ICAM2	<1
1030	204267_x_at	NM_004203.1	膜関連チロシンおよびトレオニンに特異的なcdc2-抑制性キナーゼ	PKMYT1	>1
1031	205443_at	NM_003082.1	核内低分子RNA活性化複合体, ポリペプチド1, 43kDa	SNAPC1	>1
1032	218408_at	NM_012456.1	内部ミトコンドリア膜10ホモログ(酵母)のトランスロカーゼ	TIMM10	>1
1033	221897_at	AA205660	トリパーチルモチーフ含有52	TRIM52	<1
1034	201970_s_at	NM_002482.1	核自己抗原性精子蛋白質(ヒストン結合)	NASP	>1
1035	227701_at	AK024739.1	CTCL 腫瘍抗原 L14-2	FLJ10188	<1
1036	228549_at	AI491983	EST, 仮想蛋白質FLJ20378 [ヒト] [H.sapiens] に中度に類似	---	<1
1037	211404_s_at	BC004371.1	アミロイドペーダータ(A4) 前駆体蛋白質2	APLP2	>1
1038	218905_at	NM_017864.1	仮想蛋白質FLJ20530	FLJ20530	>1
1039	203774_at	NM_000254.1	5-メチルテトラヒドロホレート-ホモシステインメチルトランスフェラーゼ	MTR	<1
1040	200759_x_at	NM_003204.1	核因子(赤血球由来2)様1	NFE2L1	<1
1041	242674_at	T82467	ヒト cDNA FLJ41014 fis, クローン UTERU2018674.	---	>1
1042	AFX-HSAC07/X00351_M at	X00351	アクチン, ペーダータ	ACTB	<1
1043	201025_at	NM_015904.1	翻訳開始因子IF2	IF2	<1
1044	226344_at	AI741051	KIAA1789 蛋白質	KIAA1789	<1
1045	227854_at	BE620258	仮想蛋白質FLJ10335	FLJ10335	<1
1046	220202_s_at	NM_018835.1	膜関連核酸結合蛋白質	MNAB	<1
1047	203158_s_at	AF097493.1	グルタミナーゼ	GLS	<1
1048	233186_s_at	AK001039.1	BTG3関連核タンパク	BANP	>1
1049	205569_at	NM_014398.1	リンソーム関連膜蛋白質3	LAMP3	<1

【 0 2 9 9 】

10

20

30

40

【表 2 - 2 4】

1050	222680_s_at	AK001261.1	RA調節核マトリックス関連蛋白質	RAMP	>1
1051	208523_x_at	NM_003525.1	ヒストン1, H2bi	HIST1H2BI	>1
1052	207761_s_at	NM_014033.1	DKFZP586A0522 蛋白質	DKFZP586A0522	<1
1053	220547_s_at	NM_019054.1	仮想蛋白質MGC5560	MGC5560	<1
1054	224912_at	BE205790	テトラトリコペプチド(tetratricopeptide)反復ドメイン7	TTC7	<1
1055	211367_s_at	U13699.1	カスパーゼ1, アポトーシス関連システインプロテアーゼ(インターローキン1, ベータ, コンバーターゼ)	CASP1	<1
1056	209376_x_at	AW084759	スプライシング因子, アルギニン/セリン富化2, 相互作用蛋白質	SFRS2IP	>1
1057	213932_x_at	AI923492	組織適合性主複合体, クラスI, A	HLA-A	<1
1058	202261_at	NM_005997.1	転写因子様1	TCFL1	>1
1059	213811_x_at	BG393795	転写因子3 (E2A免疫グロブリンエンハンサー結合因子E12/E47)	TCF3	>1
1060	212833_at	M74089.1	仮想蛋白質BC017169	LOC91137	<1
1061	216540_at	X61072.1	T細胞受容体アルファローカス	TRA@	>1
1062	215284_at	AF070575.1	ヒト・クロニン 24407 mRNA配列	---	<1
1063	239395_at	AA835887	ヒト, クロニン IMAGE:5286379, mRNA	---	>1
1064	209388_at	BC000927.1	ポリ(A)ポリメララーゼアルファ	PAPOLA	>1
1065	235038_at	BF665176	HIV-1 rev 結合蛋白質2	HRB2	>1
1066	235745_at	AV704183	仮想蛋白質FLJ30999	FLJ30999	<1
1067	242048_at	BE905316	EST	---	>1
1068	239250_at	BE966038	仮想蛋白質LOC147947	LOC147947	>1
1069	213828_x_at	AA477655	H3ヒストン, ファミリー3A	H3F3A	>1
1070	222593_s_at	AA584308	仮想蛋白質FLJ13117	FLJ13117	>1
1071	229075_at	AI754871	EST	---	<1
1072	219978_s_at	NM_018454.1	核小体蛋白質ANKT	ANKT	>1
1073	211676_s_at	AF056979.1	インターフェロンガンマ受容体1	IFNGR1	<1
1074	234347_s_at	AF038554.1	密度調節蛋白質	DENR	>1
1075	209066_x_at	M26700.1	ユビキノール・シトクロムcレダクダーゼ結合蛋白質	UQCRB	>1
1076	241435_at	AA702930	EST	---	>1

【 0 3 0 0 】

10

20

30

40

【表 2 - 2 5】

1077	219507_at	NM_016625.1	仮想蛋白質LOC51319	LOC51319	>1
1078	202284_s_at	NM_000389.1	サイクリン依存性キナーゼ阻害物質1A (p21, Cip1)	CDKN1A	<1
1079	218732_at	NM_016077.1	CGI-147 蛋白質	CGI-147	<1
1080	207654_x_at	NM_001938.1	転写1の下方調節, TBP結合(ネガティブ補助因子2)	DR1	>1
1081	226671_at	AI150000	ヒト, クロニン IMAGE:4797120, mRNA	---	<1
1082	227637_at	AV712694	転写因子CP2	TFCP2	>1
1083	201580_s_at	AL544094	仮想蛋白質DJ97IN18.2	DJ97IN18.2	<1
1084	226580_at	AA779684	乳癌転移サプレッサ-1	BRMS1	>1
1085	224312_x_at	BC000675.1	仮想蛋白質FLJ20542	FLJ20542	>1
1086	227425_at	AI984607	ヒト cDNA FLJ40165 fis, クロニン TEST12015962.	---	<1
1087	202643_s_at	AI738896	腫瘍壊死因子, アルファ誘導蛋白質3	TNFAIP3	<1
1088	227080_at	AW003092	ヒト cDNA: FLJ23366 fis, クロニン HEP15665.	---	>1
1089	235353_at	AI887866	KIAA0746 蛋白質	KIAA0746	>1
1090	209534_x_at	BF222823	キナーゼ(PRKA)アンカー蛋白質13	AKAP13	>1
1091	235103_at	AA029155	ヒト mRNA; cDNA DKFZp686H1529 (クロニン DKFZp686H1529から)	---	<1
1092	235474_at	AI241810	EST, Weakly similar to T31613 仮想蛋白質Y50E8A.i - Caenorhabditis elegans [C.elegans]	---	<1
1093	218662_s_at	NM_022346.1	染色体凝縮プロテインG	HCAP-G	>1
1094	208668_x_at	BC003689.1	高可動性グルーブクレスーム結合ドメイン2	HMG2	>1
1095	214919_s_at	R39094	ヒト, クロニン IMAGE:3866125, mRNA	---	<1
1096	218976_at	NM_021800.1	Jドメイン含有蛋白質1	JDP1	<1
1097	241955_at	BE243270	EST, C34D4.14.p [線虫] [C.elegans]に軽度類似	---	>1
1098	201138_s_at	BG532929	シェーグレン症候群抗原B(自己抗原La)	SSB	>1
1099	209056_s_at	AW268817	CDC5細胞分裂周期5様(S. pombe)	CDC5L	>1
1100	219384_s_at	NM_012091.2	アデノシンデアミナーゼ, tRNA特異的1	ADAT1	<1
1101	212886_at	AL080169.1	DKFZP434C171 蛋白質	DKFZP434C171	<1
1102	226773_at	AW290940	ヒト cDNA FLJ35131 fis, クロニン PLACE600824.	---	<1
1103	215756_at	AU153979	ヒト cDNA FLJ14231 fis, クロニン NT2RP3004470.	---	>1
1104	227994_x_at	AA548838	染色体20オースペン・リーディング・フレーム149	C20orf149	>1

【 0 3 0 1】

10

20

30

40

【表 2 - 2 6】

1105	218120_s_at	D21243.1	ヘムオキシゲナーゼ(デサイクリング(decycling))2	HMOX2	<1
1106	225092_at	AL550977	ラバプチン(rabaptin)-5	RAB5EP	<1
1107	220696_at	NM_014129.1	PRO0478 蛋白質	PRO0478	>1
1108	210170_at	BC001017.1	アルファ-アクチニン-2-関連LIM蛋白質	ALP	>1
1109	224648_at	AI860946	バスクリン(vasculin)	DKFZp761C169	<1
1110	212830_at	BF110421	EGF様ドメイン, マルチプル5	EGFL5	<1
1111	213410_at	AL050102.1	DKFZp586F1019 蛋白質	DKFZp586F1019	>1
1112	212718_at	BG110231	ポリ(A)ポリメララーゼアルファ	PAPOLA	>1
1113	203173_s_at	AW080196	食道癌関連蛋白質	MGC16824	>1
1114	229520_s_at	BF060678	染色体14オープン・リーディング・フレーム118	C14orf118	>1
1115	203974_at	NM_012080.1	配列類似性16を持つファミリー, メンバーA, X連結	FAM16AX	<1
1116	230075_at	AV724323	RAB39B, メンバー-RAS発癌遺伝子ファミリー	RAB39B	<1
1117	225880_at	BF676081	ヒト cDNA FLJ11174 fis, クローン PLAGE1007367.	---	<1
1118	222891_s_at	AI912275	B細胞 CLL/リンパ腫11A (ジンクフィンガー蛋白質)	BCL11A	<1
1119	213494_s_at	AA748649	YY1転写因子	YY1	>1
1120	211366_x_at	U13698.1	カスパーゼ1, アポトシス関連システインプロテアーゼ(インターローキン1, ベータ, コンバターゼ)	CASP1	<1
1121	221995_s_at	BF195165	ミトコンドリアリボソーム蛋白質63	MRP63	>1
1122	203322_at	NM_014913.1	KIAA0863 蛋白質	KIAA0863	<1
1123	243051_at	AW135412	EST	---	>1
1124	207245_at	NM_001077.1	UDPグリコシルトランスフェラーゼ2ファミリー, ポリペプチドB17	UGT2B17	<1
1125	225651_at	BF431962	仮想蛋白質FLJ25157	FLJ25157	<1
1126	232288_at	AK026209.1	ヒト cDNA: FLJ22556 fis, クローン HSI01326.	---	<1
1127	218701_at	NM_016027.1	CGI-83 蛋白質	CGI-83	>1
1128	201102_s_at	NM_002626.1	ホスホフルクトキナーゼ, 肝臓	PFKL	>1
1129	210458_s_at	BC003388.1	TRAFのファミリーメンバー関連NFKB活性化因子	TANK	<1
1130	226787_at	BF966015	ジンクフィンガー蛋白質18 (KOX 11)	ZNF18	<1
1131	218679_s_at	NM_016208.1	液胞蛋白質ソーターイング28(酵母)	VPS28	>1

【表 2 - 2 7】

1132	212232_at	AB023231.1	ホルミン(formin)結合蛋白質4	FBNP4	<1
1133	212221_x_at	AL117536.1	ヒト, クローン IMAGE:5278680, mRNA	---	<1
1134	200995_at	AL137335.1	インポルチン(importin)7	IPO7	<1
1135	229549_at	AA868461	カルメニン(calumenin)	CALU	<1
1136	227239_at	AV734839	Cttnb1, aによって下方調節	DRCTNNB1 A	<1
1137	210716_s_at	M97501.1	レスチン(resitin) (Reed-Steinberg細胞提示中間フィラメント関連蛋白質)	RSN	<1
1138	235170_at	T52999	仮想蛋白質FLJ34299	FLJ34299	>1
1139	216841_s_at	X15132.1	スーパーオキシドジスムターゼ2, ミトコンドリア	SOD2	>1
1140	204683_at	NM_000873.2	細胞間接着分子2	ICAM2	<1
1141	228829_at	AI279868	活性化転写因子7	ATF7	>1
1142	212902_at	BE645231	SEC24関連遺伝子ファミリー, メンバーA (S. cerevisiae)	SEC24A	<1
1143	212542_s_at	BF224151	プレクストリン相同性ドメイン相互作用蛋白質	PHIP	>1
1144	201971_s_at	NM_001690.1	ATPアーゼ, H+輸送, リソソーム70kDa, V1 サブユニットA, アイソフォーム1	ATP6V1A1	<1
1145	210266_s_at	AF220137.1	トリパーチルモチーフ含有33	TRIM33	>1
1146	222426_at	BG499947	分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ関連蛋白質1	MAPKAPI	>1
1147	201840_at	NM_006156.1	神経の前駆細胞発現, 発生的下方調節8	NEDD8	>1
1148	225282_at	AL137764.1	仮想蛋白質AL133206	LOC64744	<1
1149	231931_at	AL355710.1	クロニン 112590, フルインサートからのヒトEST	---	>1
1150	202271_at	AB007952.1	KIAA0483 蛋白質	KIAA0483	<1
1151	204215_at	NM_024315.1	仮想蛋白質MGC4175	MGC4175	<1
1152	213127_s_at	BG230758	RNAポリメラーゼII転写, サブユニット8ホモログ(酵母)の媒介物質	MED8	<1
1153	217826_s_at	NM_016021.1	ユビキチンコンジュゲート酵素E2, J1 (UBC6 ホモログ, 酵母)	UBE2J1	<1
1154	203943_at	NM_004798.1	キネシンファミリーメンバー3B	KIF3B	<1
1155	209384_at	AA176833	プロリン・合成酵素共同転写のホモログ(細菌性)	PROSC	<1
1156	228469_at	BF431902	ペプチジルプロピルイソメラーゼD (シクロフィリンD)	PPID	<1
1157	209093_s_at	K02920.1	グルコシダーゼ, ペーテ; 酸(グルコシルセラミダーゼを含む)	GBA	>1
1158	239714_at	AA780063	EST	---	>1
1159	239487_at	AI743261	EST	---	<1

