



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년10월19일
(11) 등록번호 10-1075158
(24) 등록일자 2011년10월13일

(51) Int. Cl.
C12Q 1/68 (2006.01) C12N 15/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7005561
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년09월22일
심사청구일자 2008년09월22일
(85) 번역문제출일자 2005년03월30일
(65) 공개번호 10-2005-0074468
(43) 공개일자 2005년07월18일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2003/012072
(87) 국제공개번호 WO 2004/031413
국제공개일자 2004년04월15일
(30) 우선권주장
60/414,673 2002년09월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
J. Immunol., Vol.152, No.1,
pp.96-105(1994.01.01.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
온코세라피 사이언스 가부시키키가이샤
일본, 가나가와 213-0012, 가와사키시, 다카쓰구,
사카도 3쵸메 2-1
(72) 발명자
나카무라, 유스케
일본국 카나가와 225-0011, 요코하마시,
아오바구, 아자미노 1쵸메, 17-33
다이고, 야타로
일본국 카나가와 222-0031, 요코하마시,
코호쿠구, 후토오쵸, 732-1, 201
나카츠루, 슈이치
일본국 사이타마 338-0002, 사이타마시, 츄오구,
시모오치아이 2쵸메, 6-2
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 전명숙

(54) 비-소세포성 폐암을 진단하는 방법

(57) 요약

본 발명은 차별적으로 발현되는 유전자를 이용하여 비-소세포성 폐암을 탐지하는 방법에 관한 것이다. 더 나아가, 본 발명은 비-암 조직과 비교하여 비-소세포성 폐암에서 발현이 상승되는 새로운 인간 유전자를 제공한다. 또한, 본 발명은 비-소세포성 폐암의 치료 및 예방을 위한 화합물을 동정하는 방법에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

60/451,374 2003년02월28일 미국(US)

60/466,100 2003년04월28일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

대상체 유래의 생물학적 시료에서 TTK 단백질 키나아제 유전자의 발현 수준을 측정하는 것을 포함하며, 정상 대조군 수준과 비교하여 상기 TTK 단백질 키나아제 유전자 수준의 증가 또는 감소가 대상체가 비-소세포성 폐암에 걸리거나 비-소세포성 폐암에 걸릴 위험이 있다는 것을 나타내는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 비-소세포성 폐암을 진단하거나 비-소세포성 폐암에 걸릴 소질을 예측하기 위해 TTK 단백질 키나아제 유전자를 검출하는 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 증가는 정상 수준보다 적어도 10% 더 큰 것을 의미하는 방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 수준은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 방법에 의해 측정되는 방법:

- (1) TTK 단백질 키나아제 유전자의 mRNA를 검출하는 단계;
- (2) TTK 단백질 키나아제 유전자에 의해 암호화되는 단백질을 검출하는 단계; 및
- (3) TTK 단백질 키나아제 유전자에 의해 암호화되는 단백질의 세포증식 활성을 검출하는 단계.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 수준은 TTK 단백질 키나아제 유전자 탐침과 환자 유래의 생물학적 시료 유전자 전사체의 혼성화를 검출함으로써 측정되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 혼성화 단계는 DNA 어레이(array)로 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 생물학적 시료는 객담 또는 혈액을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

하기 단계를 포함하는 비-소세포성 폐암을 치료 또는 예방하는 화합물의 스크리닝 방법:

- (1) 시험 화합물을 TTK 단백질 키나아제 유전자의 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드와 접촉시키는 단계;
- (2) 상기 폴리펩티드와 시험 화합물 사이의 결합 활성을 측정하는 단계; 및
- (3) 상기 폴리펩티드에 결합하는 화합물을 선택하는 단계.

청구항 17

하기 단계를 포함하는 비-소세포성 폐암을 치료 또는 예방하는 화합물의 스크리닝 방법:

- (a) 시험 화합물을 TTK 단백질 키나아제 유전자의 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드와 접촉시키는 단계;
- (b) (a) 단계의 폴리펩티드의 세포증식 활성을 측정하는 단계; 및
- (c) 시험 화합물의 부재시 측정된 세포증식 활성과 비교하여 상기 TTK 단백질 키나아제 유전자의 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드의 세포증식 활성을 억제하는, 또는 시험 화합물의 부재시 측정된 세포증식 활성과 비교하여 상기 TTK 단백질 키나아제 유전자의 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드의 세포증식 활성을 증진시키는 화합물을 선택하는 단계.

청구항 18

삭제

청구항 19

하기 단계를 포함하는 비-소세포성 폐암을 치료 또는 예방하는 화합물의 스크리닝 방법:

- (1) 시험 화합물을 TTK 단백질 키나아제 유전자를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계; 및
- (2) 상기 TTK 단백질 키나아제 유전자의 발현 수준을 감소시키는 화합물을 선택하는 단계.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 세포는 NSCLC 세포인 방법.

청구항 21

하기 단계를 포함하는 비-소세포성 폐암을 치료 또는 예방하는 화합물의 스크리닝 방법:

- (1) 시험 화합물을, TTK 단백질 키나아제 유전자의 전사 조절 부위 및 상기 전사 조절 부위하에서 발현되는 리포터 유전자를 포함하는 벡터가 도입된 세포와 접촉시키는 단계;
- (2) 상기 리포터 유전자의 활성을 측정하는 단계; 및
- (3) 상기 리포터 유전자의 발현 수준을 감소시키는 화합물을 선택하는 단계.

청구항 22

TTK 단백질 키나아제 유전자에 결합하는 프라이머 또는 탐침, 또는 그에 의해 암호화되는 폴리펩티드에 결합하

는 항체를 포함하는 비-소세포성 폐암의 탐지용 키트.

청구항 23

TTK 단백질 키나아제 유전자에 결합하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 비-소세포성 폐암의 탐지용 어레이(array).

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

TTK 단백질 키나아제 유전자에 의해 암호화되는 폴리펩티드에 결합하는, 약학적으로 유효한 양의 항체 또는 이의 단편을 포함하는 비-소세포성 폐암의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

약학적으로 유효한 양의, 서열번호 423로 기재되는 핵산 서열을 포함하는 안티센스 폴리뉴클레오티드를 포함하는 비-소세포성 폐암의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 46

약학적으로 유효한 양의, 표적 서열로서 서열번호 534로 기재되는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 siRNA를 포함하는 비-소세포성 폐암의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

TTK 단백질 키나아제 유전자에 의하여 암호화되는 폴리펩티드, 또는 세포독성 림프구의 유도, 종양을 인식하는 항체 유도 및 항암 사이토카인 생성 유도로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 면역학적 활성을 갖는 상기 폴리펩티드의 단편, 또는 상기 폴리펩티드나 상기 면역학적 활성을 갖는 폴리펩티드의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 항원 제시 세포에 접촉시키는 단계를 포함하는 시험관 내 조건에서의 항종양 면역(anti tumor immunity) 유도 방법.

청구항 52

삭제

청구항 53

TTK 단백질 키나아제 유전자에 의하여 암호화되는 폴리펩티드, 또는 세포독성 림프구의 유도, 종양을 인식하는 항체 유도 및 항암 사이토카인 생성 유도로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 면역학적 활성을 갖는 상기 폴리펩티드의 단편, 또는 상기 폴리펩티드나 상기 면역학적 활성을 갖는 폴리펩티드의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 항종양 면역 유도용 조성물.

청구항 54

TTK 단백질 키나아제 유전자에 의하여 암호화되는 폴리펩티드, 또는 세포독성 림프구의 유도, 종양을 인식하는 항체 유도 및 항암 사이토카인 생성 유도로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 면역학적 활성을 갖는 상기 폴리펩티드의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드와 접촉된 항원 제시 세포를 포함하는 항종양 면역 유도용 조성물.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 생물과학분야, 보다 상세하게는 암 연구 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 비-소세포성 폐암을 진단하는 방법 및 상기 암 세포에서 발현이 상승되거나 감소된 유전자에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

본 발명은 2002년 9월 30일에 출원된 USSN 60/414,673 2003년 2월 28일에 출원된 USSN 60/451,374 2003년 4월 28일에 출원된 USSN 60/466,100과 관련되어 있고 이는 참고문헌으로 명세서에 포함된다.

[0003]

폐암은 인간에게 가장 일반적이고 치명적인 암이다. 폐암의 발병 및 진행과 관련된 많은 유전적 변이(alteration)가 보고되어 왔다. 유전적 변이는 전이의 위험성 또는 치료에 대한 반응을 예측하려는 노력과 진단을 도울 수 있을지라도, 단일 또는 제한된 수의 분자 마커는 일반적으로 비-소세포성 폐암(non-small cell lung cancer (NSCLC))의 진단에 대한 만족할만한 결과를 제공하지는 못한다(Mitsudomi et al. , Clin Cancer Res 6: 4055-63 (2000); Niklinski et al., Lung Cancer. 34 Suppl 2:S53-8 (2001) ; Watine, Bmj 320: 379-80 (2000)). 비-소세포성 폐암(Non-small cell lung cancer, NSCLC)은 지금까지 폐암의 거의 80%에 해당하는 가장 일반적인 형태의 폐암이다(Society, A. C. Cancer Facts and Figures 2001, 2001). 최근 다방면 요법(multi-modality therapy)의 발전에도 불구하고 NSCLC의 대다수가 단계가 진행된 후에야 진단되기 때문에 전체 10-년 생존률은 10% 정도로 낮은 편이다(Fry, W. A. , Phillips, J. L. , and Menck, H. R. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report, Cancer. 86 : 1867-76., 1999.). 백금(platinum)에 기초를 둔 화학치료법이 NSCLC 치료를 위한 기준 규격(reference standard)으로 여겨지지만, 그러한 약물은 진행된 NSCLC를 앓고 있는 환자의 생존을 약 6 주 밖에 연장시키지 못한다(Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, Bmj. 311 : 899-909., 1995). 상기 질병을 위해 티로신 키나아제 억제제를 포함하여 수많은 표적치료가 연구되고 있다. 그러나 백금 및 도세탁셀 기반의 요법으로 실패한 진행된 비-소세포성 폐암(NSCLC) 환자에서 ((IDEAL 2)., Proc Am Soc Clin Oncol. 21 : 292a (A1166), 2002) 그러나 제한된 수의 환자에서만 가능성 있는 결과가 획득되었으며, 어떤 환자는 심한 부작용을 나타냈다(Kris M, N. R. , Herbst RS Aphase II trial of ZD 1839 ('Iressa')).

[0004]

cDNA 마이크로레이(microarray) 기술을 정상 및 악성 세포에서 유전자 발현의 종합적인 프로파일(profile)을 획득할 수 있게 되었고 악성과 그에 해당하는 정상 세포에서 유전자 발현을 비교할 수 있게 되었다(Okabe et al. , Cancer Res 61: 2129-37 (2001) ; Kitahara et al. , Cancer Res 61: 3544-9 (2001); Lin et

al., Oncogene 21: 4120-8(2002) ; Hasegawa et al., Cancer Res 62: 7012-7 (2002)). 이러한 방법은 암 세포의 복잡한 성질을 밝히는 것이 가능하게 하고 암 발생의 기작을 밝히는데 도움을 준다.

[0005] 암세포에서 조절되지 않는 유전자를 동정하는 것은 각각의 암에 대한 보다 정확하고 정밀한 진단과 새로운 치료 표적을 개발을 가능하게 한다(Bienz and Clevers, Cell 103: 311-20 (2000)). 유전체의 관점에서 종양의 기작을 밝히고 진단과 새로운 치료제의 개발을 위한 표적 분자를 발견하기 위해서, 본 발명자들은 23040 유전자의 cDNA 마이크로어레이를 이용하여 종양의 발현 프로파일(profile)을 분석해왔다(Okabe et al., Cancer Res 61: 2129-37(2001) ; Kitahara et al., Cancer Res 61: 3544-9(2001) ; Lin et al., Oncogene 21: 4120-8 (2002); Hasegawa et al., Cancer Res 62: 7012-7 (2002)).

[0006] 암 발생의 기작을 밝히려고 계획된 연구는 이미 항암제를 위한 분자 표적의 동정을 용이하게 하였다. 예를 들어, 원래는 활성화가 번역후 파르네실레이션(farnesylation)에 의존적인 Ras와 관련된 성장-신호 경로를 억제하려고 개발된 파르네실전이효소(farnesyltransferase, FTIs) 억제제는 동물 모델에서 Ras-의존적인 종양을 치료하는데 효과적이었다(He et al., Cell 99: 335-45 (1999)). 항암제 및 항-HER2 단일클론 항체인 트라스투주맙(trastuzumab) 또는 조합을 이용하여 인간에 대한 임상 시험이 원-암 유전자(proto-oncogene) 수용체 HER2/neu를 상쇄하기 위해 시행되었다; 그리고 임상 결과와 유방암 환자의 생존율이 향상되었다(Lin et al., Cancer Res 61: 6345-9 (2001)).

[0007] 선택적으로 bcr-abl 융합 단백질을 비활성화시키는 티로신 키나아제 억제제STI-571는, bcr-abl 티로신 키나아제의 계속적 활성화(constitutive activation)가 백혈구의 형질전환에 있어 중요한 역할을 하는 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemias)을 치료하기 위해 개발되었다. 이러한 종류의 작용제는 특이적인 유전자 산물의 암발생 활성(oncogenic activity)을 억제하도록 디자인 되었다(Fujita et al., Cancer Res 61: 7722-6 (2001)). 그러므로 일반적으로 암세포에서 상향 조절되는 유전자 산물은 새로운 항암제를 개발하기 위한 잠재적인 표적으로 작용할 것이다.

[0008] CD8+ 세포독성 T 림프구는 MHC Class I 분자에 의해 나타나는 종양-관련 항원(tumor-associated antigens, TAAs)으로부터 유도된 에피토프(epitope) 펩티드를 인지하고 암세포를 용해(lysis)시킨다는 것이 입증되었다. TAA의 최초의 예로 MAGE 군이 발견된 이래로, 많은 다른 TAA가 면역학적 방법을 이용하여 발견되었다(Boon, Int J Cancer 54: 177-80(1993) ; Boon and van der Bruggen, J Exp Med 183: 725-9 (1996); van der Bruggen et al., Science 254: 1643-7(1991) ; Brichard et al., J Exp Med 178: 489-95(1993) ; Kawakami et al., J Exp Med 180: 347-52 (1994)). 발견된 TAA 중 몇몇은 현재 면역치료의 표적으로 임상 개발 단계에 있다. 지금까지 발견된 TAA는 MAGE(van der Bruggen et al., Science 254: 1643-7 (1991)), gap100 (Kawakami et al., J Exp Med 180: 347-52(1994)), SART (Shichijo et al., J Exp Med 187: 277-88 (1998)), 및 NY-ESO-1 (Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA 94: 1914-8 (1997))를 포함한다. 반면에, 암 세포에서 특이적으로 과발현되는 것으로 나타난 유전자 산물은 세포 면역 반응을 포함하여 표적으로 인지되는 것으로 여겨졌다: 그러한 유전자 산물은 p53 (Umamo et al., Brit J Cancer 84: 1052-7 (2001)), HER2/neu (Tanaka et al., Brit J Cancer 84: 94-9 (2001)), CEA (Nukaya et al., Int J Cancer 80: 92-7 (1999)) 등을 포함한다.

[0009] TAA에 관한 기초와 임상 연구의 상당한 진전에도 불구하고(Rosenbeg et al., Nature Med 4: 321-7 (1998); Mukherji et al., Proc Natl Acad Sci USA 92: 8078-82 (1995); Hu et al., Cancer Res 56: 2479-83 (1996)), 대장암을 포함한 선암종(adenocarcinomas)의 치료를 위해 단지 제한된 수의 TAA 만이 가능하다. 암 세포에서 다량 발현되고 동시에 그러한 발현이 암세포에만 국한되는 TAA가 면역 치료 표적의 유력한 후보가 될 것이다. 더 나아가 잠재적이고 특이적인 항암 면역 반응을 유도하는 새로운 TAA의 동정은 다양한 종류의 암에서 펩티드 백신의 임상적 사용을 가능하게 할 것으로 기대된다(Boon and van der Bruggen, J Exp Med 183: 725-9 (1996); van der Bruggen et al., Science 254: 1643-7(1991) ; Brichard et al., J Exp Med 178: 489-95(1993) ; Kawakami et al., J Exp Med 180: 347-52 (1994); Shichijo et al., J Exp Med 187: 277-88(1998) ; Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA 94: 1914-8 (1997); Harris, J Natl Cancer Inst 88: 1442-5 (1996); Butterfield et al., Cancer Res 59: 3134-42 (1999); Vissers et al., Cancer Res 59: 5554-9 (1999); van der Burg et al., J Immunol 156: 3308-14 (1996); Tanaka et al., Cancer Res 57: 4465-8 (1997); Fujie et al., Int J Cancer 80: 169-72 (1999); Kikuchi et al., Int J Cancer 81: 459-66 (1999) ; Oiso et al., Int J Cancer 81: 387-94 (1999)).

[0010] 건강한 공여자로부터 수득된 펩티드-자극된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)가 펩티드에 반응하여 상당 수준

의 IFN- γ 를 생산할 수 있다는 사실은 반복적으로 보고되었지만 ^{51}Cr -방출 분석으로 HLA-A24 또는 A0201 제한된 방식에서 암세포에 대해 서는 거의 세포 독성을 나타내지 않았다(Kawano et al. , Cance Res 60: 3550-8 (2000); Nishizaka et al., Cancer Res 60: 4830-7 (2000); Tamura et al. , Jpn J Cancer Res 92: 762-7 (2001)). 그러나, HLA-A24와 HLA-A0201 둘 다 코카시안 뿐만 아니라 일본인에서는 흔한 HLA 대립형질 (allele)이다(Date et al., Tissue Antigens 47: 93-101 (1996); Kondo et al. , J Immunol 155: 4307-12 (1995); Kubo et al. , J Immunol 152:3913-24 (1994); Imanishi et al. , Proceeding of the eleventh International HictocompatibilityWorkshop and Conference Oxford University Press, Oxford, 1065 (1992); Williams et al. , Tissue Antigen 49: 129 (1997)). 그러므로 이러한 HLA에 의하여 나타나는 항원 펩타이는 특히 일본인과 코카시안의 암 치료에 유용할 것이다. 더 나아가 시험관내에서 낮은 친화도 CTL의 유도는 대개 높은 수준의 특이적인 펩티드/MHC 복합체를 생성하는 고농도의 펩티드 사용으로 인한 것임이 알려졌다. 이는 효과적으로 이러한 CTL을 활성화시킬 것이다(Alexander-Miller et al. , Proc Natl Acad Sci USA 93: 4102-7 (1996)).

발명의 상세한 설명

- [0011] 본 발명은 비-소세포성 폐암, 즉 편평 세포암(squamous cell carcinoma), 선암, 즉 선방성(acinar), 유두상(papillary) 및 기관지 폐포(bronchoalveolar)), 대세포암(즉 거대세포와 투명세포), 선편평세포암종(adenosquamous carcinoma) 및 미분화 암종과 관련된 유전자 발현의 패턴 발견에 기초를 두고 있다.
- [0012] 비-소세포성 폐암에서 차별적으로 발현되는 유전자들은 여기서는 집합적으로 "비-소세포성 폐암-관련 유전자(non-small cell lung cancer-associated gene)", "NSC 핵산(NSC nucleic acids)" 또는 "NSC 폴리뉴클레오티드(NSC polynucleotides)", 및 상기 유전자에 의해 암호화된 폴리펩티드는 "NSC 폴리펩티드(NSC polypeptides)" 또는 "NSC 단백질(NSC proteins)"로 언급된다. 여기에서, 비-소세포성 폐암에서 상이하게 발현된다는 것은 비-소세포성 폐암에서 유전자 발현이 정상 세포에서의 것과 다르다는 것을 나타낸다. 정상세포는 폐 조직으로부터 획득된다.
- [0013] 그러므로, 본 발명은 환자에게서 획득된 생물학적 시료에서 비-소세포성 폐암 관련 유전자의 발현 수준을 측정함으로써 대상체의 비-소세포성 폐암에 걸릴 소질을 진단하거나 결정하는 방법에 관한 것이다. 비-소세포성 폐암 관련 유전자는 예를 들어 NSC 1-1448 (표 1-3 참조)를 포함한다. 변이, 예를 들어 유전자의 정상 대조군 수준과 비교할 때 유전자 발현 수준의 증가 또는 감소는 대상체가 비-소세포성 암에 걸렸거나 걸릴 위험이 있다는 것을 나타낸다.
- [0014] "정상 대조군 수준"은 정상, 건강한 개인 또는 비-소세포성 폐암에 걸리지 않은 것으로 알려진 개인의 집단에서 측정된 유전자의 발현 수준을 나타낸다. 대조군 수준은 단일 참고 집단 또는 다수의 발현 패턴으로부터 유도된 단일 발현 패턴이다. "정상 대조군 수준", "대조군 수준"은 질병배경(즉, 암 또는 비-암)이 알려진 개인 또는 개인의 집단에서 검출된 유전자 발현 수준이다. 그러므로 대조군 수준은 정상적인 건강한 개인, 비-소세포성 폐암에 걸리지 않았다고 알려진 개인의 집단, 비-소세포성 폐암 환자 또는 환자 집단의 유전자의 발현에 기초를 두고 측정될 수 있다. 비-소세포성 폐암 환자나 환자 집단의 유전자 발현 수준에 상응하는 대조군 수준은 "비-소세포성 폐암 대조군 수준"으로 언급된다. 더 나아가 대조군 수준은 이전에 시험한 세포로부터 나온 발현 패턴의 데이터베이스일 수 있다.
- [0015] 정상 대조군 수준과 비교하여 생물학적 시료에서 측정된 어떤 하나 또는 NSC 807-1448 유전자의 패널의 발현 수준 증가는 대상체가(시료가 획득된) 비-소세포성 폐암에 걸렸거나 걸릴 위험이 있음을 나타낸다. 대조적으로, 정상 대조군 수준과 비교하여 생물학적 시료에서 측정된 어떤 하나 또는 NSC 1-806 유전자의 패널의 발현 수준 감소는 대상체가(시료가 획득된) 비-소세포성 폐암에 걸렸거나 걸릴 위험이 있음을 나타낸다. 대안적으로, 생물학적 시료에서 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 어떤 하나 또는 패널의 발현 수준은 동일한 유전자 또는 동일한 유전자 패널의 비-소세포성 폐암 대조군 수준과 비교될 수 있다.
- [0016] 유전자 발현은 대조군 수준과 비교하여 10%, 25%, 50% 이상 증가되거나 감소된다. 대안적으로, 유전자 발현은 대조군 수준에 비하여 1.2, 5 배 이상 증가되거나 감소될 수 있다. 발현은 혼성화, 예를 들어 칩상에서 또는 어레이에서 환자에게서 획득한 생물학적 시료의 유전자 전사체에 비-소세포성 폐암-관련 유전자 탐침의 혼성화를 검출하여 측정된다. 환자에게서 획득된 생물학적 시료는 대상체, 예를 들어, 비-소세포성 폐암에 걸렸다고 알려졌거나 의심되는 환자로부터 획득된 시료일 수 있다. 예를 들어, 생물학적 시료는 객담(sputum), 혈

액, 혈청, 혈장 또는 폐 세포를 포함하는 조직일 수 있다.