【 0 3 0 3 】

10

20

30

40

【表 2 - 2 8】

1160	204565_at	NM_018473.1	特徴付けられていない視床下部蛋白質HT012	HT012	<1
1161	201311_s_at	AL515318	SH3ドメイン結合グルタミン酸富化蛋白質様	SH3BGR1	<1
1162	235606_at	AA417117	ヒト cDNA FLJ1372 fis, クローン NB9N42000281.	---	<1
1163	201952_at	NM_001627.1	活性化白血球細胞接着分子	ALCAM	<1
1164	212223_at	AL117536.1	ヒト、クローン IMAGE:5278680, mRNA	---	<1
1165	218084_x_at	NM_014164.2	FXFDドメイン含有イオン輸送制御因子5	FXFD5	<1
1166	223559_s_at	AF161411.2	HSPC043 蛋白質	HSPC043	<1
1167	208445_s_at	NM_023005.1	ジンクフィンガードメイン, 1Bに隣接するプロモドメイン (bromodomain)	BAZ1B	<1
1168	218423_x_at	NM_016516.1	腫瘍抗原SLP-8p	HCC8	<1
1169	203320_at	NM_005475.1	リンパ球アダプター蛋白質	LNK	<1
1170	201618_x_at	NM_003801.2	GPAA1Pアンカー・アタックメント蛋白質1ホモログ(酵母)	GPAA1	>1
1171	229861_at	N66669	一般的転写因子III, ポリペプチド3, 34kDa	GTF2H3	<1
1172	203420_at	NM_016255.1	配列類似性8, メンバーA1を持つファミリー	FAM8A1	<1
1173	239209_at	AA826931	再生成島誘導1アルファ (regenerating islet-derived 1 alpha)(膵石蛋白質, 膵臓糸蛋白質)	REG1A	>1
1174	206874_s_at	AL138761	Ste20関連セリン/トレオニン・キナーゼ	SLK	<1
1175	227988_s_at	AW629014	舞踏病有棘赤血球増加症	CHAC	<1
1176	238346_s_at	AW973003	核受容体共同活性化因子6相互作用蛋白質	NCOA6IP	>1
1177	203707_at	NM_005741.1	ジンクフィンガー蛋白質263	ZNF263	>1
1178	222790_s_at	BE888593	仮想蛋白質FLJ11220	FLJ11220	>1
1179	207734_at	NM_017773.1	仮想蛋白質FLJ20340	LAX	<1
1180	201859_at	NM_002727.1	プロテオグリカン1, 分泌顆粒	PRG1	<1
1181	216250_s_at	X77598.1	ロイパキシン(leupaxin)	LPXN	<1
1182	217846_at	NM_005051.1	グルタミルRNA合成酵素	QARS	>1
1183	202862_at	NM_000137.1	フマルリアセト酢酸ヒドラーゼ(フマルリアセトアセターゼ)	FAH	<1
1184	209061_at	AF012108.1	グルコサミン6-スルファターゼに類似	SULF2	<1
1185	203970_s_at	NM_003630.1	ペルオキシゾーム生物発生因子3	PEX3	<1
1186	235067_at	D81987	ヒト、クローン MGC:27281 IMAGE:4656464, mRNA, 完全 cds	---	<1
1187	228528_at	AI927692	EST	---	<1

【 0 3 0 4】

10

20

30

40

【表 2 - 2 9】

1188	218577_at	NM_017768.1	仮想蛋白質FLJ20331	FLJ20331	<1
1189	211089_s_at	Z25434.1	NIMA有糸分裂遺伝子aにない)-関連キナーゼ3	NEK3	<1
1190	221778_at	BE217882	KIAA1718 蛋白質	KIAA1718	<1
1191	207981_s_at	NM_001438.1	エストロゲン関連受容体ガンマ	ESRRG	<1
1192	219939_s_at	NM_007158.1	NRAS関連遺伝子	DIS155E	>1
1193	201084_s_at	NM_014739.1	Bcl-2関連転写因子	BTF	<1
1194	209452_s_at	AF035824.1	t-SNAREホモログ1B(酵母)との相互作用を介する小胞輸送	VT11B	>1
1195	214527_s_at	AB041836.1	ポリグルタミン結合蛋白質1	PQBP1	<1
1196	222243_s_at	AB051450.1	ERBB2, 2のトランスジューサー	TOB2	>1
1197	204192_at	NM_001774.1	CD37抗原	CD37	<1
1198	217775_s_at	NM_016026.1	レチノールデヒドロゲナーゼ11 (全-transおよび9-cis)	RDH11	>1
1199	227685_at	AI767750	ヒト cDNA FLJ39046 fis, クローン NT2RP7010612.	---	<1
1200	225731_at	AB033049.1	KIAA1223 蛋白質	KIAA1223	<1
1201	209475_at	AF106069.1	ユビキチン特異的プロテアーゼ15	USP15	<1
1202	213024_at	BF593908	TATAエレメント調節因子1	TMF1	<1
1203	221508_at	AF181985.1	STE20様キナーゼ	JK	<1
1204	212242_at	AL565074	チューブリン, アルファI(精巣特異的)	TUBA1	<1
1205	200607_s_at	BG289967	RAD21 ホモログ(S. pombe)	RAD21	>1
1206	213671_s_at	AA621558	メチオニンtRNA合成酵素	MARS	>1
1207	201697_s_at	NM_001379.1	DNA (シトシン-5-)-メチルトランスフェラーゼ1	DNMT1	>1
1208	202105_at	NM_001551.1	免疫グロブリン(CD79A) 結合蛋白質1	IGBP1	>1
1209	241370_at	AA278233	ヒト cDNA FLJ37785 fis, クローン BRHIP2028330.	---	>1
1210	220368_s_at	NM_017936.1	仮想蛋白質FLJ20707	FLJ20707	>1
1211	226710_at	AI199072	リボソーム蛋白質S3A	RPS3A	>1
1212	214317_x_at	BE348997	リボソーム蛋白質S9	RPS9	>1
1213	228341_at	AI809108	ヒト cDNA FLJ36248 fis, クローン THYMU2001989.	---	<1
1214	204523_at	NM_003440.1	ジンクフィンガー蛋白質140 (クローン pHZ-39)	ZNF140	<1
1215	212465_at	AA524500	仮想蛋白質FLJ23027	FLJ23027	>1

【 0 3 0 5 】

10

20

30

40

【表 2 - 3 0】

1216	203606_at	NM_004553.1	NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノン)Fe-S蛋白質6, 13kDa (NADH-補酵素Q還元酵素)	NDUFS6	>1
1217	211529_x_at	M90684.1	HLA-G組織適合抗原, クラスI, G	HLA-G	<1
1218	211517_s_at	M96651.1	インターロイキン5受容体, アルファ	IL5RA	<1
1219	220946_s_at	NM_014159.1	ハンチンチン相互作用蛋白質B	HYPB	>1
1220	204350_s_at	NM_004270.1	Sp1転写活性化, サブユニット9, 33kDaに必要な補助因子	CRSP9	<1
1221	39582_at	AI050166	ヒト mRNA; cDNA DKFZp586D1122 (クローン DKFZp586D1122から)	---	<1
1222	204645_at	NM_001241.1	サイクリンT2	CCNT2	<1
1223	211136_s_at	BC004865.1	口唇口蓋裂関連膜貫通型蛋白質1	CLPTM1	<1
1224	229312_s_at	BF434321	プロテインキナーゼ・アンコーリング蛋白質GKAP42	GKAP42	>1
1225	226504_at	AA522720	ヒト, CGI2393遺伝子産物, クローン IMAGE:5188623, mRNA, 部分的 cdsに類似	---	>1
1226	221547_at	BC000794.1	PRPF18 mRNAプロセシング因子18ホモログ(酵母)	PRPF18	<1
1227	238035_at	N66313	EST	---	<1
1228	213011_s_at	BF116254	トリオースホスフェートイソメラーゼ1	TPH1	>1
1229	208718_at	Z97056	ヒト, クローン IMAGE:5264473, mRNA	---	<1
1230	204686_at	NM_005544.1	インシュリン受容体基質1	IRS1	>1
1231	225763_at	AI659418	仮想蛋白質MGC21854	MGC21854	<1
1232	212643_at	AI671747	染色体14オーブン・リーディング・フレーム32	C14orf32	>1
1233	203060_s_at	AF074331.1	3'-ホスホリアデノシン 5'-ホスホスルフェート合成酵素2	PAPSS2	<1
1234	206900_x_at	NM_021047.1	ジンクフィンガー蛋白質253	ZNF253	<1
1235	225798_at	AI990891	仮想蛋白質DKFZp761K2222	DKFZp761K2222	<1
1236	209619_at	K01144.1	CD74抗原(組織適合性主複合体の不変ポリペプチド, クラスII抗原関連)	CD74	<1
1237	200996_at	NM_005721.2	アクチン関連ARP3蛋白質3ホモログ(酵母)	ACTR3	<1
1238	228150_at	AI807478	レグカルシン(regucalcin)遺伝子プロモーター領域関連蛋白質	RGPR	<1
1239	218152_at	NM_018200.1	高可動性グループ20A	HMG20A	>1
1240	202546_at	NM_003761.1	胞関連膜蛋白質8 (エンドブレビン(endobrevin))	VAMP8	<1
1241	218603_at	NM_016217.1	ショウジョウバエヘッドケース(headcase)のホモログについてのhHDC	HDCL	<1
1242	213793_s_at	BE550452	ホーマーホモログ1(ショウジョウバエ)	HOMER1	>1

【 0 3 0 6】

10

20

30

40

【表 2 - 3 1】

1243	205917_at	NM_003417.1	---	---	<1
1244	218669_at	NM_021183.1	小さなG蛋白,特にRAP-2Aに類似する仮想蛋白質	LOC57826	<1
1245	226381_at	AW450329	仮想蛋白質FLJ20366	FLJ20366	<1
1246	211065_x_at	BC006422.1	ホスホフクロトキナーゼ,肝臓	PFKL	>1
1247	224848_at	AW274756	ヒト cDNA FLJ20653 fis, クローン KAT01739.	---	<1
1248	212616_at	AB002306.1	仮想蛋白質MGC17528	MGC17528	<1
1249	232171_x_at	AK001742.1	仮想蛋白質DKFZp434G0522	DKFZp434G0522	>1
1250	237181_at	AI478850	EST	---	>1
1251	204171_at	NM_003161.1	リボソーム蛋白質S6キナーゼ, 70kDa, ポリペプチド1	RPS6KB1	<1
1252	201780_s_at	NM_007282.1	リンダ・フィンガー蛋白質I3	RNF13	<1
1253	215148_s_at	AI141541	アミロイドベータ(A4)前駆体蛋白質結合, ファミリーA, メンバー3 (X11様2)	APBA3	<1
1254	203359_s_at	AL525412	c-myc 結合蛋白質	MYCBP	<1
1255	201788_at	NM_007372.1	RNA ヘリカーゼ関連蛋白質	RNAHP	<1
1256	235661_at	T99553	EST	---	<1
1257	202375_at	NM_014822.1	SEC24関連遺伝子ファミリー, メンバーD (S. cerevisiae)	SEC24D	<1
1258	203491_s_at	AI123527	KIAA0092遺伝子産物	KIAA0092	>1
1259	221989_at	AW057781	リボソーム蛋白質L10	RPL10	<1
1260	65630_at	AI742455	SIPL 蛋白質	SIPL	<1
1261	214030_at	BE501352	仮想蛋白質DKFZp667G2110	DKFZp667G2110	<1
1262	243552_at	AW008914	EST	---	>1
1263	214615_at	NM_014499.1	プリン作動性受容体P2Y, G蛋白結合, 10	P2RY10	<1
1264	203404_at	NM_014782.1	アルマジロ回復蛋白質ALEX2	ALEX2	<1
1265	212877_at	AA284075	キネシン2 60/70kDa	KNS2	>1
1266	231059_x_at	AI744643	SCANドメイン含有1	SCAND1	>1
1267	225681_at	AA584310	コラーゲン三重らせん反復含有1	CTHRC1	>1
1268	227946_at	AI955239	オキシステロール結合蛋白質様7	OSBPL7	>1
1269	221323_at	NM_025218.1	UL16 結合蛋白質1	ULBP1	>1

【表 2 - 3 2】

1270	232431_at	AI934556	ヒトグルコシルコイド受容体アルファ mRNA, 変異体3'UTR	---	<1
1271	32209_at	AF052151	マウス乳房状腫瘍ウイルス受容体ホモログ1	MTVR1	<1
1272	201980_s_at	NM_012425.2	Rasサプレッサー蛋白質1	RSU1	<1
1273	201558_at	NM_003610.1	RAE1 RNA エキスポート1ホモログ(S. pombe)	RAE1	>1
1274	221613_s_at	AL136598.1	PRK1と関連した蛋白質	AWP1	<1
1275	243570_at	AA921960	EST, T12486 仮想蛋白質DKKFZp566H033.1 - ヒト[ヒト]に中度に類似	---	<1
1276	214179_s_at	H93013	核因子(赤血球由来2)様1	NFE2L1	<1
1277	224768_at	AW451291	仮想蛋白質FLJ10006	FLJ10006	<1
1278	227518_at	AW051365	EST, 仮想蛋白質FLJ20378 [ヒト][H.sapiens]に中度に類似	---	<1
1279	218850_s_at	NM_014240.1	LIMドメイン含有1	LIMD1	>1
1280	201408_at	AI186712	プロテインフォスファターゼ1, 触媒サブユニット, ベータアイソフォーム	PPP1CB	<1
1281	214097_at	AW024383	リボソーム蛋白質S21	RPS21	>1
1282	242208_at	AI634543	EST, 仮想蛋白質FLJ20489 [ヒト][H.sapiens]に軽度類似	---	<1

依然としてさらに、表3は、疾患がボルテゾミブでの処置に対して抵抗性（すなわち、進行性疾患）である非応答性の患者からの骨髓腫試料において有意に発現したマーカーを示す。表3に記載されたマーカーは、表1について前記した方法と同様に記載した。これらのマーカーは、処置に安定または応答性のいずれかであるものから抵抗性の患者を区別するために機能するであろう。

【0309】

【表3-1】

表3 進行性疾患における予測マーカー

番号	プローブセット ID	RefSeq/ Genbank 受入れ	タイトル	遺伝子 記号	ユニジェン
1283	205124_at	NM_005919.1	MADSボックス転写エンハンサー因子2, ポリペプチドB (筋細胞エンハンサー因子2B)	MEF2B	Hs.78881
1284	206626_x_at	BC001003.2	滑膜肉腫, X ブレークポイント1	SSX1	Hs.194759
34	224918_x_at	AI220117	ミクロソームグルタチオンSトランスフェラーゼ1	MGST1	Hs.355733
1285	206640_x_at	NM_001477.1	G抗原7B	GAGE7B	Hs.251677
223	227174_at	Z98443			Hs.86366
1286	227617_at	BF315093	MUC2_HUMANムチン2前駆体に軽度に類似		Hs.22293
1287	207086_x_at	NM_001474.1	G抗原4	GAGE4	Hs.183199
1288	209732_at	BC005254.1	C-タイプ(カルシウム依存性, 炭水化物認識ドメイン)レクチン, スーパーファミリーメンバー2(活性化誘導)に類似	CLECSF2	Hs.85201
1289	214596_at	T15991	コリン作動性受容体, ムスカリン性3	CHRM3	Hs.7138
1290	202779_s_at	NM_014501.1	ユビキチン担体蛋白質(E2-E PF)	E2-EPF	Hs.174070
1291	231568_at	AI200804	増殖関連蛋白質2G4(細胞周期蛋白質p38-2G4ホモログ)に類似		Hs.98612
1292	207480_s_at	NM_020149.1	TALEホメオボックス蛋白質 Meis2e	MEIS2	Hs.283312
1293	230352_at	AI392908	フォスフォリボシルピロリン酸合成酵素2	PRPS2	Hs.2910
1294	202411_at	NM_005532.1	インターフェロン, アルファ誘導性蛋白質27	IFI27	Hs.278613
17	215733_x_at	AJ012833.1	黒色腫(CAMEL)上のCTL認識抗原	CTAG2	Hs.87225
1295	243030_at	AA211369			Hs.269493
18	210546_x_at	U87459.1	自己免疫原性精巣癌(cancer testis) 抗原 NY-ESO-1	CTAG1	Hs.167379
1296	202044_at	AU159484	グルコシルコリド受容体 DNA結合因子1	GRLF1	Hs.102548
1297	217977_at	NM_016332.1	セレン含有蛋白質X, 1	SEPX1	Hs.279623
1298	231000_at	BE350315	受容体チロシンキナーゼ様 オープン受容体2	ROR2	Hs.155585

【0310】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

(表 3 の続き)

1299	238587_at	AI927919	Nm23でリン酸化された未知の基質		Hs.187625	
1300	239119_at	AW014374			Hs.144849	
1301	236741_at	AW299463			Hs.208067	
223	227174_at	Z98443			Hs.86366	
1302	206897_at	NM_003785.2	G抗原, ファミリーB, 1 (前立腺関連)	GAGE B1	Hs.128231	
205	204836_at	NM_000170.1	グリシン脱水素酵素(グリシンデカルボキシラーゼ, グリシン切断系蛋白質Pを脱カルボキシルする)	GLDC	Hs.27	10
1303	208282_x_at	NM_020363.1	無精子症で欠失2	DAZ2	Hs.283813	
1304	216922_x_at	AF271088.1	無精子症で欠失	DAZ	Hs.70936	
1305	231771_at	AI694073	細隙結合蛋白質, ベータ6(コネクシン30)	GJB6	Hs.48956	
267	231131_at	AA909330	GAR2 PROTEINに軽度に類似		Hs.112765	20
1306	217007_s_at	AK000667.1	ジスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン15(メタルギジン(metargidin))		Hs.92208	
1307	220445_s_at	NM_004909.1	タキソール抵抗性関連遺伝子3	TRAG3	Hs.251377	
1308	233216_at	AV741116			Hs.283933	
1309	211323_s_at	L38019.1	イノシトール 1,4,5-トリホスフェート受容体タイプ1	ITPR1	Hs.198443	
1310	224188_s_at	BC001208.1	仮想蛋白質LOC63929に類似		Hs.182061	30
1311	213222_at	KIAA0581	1-ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスリン酸ホスホジエステラーゼ・ベータ1	PLCB1	Hs.41143	
1312	201897_s_at	AF274941.1	CDC28プロテインキナーゼ1	CKS1	Hs.77550	
1313	206012_at	NM_003240.1	子宮内膜出血関連因子(左右の決定, 因子A; 形質転換増殖因子ベータスーパーファミリー)	LEFTB	Hs.25195	40

【0 3 1 1】

分類指標 (Classifier)

所与のセットの特徴を用いて患者試料を先に定義された群に分類するために用いる種々のアルゴリズムが現在利用可能である。従って、特徴選択過程を通じて選択されたマーカーの組合せは、患者試料が感受性または抵抗性であるかについての予測式を導き出すために以下の分類用アルゴリズムのうちの1つに用い得る。本発明に用いた分類指標は：1) 重み付けした票 (Weighted Voting; 「WV」) ; および 2) 閾値とした特徴の組合せ (Combination of Thresholded Features; 「CTF」) であった。

【0 3 1 2】

重み付けした票の分類指標は、Golubら、「Molecular Classification of Cancer: Class discovery and class prediction by marker expression monitoring.」 Science, 286: 531-537 (1999) (ここに出典明示して本明細書の一部とみなす)に記載されたように行った。重み付けした票では、各特徴についての分類基準は、特徴 j の重み付けした票についての次の式を用いた：

【0313】

【数2】

$$V_j = \frac{(\bar{x}_R - \bar{x}_S)}{S_S + S_R} \left[z_j - \left(\frac{\bar{x}_R + \bar{x}_S}{2} \right)_j \right]$$

10

【0314】

[式中、 z_j は、そのセットにおける j 番目の特徴についての対数発現値を示す。その添字により示されたクラスについて、

【数3】

$\bar{x}$

は j 番目の特徴の平均の対数発現値を示し、 S は標準偏差を表わす。]

式の右手側での第一の項は、信号対雑音比(重み付けした票におけるこの特徴を与えた重み)であり、一方、引き算された項は決定境界(decision boundary)と呼ばれる。クラス予測を決定するために、該セットにおける全ての特徴についての重み付けした票を合計する。その結果が0を超えるならば、予測はクラスRであり；そうでなければ、予測はクラスSである。また、各予測について、信頼性を計算する。その信頼性を計算するために、そのセットにおける各特徴をクラス予測と一致または不一致であると標識する。 v_a をクラス予測と一致する特徴の票の絶対値の合計とし、 v_d をクラス予測と一致しない票の絶対値の合計とする。次いで、予測は以下と定義する：

20

【0315】

【数4】

$$C = \frac{v_a}{v_a + v_d}$$

【0316】

30

C T F 分類指標は、各特徴についての標準化された発現値に対する閾値を最初に選定する。該C T F 閾値は、C B T 特徴フィルタリングスコアにより割り算されたC B T 閾値であり、その各々は前記されている。次いで、発現値はこの閾値により割り算する結果、「閾値標準化発現値」となる。次いで、マーカーセットまたはモデルにおける特徴の該閾値標準化発現値は、これらの方法：(1) 平均、(2) 最大値のうちの1つを用いて「組み合わせた値」に組み合わせる。好ましい具体例において、第1のアプローチの平均を用いる。最終的に、組み合わせた値に関する閾値は、クラスAにおける組み合わせた値の平均値＋クラスAにおいていくらかの数の組み合わせた値の標準偏差と決定される。好ましい具体例において、標準偏差の数は2である。C B T 特徴フィルタリング方法の記載において導入された用語を用いて、この閾値より下の組み合わせた値を持つ試料はクラスAに分類し、この閾値を超える組み合わせた値を持つ試料はクラスBに分類する。

40

【0317】

特徴選択

特徴選択は、マーカーセットまたはモデルを形成する特徴の組合せにおいて生じたデータセットにおける、44,928個の利用可能な特徴の最良のサブセットを決定し、患者を感受性でかつ抵抗性の群に分類する工程である。第1工程は、前記のごとく、上位100個のマーカーに対するフィルタリングである。次に、重み付けした票(WV) マーカーセットについては、標準的特徴選択方法、シーケンシャルフォワード(sequential forward) 特徴選択を用いる(DashおよびLiu, 「Feature Selection for Classification」, Intelligent Data Analysis 1: 131-156, 1997)。C T F マーカーセットを確立するために

50

、2つの方法：上位NのC B Tスコアマーカ（ $N \leq 100$ ）の選択、および全ての1および2の特徴モデルの徹底的な検索を利用した。発明者らは、特徴を選択するためにデータセットにこれらの各々がどのように適用されるかを今や記載する。

【0318】

WVモデルについて、上位100のS N Rマーカを決定した。シーケンシャルフォワード選択は、該セットにおけるマーカなくして開始する。

【0319】

各反復において、新しい特徴セットは、評価関数により選択された特徴を加えることにより形成される。反復は、評価関数を改善する特徴が加えることができない場合に終了する。評価関数は2つの部分を有する。第1の部分は、（1）全試料に関して確立されたモデルにより、または（2）リーブワンアウトクロスバリデーション（leave-one-out cross-validation）（Dash and Liu, 1997）においてのいずれかにより正確に予測された試料数である。評価関数の第1の部分における結束は、不正確な予測の信頼性の合計より少ない正確な予測の信頼性の合計に等しい値によって割られる。評価関数の第2の部分は、より高い信頼性およびより正確な予測を有するセットを支持する。

【0320】

各プローブセットを単一マーカモデルとして用いて、ボルテゾミブ応答性を予測する。複数のマーカセットを、既に選択された特徴を除去した各時点で、特徴選択のラウンドの反復により生成した。各モデルのスコアを決定した。最高のスコアリングモデルを含むプローブセットを選択した。

【0321】

残りのプローブセットは、既に選択された（複数の）プローブセットを伴うモデルにおける時点にて各々用いたものであった。これらの各モデルにスコアを与えた。新しいモデルのスコアが既に選択されたマーカのスコア以下であるならば、マーカ選択を停止し、アルゴリズムは、除外し、さらなる（複数の）セットの選択を続けることにより最終選択を続ける（以下参照）。他方、高スコアを持つモデルを得るために既に選択されたマーカに加えたプローブセットを、選択されたマーカのリストに加え、そのアルゴリズムをスコアを改善するためにさらなるマーカの選択に戻した。

【0322】

スコアを改善するさらなるマーカがない最終選択に際して、選択されたマーカを除外する。次いで、マーカ選択を前記のごとく開始する。このプロセスは、5セットの選択されたマーカが存在するまで繰り返す。これらを一つの完全な予測マーカセットに結合する。