[0017] 본 발명은 또한 두 가지 이상의 NSC 1-1448의 유전자 발현 수준 패턴을 포함하는 비-소세포성 폐암 참고 발현 프로파일을 제공한다.

[0018] 더 나아가 본 발명은 비-소세포성 폐암-관련 유전자를 발현하는 시험 세포와 시험화합물을 접촉시키는 단계 및 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현 수준이나 활성을 측정하는 단계에 의해 비-소세포성 폐암-관련 유전자(예를 들어 NSC 1-1448)의 발현 또는 활성을 억제하거나 증진시키는 화합물을 동정하는 방법을 제공한다. 시험 세포는 폐 상피세포와 같은 폐 세포일 수 있다. 상기 유전자의 정상 대조군 수준과 비교한 발현 수준 감소는 시험 화합물이 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현 및 작용 억제제임을 나타낸다. 그러므로, 화합물이 정상 대조군 수준과 비교할 때, NSC 807-1448의 비-소세포성 폐암-관련 유전자 발현 수준을 억제하면 그 화합물은 비-소세포성 폐암의 증상을 감소시킬 것으로 기대된다. 또는, 상기 유전자의 정상 대조군 수준과 비교할 때 발현 수준이나 활성의 증가는 상기 시험 화합물이 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현 또는 기능의 증진제라는 것을 나타낸다. NSC 1-806의 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현 수준을 증가시키는 화합물은 비-소세포성 폐암의 증상을 감소시킬 것으로 기대된다.

[0019] 대안적으로, 본 발명은 비-소세포성 폐암을 치료 또는 예방하는 화합물 스크리닝 방법을 제공한다. 상기 방법은 시험 화합물과 NSC 폴리펩티드를 접촉시키는 단계, 및 NSC 폴리펩티드에 결합하거나 NSC 폴리펩티드의 생물학적 활성을 변경시키는 화합물을 선택하는 단계를 포함한다. 더 나아가 본 발명은 비-소세포성 폐암을 치료 또는 예방하는 화합물의 스크리닝 방법을 제공한다. 이는 시험 화합물을 NSC 단백질을 발현하거나 리포터 유전자의 NSC 유전자 상류(upstream)의 전사 조절 부위를 포함하는 벡터가 도입된 세포를 접촉시키는 단계, 및 NSC 단백질이나 리포터 유전자에 의하여 암호화된 단백질의 발현 수준을 변경시키는 시험 화합물을 선택하는 단계를 포함한다. 이러한 스크리닝 방법에 따르면, NSC807-1448에 의하여 암호화된 폴리펩티드나 NSC 807-1448에 의하여 암호화된 단백질을 발현하는 세포 또는 NSC 807-1448의 전사 조절 부위가 사용될 때, 정상 대조군 수준과 비교하여 생물학적 활성이나 발현 수준을 억제하는 시험 화합물은 비-소세포성 폐암의 증상을 감소시킬 것으로 기대된다. 대안적으로, NSC 1-806에 의하여 암호화된 폴리펩티드나 NSC 1-806에 의하여 암호화된 단백질을 발현하는 세포 또는 NSC 1-806의 전사 조절 부위를 발현하는 세포가 사용되면, 발현 수준을 증가시키는 화합물은 비-소세포성 폐암의 증상을 감소시킬 것으로 기대된다.

[0020] 본 발명은 또한 하나 이상의 NSC 핵산에 결합하거나 NSC 핵산의 유전자 산물(예를 들어 mRNA 및 폴리펩티드)에 결합하는 두 가지 이상의 검출 시약을 포함하는 키트를 제공한다. 또한 하나 이상의 NSC 핵산에 결합하는 폴리뉴클레오티드의 어레이를 제공한다.

[0021] 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방방법 및 그러한 방법에 사용될 조성물 또한 제공된다. 치료 방법은 NSC 807-1448의 유전자 발현을 감소시키는 안티센스, siRNA(short interfering RNA), 또는 라이보자임의 조성물, 또는 상기 유전자에 의하여 암호화된 폴리펩티드에 결합하여 기능을 억제하는 항체 또는 이의 단편을 포함하는 조성물을 대상체에 투여함으로써 대상체에서 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방방법을 포함한다.

[0022] 본 발명은 또한 백신 및 백신접종 방법을 포함한다. 예를 들어, 대상체의 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방방법은 대상체에 NSC 807-1448의 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된 폴리펩티드나 면역학적으로 활성이 있는 상기 폴리펩티드의 단편을 포함하는 백신을 투여함으로써 수행된다. 면역학적으로 활성이 있는 단편은 자연적으로 존재하는 전체-길이 단백질보다 더 짧은 폴리펩티드이고 이는 체내로 들어가면 면역 반응을 유도한다. 예를 들어 면역학적으로 활성인 단편은 생체에서 T 세포나 B 와 같은 면역 세포를 자극하는 적어도 8개의 잔기를 가진 폴리펩티드를 포함한다. 면역 세포 자극은 세포 증식, 특정 사이토카인의 생산(예를 들어 IL-2) 또는 항체 생산을 검출함으로써 측정될 수 있다.

[0023] 다른 치료 방법은 NSC 1-806 유전자의 발현 수준이나 NSC 1-806 유전자에 의하여 암호화된 폴리펩티드의 활성을 증가시키는 화합물들을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 대안적으로, 비-소세포성 폐암은 NSC 1-806의 폴리뉴클레오티드(예를 들어 벡터에 포함된) 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 의하여 암호화된 폴리펩티드를 투여하여 치료되거나 예방될 수 있다. 더 나아가, 본 발명은 본 발명의 스크리닝 방법에 의하여 선택된 화합물을 투여하여 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방방법을 제공한다.

[0024] 추가의 양태에서, 본 발명은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 실질적으로 순수한 폴리펩티드를 제공한다. 폴리펩티드가 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어진 단백질의 하나 이상의 생물학적 활성을 보유하도록 아미노산 서열을 갖고있는 한, 아미노산 서열은 적어도 1, 2, 3, 5, 10, 25, 50, 100 또는 200 아미노산이

치환, 결실, 삽입 및/또는 첨가되는 돌연변이가 일어날 수 있다. 돌연변이가 일어난 폴리펩타이드는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드와 적어도 85%, 90%, 95 % 또는 99% 동일하다. 또한 서열번호 1의 핵산에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의하여 암호화되는 폴리펩타이드 또한 포함된다. 폴리뉴클레오티드는 엄격한, 적당히 엄격한 또는 별로 엄격하지 않은 조건에서 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열에 혼성화된다.

[0025] 명세서에서 "엄격한 (혼성화) 조건"이라는 구문은 탐침, 프라이머 또는 올리고뉴클레오티드가 표적 서열과 혼성화하고 다른 서열과는 혼성화하지 않는 조건을 말한다. 엄격한 조건은 서열-의존적이고 다른 환경하에서는 다를 것이다. 더 긴 서열의 특이적인 혼성화는 짧은 서열보다 더 높은 온도에서 관찰된다. 일반적으로 엄격한 조건의 온도는 정해진 이온 강도와 pH에서 특이적 서열에 대한 열 용점(thermal melting point, T_m)보다 섭씨 5도 정도 낮게 책정된다. T_m 은 평형상태에서 표적 서열에 상보적인 탐침의 50%가 표적서열에 혼성화하는 온도이다(정해진 이온 강도, pH 및 핵산 농도에서). 표적 서열은 일반적으로 과량으로 존재하기 때문에, T_m 에서 탐침의 50%는 평형상태에 놓인다. 전형적으로, 엄격한 조건은 염 농도가 약 1.0 M 소듐 이온 미만이고, 약 pH 7.0 내지 8.3에서 약 0.01 내지 1.0 M 소듐 이온(또는 다른 염) 및 온도는 짧은 탐침, 프라이머 또는 올리고뉴클레오티드(예를 들어 10 내지 50 뉴클레오티드)의 경우는 약 30 °C이고 더 긴 탐침, 프라이머 및 올리고뉴클레오티드에의 경우는 약 60°C이다. 엄격한 조건은 또한 포름아마이드와 같은 탈안정화 작용제를 넣어 만들어질 수 있다.

[0026] 더 나아가 본 발명은 본 발명의 상기된 폴리펩타이드를 암호화하는 분리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 명세서에서, 분리된 폴리뉴클레오티드는 어떠한 자연적으로 존재하는 폴리뉴클레오티드의 구조 또는 3개를 초과하는 개별 유전자에 걸쳐 자연적으로 존재하는 게놈 폴리뉴클레오티드의 단편 구조와 동일하지 않은 폴리뉴클레오티드이다. 그러므로 상기 용어는 예를 들어, (a) 자연적으로 존재하는 개체의 게놈에서 자연적으로 존재하는 게놈 DNA 분자의 일부 서열을 가진 DNA ; (b) 벡터 또는 진핵세포나 원핵세포의 게놈 DNA로 삽입되어 그 결과 생성되는 분자가 어떠한 자연적으로 존재하는 벡터나 게놈 DNA와 동일하지 않은 폴리뉴클레오티드; (c) cDNA, 게놈 단편, 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)에 의해 생성된 단편 또는 제한 효소 단편과 같은 개별 분자 (d) 하이브리드 유전자(예를 들어 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자)의 일부분인 재조합 뉴클레오티드 서열. 바람직하게는, 분리된 핵산 분자가 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열과 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이를 초과하여 동일하다. 예를 들어 서열번호 1의 서열과 같은 참고 서열과 길이가 같거나 그 보다 더 긴 분리된 폴리뉴클레오티드의 경우에 참고 서열의 전체 길이와 비교된다. 분리된 폴리뉴클레오티드가 예를 들어, 서열번호 1의 서열과 같은 참고 서열보다 더 짧은 경우에 같은 길이의 참고 서열의 단편과 비교하게 된다(상동성(계산이 필요한 루프(loop)는 제외))

[0027] 또한 명세서에 기재된 하나 이상의 핵산을 포함하는 벡터 및 본 발명의 벡터 또는 핵산을 포함하는 세포가 본 발명에 포함된다. 본 발명은 또한 하기의 폴리뉴클레오티드 중 어느 것을 포함하는 벡터로 형질전환된 숙주세포에 관한 것이다.

[0028] 또한, 본 발명은 서열번호 1의 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 포함하는 세포를 배양하여 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 생산하는 방법을 설명한다.