【0323】

C T Fマーカセットの確立について、上位100のC B T特徴をセットにおける使用のために考慮し、全ての1および2特徴セットを徹底的に評価する。所与のセットについてのスコアは、そのセットについての（前記の）C T F閾値を超えるクラスBの試料数である。C T Fマーカセット間の結束は、あるセットにおけるいずれかの構成マーカ（constituent marker）の（前記の）最良のC B Tスコアにより割られる。

【0324】

WVおよびS N Rでスコアされたマーカを用いて同定された重み付けした票を行う予測マーカセットの例を表4に示す。この手順は、本明細書に記載された多数のものならびに当該技術分野において知られた他のものの一つであり、その手順を用いて、癌患者におけるプロテアソーム阻害応答を予測するセットについてマーカを同定および選択できる。この手順は、その方法の予測精度を決定するためにクロス確認に用いた手順と同一である。（以下の分類精度を参照：

【0325】

10

20

30

40

【表 4－1】

表4: 重み付けされた投票予測マーカーセット

番号	決定境界	重付け	プローブ セット ID	タイトル	遺伝子記号
143	0.5177	0.8165	200965_s_at	アクチン結合LIM蛋白質1	ABLIM1
141	0.3222	0.9174	234428_at	ヒト mRNA; cDNA DKFZ p56411316 (クローン DKF Zp56411316から)	---
221	1.1666	-0.8281	223996_s_at	ミトコンドリアリボソーム 蛋白質L30	MRPL30
94	0.9622	-0.8998	222555_s_at	ミトコンドリアリボソーム 蛋白質L44	MRPL44
147	0.29	0.9019	220572_at	仮想蛋白質DKFZp547G18 3	DKFZp547G 183
242	0.8798	-0.739	225647_s_at	カテプシンC	CTSC
180	0.3451	0.8046	227692_at	グアニンヌクレオチド結 合蛋白質(G蛋白), アルファ 阻害活性ポリペプチド1	GNAI1
279	0.8811	0.7428	221223_x_at	サイトカイン誘導性 SH2 含有蛋白質	CISH
163	0.4398	0.8189	204287_at	シナプトグリン1	SYNGR1
38	0.4805	0.8322	216835_s_at	ドッキング蛋白質1, 62kD a (チロシンキナーゼ1の 下流)	DOK1
277	1.0222	-0.7718	222713_s_at	ファンconi貧血, 相補性 群F	FANCF
138	0.3196	0.9477	212109_at	HN1様	HN1L
36	0.4335	0.897	239476_at	ヒト cDNA FLJ36491 fis, クローン THYMU201819 7.	---
154	0.5779	-0.8579	218438_s_at	内皮由来遺伝子1	EG1
83	0.9308	-0.9007	201575_at	SKI相互作用蛋白質	SNW1
137	2.121	-0.9414	200043_at	未発達ホモログのエンハ ンサー(ショウジョウバエ)	ERH
165	0.8934	-0.8614	210250_x_at	アデニロコハク酸リアー ゼ	ADSL
251	1.5602	-0.7928	208642_s_at	チャイニーズハムスター 細胞5(二本鎖切断再融合; Ku自己抗原, 80kDa)にお ける不完全な修復を補完 するX線修復	XRCC5
120	0.3485	0.8612	217687_at	アデニレートシクラーゼ2 (脳)	ADCY2
152	1.3737	-0.8783	201682_at	ペプチダーゼ(ミトコンド リアのプロセシング)ペー タ	PMPCB

【 0 3 2 6 】

10

20

30

【表 4 - 2】

(表 4 の続き)

96	1.2482	-0.8447	222530_s_at	マククウシク-カウフマン症候群	MKKS	
245	0.3578	0.7543	203561_at	IgGのFcフラグメント, 低親和性IIa, (CD32)についての受容体	FCGR2A	
241	0.9737	-0.8018	222893_s_at	仮想蛋白質FLJ13150	FLJ13150	
260	1.5048	-0.792	222531_s_at	染色体14オープン・リーディング・フレーム108	C14orf108	10
311	2.3688	-0.7505	200826_at	核内低分子リボ核蛋白質D2ポリペプチド16.5kDa	SNRPD2	
213	0.3054	-0.834	226882_x_at	WD反復ドメイン4	WDR4	
224	1.2833	0.7725	235875_at	ESTs	---	
290	0.8235	-0.7645	218139_s_at	染色体14オープン・リーディング・フレーム108	C14orf108	
145	1.6774	-0.9194	232075_at	組換え蛋白質REC14	REC14	
312	2.2771	-0.7446	203663_s_at	シトクロムcオキシダーゼサブユニットVa	COX5A	20
49	1.0533	-0.7456	208743_s_at	チロシン 3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン 5-モノオキシゲナーゼ活性化蛋白質, ベータポリペプチド	YWHAB	
160	1.1116	-0.8655	202567_at	核内低分子リボ核蛋白質D3ポリペプチド18kDa	SNRPD3	
289	0.577	0.7398	208844_at	---	---	
87	0.7265	0.7845	234021_at	ヒト cDNA: FLJ21331 fis, クローン COL02520.	---	30
170	0.4024	0.8105	216287_at	---	---	
129	2.216	-0.8395	200814_at	プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン)活性化因子サブユニット1 (PA28 アルファ)	PSME1	
149	0.7958	0.8846	221569_at	仮想蛋白質FLJ20069	FLJ20069	
243	0.7858	0.7564	233876_at	ヒト cDNA FLJ20670 fis, クローン KAIA4743.	---	
195	1.1291	0.7902	58367_s_at	仮想蛋白質FLJ23233	FLJ23233	40
190	0.7554	0.7919	205807_s_at	タフテリン1	TUFT1	

【0 3 2 7】

分類精度

独立した群の腫瘍における感受性または抵抗性を予測するために選択されたモデルの能力を決定するために、5倍のクロス確認を適用した。クロス確認についての詳細は、KohaviおよびJohn, 「Wrappers for Feature Subset Selection」, Artificial Intelligence 97(1-2) (1997) pp. 273-324参照。クロス確認は、トレーニングおよびテストセットへのデータセットの反復した分割を供し、トレーニングセットだけを用いて各時点でモデル

を確立し、次いで、保留されたテストセットに関するその正確さを評価する。5倍のクロス確認は、トレーニングセットが元来のデータセットの80%を含み、テストセットが元来のデータセットの20%を含むことを意味する。そのフィルタリングの特徴選択およびモデル確立操作は、トレーニングセットに関してだけ行われ、次いで得られたモデルはテストセットに適用する。分類精度は、クロス確認の複数の試行を横切るテストセットに関してだけ測定する。

【0328】

大部分の高度に予測可能なモデルが偶然だけにより得ることができるかを決定するために、置換テストを行った。その標識を44個の発見試料において10回置換し、その全てのマーカー選択手順を反復した。応答者一対一他の比較における重み付けした票を用いると、例えば、置換されたモデルについての全体の誤差率は、観察された標識についての29%と比較して、50%であった。これらの結果は、それらのモデルが、偶然だけにより同定できることは起こりそうもないことを示した。不応答性一対一他の比較において、発明者らは、置換された試料標識に比較する場合の予測精度の明確な改善は分らなかった。しかしながら、発明者らは、比較的高い単一マーカーのSNRまたはCBTスコアを有する個々のマーカーをここで報告する。

【0329】

さらなるマーカーセットが、モデルを同定するために本明細書に記載された方法を使用してかくして得ることができるということを認識するであろう。モデルにおいて相互に置換できる多数の高度に関連した特徴が存在し、必ずしもすべてはリストされない。

【0330】

クラス予測の特定の適用

重み付けした票(WV)

ここで、発明者らは、本明細書に記載されたアルゴリズムを用いて、所与の患者についての応答性または非応答性の予測を得るために重み付けした投票モデルを適用する方法を例示する。応答性または非応答性の群に分類された44名の患者を用いた以下の表は、そのデータセットから確立された重み付けした票の予測セットにおける各マーカーについてのSNRスコアおよび決定境界を示す。また、そのマーカーが、応答性(R)または非応答性(NR)の患者のいずれにおいてより高度に発現されるかを示す。データセットにおける一つの例示的な非応答性の患者について、各マーカーにより導かれる票を表5に示す。その票の重み付けの合計は、0未満であり、それは非応答性の予測を示す。その予測されたクラス(非応答性)における信頼性は、0.8431である。

【0331】

【表5】

表5 重み付けされた投票予測マーカーセット

番号	マーカーセット ID	遺伝子記号	SNRスコア	決定境界	例患者ログ発現	投票重み	票	信頼性
143	200965_s_at	ABLIM1	0.8165	0.5177	0.3085	-0.1708	NR	
141	234428_at	---	0.9174	0.3222	0.201	-0.1112	NR	
221	223996_s_at	MRPL30	-0.8281	1.1666	1.0436	0.1019	R	
94	222555_s_at	MRPL44	-0.8998	0.9622	1.2401	-0.2501	NR	
147	220572_at	DKFZp547G183	0.9019	0.29	0.2731	-0.0153	NR	
	合計					-0.4454	NR	0.8431

【0332】

同様の方法が本発明のマーカーセットを利用して使用できると認識されるであろう。

【0333】

閾値特徴の組合せ(CTF)

応答性または非応答性の群に分類された44名の患者を用いて、CTF予測セットにお

ける各アップーインー非応答性マーカーについての標準化閾値を発明者らのデータセットから確立した。患者発現についての各マーカー値を、そのマーカーについてのC B Tスコアにより割った応答クラスの平均である因子により割ることにより計測する。標準化された発現値を合計して、その患者についての組み合わせた予測値を決定する。患者が非応答性であると予測された前記の閾値は、前記のC T F方法により59.15であると決定した。この患者についての平均の計測された発現値が、59.15未満である46.81であるために、その患者は、応答性であると予測される。表6を参照。

【0334】

同様の方法が、同様の予測マーカーセットを生成するために本発明の同定されたマーカーセットからの1以上のマーカーを利用して使用できると認識されるであろう。

10

【0335】

【表6】

表6 CTF予測マーカーセット

番号	プロトタイプ ID	RefSeq/Genbank 受入れ/配列番号	タイトル	遺伝子記号	標準化因子	遺伝子発現	標準化遺伝子発現
28	201457_x_at	AF081496.1/配列番号6	ベンゾイミダゾール3ホモログ(酵母)によって阻害されなかったBUB3出芽	BUB3	250.785036	549.1	2.18952458
152	201682_at	NM_004279.1/配列番号42	ペプチダーゼ(ミトコンドリアプロセッシング)ペータ	PMPCB	181.94166	373	2.05010771
178	206978_at	NM_000647.2/配列番号51	ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体2	CCR2	248.903364	263	1.05663498
5	214265_at	AI193623/配列番号1	インテグリン, アルファ8	ITGA8	141.445138	176.5	1.24783363
197	217466_x_at	L48784/配列番号57	---	---	197.537832	833.4	4.21893868
158	217915_s_at	NM_016304.1/配列番号43	染色体15オープン・リーダーイング・フレーム15	C15orf15	218.690016	629.7	2.87941814
16	217969_at	NM_013265.2/配列番号2	黒色腫抗原, ファミリーD, 1	MAGED1	206.919392	426.4	2.06070584
146	220565_at	NM_016602.1/配列番号40	G蛋白結合受容体2	GPR2	70.449873	53.1	0.75372741
150	222427_s_at	AK021413.1/配列番号41	ロイシルRNA合成酵素	LARS	247.606604	721.1	2.91228097
207	222465_at	AF165521.1/配列番号62	染色体15オープン・リーダーイング・フレーム15	C15orf15	404.384832	1167.7	2.88759594
144	222783_s_at	NM_022137.1/配列番号38	SPARC関連モジュレーター-カルシウム結合1	SMOC1	103.896695	119.9	1.15403093
167	223358_s_at	AW269834/配列番号47	ヒト cDNA FLJ33024 fis, クロニン THYMU1000532.	---	131.346515	296.2	2.25510361
84	224985_at	BE964484/配列番号12	ヒト, クロニン IMAGE:3446533, mRNA	---	304.941586	860.4	2.82152399
162	225065_x_at	AI826279/配列番号46	仮想蛋白質MGC40157	MGC40157	386.788155	943.5	2.43931979
199	225698_at	BF314746/配列番号58	TIGA1	TIGA1	285.001406	1317.3	4.62208246
188	226392_at	AI88503/配列番号54	ヒト cDNA: FLJ21652 fis, クロニン COL08582.	---	249.877029	421.8	1.68803032
171	228332_s_at	AA526939/配列番号48	セレン含有蛋白質H	SEIH	869.698724	1647.4	1.89421918
177	231045_x_at	H29876/配列番号50	セレン含有蛋白質H	SEIH	620.98954	1078.1	1.7361001
145	232075_at	BF791874/配列番号39	組換え蛋白質REC14	REC14	179.443992	540.9	3.01431101
140	232231_at	AL353944.1/配列番号11	ラント(Runt)ドメイン転写因子2	RUNX2	32.563013	95.4	2.92970432
				標準化発現値の合計			46.8111936
				対照値の閾値			59.15
			(> 閾値=非応答者; < 閾値=応答者)	応答者または非応答者?			応答者

予測マーカーの生物学的アノテーション

表1および表2に記載された応答遺伝子の中には、骨髄腫を含めた癌の治療のためのプロテアソーム阻害剤の使用に特に関連する（複数の）機能を含めた、その推定上の生物学的な機能または機能群が特に注目される遺伝子のサブセットが存在する。遺伝子のうちのいくつかは骨髄腫の開始または進行、リンパ球細胞の増殖、生存またはシグナリング、薬物代謝もしくはアポトーシス経路の調節またはプロテアソーム阻害剤によって直接的にターゲットとされるユビキチン／プロテアソーム経路の成分のコード化に関与することが知られている。例えば、この分析は、細胞接着（番号1～5）、アポトーシスシグナリング（6～13）、癌抗原（14～27）、細胞周期（28～33）、薬物代謝（34～35）、薬物耐性（36～37）、成長制御、造血（hematopoiesis）（38～44）、細胞分裂促進性（mitogenic）シグナリング（45～53）、骨髄腫シグナリング（53～61）、骨髄腫転座（translocation）（62～73）、NFκB経路（74～77）、発癌遺伝子（78～82）、腫瘍形成性のシグナリング（83～93）、蛋白質の恒常性（94～118）、腫瘍サプレッサー経路（119～128）およびユビキチン／プロテアソーム経路（129～136）と関連する表1における遺伝子を同定した。また、加えて、この実行において同定された遺伝子は、表2における進行性疾患と関連した予測マーカーにも対応する遺伝子に対応する。表7参照。

10

【0337】

かかる遺伝子の同定は、これらの方法で同定された遺伝子が、実際に癌生物学およびプロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）の癌治療作用に対する血液学的腫瘍の潜在的な感受性に関連するという仮説を強化する。さらに、応答性のマーカーのごときかかる機能性分子の記載は、診断的ツールにおける含有物（inclusion）についての最も適当なマーカーの選択を促すことができた。2つの区別されるプローブセットが等しい予測情報を提供する場合に、これらのマーカーまたは生物学的に関連することが知られている他のマーカーの含有物は、診断方法の取り込みおよび実施を促進できる。最終的に、これらの機能的な分子および経路の特徴付けは、同一または同様の生物学的経路において作用する新しく、かつおそらく改良されたマーカーの同定を可能にできる。

20

【0338】

さらに、この分析は、応答性のさらなるゲノムマーカーがこれらの生物学的経路において見出すことができることを示す。例えば、「腫瘍形成性のシグナリング」カテゴリーは、Wntシグナリング経路のいくつかの成分を含む。かくして、Wnt経路において機能する他の遺伝子または蛋白質は、応答性マーカーとしても使用できる。また、これらの同定された経路におけるさらなるマーカーは、単独でまたは表1および表2に示すマーカーと組み合わせて機能して、ボルテゾミブでの処置に対する応答性を効果的に予測できる。

30

【0339】

【表 7 - 1】

表 7: 生物学的アノテーション

番号	プロセ ブセッ ト ID	タイトル/配列番号	遺伝子 記号	R/ NR	補足的アノテーション	生物学的カ テゴリー
1	204298 _s_at	リシロオキシダーゼ	LOX	R	リシロオキシダーゼは、大腸癌、食道癌、心臓(cardiac)癌および胃癌の転移において重要な役割を果たし得る。	付着
2	205884 _at	インテグリン、アルファ4 (抗 原CD49D, VLA-4受容体のア ルフア4サブユニット)	ITGA4	NR	アルファ4は、T細胞上のペーパー1(ITGB1)と結合して、細胞間マ トリックス分子フィブロネクチンまたはトロポスポンジン に結合することができインテグリンの非常に遅発性の(活性 化)抗原(「VLA-4」)を形成し、また、細胞表面分子血管細胞 接着分子-1(「VCAM-1」)についてのリガンドである。加えて、 アルファ4はペーパー7と結合して、「LPAM-1」(リンパ球パイ エル板接着分子1)として知られるリンパ球ホーミング受容体 を形成する。また、インテグリンは、細胞表面媒介シグナリン グに加わることが知られている。	付着
3	228841 _at	ヒト cDNA FLJ32429 fis, クロ ーン SKMUS2001014.	---	NR	マトリックスメタプロテイナーゼの阻害物質。しばしば腫 瘍細胞の転移の重要なステップである細胞外マトリックスの 分解を防止する。	付着
4	243366 _s_at	インテグリン、アルファ4 (抗 原CD49D, VLA-4受容体のア ルフア4サブユニット)	ITGA4	NR	アルファ4は、T細胞上のペーパー1(ITGB1)と結合して、細胞間マ トリックス分子フィブロネクチンまたはトロポスポンジン に結合することができインテグリンの非常に遅発性の(活性 化)抗原(「VLA-4」)を形成し、また、細胞表面分子血管細胞 接着分子-1(「VCAM-1」)についてのリガンドである。加え て、アルファ4はペーパー7と結合して、「LPAM-1」(リンパ球パ イエル板接着分子1)として知られるリンパ球ホーミング受容 体を形成する。また、インテグリンは、細胞表面媒介シグナリ ングに加わることが知られている。	付着

【表 7 - 2】

5	214265 _at	インテグリン, アルファ 8 配列番号1	ITGA8	NR		付着
6	203949 _at	ミエロペルオキシダーゼ	MPO	R	MPO誘導酸化剤は、カスパーゼ-3活性化およびアポトーシスに関与し、また、この遺伝子を含む転座は、しばしば白血病で見出される。	アポトーシス・シグナリング
7	207341 _at	プロテイナーゼ3 (セリンプロテイナーゼ, 好中球、ヴェグナー肉芽腫症自己抗原)	PRTN3	R	骨髄性の特異的なセリンプロテアーゼ、プロテイナーゼ3によるp21waflの切断は、細胞増殖を強める。また、プロテイナーゼ3はHL-60白血病細胞系においてドキシルビシン誘導アポトーシスを媒介し、そのドキシルビシン抵抗性変異体において下方調節される。	アポトーシス・シグナリング
8	203948 _s_at	ミエロペルオキシダーゼ	MPO	R	MPO誘導酸化剤は、カスパーゼ-3活性化およびアポトーシスに関与し、また、この遺伝子を含む転座は、しばしば白血病で見出される。	アポトーシス・シグナリング
9	224461 _s_at	アポトーシス誘導因子(AIF)-相同性ミトコンドリア関連死滅誘導物質	AMID	NR	この遺伝子の過剰発現はアポトーシスを引き起こすことが示された。この遺伝子の発現は、結腸癌細胞において腫瘍サプレッサー蛋白p53によって誘導されることが判明している。	アポトーシス・シグナリング
10	206056 _x_at	シアロフォリン(gpL115, ロイコシアリン, CD43)	SPN	R	CD43の会合は、推測上抑制転写を通じて、Bad-依存性アポトーシスの経路を開始し得る。	アポトーシス・シグナリング
11	203489 _at	CD27結合(Siva)蛋白質	SIVA	NR	この蛋白質は、腫瘍壊死因子受容体(TFNR)スーパーファミリーのメンバーのCD27抗原によってアポトーシスの(プログラム細胞死)経路における重要な役割を有するようであり、また、それはCD27抗原細胞質の尾部に結合する。	アポトーシス・シグナリング
12	226507 _at	p21/Cdc42/Rac1活性化キナーゼ1 (STE20ホモログ, 酵母)	PAK1	NR	(Pak1, Pak2, Pak3) は非常に詳しく研究され、遺伝子転写、細胞形態学、運動性およびアポトーシスのごとき細胞プロセスの関与することが示された。	アポトーシス・シグナリング

【表 7 - 3】

13	216055 _at	血小板由来増殖因子ベータ ポリペプチド (サル肉腫ウイ ルスの(v-sis)発癌遺伝子ホモ ログ)	PDGFB	R	大部分の増殖細胞は、特定の生存シグナルが提供されない限り は、アポトーシスを受けるようにプログラムされている。血 小板由来増殖因子は細胞増殖を促進し、アポトーシスを抑制 する。 RomashkovaおよびMakarov(1999)は、PDGFBが RAS/PIK3/AKT1/IKK/NFKB1経路を活性化することを示し た。この経路において、NFKB1(164011)はc-mycおよびアポト ーシスを誘導しないが、代わって、推定抗アポトーシス遺伝子 を誘導する。PDGFBに応じて、AKT1(164730)は、一時的に IKK(600664を参照)と会合し、IKK活性化を誘導する。その著 者らは、ある状態の下で、PIK3(171834を参照)が NFKB1A(164008)またはNFKB1B(604495)分解の関与なくして NFKB1を活性化することを示唆した。	アポトーシ ス・シグナリ ング
14	209942 _x_at	黒色腫抗原, ファミリーA, 3	MAGEA 3	NR	プロカスパーゼ 12に結合し、その切断を防止し、それによって ポトーシスを防止する結果、広がった (unfolded) 蛋白質応答 を含むERストレスを生じる癌抗原	癌抗原
15	214612 _x_at	ヒトMAGE-6抗原(MAGE6)遺 伝子	---	NR	癌/精巢抗原	癌抗原
16	217969 _at	黒色腫抗原, ファミリーD, 1/ 配列番号2	MAGED 1	NR	癌/精巢抗原	癌抗原
17	215733 _x_at	癌/精巢抗原2/配列番号3	CTAG2	NR	癌/精巢抗原	癌抗原
18	210546 _x_at	癌/精巢抗原1/配列番号4	CTAG1	NR	癌/精巢抗原	癌抗原
19	211674 _x_at	癌/精巢抗原1/配列番号5	CTAG1	NR	癌/精巢抗原	癌抗原
20	223313 s_at	MAGE-E1蛋白質	MAGE- E1	R	癌/精巢抗原	癌抗原
21	210467 _x_at	黒色腫抗原, ファミリーA, 12	MAGEA 12	NR	癌/精巢抗原	癌抗原
22	220057 _at	GAGED2: G抗原, ファミリー D, 2	GAGED 2	NR	癌/精巢抗原	癌抗原

【表 7 - 4】

23	236152 _at	PAGE-5蛋白質	PAGE-5	NR	癌/精巢抗原	癌抗原
24	233831 _at	ヒトの血清学的に規定された乳癌抗原NY-BR-40 mRNA, 部分的 cds	---	R	乳癌抗原	癌抗原
25	206427 s_at	メラニン(melan)-A	MLANA	R	細胞毒性のT-リンパ球によって認識された癌/精巢抗原	癌抗原
26	206218 at	黒色腫抗原, ファミリー-B, 2	MAGEB 2	NR	癌/精巢抗原	癌抗原
27	203386 _at	TBC1ドメインファミリー, メンバー4	TBC1D4	R	ヒト肉腫で最初に検出された癌抗原	癌抗原
28	201457 _x_at	ペンゾイミミダゾール3ホモログ(酵母)によって阻害されたかったBUB3出芽/配列番号6	BUB3	NR	有糸分裂紡錘体チェックポイント成分	細胞周期
29	213348 _at	サイクリン依存性キナーゼ阻害物質1C (p57, Kip2)	CDKN1 C	R	サイクリン依存性キナーゼ阻害物質1Cは、いくつかのG1サイクリン/Cdk複合体のタイトな結合の阻害物質であって、細胞増殖のネガティブな制御因子である。CDKN1Cの突然変異は、散発性の癌およびBeckwith-Wiedemann 症候群に関係し、それが腫瘍サプレッサー候補であることを示唆する。	細胞周期
30	204170 _s_at	CDC28プロテインキナーゼ調節サブユニット2	CKS2	NR	CKS2蛋白質は、サイクリン依存性キナーゼの触媒サブユニットに結合し、それらの生物学の機能にとって不可欠である。CKS2 mRNAは、HeLa細胞の細胞周期を介して異なるパターンで発現し、コード化された蛋白質についての特殊な役割を示すことが判明している。	細胞周期
31	206205 at	M相リン蛋白質9	MPHOS PH9	NR	細胞周期におけるG2からM相への進行に関与し得る。	細胞周期
32	208796 _s_at	サイクリンG1	CCNG1	NR	サイクリンG1遺伝子は、p53腫瘍サプレッサー蛋白質による転写活性化についての標的として確認された。	細胞周期
33	204460 _s_at	RAD1 ホモログ(S. pombe)	RAD1	NR	DNA損傷に応じて、細胞周期停止およびDNA損傷修復に必要な細胞周期チェックポイント遺伝子に対して強力な配列相同性を有する。	細胞周期