[0029] 추가의 양태에서, 본 발명은 서열번호 2의 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 단편을 제공한다. 항체는 모노클론 또는 폴리클론일 수 있다. 부분적으로, 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 안티센스 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 안티센스 DNA), 라이보자임 및 siRNA에 상보적인 폴리뉴클레오티드가 또한 제공된다. 그러한 폴리뉴클레오티드 컨스트럭트는 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 검출하는데, 즉 비-소세포성 폐암을 진단하거나 상기 질병을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0030] 본 발명은 더 나아가 서열번호 423, 425, 427, 429, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 469, 471, 473, 475, 477, 479, 481, 483, 485, 487, 489, 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 또는 531의 뉴클레오티드 서열을 가지고 있는 안티센스 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 이러한 뉴클레오티드 서열을 가지고 있는 폴리뉴클레오티드는 NSCLC 세포주의 병터(focus) 형성을 억제하는데 효과적임이 입증되었다.

[0032] 본 발명은 또한 조성물을 사용하여 비-소세포성 폐암을 치료하거나 억제하는 방법 뿐 아니라 안티센스 폴리뉴클레오티드 또는 siRNA 중 어떤 것을 사용하여 비-소세포성 폐암 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0033] 본 발명은 더 나아가 서열번호 2의 아미노산 서열의 폴리펩타이드, 이의 기능적 등가물, 또는 이 중 임의의 것을

암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 비-소세포성 폐암 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다. 조성물에 포함된 폴리뉴클레오티드는 생체내에서 발현되기 위하여 벡터에 삽입될 것이다.

[0034] 본 발명의 약학적 조성물의 작용 과정은 바람직하게는 암 세포의 성장을 억제하는 것이다. 약학적 조성물은 인간 및 사육 포유류를 포함한 포유류에 적용될 수 있다.

[0035] 추가로, 본 발명은 상향조절된 NSC 폴리펩티드(예를 들어 NSC807-1448) 또는 면역학적 활성이 있는 이의 단편 또는 그들을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 투여함으로써 항암 면역을 유도하는 방법을 제공한다.

[0036] 만약 다르게 정의되지 않는다면, 명세서에 사용되는 모든 기술적 과학적 용어는 본 발명이 속하는 해당 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 똑같은 의미로 사용된다. 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있으나, 적합한 방법 및 재료는 하기와 같다. 명세서에 언급된 모든 문헌, 특히 출원서, 특허 및 다른 참고문헌은 전문이 본 발명에 참고문헌으로 삽입된다. 분쟁시는, 정의를 포함한 본 명세서가 기준이 될 것이다. 이에 덧붙여서, 재료, 방법 및 실시에는 설명하기 위한 것일 뿐 제한하기 위한 것은 아니다.

[0037] 본 발명의 상기한 요약 및 다음의 상세한 설명은 바람직한 실시예이고 본 발명이나 본 발명의 다른 실시예를 제한하지는 않는 것으로 이해된다.

[0038] "a", "an", 및 "the"는 특별한 언급이 없으면 "하나 이상"을 의미한다.

[0039] 본 발명은 부분적으로 폐암에 걸린 환자의 원 폐암 조직으로부터 폐 세포의 여러가지 유전자 발현 패턴 변화를 발견하는데 기초를 두고 있다. 유전자 발현 수준의 차이는 종합적인 DNA 마이크로어레이(microarray) 분석에 의해 확인되었다.

[0040] cDNA 마이크로어레이 분석은 일반적으로 비-소세포성 폐암 환자에게서 과다발현되거나 발현이 감소하는 유전자를 선택하기 위하여 23040 유전자에 대하여 수행되었다. 그들 중 642 개 유전자는 상향 조절되었고 806 개 유전자는 하향 조절되었다.

[0041] 마이크로어레이 분석에 의하여 동정된 유전자는 더 나아가 치료제 개발 또는 면역 치료를 위한 표적이 되는 후보 유전자를 동정하기 위하여 안티센스 S-올리고뉴클레오티드 및/또는 siRNA 기술에 의하여 스크리닝 되었다. 안티센스 S-올리고뉴클레오티드 및 siRNA는 표적 유전자에 상응하는 특이적인 mRNA 가닥에 혼성화하는 짧은 합성된 DNA/RNA 가닥이다(Jansen and Zangemeister-Wittke, Lancet Oncol 3: 672-83 (2002); Brummenkamp et al., Science 296: 550-3 (2002)). mRNA에 결합함으로써 안티센스 올리고뉴클레오티드는 유전자의 활동을 블로킹한(blocking) 결과 표적 유전자가 단백질로 번역되는 것을 막는다(Jansen and Zangemeister-Wittke, Lancet Oncol 3: 672-83 (2002)). 반대로, siRNA는 세포에 도입되어, 유전되지 않는, 유전자적 현상으로 유전자 기능을 녹아웃시키는 서열-특이적인 이중 가닥 RNA로 표적 유전자의 결손 돌연변이(null mutation)을 재현한다(Brummenkamp et al., Science 296: 550-3 (2002)). 통합된 비소세포성 폐암의 유전자 발현 데이터베이스 및 상향조절된 유전자의 유전자외적 현상에 의한 녹아웃을 조합한 이러한 접근법은 개인별 맞춤 치료법을 위한 표적 분자의 빠른 규명 및 평가에 있어 강력한 전략을 제공한다. 상기 유전자들은 NSCLC 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 조절하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 유전자들은 자가분비, 세포 주기/성장 및 신호 전달에 작용하는 단백질 또는 알려지지 않은 기능을 가진 산물을 암호화한다.

[0042] 명세서에서 동정된 차별적으로 발현되는 유전자는 진단 목적으로 사용될 수 있고 비-소세포성 폐암을 억제하기 위한 유전자 표적 치료제를 개발하는데 이용될 수 있다.

[0043] 비-소세포성 폐암 환자에서 발현 수준이 변화되는 유전자(즉, 증가하거나 감소하는)는 표 1-3에 요약되었고 명세서에서는 집합적으로 "비-소세포성 폐암-관련 유전자", "NSC 유전자", "NSC 폴리뉴클레오티드" 및 그들에 의하여 암호화된 폴리펩타이드는 "NSC 폴리펩티드" 또는 "NSC 단백질"로 언급된다. 다르게 표시되지 않으면, "NSC"는 명세서에 기재된 서열 중 어느 하나를 나타낸다(예를 들어 NSC 1-1448). 상기 유전자들은 이미 알려져있고 데이터베이스 접근 번호(accession number)와 함께 나타낸다.

표 1

표 1 하향-조절되는(down-regulated) 유전자

NSC Assign number	Ensembl	Acc	Symbol	기능
1	A2125	M31452	CABPA	보치 인자 4 관련 단백질, 액틴
2	A0080	K02215	SERPINA8	세린 (또는 시스테인) 단백질 분해효소 억제자, 글라디 (glade) A (신장) 항암작용 분해효소 항노화인자, 만성염증
3	B3893	AA673809	ITLN	인질레틴 (Intersitin)
4	A0038N	W73825	TCF21	전사 인자21
5	C8088	U87455	KIAA0275	KIAA0275 유전자 산물
6	D1273	AJ001015	RAMP2	수용체 (감시도민) 활성 변형 단백질 2
7	C7130	X54559	TNA	티로라틴F (종괴스피노인 억제 단백질)
8	C7819	X79981	CCH5	카드3, 리 5, 리 2, VF-카드카린 (전환성피세포)
9	A2202	AJ001010	RAMP3	수용체 (감시도민) 활성 변형 단백질 3
10	A0950	U60115	FHL1	4 및 같은 LIM 도메인 1
11	A0780	U05668	SLOC4	정질아라 레틴-4 (상기 전단 및일 세포사, 세포주) -수용체 4
12	A2415	M15856	LPL	지단백질 리파제
13	A0900	AJ200530		호모 사피엔스 cDNA: FJ22590 fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000
14	A4375N	AB008109	AGS5	G-단백질 수용체 5의 조절자
15	A0819N	X55936	MRG1	리노스 수용체, C 티라 1
16	AB595	AA491502	C1QR	무당 세포 C1q 수용체
17	B1090N	AA159024	FLJ20798	수용 단백질
18	C0890	AA122287	GARP1	단백질 A repetitions predominant
19	C1603	U01317	IL13	인터루킨 13
20	C0724	AA673140		FSTs
21	C8046	X54380	P2P	리시-지역 단백질
22	C5234	A247176	OKFZP58612024	OKFZP58612024 단백질
23	B5155	W84893	AG1HL1	안지오텐신(angiotensin) 수용체 유사 1
24	A5358	AA032191		ESTs, 시 170에 약하게 유사, 리관 ALU 서브패밀리, SQ 서
25	B3794N	N94777		ESTs
26	B979C	AA054482	LOC51267	C 티라 리트-유사 수용체

[0044]

27	C8228	U36033	SHF1	가설 세포-유능 인자 1
28	D0739	AI459757	SPARC1	SPARC-유사 1 (masp, 예외)
29	C9324	AA036621		ESTs
30	A2508	X03360	ADH2	알코올 탈수소효소2 (1분), 배아 생리활성
31	H7122	AA489009		종우 시피엑스cDNA FL134587 (s, 클론 PLAC1006369
32	A7775	AA922855	FOL2	피브리노겐(fibrinogen)-유사 2
33	A0707N	AA449301	FLT1	fmf-결합 티아로신 키나아제 1 (정맥 내피세포 성장인자/혈관주관관자 수용체)
34	A1630	U89281	AKDH	산화환원 3-알코올 탈수소효소(스테로이드): (11-하이드록시스테로이드) (hydroxysteroid dehydrogenase), 레티놀 탈수소효소(레티놀) (retinol dehydrogenase): 3-하이드록시스테로이드 에피메리제(hydroxysteroid epimerase)
35	A1739	J02761	SFTPD	폐연착염체, 혈-결핵균백질 4
36	A0712	W75197	OLC1	간암에서 제거됨(Deleted in liver cancer 1)
37	A1626N	D83417	AQP4	아쿠아푸린(aquaporin) 4
38	D5205N	AI095938	KIAA0758	KIAA0758 단백질
39	D4204	AA588130		ESTs, 4R1와 유사함, 보육사질-인간: (4R) 정맥 내피세포 성장인자 수용체 (후면 상피세포)
40	C1604	AA044361	HSD11B1	8-oxo-스테로이드(스테로이드) (11-β-하이드록시) 탈수소효소
41	A2460	AF009859	CLDN5	클라우딘(cldn) 5 (인간장식장분과 유사함, 예외, 보육균 발현된 단백질)
42	A0360	S77410	AGTH1	안지오텐신(angiotensin) 수용체 1
43	A1423	C98488	MFAP4	미세섬유-결합단백질 4
44	D9834	AC012998		ESTs
45	H8029	AI090219		ESTs
46	D8515	U21178	LUM	LUM (lumican)
47	A2195	AF022813	TM4SF7	정맥관 4 수막배합 구성인자 7
48	B8384	AA147582		ESTs
49	H8411	AA122240		종우 시피엑스cDNA FL13612 (s, 클론 PLAC1010833, 칼트랙틴(CALTRACTIN)에 의한 유사
50	D9808	AC045793		ESTs
51	A6717	AA487952	SYN15	인간 핵에 발현된 유전자 15
52	D0946	AA700308	KSP37	Ksp37 단백질
53	C6387	AI092180		ESTs

[0045]