【表 7 - 5】

34	224918_x_at	ミクロソームグルタチオンS トランスフェラーゼ1	MGST1	NR	MGST1は、有毒な求電子性化合物に対する細胞防御に関与する、薬物代謝酵素である。酸化ストレスからこれらの膜を保護すると考えられる場合、小胞体および外部のミトコンドリア膜に局在化される。	薬物代謝
35	205998_x_at	シトクロムP450, サブファミリーIII A (ニフェジピン酸化酵素), ポリペプチド4	CYP3A4	R	発現はグルココルチコイドおよびいくつかの薬物によって誘導される。この酵素は、アセトアミノフェン、コデイン、サイクロスポリンA、ジアゼパムおよびエリスロマイシンを含めた今日用いられている約半分の薬物の物質代謝に関与する。	薬物代謝
36	239476_at	ホスホイノシチド-3-キナーゼ調節サブユニット, ポリペプチド1 (p85 アルファ)	PIK3R1	R	PIK3R1: ホスホイノシチド-3-キナーゼ, 調節サブユニット, ポリペプチド1(p85アルファ); ミエローマにおいて頻繁に活性化されるAKT生存経路の抑制を介するプロアポトーシス活性化	薬剤耐性
37	211298_s_at	アルブミン	ALB	R	アルブミンは、AKTシグナリング経路を活性化し、クロラムブシルおよび放射線誘発性アポトーシスからB慢性リンパ性白血病患者を保護することが示されている。	薬剤耐性
38	216835_s_at	ドッキング蛋白質1, 62kDa (チロシンキナーゼ1の下流)	DOK1	R	ドッキング蛋白質1は、慢性期における慢性骨髄性白血病(CML)患者から単離された造血性前駆体において構成的にリン酸化されたチロシンである。それは、その存在がCMLに係しているキメラ蛋白質、p210(bcr/abl)についての非常に重要な基質であり得る。	造血
39	213891_s_at	TCF4	---	R	TCF4は、B前駆細胞において主に発現され、それはWntシグナリングに際して活性化される。	造血
40	212387_at	TCF4	---	R	TCF4は、B前駆細胞において主に発現され、それはWntシグナリングに際して活性化される。	造血
41	212382_at	TCF4: 転写因子4	---	R	TCF4は、B前駆細胞において主に発現され、それはWntシグナリングに際して活性化される。	造血
42	203753_at	転写因子4	TCF4	R	TCF4は、B前駆細胞において主に発現され、それはWntシグナリングに際して活性化される。	造血
43	212386_at	転写因子4	TCF4	R	TCF4は、B前駆細胞において主に発現され、それはWntシグナリングに際して活性化される。	造血

【表 7 - 6】

44	211709 _s_at	幹細胞成長因子; リンパ球分 泌C-タイプ・レクチン	SCGF	R	SCGFは、骨性および血液生成の間質細胞によって選択的に生 成され、原始的な造血性前駆細胞に関してそれらの増殖活性 を媒介できる。	造血
45	217020 _at	---	---	R	胚の形態発生、細胞増殖および分化における細胞シグナリン グを媒介する生物学的に活性な形態のビタミンAのレチン酸 を結合する。	細胞分裂促 進性シグナ リング
46	217786 _at	SKB1 ホモログ(S. pombe)	SKB1	NR	結合しているSHK1を介して有糸分裂を調節し得る。	細胞分裂促 進性シグナ リング
47	206109 _at	フコシルトランスフェラー ゼ1(ガラクトシド2-アルファ L-フコシルトランスフェラ ーゼ(ボンバイ型含有))	FUT1	R	細胞増殖と分化を調節するノッチシグナリング経路の本質的 な成分。	細胞分裂促 進性シグナ リング
48	227798 _at	MADH1 MAD, デカペンタプ レジックホモログ1 (ショウ ジョウバエ)に対する母	---	NR	細胞増殖、分化およびアポトーシスを調節し、しばしば癌で混 乱する重要な経路のIGFベータシグナリング経路に関与す る。	細胞分裂促 進性シグナ リング
49	208743 _s_at	チロシン3-モノオキシゲナー ゼ/トリプトファン5-モノオ キシゲナーゼ活性化蛋白質、 ベータポリペプチド	YWHAB	NR	この遺伝子は、14-3-3ファミリーの蛋白質に属する蛋白質をコ ードする。それは、RAF1およびCDC25のホスファターゼと相互 作用することが示され、細胞分裂促進性シグナリングおよび 細胞周期機構の連結において、それが役割を果たすことを示 唆する。	細胞分裂促 進性シグナ リング
50	225239 _at	ESTs、仮想蛋白質FLJ20958 [ヒト] [H.sapiens]に中度に類 似	---	R	SPRY4は、癌において重要な増殖を示す経路の、受容体伝達の 分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ(MAPK)シグナル経路の 阻害物質である。	細胞分裂促 進性シグナ リング
51	215551 _at	エストロゲン受容体1	ESR1	R	エストロゲン受容体1アルファ過剰発現は、乳癌および鼻咽癌に 関係し、サイクリンD1経路を活性化する。	細胞分裂促 進性シグナ リング
52	215067 _x_at	PRDX2: ペルオキシレドキシ ン(peroxiredoxin)2	---	R	PRDX2は増殖の効果を有し、癌の発生または進行に役割を果 たし得る。	細胞分裂促 進性シグナ リング

【表 7 - 7】

53	210993 _s_at	MAD, デカペンタプレジック ホモログ1(ショウジョウバ エ)に対する母	MADH1	NR	TGFB1は、アクチビン (例えば、147290), インヒビビン(例えば、 147380), 骨形態形成蛋白質および抗ミューラー管阻害物質 (600957)も含むサイトカインの大きなファミリーの原型であ る。TGFベータファミリーのメンバーは、非常に様々な細胞 型に対する広範囲の生物学的効果を発揮し;例えば、それらは 細胞増殖, 分化, マトリックス生成およびアポトーシスを調節 する。	細胞分裂促 進性シグナ リング
54	209374 _s_at	免疫グロブリンヘビーコン スタントミュー/配列番号7	IGHM	NR	いくつかのタイプの多発性骨髄腫の代用マーカー	骨髄腫シグ ナリング
55	224342 _x_at	免疫グロブリンラムダロー カス/配列番号8	IGL@	NR	いくつかのタイプの多発性骨髄腫の代用マーカー	骨髄腫シグ ナリング
56	212827 _at	免疫グロブリンヘビーコン スタントミュー	IGHM	NR	いくつかのタイプの多発性骨髄腫の代用マーカー	骨髄腫シグ ナリング
57	234366 _x_at	免疫グロブリンラムダロー カス	IGL@	R	いくつかのタイプの多発性骨髄腫の代用マーカー	骨髄腫シグ ナリング
58	216986 _s_at	インターフェロン調節因子4	IRF4	NR	多発性骨髄腫発癌遺伝子は、Fasシグナルの効率の調整により リンパ球アポトーシスを調節することが示された。	骨髄腫シグ ナリング
59	205098 _at	ケモカイン(C-Cモチーフ)受 容体1	CCR1	NR	研究は、ケモカイン受容体発現およびそれらのリガンドへの MM細胞の遊走能力が骨髄におけるMM細胞区画化に適切 であることを示唆する。	骨髄腫シグ ナリング
60	239237 _at	ESTs	---	NR	Ig重鎖との強い配列類似性, いくつかのタイプの多発性骨髄腫 のための代用マーカー	骨髄腫シグ ナリング
61	205099 _s_at	ケモカイン(C-Cモチーフ)受 容体1	CCR1	NR	研究は、ケモカイン受容体発現およびそれらのリガンドへの MM細胞の遊走能力が骨髄におけるMM細胞区画化に適切 であることを示唆する。	骨髄腫シグ ナリング
62	223472 _at	ウォルフ・ヒルシュホーン症 候群候補1	WHSC1	R	WHSC1は、多発性骨髄腫における染色体転座 t(4;14)(p16.3;q32.3)に関係する。	骨髄腫転座
63	222778 _s_at	ウォルフ・ヒルシュホーン症 候群候補1	WHSC1	R	WHSC1は、多発性骨髄腫における染色体転座 t(4;14)(p16.3;q32.3)に関係する。	骨髄腫転座

【表 7 - 8】

64	209054 _s_at	ウォルフ-ヒルシュホーン症 候群候補1	WHSC1	R	WHSC1は、多発性骨髄腫における染色体転座 t(4;14)(p16.3;q32.3)に関係する。	骨髄腫転座
65	222777 _s_at	ウォルフ-ヒルシュホーン症 候群候補1	WHSC1	R	WHSC1は、多発性骨髄腫における染色体転座 t(4;14)(p16.3;q32.3)に関係する。	骨髄腫転座
66	209053 _s_at	ウォルフ-ヒルシュホーン症 候群候補1	WHSC1	R	WHSC1は、多発性骨髄腫における染色体転座 t(4;14)(p16.3;q32.3)に関係する。	骨髄腫転座
67	200921 _s_at	B細胞転座遺伝子1, 抗増殖 性/配列番号9	BTG1	NR	BTG1遺伝子座は、B細胞慢性リンパ性白血病の症例において t(8;12)(q24;q22)染色体転座に関係することが示された。それ は抗増殖性遺伝子のファミリーのメンバーである。BTG1発 現は細胞周期のG0/G1期において最大であり、細胞がG1を通 って進行した場合に下方調節される。それはネガティブに細 胞増殖を調節する。	骨髄腫転座
68	209052 _s_at	ウォルフ-ヒルシュホーン症 候群候補1	WHSC1	R	WHSC1は、多発性骨髄腫における染色体転座 t(4;14)(p16.3;q32.3)に関係する。	骨髄腫転座
69	213940 _s_at	ホルミン結合蛋白質1 (FBP17)	FBNP1	NR	ヒトホルミン結合蛋白質17(FBP17)はソートディングネキシ ン, SNX2と相互作用し、急性骨髄性白血病のMLL融合パター ンである。	骨髄腫転座
70	213732 _at	転写因子3(E2A免疫グロブリン エンハンサー結合因子 E12/E47)	TCF3	R	E2A遺伝子は、急性リンパ芽球性白血病において非ランダム の転座に関連した部位の19p13.3-p13.2に位置付けられる。	骨髄腫転座
71	213047 _x_at	SET転座(骨髄性白血病関連)	SET	NR	SET転座(6;9)(p23q34)は、予後不良および若い発病年齢によ って特徴づけられた急性骨髄性白血病(AML)の特定のサブタイ プの特徴である。SET蛋白質はサイクリンB-CDK1活性の調整 によりG(2)/M移行を調節する。	骨髄腫転座

【表 7 - 9】

72	200631 _s_at	SET転座(骨髓性白血病関連) / 配列番号10	SET	NR	SET転座(6;9)(p23q34)は、予後不良および若い発病年齢によって特徴づけられた急性骨髓性白血病(AML)の特定のサブタイプの特徴である。SET蛋白質はサイクリンB-CDK1活性の調整によりG(2)/M移行を調節する。	骨髓腫転座
73	205068 _s_at	接着斑キナーゼpp125(FAK) に関連したGTPアーゼ制御因子	GRAF	R	接着斑キナーゼ pp125(FAK)に関連したGTPアーゼ制御因子は、血液系悪性腫瘍におけるMLL遺伝子での転座にしばしば関与する。	骨髓腫転座
74	220146 _at	トール様受容体7	TLR7	NR	TLR7の発現は、細胞生存の重要な媒介物質およびプロテアソーム阻害の可能な下流の標的のNF-κBを活性化し得る。	NFκB 経路
75	232304 _at	ペリノホモログ1 (シヨウジ ヨウバエ)	PELI1	R	ペリノ1はIL-1に応答して、NFカッパB活性化およびIL-8形質発現に必要である。	NFκB 経路
76	232213 _at	ペリノホモログ1 (シヨウジ ヨウバエ)	PELI1	R	ペリノ1はIL-1に応答して、NFカッパB活性化およびIL-8形質発現に必要である。	NFκB 経路
77	218319 _at	ペリノホモログ1 (シヨウジ ヨウバエ)	PELI1	R	ペリノ1はIL-1に応答して、NFカッパB活性化およびIL-8形質発現に必要である。	NFκB 経路
78	215744 _at	t(12;16) 悪性脂肪肉腫から由 来する融合	FUS	R	粘液様の脂肪肉腫における融合遺伝子に起因するプロトオンコプロテイン; t(12; 16)悪性脂肪肉腫から由来	発癌遺伝子
79	206363 _at	v-maf筋腱膜の線維肉腫発癌 遺伝子ホモログ(トリ)	MAF	R	MAFは癌原遺伝子である。	発癌遺伝子
80	202768 _at	FBJネズミ骨肉腫ウィルス癌 遺伝子ホモログB	FOSB	R	fos遺伝子は、JUNファミリーの蛋白質と二量化できるロイシンジッパー蛋白質をコードし、それによって、転写因子複合体AP-1を形成する。かくして、FOS蛋白質は、細胞増殖、分化および腫瘍化転換の制御因子として関与する。	発癌遺伝子
81	202647 _s_at	神経芽腫RASウイルス(v-ras) 発癌遺伝子ホモログ	NRAS	NR	N-ras癌遺伝子はRAS遺伝子ファミリーのメンバーである。それは染色体1に位置付けられ、それは前骨髓性白血病系HL60において活性化される。	発癌遺伝子
82	209640 _at	前骨髓性白血病	PML	R	PMLの発現は細胞周期に関連し、それは、腫瘍形成性のシグナリングに対するp53応答を調節する。該遺伝子は、しばしば、急性前骨髓球性白血病(APL)に関連したレチノイン酸受容体アラルファ遺伝子での転座に係る。	発癌遺伝子

【表 7 - 1 0】

140	232231_at	ラント(Runt)ドメイン転写因子/配列番号11	RUNX2	NR	ラント (Runt) ドメイン転写因子AML3/RUNX2は骨芽細胞の生成および分化にとって不可欠であり、骨におけるいくつかのタイプの転移の生存に関係している。	発癌遺伝子
83	201575_at	SKI相互作用蛋白質	SNW1	NR	それがトランスフォーミング活性に必要なSKIオンコプロテインの領域と相互作用するので、腫瘍形成に関係し得る; pRbの増殖抑制活性を克服する。	腫瘍形成性のシグナリング
84	224985_at	ヒト, クローン IMAGE:3446533, mRNA/配列番号12	---	NR	多数の癌に関与する発癌遺伝子。RAS遺伝子ファミリーのメンバー	腫瘍形成性のシグナリング
85	204602_at	デックコルフホモログ1(ツメガエル)	DKK1	NR	腫瘍形成に重要であることが知られている経路のWNTシグナリングの分泌阻害物質	腫瘍形成性のシグナリング
86	201653_at	コルニションホモログ(シヨウジョウバエ)/配列番号13	CNIH	NR	腫瘍形成に関係すると知られている経路のEGFシグナリングを調節し得る。	腫瘍形成性のシグナリング
87	234021_at	ヒト cDNA: FLJ21331 f1s, クローン COL02520.	---	R	ベータ-カテニンと会合し、腫瘍形成性ベータ-カテニン/T細胞因子シグナリング活性を上方調節するブラコフィリン(plakophilin) 2に高度に類似	腫瘍形成性のシグナリング
88	212063_at	CD44抗原(ホーミング機能およびイノド血族系)/配列番号14	CD44	NR	CD44切断の広い有病率は、ヒト腫瘍の病因においてそれが重要な役割を果たすことを示唆する。	腫瘍形成性のシグナリング
89	204489_s_at	CD44抗原(ホーミング機能およびイノド血族系)	CD44	NR	CD44切断の広範囲の流行は、ヒト腫瘍の病因においてそれが重要な役割を果たすことを示唆する。	腫瘍形成性のシグナリング
90	227167_s_at	ヒト間葉性幹細胞蛋白質 DSC96 mRNA, 部分的 cds	---	NR	RAS発癌遺伝子(MIM 190020)は、すべてのほぼ1/3のヒト癌において突然変異する。RASスーパーファミリーのメンバールは細胞内シグナリング伝達経路を調整する形質膜GTP結合蛋白質である。RASSF3を含めたRASエフェクターのサブファミリーは、RAS会合(RA)ドメインを共有する。	腫瘍形成性のシグナリング

【表 7 - 1 1】

91	202290 _at	PDGFA関連蛋白質1	PDAP1	NR	腫瘍形成性シグナリング蛋白質の立体配置の成熟において重要な役割を果たす分子シヤペロンのHsp90の固有のATPアーゼ活性を刺激する。	腫瘍形成性のシグナリング
92	215499 _at	分裂促進因子活性化蛋白質 キナーゼ3 (MAP2K3)	MAP2K3	R	RAS発癌遺伝子の発現は、MAPK14の構成的な活性化にかくして導くMAP2K3の活性形態の蓄積を生じることが判明し、一次細胞の腫瘍化形質転換を与える。	腫瘍形成性のシグナリング
93	200047 _s_at	YY1転写因子/配列番号15	YY1	NR	いくらかのAML患者は骨髓細胞においてかなり高いYY1転写レベルを示した。マウス・データと合わせると、これはAMLの病因への関与を示唆する。	腫瘍形成性のシグナリング
94	222555 _s_at	ミトコンドリアリボソーム 蛋白質L44	MRPL44	NR	ミトコンドリアの蛋白質合成に関与。	蛋白質の恒常性
95	212694 _s_at	プロピオニルコエンザイムA カルボキシラーゼ、ペータポ リペプチド	PCCB	NR	分岐鎖アミノ酸の分解を介して蛋白質の恒常性において機能し得る。	蛋白質の恒常性
96	222530 _s_at	マクウシツク-カウフマン 症候群/配列番号16	MKKS	NR	シヤペロニンファミリーの蛋白質との類似性、蛋白質プロセ シングについての役割を示唆する。	蛋白質の恒常性
97	200869 _at	リボソーム蛋白質L18a/ 配列番号17	RPL18A	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し、かくして、蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒常性
98	200023 _s_at	真核生物の翻訳開始因子3, サブユニット5イブシロン, 47kDa/配列番号18	EIF3S5	NR	蛋白質翻訳の開始を調節し、かくして、蛋白質の恒常性に関係 する。	蛋白質の恒常性
99	200812 _at	TCPI1, サブユニット7 (イー タ)を含むシヤペロニン	CCT7	NR	CCTは、サイクリンEを含めた新しく翻訳されたポリペプチド 基質の折りたたみを介して蛋白質の恒常性を調節する。	蛋白質の恒常性
100	225190 _x_at	リボソーム蛋白質L35a/ 配列番号19	RPL35A	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し、かくして、蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒常性
101	200023 _s_at	真核生物の翻訳開始因子3, サブユニット5イブシロン, 47kDa/配列番号20	EIF3S5	NR	蛋白質翻訳の開始を調節し、かくして、蛋白質の恒常性に関係 する。	蛋白質の恒常性

【表 7 - 1 2】

102	217919 _s_at	ミトコンドリアリボソーム 蛋白質L42	MRPL42	NR	ミトコンドリアの蛋白質合成に関与	蛋白質の恒 常性
103	211972 _x_at	リボソーム蛋白質, 大きい, P0/配列番号21	RPLP0	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
104	200024 _at	リボソーム蛋白質S5/ 配列番号22	RPS5	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
105	200715 _x_at	リボソーム蛋白質L13a	RPL13A	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
106	201258 _at	リボソーム蛋白質S16/ 配列番号23	RPS16	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
107	200003 _s_at	リボソーム蛋白質L28	RPL28	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
108	221726 _at	リボソーム蛋白質L22/ 配列番号24	RPL22	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
109	200041 _s_at	HLA-B関連転写体1	BAT1	R	このファミリーのメンバーは, 翻訳, RNAスプライシングおよび リボソームアセンブリの開始を含めた多数の細胞機能に関 与し, かくして, 蛋白質の恒常性における役割を有し得る。	蛋白質の恒 常性
110	211937 _at	真核生物の翻訳開始因子4B	EIF4B	NR	蛋白質翻訳の開始を調節し, かくして, 蛋白質の恒常性に関係 する。	蛋白質の恒 常性
111	200082 _s_at	リボソーム蛋白質S7/ 配列番号25	RPS7	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
112	214167 _s_at	リボソーム蛋白質, 大きい, P0/配列番号26	RPLP0	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
113	200024 _at	リボソーム蛋白質S5/ 配列番号27	RPS5	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し, かくして, 蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
114	217719 _at	真核生物の翻訳開始因子3, サブユニットの6相互作用蛋 白質/配列番号28	EIF3S6I P	NR	蛋白質翻訳の開始を調節し, かくして, 蛋白質の恒常性に関係 する。	蛋白質の恒 常性

【表 7 - 1 3】

115	225797 _at	ミトコンドリアリボソーム 蛋白質L54/配列番号29	MRPL54	NR	ミトコンドリアの蛋白質合成に関与	蛋白質の恒 常性
116	200937 _s_at	リボソーム蛋白質L5	RPL5	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し、かくして、蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
117	208985 _s_at	真核生物の翻訳開始因子3, サブユニット1 アルファ, 35kDa	EIF3S1	NR	蛋白質翻訳の開始を調節し、かくして、蛋白質の恒常性に 寄与する。	蛋白質の恒 常性
118	200834 _s_at	リボソーム蛋白質S21/ 配列番号30	RPS21	NR	リボソームは蛋白質合成に関与し、かくして、蛋白質の恒常性 に寄与する。	蛋白質の恒 常性
119	216153 _x_at	カザール(kazal)モチーフを持 つ復帰誘導システイン富化 蛋白質	RECK	R	この遺伝子によってコード化された蛋白質はシステイン富化 の細胞外蛋白質であり、多種の発癌遺伝子によって形質転換 した多数の腫瘍および細胞において発現が強力に抑制される プロテアーゼ阻害様ドメインを持つ。正常細胞において、こ の膜に固着した糖蛋白質は、腫瘍の侵入および転移に関与す るキナーゼのマトリックスメタプロテイナーゼ-9について のネガティブな制御因子として機能し得る。	腫瘍サブレ ッサー経路
120	217687 _at	アデニレートシクラーゼ 2(脳)	ADCY2	R	アデニレートシクラーゼシグナリングは細胞増殖と分化を調 節し、それはヒト腫瘍において頻繁に欠損している。ヒトアデ ニレートシクラーゼ蛋白質(群)の活性化およびヒトPde4蛋白質 蛋白質(群)の阻害は、急性リンパ芽球性白血病細胞のアポトー シスを増加させる。	腫瘍サブレ ッサー経路
121	222632 _s_at	ロイシンジッパー転写因子 様1	LZTFL1	NR	LZTFL1遺伝子は染色体3p21.3に推定腫瘍抑制サブ領域 (C3CER1)に位置付けされた。	腫瘍サブレ ッサー経路
122	236623 _at	ATPアーゼ, Na ⁺ /K ⁺ 輸送, ア ルファ1ポリペプチド	ATP1A1	R	腫瘍抑制サブ領域p53によって調節された発現	腫瘍サブレ ッサー経路
123	221899 _at	BCRA2領域からの仮想蛋白 質	CG005	R	乳癌感受性遺伝子のBRCA2の領域に位置	腫瘍サブレ ッサー経路

【表 7 - 1 4】

124	221691 _x_at	ヌクレオフォスミン(核リン 蛋白質B23, スマトリン)	NPM1	NR	ヌクレオフォスミンは、p53の安定性および転写活性を調節す る。	腫瘍サブレ ッサー経路
125	209030 _s_at	免疫グロブリンスーパー ファミリア, メンバー4 (TSLC1)	IGSF4	NR	TSCL1は、肺癌における潜在的な腫瘍サブレッサー遺伝子と 確認されている。	腫瘍サブレ ッサー経路
126	222762 _x_at	LIMドメイン含有1 (LIMD1)	LIMD1	NR	LIMD1を含む染色体3の短アームの中間部欠失は、多数の腫瘍 で見出される。ITは、腫瘍サブレッサーとしての役割を有し 得る。	腫瘍サブレ ッサー経路
127	240983 _s_at	システイニル-tRNA合成酵素	CARS	NR	この遺伝子は、重要ながん抑制遺伝子領域の11p15.5,インプリ ンディング遺伝子ドメインの付近に位置するいくつかのうち の1つである。この領域の変化はベックウィズ-ヴィーデマン 症候群, ウィルムス腫瘍, 横紋筋肉腫, 副腎皮質癌ならびに肺 癌, 卵巣癌および乳癌に関係している。	腫瘍サブレ ッサー経路
128	200713 _s_at	微小管関連蛋白質, RP/EB ファミリア, メンバー1	MAPRE 1	NR	MAPRE1は、家系性および散発性の形態の結腸直腸癌において しばしば突然変異するAPC蛋白質に結合する。この蛋白質は 間期細胞における微小管, 特に成長末端に局在化する。有糸 分裂の間に, 蛋白質は中心体および紡錘微細管と会合する。	腫瘍サブレ ッサー経路
129	200814 _at	プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン)活性化因子サ ブユニット1 (PA28 アル ファ)/配列番号31	PSME1	NR	20Sプロテアソームの11S制御因子のサブユニット	ユビキチン/ プロテアソ ーム経路
130	201532 _at	プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン)サブユニット, アルファ・タイプ, 3/配列番号32	PSMA3	NR	プロテアソームのコアサブユニット	ユビキチン/ プロテアソ ーム経路
131	218011 _at	ユビキチン様5/配列番号33	UBL5	NR	ユビキチン様蛋白質(UBL)は、ユビキノンのように蛋白質を低 下させるよりも蛋白質機能の可逆的なモジュレーターである と考えられる。	ユビキチン/ プロテアソ ーム経路
132	224747 _at	仮想蛋白質LOC92912/ 配列番号34	LOC929 12	NR	ユビキチンをコンジュゲートする酵素ドメインを含む。	ユビキチン/ プロテアソ ーム経路