54	A2542	J02874	FABP4	지방산결합 단백질 4, 지방세포
55	A3412	M10321	VWF	본 윌러브랜드(von Willebrand) 인자
56	A4043	AA777648	PMP22	말초 미엘린 단백질 22
57	A1818N	AA600048	CALD1	칼데스몬(caldesmon) 1
58	A2633N	D13628	ANGPT1	엔지오프이에틴(angiotensin) 1
59	C4884	AA150200		ESTs, 투프텔린에 약하게 유사한 [M.musculus]
60	B7922	AI004344		호모 사피엔스cDNA: FLJ21042 fis, 클론 CAE11204
61	D3758	AI193122		ESTs
62	A3037	D12763	IL1RL1	인터루킨 1 수용체-유사 1
63	D9082	AI123738		ESTs
64	A2403	S53911	CD34	CD34 항원
65	C7654	AA142989		ESTs
66	A1610	X58295	GPX3	글루타치온 페록시다제 3 (plasma)
67	A6545	M98479	TGM2	크랜스글루타미나제(transglutaminase) 2 (C 폴리펩티드, 단백질 -글루타민-감마-glutamyl전이효소)
68	A8531	AA634913	FBLN5	피불린(Fibulin) 5
69	A7230	X03963	COL4A1	콜라겐, 타입 IV, 알파 1
70	B4240	AI218211	FXYD6	FXYD 도메인-이온 수송 조절인자6를 포함하는
71	B3933	AA487977	ETL	ETL 단백질
72	D8933	AI239735		ESTs
73	E1622	AI985921	CAV1	카베올린(caveolin) 1, 카베올라(caveolae) 단백질, 22kD
74	B9616	AI208877	NYD-SP21	고환 발생-관련 NYD-SP21
75	B7170N	AA604083	PCDH18	프로토카드헤린 18
76	A6237	L05485	SFTPD	계면활성제, 폐-관련단백질 D
77	A6665	AI279606	LOC55885	신경세포의 특이적인 전사 인자 DAT1
78	B4320	AA029815	C5ORF4	염색체 5 열린 해독물4
79	B4291	T04932		호모 사피엔스cDNA: FLJ21545 fis, 클론 COL06195
80	B3695	AI090213		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp586E2023 (클론 DKFZp586E2023에서)
81	C9642	AA493650		호모 사피엔스cDNA: FLJ23494 fis, 클론 LNG01885
82	C0250	U20391	FOLR1	폴레이트(folate) 수용체 1 (adult)
83	A0701	U05291	FMOD	피브로모듈린(Fibromodulin)
84	A7247N	AA873533		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp586N0121 (클론 DKFZp586N0121에서)
85	C1412	AA446539		ESTs

86	A2418	M96789	GJA4	간격연접 단백질, 알파 4, 37kD (connexin 37)
87	D3727	AA843148		ESTs
88	B5421	AA648414		ESTs
89	C8253	AA599019	MEOX2	중간엽 호메오 박스2 (성장 지체-특이적인 호메오 박스)
90	A0878	L13288	VIPR1	혈관에 작용하는 장의 펩티드 수용체 1
91	B5175N	AI350168	KIAA0833	KIAA0833 단백질
92	D5870	AA972840		ESTs
93	B8423	R65585		ESTs
94	B8392	AA971017		호모 사피엔스cDNA FLJ12028 fis, 클론 HEMBB1001850
95	A6099	W60630	FLJ21935	추정 단백질 FLJ21935
96	B4694	AA436726	DKFZP564D0764	DKFZP564D0764 단백질
97	B8366	AI342255		호모 사피엔스cDNA FLJ20767 fis, 클론 COL06986
98	C8048	X58840	TCF2	전사 인자2, 간의; LF-B3: variant 간의 핵 인자
99	C7458	AI272261	MBP	미엘린 염기성 단백질
100	C1959	AA192426	KIAA0717	ESTs, PEBP 마우스 포스파티딜에타올아민 (PHOSPHATIDYLETHANOLAMINE)에 매우 유사한-결합 단백질 [M.musculus]
101	A3519	D82348	ATIC	5-아미노이미다졸-4-카복사마이드리보 뉴클레오타이드 포일(carboxamide ribonucleotide formyl) 전이효소/IMP 사이클로라제(cyclohydrolase)
102	A2049	X67292	IGHM	면역글로불린 중쇄 불변 mu
103	A0694	M91211	AGER	진전된 당화(glycosylation) 최종산물-특이적인 수용체
104	A4491	L15388	GPRK5	G 단백질-연결된 수용체 키나아제 5
105	A7286	AI301935	CFFM4	높은 친화성 면역글로불린 엡실론(epsilon) 수용체 베타 서브 유닛
106	B4137	AA148493		호모 사피엔스cDNA: FLJ22300 fis, 클론 HRC04759
107	B5721N	AI075111		호모 사피엔스cDNA FLJ14054 fis, 클론 HEMBB1000240
108	D5083	AA649967		ESTs
109	B6555N	AA904865	KIAA1912	ESTs
110	A5690	AA927075	KIAA1029	시냅토포딘(Synaptopodin)
111	A6436	AB014609	KIAA0709	세포내이입 수용체 (대식세포 만노스 수용체 패밀리)
112	B6700	AI215600	KIAA1300	KIAA1300 단백질
113	B0081N	D59339	KIAA1529	호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434I2420 (클론 DKFZp434I2420에서)
114	C7592	AA936619	DOK2	도킹 단백질 2, 56kD

115	C1703	W84753		호모 사피엔스cDNA FLJ13510 fis, 클론 PLACE1005146
116	D1811	AA594318	LOC51304	DHHC1 단백질
117	A2740	D85777	CDO1	시스테인 디옥시게나제(dioxygenase), 타입 I
118	A1779N	AF025534	LILRB5	백혈구 면역글로불린-유사 수용체, 서브 패밀리 B (TM 및 TIM 도메인을 가진), 구성성분 5
119	C7721	AI333309		ESTs
120	A7094	U33749	TITF1	감성선 전사 인자1
121	B1352	M18786	AMY1A	아밀라제(amyase), 알파 1A: 타액
122	A1871N	AA778308	RNASE1	리보뉴클리아제, RNase A 패밀리, 1 (체장의)
123	A4798N	Y15724	ATP2A3	ATP아제, Ca++ 운반, 산재한(ubiquitous)
124	B5442	AA633352		호모 사피엔스cDNA: FLJ23067 fis, 클론 LNG04993
125	B7814	AA455087		ESTs
126	A1617	X69490	TTN	티틴(Titin)
127	A3536	J03040	SPARC	본비 단백질, acidic, 시스테인-풍부(오스테오넥틴, osteonectin)
128	A1150	M37033	CD53	CD53 항원
129	B2148	M61900	PTGDS	프로스타글란딘 D 합성효소 유전자
130	A8156	AI148659		ESTs
131	C1520	D79303	COL14A1	콜라겐, 타입 XIV, 알파 1 (언듈린undulin)
132	C9503	AA621124		ESTs, ALU2에 약하게 유사한_인간 ALU 서브 패밀리 SB 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
133	D3086	AA806358		ESTs
134	B4661	AA425371	PTPRD	단백질 타이로신 포스파타아제, 수용체 타입, D
135	A0593	X76939	LAMA4	라미닌, 알파 4
136	A0184	M59832	LAMA2	라미닌, 알파 2 (메로신(merosin), 선천적 근육 수축증)
137	B0565	AI090498	PCDH12	프로토킨드헤린 12
138	B7930	N21096		ESTs
139	B4396	W58589		ESTs
140	C0505	AA926639	FLJ11110	추정 단백질 FLJ11110
141	C0219	AA235013	AKAP2	A 키나아제 (PRKA) 앵커 단백질 2
142	A1450	M33906	HLA-DQA1	주 조직 적합성복합체, 그룹 II, DQ 알파 1
143	B1689	AA664472		호모 사피엔스mRNA 전장 삽입 cDNA 클론 EUROIMAGE 1913076
144	C9556	N30188		ESTs
145	C7651	AA142875		ESTs

146	D9990	Z25109	ZP3A	투명대당단백질 3A (정자수용체)
147	A1365	D10653	TM4SF2	막칼단 4 수퍼패밀리 구성성분 2
148	A1147	M14354	F13A1	혈액응고 인자 XIII, A1 폴리펩티드
149	A9462	AA055019		ESTs
150	A6567	C05229	PDK4	피루베이트 탈수소효소키나아제, 동종효소 4
151	A0774N	M27717	CPA3	카르복시펩티다제(carboxypeptidase) A3 (비만(mast) 세포)
152	B6631	AA968840		호모 사피엔스HSPC285 mRNA, 부분 cds
153	A9546N	AI076929		ESTs, 래트 자이모젠 과립막 단백질 [호모 사피엔스]에 약하게 유사한 상동체
154	C5014	AI185804	FN1	피브로넥틴(fibronectin) 1
155	D4936	AI084457	NPR3	소디움배설증가 펩티드 수용체 C/구아닐산 시클라아제 C (소디움배설증가 펩티드 수용체 C)
156	D1758	AA368303	TIMP3	메탈로프로테아제 3 의 조직 억제자 (소스비 펀더스 이상 증, 가염증(pseudoinflammatory))
157	B3918	AF055460	STC2	스탄니오칼신(stanniocalcin) 2
158	B9722	AA029906		ESTs
159	B7441	AA994299		호모 사피엔스cDNA: FLJ20898 fis, 클론 ADKA03584
160	A4014	D28769	PBX2	프리-B-세포 백혈병 전사 인자2
161	B9242	R59292	MS4A8B	막에 결합 4-도메인, 서브 패밀리 A, 구성성분 8B
162	A4872	U19568	SSCA1	편평 세포암종 항원
163	A0100	J04513	FGF2	섬유아세포 성장인자 2 (형기성)
164	B4685N	AA045171		ESTs
165	B9172	AI221059	DKFZP566K1924	DKFZP566K1924 단백질
166	B9957	H39098	KIAA0843	KIAA0843 단백질
167	A5176	U37791	MMP19	기질 메탈로프로테아제 19
168	D5160	AI336306		ESTs
169	A0898	Z22641	CHN1	키메린(chimerin) (chimaerin) 1
170	A5370	R37540		ESTs
171	A9317	AA429693		ESTs
172	B6831	X72012	ENG	엔도글린 (오슬러-렌두-워버 증후군 1)
173	B3699	AA864739		호모 사피엔스cDNA: FLJ21841 fis, 클론 HEP01831
174	B7996N	W73609		ESTs
175	D1274	AI147089		ESTs
176	C4665	AF009314		호모 사피엔스클론 TUA8 Cri-du-chat 부위mRNA
177	A4026	D50312	KCNJ8	포타슘 inwardly-교정 채널, 서브 패밀리 J, 구성성분 8