【表 7 - 1 5】

133	201758 _at	腫瘍感受性遺伝子101	TSG101	NR	この遺伝子によりコードされる蛋白質は、ユビキチンをコンジュゲートする酵素の明らかに不活性ホモログのグループに属する。遺伝子産物は、腫瘍形成に関与する細胞質ゾルのリン蛋白質のスタスミン(stathmin)と相互作用するコイルドドメイン・ドメインを含む。該蛋白質は細胞の増殖および分化に役割を果たし、ネガティブな成長制御因子として作用し得る。	ユビキチン/プロテアソーム経路
134	200019 _s_at	偏在発現したFinkel-Biskis-Reillyマウス肉腫ウイルス(FBR-MuSV)(キツネ由来); リボソーム蛋白質S30/ 配列番号35	FAU	NR	C末端にてN末端およびリボソーム蛋白質S30にてユビキチン様蛋白質fubiよりなる融合蛋白質。融合蛋白質が翻訳後に処理され、遊離fubiおよび遊離リボソーム蛋白質S30を生成することが提案された。Fubiはユビキチン・ファミリーのメンバーであり、リボソーム蛋白質S30はS30Eファミリーのリボソーム蛋白質に属する。	ユビキチン/プロテアソーム経路
135	202346 _at	ハンチンチン相互作用蛋白質2	HP2	NR	UBIQUITIN-CONJUGATING ENZYME E2-25Kは、ハンチンチンの分解およびアポトーシスの抑制に関与している。	ユビキチン/プロテアソーム経路
136	201177 _s_at	SUMO-1活性化酵素サブユニット2/配列番号36	UBA2	NR	蛋白質の恒常性に関与するユビキチン様活性化酵素	ユビキチン/プロテアソーム経路
154	218438 _s_at	内皮由来遺伝子1	EG1	NR	腫瘍で刺激された内皮細胞において発現; 腫瘍血管形成における役割を有し得る。	
157	216288 _at	システイニル・ロイコトリエン受容体1	CYSLTR 1	R	結腸癌において上方調節される; 生存に影響	
166	210497 _x_at	滑膜肉腫, Xブレイクポイント2	SSX2	NR	滑膜肉腫における転座に関与する癌抗原。転写抑制に関与し得る。	
167	223358 _s_at	ホスホジェステラーゼ7A/ 配列番号47	PDE7A	NR	T細胞におけるPDE7の増加は、cAMPの減少、インターロイキン2発現の増加および増殖の増加と関連する。	
213	226882 _x_at	WD反復ドメイン4	WDR4	NR	このファミリーのメンバーは、細胞周期進行、シグナリング伝達、アポトーシスおよび遺伝子調節を含めた様々な細胞プロセスに関与する。	

【表 7 - 1 6】

242	225647 _s_at	カテプシンC	CTSC	NR	免疫細胞/炎症性細胞における多数のセリンプロテイナーゼの活性化についての中央のコーディネーターであるようである リソソーム・システインプロテイナーゼ	
251	208642 _s_at	チャイニーズハムスター細胞5におけるX線修復の補完の不完全な修復 (二本鎖切断再融合; Ku自己抗原, 80kDa)/ 配列番号69	XRCC5	NR	癌に対する重要な経路のDNA修復に関与。この経路における欠損は癌に導いかねなく、この経路の過敏性は癌細胞における化学療法の抵抗性に導くことができる。	
286	37793 _r_at	RAD51様3 (S. cerevisiae)	RAD51L 3	R	配列相同性に基づいたDNA損傷修復におそらく関与する。	
333	218467 _at	肝細胞癌感受性蛋白質 / 配列番号83	HCCA3	NR	新規な全長cDNAをクローニングし区別し、それは肝臓癌組織において高度に発現した。	
346	209031 _at	免疫グロブリンスーパーファミリー, メンバー4	IGSF4	NR		
442	208013 _s_at	先体小胞蛋白質1	ACRV1	R	精巢分化抗原	

プロテアソーム阻害抵抗性細胞系

プロテアソーム阻害剤がそれらのアポトーシス効果を発揮する具体的な機序をより良好に理解する、ならびにそれらの効果を覆し得る機序を解明するために、ボルテゾミブ抵抗性腫瘍細胞系を生成した。腫瘍細胞系を非常に低用量のボルテゾミブ（約1／20のLD50－50％の細胞を死滅させる用量）で24時間処置した。次いで、薬物を除去し、生存細胞を24～72時間回復させた。次いで、このプロセスを各時点にて2倍にしたボルテゾミブ用量で複数ラウンドにて繰り返した。LD50の3～5倍で細胞に投与した後、いくつかの個々の細胞系を単一細胞コロニーからサブクロニングした。引き続いての分析は、これらの系が、ボルテゾミブに対して5～10倍の抵抗性を示し、この特性は、何ヶ月もの間安定であり、複数の薬物抵抗性ポンプの阻害剤により影響されないことを示した。この戦略を卵巣腫瘍細胞系(OVCAR-3)および骨髄腫腫瘍細胞系(RPMI8226)の双方に適用し、複数のサブクローンを特徴付けした。次いで、その抵抗性細胞系をAffymetrix U133マイクロアレイを用いて遺伝子発現プロファイリング (profiling) に付した。感受性の親 (S) ー対ー抵抗性のサブクローン (R) で異なって表現された遺伝子の比較は、感受性および抵抗性の骨髄腫生検の分析においても同定されたいくつかの遺伝子を強調した。表8を参照。表8に記載された番号は、表1におけるマーカー識別番号に対応する。かかる結果は、これらの遺伝子の発現およびボルテゾミブ感受性の間の潜在的な関係を強調するだけではなく、臨床試料中の応答遺伝子を定義するのに用いた方法の妥当性を支持する。

10

【0356】

20

【表 8 - 1】

表8 プロテアソーム阻害感受性／抵抗性細胞系における遺伝子識別

番号	プローブセットID	タイトル	R/ S	抵抗性／親の比
156	202075_s_at	gb:NM_006227.1 /DEF=ヒト・リン脂質転移蛋白質(PLTP), mRNA. /FEA=mRNA /GEN=PLTP /PROD=リン脂質転移蛋白質/DB_XREF=gi:5453913 /UG=Hs.283007 リン脂質転移蛋白質/FL=gb:L26232.1 gb:NM_006227.1	S	0.36
166	210497_x_at	gb:BC002818.1 /DEF=ヒト, 滑膜肉腫, Xブレークポイント2, クローン MGC:3884, mRNA, 完全 cdsに類似。/FEA=mRNA /PROD=滑膜肉腫, Xブレークポイント2に類似。/DB_XREF=gi:12803942 /UG=Hs.289105滑膜肉腫, Xブレークポイント2 /FL=gb:BC002818.1	R	2.82
332	210715_s_at	gb:AF027205.1 /DEF=ヒト Kunitz型プロテアーゼ阻害物質(kop) mRNA, 完全 cds. /FEA=mRNA /GEN=kop /PROD=Kunitz型プロテアーゼ阻害物質/DB_XREF=gi:2598967 /UG=Hs.31439 セリンプロテアーゼ阻害剤, Kunitz型, 2 /FL=gb:AF027205.1	S	0.37
211	219373_at	gb:NM_018973.1 /DEF=ヒト・ドリキル-ホスフェートマンノシルトランスフェラーゼポリペプチド3 (DPM3), mRNA. /FEA=mRNA /GEN=DPM3 /PROD=ドリキル-ホスフェートマンノシルトランスフェラーゼポリペプチド3 /DB_XREF=gi:9506552 /UG=Hs.110477 ドリキル-ホスフェート, マンノシルトランスフェラーゼポリペプチド3 /FL=gb:AF312923.1 gb:AF312922.1 gb:AB028128.1 gb:NM_018973.1	S	0.37
343	200030_s_at	gb:NM_002635.1 /DEF=ヒト溶質担体ファミリー25 (ミトコンドリア担体; リン酸担体), メンバー3 (SLC25A3), 核内遺伝子コーディングミトコンドリア蛋白質, 転写変異体1b, mRNA. /FEA=mRNA /GEN=SLC25A3 /PROD=リン酸担体前駆体, アイソフォーム1b /DB_XREF=gi:4505774 /UG=Hs.78713溶質担体ファミリー25 (ミトコンドリア担体; リン酸担体), メンバー3 /FL=gb:BC000998.1 gb:BC001328.1 gb:BC003504.1 gb:BC004345.1 gb:NM_002635.1	R	2
447	222975_s_at	コンセンサスは, gb:AI423180 /FEA=EST /DB_XREF=gi:4269111 /DB_XREF=est:tf32e08.x1 /CLONE=IMAGE:2097926 /UG=Hs.69855 NRAS-関連遺伝子 /FL=gb:AB020692.1を含む。	R	1.16

10

20

30

40

【0357】

【表 8 - 2】

(表 8 の続き)

280	224673_at	コンセンサスは、gb:AI613244 /FEA=EST /DB_XREF=gi:4622411 /DB_XREF=est:ty35a06.x1 /CLONE=IMAGE:2281042 /UG=Hs.306121白血球受容体クラスター(LRC)コード化された新規な遺伝子8を含む。	S	0.44
129	200814_at	gb:NM_006263.1 /DEF=ヒト・プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン)活性化因子サブユニット1 (PA28 アルファ) (PSME1), mRNA. /FEA=mRNA /GEN=PSME1 /PROD=プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン) 活性化因子サブユニット1 (PA28 アルファ) /DB_XREF=gi:5453989 /UG=Hs.75348 プロテアソーム(プロソーム, マクロペイン)活性化因子サブユニット1 (PA28 アルファ) /FL=gb:BC000352.1 gb:L07633.1 gb:NM_006263.1	R	2.11
390	204610_s_at	gb:NM_006848.1 /DEF=ヒト・デルタ肝炎抗原相互作用蛋白質A (DIPA), mRNA. /FEA=mRNA /GEN=DIPA /PROD=デルタ肝炎抗原相互作用蛋白質A /DB_XREF=gi:5803004 /UG=Hs.66713 デルタ肝炎抗原相互作用蛋白質A /FL=gb:U63825.1 gb:NM_006848.1	R	2.09
429	222646_s_at	コンセンサスは、gb:AW268365 /FEA=EST /DB_XREF=gi:6655395 /DB_XREF=est:xv50d03.x1 /CLONE=IMAGE:2816549 /UG=Hs.25740 ERO1 (S. cerevisiae)様 /FL=gb:AF081886.1 gb:NM_014584.1を含む。	R	2.74

10

20

30

【0358】

感受性アッセイ

癌細胞の試料を患者から得る。発現レベルは、表1、表2および／または表3に記載された予測マーカーの少なくとも1つに対応するマーカーについて試料中で測定する。好ましくは、表1、表2および／または表3に記載され、本明細書に記載された方法を用いてマーカーセットにおいてまとめたマーカーを含むマーカーセットを利用する。例えば、マーカーセットは、表4、表5および／または表6に記載されたマーカーセット、または同様の方法によって調製されたいずれかのマーカーセットを含むことができる。かかる分析を用いて、患者における腫瘍の発現プロファイルを得る。次いで、その発現プロファイルの評価を用いて、患者が応答性の患者であって、プロテアソーム阻害療法（例えば、プロ

40

【0359】

また、プロテアソーム阻害治療の経過の間に患者から採取された腫瘍試料中の1以上の同定されたマーカーまたはマーカーセットの発現を評価すると、その治療剤が作用し続け

50

るか、または癌が治療プロトコールに対して非応答性（不応性）となるかを決定することができる。例えば、ボルテゾミブの治療を受けている患者は、腫瘍細胞を採取され、マーカーまたはマーカーセットの発現についてモニターされるであろう。表1、表2および／または表3に記載された1以上のマーカーセットの発現プロファイルがその剤の存在下で応答性の増大を示すならば、プロテアソーム阻害剤での処置は継続するであろう。しかしながら、表1、表2または表3に記載された1以上のマーカーセットの発現プロファイルが、薬剤の存在下の非応答性の増大を示すならば、癌は、プロテアソーム阻害療法に対して抵抗性となり、もう一つの処置プロトコールを患者を治療するために開始すべきである。

【0360】

10

重要なことには、これらの決定は、患者間ベースまたは薬剤間（または剤の組合せ）で行うことができる。かくして、特定のプロテアソーム阻害療法が特定の患者または特定の群／クラスの患者に利益を与えるようであるか否か、あるいは特定の治療を継続すべきかを決定することができる。

【0361】

他の具体例

本発明は、本発明の態様の単一の例示として意図され記載された特定の具体例により範囲を制限されるものではない。機能的に等価な方法および構成要素は、本明細書に示され記載されるものに加えて本発明の範囲内にあり、リーチン的な実験に過ぎないものを用いて前記の記載から当業者には明らかとなるであろう。かかる等価物は、前記の特許請求の範囲により含まれることを意図する。

20

【0362】

論文、特許およびデータベースを含めた本明細書に記載された全ての参考文献をここに出典明示して明確に本明細書の一部とみなす。

【配列表】

0005717937000001.app

フロントページの続き

- (72)発明者 ジョージ・マリガン
アメリカ合衆国02421マサチューセッツ州レキシントン、タフト・アベニュー32番
- (72)発明者 バーバラ・エム・ブライアント
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、ヘンリー・ストリート116番
- (72)発明者 マイケル・ピー・モリッシー
アメリカ合衆国02135マサチューセッツ州ブライトン、アパートメント32、ケンリック・ストリート140番
- (72)発明者 アンドリュー・ボルト
アメリカ合衆国02138マサチューセッツ州ケンブリッジ、アパートメント4、ウェンデル・ストリート10番
- (72)発明者 アンドリュー・アイ・ダモコッシュ
アメリカ合衆国06107コネチカット州ウエスト・ハートフォード、ウォーターサイド・レイン115番

合議体

審判長 鈴木 恵理子

審判官 ▲高▼ 美葉子

審判官 今村 玲英子

- (56)参考文献 国際公開第01/2567 (WO, A1)
Blood (2002) Vol. 100, No. 11, p. Abstract No. 1519
British Journal of Haematology (1998) Vol. 102
, p. 1115-1123

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N15/00-90

C12Q1/68

JSTPLUS

JMEDPLUS

PUBMED

BIOSIS

CAPLUS

MEDLINE

WPIDS