178	A0764	L10320	FBP1	프록토스,6-bis포스파타아제 1
179	A2188	J02770	IF	인자 (보체)
180	A2510	X04481	C2	보체 성분 2
181	A6248	M15178	HLA-DRB1	주 조직 적합성복합체, 그룹 II, DR 베타 1
182	A1761	K01171	HLA-DRA	주 조직 적합성복합체, 그룹 II, DR 알파
183	A7689	X00457		인간 mRNA for SB 그룹II 조직 적합성항원 알파-사슬
184	A8152	AA485172	HLA-DNA	주 조직 적합성복합체, 그룹 II, DN 알파
185	B7304N	AA777308		호모 사피엔스 cDNA FLJ13942 fis, 클론 Y79AA1000962, 미오신 중쇄와 약하게 유사, 비-근육
186	D0766	AA424762		ESTs
187	C4971	U20971	NNMT	니코틴아마이드(nicotinamide) N-메틸전이효소
188	B4321	AA256196	RBM8B	RNA 결합 모티프 단백질 8B
189	B3746	AA976403		호모 사피엔스 췌장 종양-관련단백질 (FKSG12) mRNA, 완전한 cds
190	A9373	M34570	COL6A2	콜라겐, 타입 VI, 알파 2
191	A1810N	X72755	MIG	감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인
192	C0371	AA411749		ESTs
193	A3733	X04665	THBS1	트롬보스폰딘(thrombospondin) 1
194	C1466	H03229	GAB1	GRB2-관련결합 단백질 1
195	A2066	M28443	AMY2A	췌장의 아밀라제 알파 2A:
196	C6547	AA774546	NXF3	핵 RNA 배출 인자 3
197	A0401	X00637	HP	헤파토글로빈(Haptoglobin)
198	B9211	AI075316	FLJ14033	추정 단백질 FLJ14033 저산소 유도인자와 비슷 3, 알파 서브 유닛
199	A7978	J04813	CYP3A5	시토크롬 P450, 서브 패밀리 IIIA (니페디피네 옥시다제, nifedipine oxidase), 폴리펩티드 5
200	B6827N	AA127856	MPDZ	다수 PDZ 도메인 단백질
201	C4268	AA885514		ESTs, CAYP 에 약하게 유사_인간 CALCYPHOSINE [호모 사피엔스]
202	A2487	D10923	HM74	추정적인 케모카인 수용체: GTP-결합 단백질
203	C7059	AA455044		ESTs, AF257182 1에 약하게 유사 G-단백질-연결 수용체 48 [호모 사피엔스]
204	A3250	M14144	VIM	비멘틴 (Vimentin)
205	A5556	AA310364	TIMP2	메탈로프로테아제 2의 조직 억제자
206	A6458	H71292	SLC21A9	음질운반 패밀리 21 (유기 음이온 전달자), 구성성분 9

207	B3759	AI366242		ESTs
208	B9826	AA621350	SLIT2	슬리트 (slit) (초파리) 상동체2
209	E0336	AI097529	EPAS1	endothelial PAS 도메인 단백질 1
210	A6143	AF035315		호모 사피엔스클론 23664 및 23905 mRNA 서열
211	B7171	H75419		Duodenal 시토크롬 b
212	C7813	AI201273		ESTs
213	C9730	AA030027		ESTs
214	D8827	AA484891		ESTs
215	A1572	U76421	ADARB1	아데노신 deaminase, RNA-특이적, B1 (상동체 of 래트 RED1)
216	A1516	U24488	TNXA	tenascin XA
217	B4852N	X02530	SCYB10	small inducible cytokine 서브 패밀리 B (Cys-X-Cys), 구성성분 10
218	A0791	L13923	FBN1	fibrillin 1 (Marfan 증후군)
219	B8265	AA156792	HEYL	Hairy/enhancer-of-split 관련 with YRPW 모티프-유사
220	A1064	M33492	TPSB1	tryptase 베타 1
221	A1708	X85337	MYLK	미오신, light 폴리펩티드 키나아제
222	A4453	AF027299	EPB41L2	erythrocyte 막 단백질 band 4.1-유사 2
223	B8354	AA279159	WASPIP	Wiskott-Aldrich 증후군 단백질 상호작용 단백질
224	C9565	AA252389	LHFP	lipoma HMGIC 융합 파트너
225	A3560	L06797	CXCR4	케모카인 (C-X-C 모티프), 수용체 4 (fusin)
226	A2135	U29091	SELENBP1	selenium 결합 단백질 1
227	A0578	X68277	DUSP1	dual 특이성 포스포타아아제 1
228	A0884	U15085	HLA-DMB	주 조직 적합성복합체, 그룹 II, DM 베타
229	B1475	AA918725	ARRB1	arrestin, 베타 1
230	B4085	T34883	AQP1	aquaporin 1 (채널-forming integral 단백질, 28kD)
231	C4095	K01505		DC 그룹 II 조직 적합성항원 알파-사슬
232	B8722	AB007923	KIAA0477	KIAA0477 유전자 산물
233	B9564	H85019	KPNB1	Karyopherin (importin) 베타 1
234	A1816N	M31158	PRKAR2B	단백질 키나아제, cAMP-dependent, 조절, 타입 II, 베타
235	B8257	AA426140		호모 사피엔스cDNA FLJ11022 fis, 클론 PLACE1003771
236	A9393N	W67577	CD74	CD74 항원 (invariant 폴리펩티드 of 주 조직 적합성복합체, 그룹 II 항원-associated)
237	C6900	AA707766		ESTs
238	B9368	AI342469		ESTs

239	B3966	AI038938		ESTs
240	B1004	N87886	MMP2	matrix metallo단백질ase 2 (gelatinase A, 72kD gelatinase, 72kD 타입 IV 콜라겐ase)
241	A1807N	L76465	HPGD	hydroxy프로스타글란딘 탈수소효소15-(NAD)
242	C3775	AW243357		호모 사피엔스클론 24775 mRNA 서열
243	A1951	L08895	MEF2C	MADS box 전사 enhancer 인자 2, 폴리펩티드 C (myocyte enhancer 인자 2C)
244	A7679	U38894	ROR1	수용체 타이로신 키나아제-유사 또는 phan 수용체 1
245	B9803	C02532	COL21A1	콜라겐, 타입 XXI, 알파 1
246	D1219	AA453640		ESTs, 에 약하게 유사KCC1_인간 CALCIUM/CALMODULIN-DEPENDENT 단백질 키나아제 타입 I [호모 사피엔스]
247	A3061	M83202	LTF	Lactotransferrin
248	A0875	L13740	NR4A1	핵 수용체 서브 패밀리 4, 군 A, 구성성분 1
249	A4794	AF064492	LDB2	LIM 도메인 결합 2
250	A7232N	AA669034		호모 사피엔스cDNA: FLJ23125 fis, 클론 LNG08217
251	C3653	AL133415	DNMT2	DNA (cytosine-5~)-methyl전이효소 2
252	C8039	Z22970	CD163	CD163 항원
253	C8158	K03431	HPR	hapoglobin-관련 단백질
254	B9924	W52782	LOC58514	HUEL (C4orf1)-상호작용 단백질
255	A1406	L07555	CD69	CD69 항원 (p60, early T-cell activation 항원)
256	A3488	U39050	DAB2	disabled (초파리) 상동체2 (mitogen-responsive phospho 단백질)
257	A1011	M75106	CPB2	carboxypeptidase B2 (plasma)
258	A2427	U69546	CUGBP2	CUG triplet repeat, RNA-결합 단백질 2
259	B0337	R37044	MAPRE2	microtubule-관련단백질, RP/EB 패밀리, 구성성분 2
260	A7942	AA578712		ESTs
261	C0629	H16793	C8ORF4	염색체 8 열린 해독틀4
262	C7057	H22566	DACH	Dachshund 상동체(초파리)
263	D5981	AA974905	FSCN3	fascin (Strongylocentrotus purpur래트us) 상동체3 (actin-bundling 단백질, testicular)
264	C5002	AC002076	GNG11	guanine nucleotide 결합 단백질 11
265	A8488	N75156		호모 사피엔스cDNA FLJ11570 fis, 클론 HEMBA1003309
266	B9013	AA904456		ESTs
267	B9925	AA993564		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp564E153 (from 클론

				DKFZp564E153)
268	C4743	AA699559	NYD-SP15	단백질 키나아제 NYD-SP15
269	A3015	J04080	C1S	보체 성분 1, s subcomponent
270	B6414N	AA429149	C11ORF9	염색체 11열린 해독물9
271	E0523	AA478501	AHNAK	AHNAK nucleo단백질 (desmoyokin)
272	A1414	L25286	COL15A1	콜라겐, 타입 XV, 알파 1
273	C3724	NP_055269	PA26	p53 regulated PA26 핵 단백질
274	B0267	R78436	GATA2	GATA-결합 단백질 2
275	A3189	M16801	NR3C2	핵 수용체 서브 패밀리 3, 군 C, 구성성분 2
276	B8656	AA398561	FLJ20371	추정 단백질 FLJ20371
277	C8205	AI276150	TUCAN	Tumor up-regulated CARD-containing antagonist of caspase nine
278	A9285	AI027810	KIAA1102	KIAA1102 단백질
279	C8636	AA478752	DKK3	Dickkopf 상동체3 (Xenopus laevis)
280	A3178	M29696	IL7R	인터루킨 7 수용체
281	C4735	AA258282	KIAA1474	KIAA1474 단백질
282	A1137	L20688	ARHGD1B	Rho GDP dissociation 억제자 (GDI) 베타
283	A4414	X97187	ABCA3	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), 구성성분 3
284	A2404	M15395	ITGB2	integrin, 베타 2 (항원 CD18 (p95), 림프구 function-관련 항원 1; 대식세포 항원 1 (mac) 베타 서브 유닛)
285	A8898	AI022075	FLJ13732	추정 단백질 FLJ13732 similar to tensin
286	B3924	AI079876	HSPB7	열 충격 27kD 단백질 패밀리, 구성성분 7 (cardiovascular)
287	B5776N	U51712		ESTs
288	B9533	W44970	SCA7	spinocerebellar ataxia 7 (olivopontocerebellar atrophy with retinal degenera-tion)
289	B0830N	AA452493	ID4	억제자 of DNA 결합 4, dominant negative helix-loop-helix 단백질
290	A9067N	AI268375	DOB1	damage-특이적인 DNA 결합 단백질 1 (127kD)
291	C6721	AA761358	753P9	염색체 X 열린 해독물9
292	B4440	AA418784	LOC64116	up-regulated by BCG-CWS
293	A2644	X04299	ADH3	알코올 탈수소효소3 (그룹 I), 감마 폴리펩티드
294	A2972	X72475	IGKC	면역글로불린 kappa constant
295	A1023	X05610	COL4A2	콜라겐, 타입 IV, 알파 2
296	C6386	W05570	DKFZP586B0621	DKFZP586B0621 단백질

297	D8491	X97324	ADFP	adipose differentiation-관련 단백질
298	A1275	AF020543	PPT2	palmitoyl-단백질 thioesterase 2
299	A6750	U09608	NKG7	natural killer 세포군 7 서열
300	A3822	AB001928	CTSL2	cathepsin L2
301	C8282	R84710	ASAH1	N-acylsphingosine amidohydrolase (acid ceramidase)-유사
302	B9777	AA903451	SRCL	Collectin sub-family 구성성분 12
303	A0090	D50683	TGFBR2	transforming 성장인자, 베타 수용체 II (70-80kD)
304	B9201	AI083491	WIF	Wnt 억제자 인자
305	B1531	AA775224	NPR1	소디움배설증가 펩티드 수용체 A/구아닐산 시클라아제 A (atrio소디움배설증가 펩티드 수용체 A)
306	A7760N	M62324	MRF	modulator recognition 인자 I
307	B9970	H00903	KIAA0640	호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp586E0724 (from 클론 DKFZp586E0724)
308	A4238	AI089249	HK3	hexokinase 3 (white 세포)
309	C3772	AW237266	ASAH	N-acylsphingosine amidohydrolase (acid ceramidase)
310	A4709	U62015	CYR61	시스테인-rich, angiogenic inducer, 61
311	B4288	AI078144	HNOEL-iso	HNOEL-iso 단백질
312	A6266	AA830322	LMO2	LIM 도메인 only 2 (rhombotin-유사 1)
313	A7233	AA742701	LCP1	림프구 세포질 단백질 1 (L-plastin)
314	B8141	AA431105		호모 사피엔스cDNA: FLJ21310 fis, 클론 COL02160
315	A3200N	AA419374	COL5A1	콜라겐, 타입 V, 알파 1
316	C0922	AA136856		ESTs
317	C0787	AA448082		ESTs
318	A4660	M20681	SLC2A3	용질운반 패밀리 2 (facilitated glucose 전달자), 구성성분 3
319	A5487	AA256347	KIAA1075	KIAA1075 단백질
320	A0597	X79683	LAMB2	라미닌, 베타 2 (라미닌 S)
321	A3790	X76104	DAPK1	death-관련단백질 키나아제 1
322	A1496	U03688	CYP1B1	시토크롬 P450, 서브 패밀리 I (dioxin-inducible), 폴리펩티드 1 (glaucoma 3, primary inf랑le)
323	C9716	C17007		ESTs, Highly similar to C1QC-인간 보체 C1Q SUBCOMPONENT, C 사슬 PRECURSO [호모 사피엔스]
324	D8527	J03037	CA2	carbonic anhydrase II
325	B2696	AA847136	CSF2RB	플로니 자극인자 2 수용체, 베타, low-affinity

[0054]

				(granulocyte-대식세포)
326	D8609	AI052435		ESTs, 예 약하게 유사신경세포의-STOP 단백질 [M.musculus]
327	E0896	AI141849	NID	nidogen (enactin)
328	D7108	AI005420		ESTs
329	A0055N	AF058925	JAK2	Janus 키나아제 2 (a 단백질 타이로신 키나아제)
330	A3613	U20157	PLA2G7	포스포리파아제A2, 군 VII (platelet-activating 인자 acetylhydrolase, plasma)
331	A1879	AF016004	GPM6B	glyco단백질 M6B
332	A0711	AF068836	PSCDBP	pleckstrin 상동체y, Sec7 및 coiled/coil 도메인, 결합 단백 질
333	B9198	AA609519	MSRA	methionine sulfoxide reductase A
334	A9346N	AA317645	PP2135	PP2135 단백질
335	B7497	AA687507		ESTs
336	B5284	AA452079		인간 DNA 서열 from 클론 RP11-524D16 on 염색체 X. Contains ESTs, STSs 및 GSSs. Contains the 3' part of the SRPX 유전자 for a sushi-repeat containing 단백질 및 a novel 유전자 for two 단백질 이성체s similar to 마 우스granuphillin a und b
337	A2471	J03578	ANXA6	annexin A6
338	C4068	AF005668	PFC	properdin P 인자, 보체
339	A0968	M74718	TCF4	전사 인자4
340	B8090	AA152211	KIAA1538	KIAA1538 단백질
341	A2257N	AA625532	DDR2	discoidin 도메인 수용체 패밀리, 구성성분 2
342	A1780N	AA449181	ENPP2	ectonucleotide pyro포스파타아제/phosphodiesterase 2 (autotaxin)
343	A1859N	AA418167	GATA3	GATA-결합 단백질 3
344	C3778	BF060779	MSTP032	MSTP032 단백질
345	A0654	M15800	MAL	Mal, T-cell differentiation 단백질
346	B4400	AI299106	KIAA1500	KIAA1500 단백질
347	B5172N	AI288487	CLIC2	chloride intracellular 채널 2
348	A0745	L19871	ATF3	activating 전사 인자3
349	A7672	U20982	IGFBP4	인슐린-유사 성장인자-결합 단백질 4
350	B1056N	AA757029	DF	D 성분 of 보체 (adipsin)
351	A1397N	M60484	PPP2CB	단백질 포스파타아제 2 (formerly 2A), catalytic 서브 유니

				트, 베타 이성체
352	C8146	X53331	MGP	matrix Gla 단백질
353	A0582	X69819	ICAM3	intercellular adhesion molecule 3
354	A2074	K01396	SERPINA1	세린 (or 시스테인) 단백질 분해효소 억제자, clade A (α알파 항단백질ase, 항트립신), 구성성분 1
355	A1092	M57230	IL6ST	인터루킨 6 signal transducer (gp130, oncostatin M 수용체)
356	A4819	D17408	CNN1	calponin 1, 염기성, smooth muscle
357	A6251	M25460	IFNB1	인터페론, 베타 1, 섬유아세포
358	C4126	U55766	HRB2	HIV rev 결합 단백질 2
359	B8113	AA263000	RNASE6	리보뉴클리아제, RNase A 패밀리, k6
360	B0297	AA775440	KIAA0909	KIAA0909 단백질
361	B7624	AA434557	LNK	림프구 어댑터 단백질
362	B9647	AA688025		ESTs
363	B4246	AA479071		호모 사피엔스클론 24877 mRNA 서열
364	B5399	N36581	D2S448	흑색종관련유전자
365	B7723	AI140597	LIFR	백혈병 억제자 인자 수용체
366	A6595N	AA775497	KIAA1095	호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp564J0923 (from 클론 DKFZp564J0923)
367	B7465	AI197941		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp761K2024 (from 클론 DKFZp761K2024)
368	C8947	AA805687		ESTs
369	C8186	AA059489	RGC32	RGC32 단백질
370	C1622	AA807551		ESTs
371	C1422	AA095034	GK001	GK001 단백질
372	C4105	AA494120	ENPP4	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 4 (putative function)
373	C9836	AA157832	KIAA4844	호모 사피엔스cDNA: FLJ22841 fis, 클론 KIAA4844
374	D9444	AI367157		ESTs
375	D9939	AI079987		ESTs
376	A4385N	X59770	IL1R2	인터루킨 1 수용체, 타입 II
377	B7869N	R42449	FLJ10357	추정 단백질 FLJ10357
378	B9611	AA427796	KIAA1754	ESTs
379	B5396	AA446322	FLJ11240	추정 단백질 FLJ11240
380	D0735	AA740582	ARL5	ADP-ribosylation 인자-유사 5

381	A1032	M87790	IGL@	면역글로불린 lambda locus
382	A2530	J02611	APOD	apolipo 단백질 D
383	A4655N	L77864	APBB1	amyloid 베타 (A4) precursor 단백질 -binding, 패밀리 B, 구성성분 1 (Fe65)
384	C0475	U57961	13CDNA73	putative 유전자 산물
385	A9282	AA889218	OGN	osteo glycin (osteoinductive 인자, mimecan)
386	B1451N	AI057161		ESTs
387	C7773	AI300074		ESTs, 예 약하게 유사S43506 추정 단백질 - 래트 [R.norvegicus]
388	B3063	T91708	MD	MD, RP105-associated
389	A3903	AF026692	SFRP4	분비 frizzled-관련 단백질 4
390	B8377	N50822		ESTs
391	A5720	AI218225	SPON1	spondin 1, (f-spondin) extracellular matrix 단백질
392	B7274	AA777360	KIAA1002	ESTs
393	A0765	M77477	ALDH3	aldehyde 탈수소효소3
394	A3563	L10333	RTN1	reticulon 1
395	B6062	AA773223	SLC16A3	용질운반 패밀리 16 (monocarboxylic acid 전달자s), 구성 성분 3
396	C8044	AA987624	EGR3	early 성장response 3
397	B8707	AA173755	ROBO1	roundabout (axon guidance 수용체, 초파리) 상동체1
398	C7370	AA961425	EOMES	Eomesodermin 상동체(Xenopus laevis)
399	D4501	AA521117		ESTs
400	A1750	D31716	BTEB1	염기성 전사 성분 결합 단백질 1
401	A1522	U28369	SEMA3B	sema 도메인, 면역글로불린 도메인 (Ig), short 염기성 도메인, 분비, (semaphorin) 3B
402	A8482	R79064		ESTs, 예 약하게 유사putative 타입 III 알코올 탈수소효소 [D.melanogaster]
403	B9053	AA446948	KIAA0941	KIAA0941 단백질
404	B4643	AI332375	FSTL3	follicle-statin-유사 3 (분비 glyco단백질)
405	C0825	D61466		ESTs
406	C3648	W79423		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp586P1622 (from 클론 DKFZp586P1622)
407	D4020	AA858162		호모 사피엔스cDNA FLJ13005 fis, 클론 NT2RP3000441, weakly similar to 호모 사피엔스 편평 세포암종 항원 recognized by T 세포(SART-2) Mrna

408	E1621	AL117515	PLCE2	포스포리파아제C, epsilon 2
409	A5442	AI290876	KLF4	Kruppel-유사 인자 4 (gut)
410	A9482	AI160184	LOC51673	뇌 특이적인 단백질
411	A3867	AF013249	LAIR1	백혈구-관련Ig-유사 수용체 1
412	A1510	U16306	CSPG2	chondroitin sulfate proteoglycan 2 (versican)
413	B9132	AA455877		호모 사피엔스cDNA FLJ11177 fis, 클론 PLACE1007402
414	A2291	AF003341	ALDH1	aldehyde 탈수소효소1, soluble
415	A1010	X83378	CLCN6	chloride 채널 6
416	B8379	D25869	DKFZP434I1735	DKFZP434I1735 단백질
417	B6622	AA369905		ESTs
418	C8388	N92299	FLJ21939	추정 단백질 FLJ21939 similar to 5-azacytidine induced 유전자 2
419	C4116	AA242923	DXS9928E	DNA segment on 염색체 X (unique) 9928 expressed 서열
420	B8203	D81610	FLJ11109	추정 단백질 FLJ11109
421	A1431	L43821	HEF1	enhancer of filamentation 1 (cas-유사 docking; Crk-관련 substrate 관련)
422	B5949	AA678263	BIN2	bridging 인터랙트 or 2
423	C7886	AI270402	INHBA	inhibin, 베타 A (activin A, activin AB 알파 폴리펩티드)
424	A1405	L01042	TMF1	TATA 성분 modulatory 인자 1
425	B3940	W45244	C3	보체 성분 3
426	A1387	D86479	AEBP1	AE-결합 단백질 1
427	A1748	U29089	PRELP	proline arginine-rich end leucine-rich repeat 단백질
428	A3054	U01839	FY	Duffy blood 군
429	A2039N	AA843756	ID2	억제자 of DNA 결합 2, dominant negative helix-loop-helix 단백질
430	B6319	AA328385	ICSBP1	인터페론 consensus 서열 결합 단백질 1
431	B4364	AI305201	VRL	vanilloid 수용체-유사 단백질 1
432	B4638	AI122867		호모 사피엔스cDNA FLJ12666 fis, 클론 NT2RM4002256
433	D9799	AI074177	C1QA	보체 성분 1, q subcomponent, 알파 폴리펩티드
434	A2523	D21238	GLRX	glutaredoxin (thiol전이효소)
435	A5449	U90654	LMO7	LIM 도메인 only 7
436	A3409	L77564	STK22B	세린/threonine 키나아제 22B (spermiogenesis associated)
437	A0174	M37435	CSF1	콜로니 자극인자 1 (대식세포)
438	B2439	U04735	STCH	stress 70 단백질 샤페론, microsome-associated, 60kD

439	B5470	AA876372		ESTs, 에 약하게 유사ALU1_인간 ALU 서브 패밀리 J 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
440	B4864	X16665	HOXB2	호메오 박스B2
441	B5900	AA233243	BM046	uncharacterized 골수단백질 BM046
442	C4170	AB007884	ARHGEF9	Cdc42 guanine exchange 인자 (GEF) 9
443	A5504N	AF052178		호모 사피엔스cDNA: FLJ21897 fis, 클론 HEP03447, highly similar to AF052178 호모 사피엔스클론 24523 mRNA 서열
444	B4574	AI042204	FLJ12895	추정 단백질 FLJ12895
445	B6998	AA401227	SEC31B-1	분비 경로성분 Sec31B-1
446	B9299	N53090		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434I0835 (from 클론 DKFZp434I0835)
447	A3538	J03464	COL1A2	콜라겐, 타입 I, 알파 2
448	A8508N	AA977227	NET-6	tetraspan NET-6 단백질
449	A1887N	W76477	JUN	v-jun avian sarcoma virus 17 암 유전자 상동체
450	B5459	AA666119		ESTs, Highly similar to GBP1_인간 인터페론-INDUCED GUANYLATE-결합 단백질 1 [호모 사피엔스]
451	B4646	AI245038	GLS	Glutaminase
452	C3799	BE873804		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp564F053 (from 클론 DKFZp564F053)
453	C8119	D87258	PRSS11	단백질 분해효소, 세린, 11 (IGF 결합)
454	D8494	D16294	ACAA2	acetyl-Coenzyme A acyl전이효소 2 (mitochondrial 3- oxoacetyl-Coenzyme A thiolase)
455	E1456	AB040951	FLJ20004	추정 단백질 FLJ20004
456	B2119	M33552	LSP1	림프구-특이적인 단백질 1
457	B0979	AI361053		ESTs
458	A4702	U53445	DOC1	downregulated in ovarian cancer 1
459	D0737	AA885279		ESTs
460	A0753	L10918	CCR1	케모카인 (C-C 모티프) 수용체 1
461	A3977	AF069736	PAF65B	PCAF 관련인자 65 베타
462	A2839	M36284	GYPC	glycophorin C (Gerbich blood 군)
463	A2019N	AA442410	EMP1	epithelial 막 단백질 1
464	A3203	M64925	MPP1	막 단백질, palmitoylated 1 (55kD)
465	A0539	U23946	RBM5	RNA 결합 모티프 단백질 5
466	A5899	D61837	KIAA1109	KIAA1109 단백질

467	A3119	J04621	SDC2	syndecan 2 (heparan sulfate proteoglycan 1, 세포 surface-associated, fibroglycan)
468	A3745	X16155	NR2F1	핵 수용체 서브 패밀리 2, 군 F, 구성성분 1
469	A7016	U82108	SLC9A3R2	용질운반 패밀리 9 (sodium/hydrogen exchanger), 이성체 3 조절 인자 2
470	B2609	N42862	KIAA1434	추정 단백질 FLJ11085
471	B1966	AA933908	ROCK1	Rho-associated, coiled-coil containing 단백질 키나아제 1
472	A2214N	L37080	FMO5	flavin containing monooxygenase 5
473	D4128	W37848	ARTS	타입 1 tumor necrosis 인자 수용체 shedding aminopeptidase 조절인자
474	A7678	U32331	RIG	regulated in glioma
475	B5489	AI278652	AP1S2	어댑터-관련 단백질 복합체 1, sigma 2 서브 유닛
476	A0563	X58288	PTPRM	단백질 타이로신 포스파타아제, 수용체 타입, M
477	A4641	J02854	MYRL2	미오신 조절 light 사슬 2, smooth muscle 이성체
478	B6764	AA313118	DUSP10	dual 특이성 포스파타아제 10
479	A6780	M63262	ALOX5AP	arachidonate 5-lipoxygenase-activating 단백질
480	A3161N	M92843	ZFP36	zinc finger 단백질 상동체ous to Zfp-36 in mouse
481	B5367	AA151153	DPT	Dermatopontin
482	A6156	AA587167	ARHE	Ras 상동체유전자 패밀리, 구성성분 E
483	A0127	L24158	ITGA9	integrin, 알파 9
484	B1524	AI126293		ESTs
485	A6781	M69199	G0S2	putative 림프구 G0/G1 switch 유전자
486	B8775	AA588212	FLJ10128	juveal auto항원 with coiled coil 도메인 및 ankyrin repeats
487	A0300	U43142	VEGFC	혈관endothelial 성장인자 C
488	A6530	AI089584	ADAMTS1	a disintegrin-유사 및 metallo단백질 분해효소 (reprolysin 타입) with thrombospondin 타입 1 모티프, 1
489	A0971	D83407	ZAK1	Down 증후군 critical 부위유전자 1-유사 1
490	D4142	N93781	TAX1BP1	Tax1 (인간 T-cell 백혈병 virus 타입 I) 결합 단백질 1
491	A1485N	S69790	WASF3	WAS 단백질 패밀리, 구성성분 3
492	B8036	R20340		ESTs
493	C9718	W94051		ESTs
494	E0872	AK025627		호모 사피엔스cDNA: FLJ21974 fis, 클론 HEP05861
495	B0243	R76379	LOC51316	추정 단백질
496	A1981	U58514	CHI3L2	chitinase 3-유사 2

497	A2158	Z11793	SEPP1	seleno단백질 P, plasma, 1
498	A0975	M14333	FYN	FYN 암 유전자 관련 to SRC, FGR, YES
499	B4849	W74368		호모 사피엔스cDNA: FLJ23324 fis, 클론 HEP12482, highly similar to HUMMYOHCB 인간 nonmuscle 미오신 heavy 사슬-B (MYH10) mRNA
500	A7640	AA147751		호모 사피엔스cDNA FLJ14146 fis, 클론 MAMMA1002947
501	C0830	AA012832		ESTs
502	C6974	AA679312	HIBCH	3-hydroxyisobutyryl-Coenzyme A hydrolase
503	E0289	AI224952		ESTs
504	B4750	AA769424	VNN2	vanin 2
505	A3334	M90696	CTSS	cathepsin S
506	B1676	AJ001563	IGHG3	면역글로불린 heavy constant 감마 3 (G3m marker)
507	C7731	AI142828		호모 사피엔스adican mRNA, 완전한cds
508	C4700	AA099820		ESTs
509	D0533	AA234500	ARHGEF12	Rho guanine exchange 인자 (GEF) 12
510	A4744	AF020202	UNC13	UNC13 (C. elegans)-유사
511	A1154	M62401	CYP27A1	시토크롬 P450, 서브 패밀리 XXVIA (steroid 27-hydroxylase, cerebrotendinous xanthomatosis), 폴리펩티드 1
512	A2292	X16832	CTSH	cathepsin H
513	A1825	X76775	HLA-DMA	주 조직 적합성복합체, 그룹 II, DM 알파
514	A3841	AF000984	DBY	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box 폴리펩티드, Y 염색체
515	A4645	L13852	UBE1L	유비쿼틴-activating enzyme E1-유사
516	A9003	W39638	FLJ10856	추정 단백질 FLJ10856
517	A7239	AA523541	GILZ	glucocorticoid-induced leucine zipper
518	A3308N	L23823	ITGB7	integrin 베타 7 서브 유닛
519	B8437	Z20328	DKFZp434C0328	추정 단백질 DKFZp434C0328
520	B4481	AA857089	DKFZP566G1424	추정 단백질 DKFZp566G1424
521	B6014N	H09503	KIAA0740	KIAA0740 유전자 산물
522	B6825	AI290349	C5	보체 성분 5
523	B9233	AA211909		ESTs
524	B5381N	D42047	KIAA0089	KIAA0089 단백질
525	B7003N	AF045584	POV1	전립선 cancer overexpressed 유전자 1
526	C8356	AI265858		인간 클론 23574 mRNA 서열

527	C4596	AI344470		ESTs
528	C6906	AA346311	RAI3	retinoic acid induced 3
529	C8023	M81141	HLA-DQB1	주 조직 적합성복합체, 그룹 II, DQ 베타 1
530	D2661	AA894447		인간 BAC 클론 GS1-99H8
531	B7659	AB007924	KIAA0455	KIAA0455 유전자 산물
532	A6593	AI160213	ANGPTL2	Angiopoietin-유사 2
533	B7526	R40594		호모 사피엔스cDNA: FLJ22845 fis, 클론 KAI/A5195
534	B7796	N52157		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp762O1615 (from 클론 DKFZp762O1615)
535	A8525	W67837	AHSG	a알파-2-HS-glyco단백질
536	E0537	AW276358	DPYSL2	dihydropyrimidinase-유사 2
537	A4254	AI140851	COL6A1	콜라겐, 타입 VI, 알파 1
538	A0941	S59049	RGS1	조절자 of G-단백질 신호전달1
539	A2122	AB003476	AKAP12	A 키나아제 (PRKA) 앵커 단백질 (gravin) 12
540	A9501	AA279817	GADD45B	성장 arrest 및 DNA-damage-inducible, 베타
541	B8782	U97067	CTNNA1	catenin (카드헤린-관련단백질), 알파-유사 1
542	B9769	AA156269		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434E2321 (from 클론 DKFZp434E2321); 부분 cds
543	A1567	U70824	BLu	BLu 단백질
544	A2444	AF002672	LOH11CR2A	loss of heterozygosity, 11, 염색체 부위2, 유전자 A
545	B9317	N35421		ESTs
546	A5086N	AA402615	SELPLG	selectin P ligand
547	C6059	AA699359		ESTs
548	A0399	M20496	CTSL	cathepsin L
549	A0325	X03663	CSF1R	클로니 자극인자 1 수용체, formerly McDonough feline sarcoma viral (v-fms) 암 유전자 상동체
550	A0131	L34155	LAMA3	라미닌, 알파 3 (nicein (150kD), kalinin (165kD), BM600 (150kD), epilegrin)
551	A8879N	AA583491	HCA112	hepatocellular 암종-관련항원 112
552	E0691	AL021917	BTN2A3	butyrophilin, 서브 패밀리 2, 구성성분 A3
553	A1051	M33195	FCER1G	Fc fragment of IgE, high affinity I, 수용체 for: 감마 폴리 펩티드
554	A9090	AI306435	DKFZP586A0522	DKFZP586A0522 단백질
555	A1471N	AL021026		호모 사피엔스DNA 서열 from PAC 127D3 on 염색체 1q23-25. Contains FMO2 및 FMO3 유전자s for Flavin-

				containing Monooxygenase 2 및 Flavin-containing Monooxygenase 3 (Dimethylaniline Monooxygenase (N-Oxide 3, EC1.14.13.8, Dimethylaniline Oxidase 3, FMO
556	B2937	AA416820	H2AFZ	H2A histone 패밀리, 구성성분 Z
557	A1125	J04127	CYP19	시토크롬 P450, 서브 패밀리 XIX (aromatization of androgens)
558	A6380	T28620	FGB	fibrinogen, 8 배타 폴리펩티드
559	A4970	AF062075	LPXN	Leupaxin
560	C9579	N42267		호모 사피엔스 cDNA: FLJ22554 fis, 클론 HSI01092
561	C7036	U59289	CDH13	카드헤린 13, H-카드헤린 (heart)
562	A9308	AA452780	GENX-3414	유전자 thonin 1
563	A2638	U20158	LCP2	림프구 세포질 단백질 2 (SH2 도메인-containing 백혈구 단백질 of 76kD)
564	C9620	AI092721		호모 사피엔스 cDNA FLJ11896 fis, 클론 HEMBA1007319
565	A5868	AA418061	SLC11A3	용질운반 패밀리 11 (proton-coupled divalent metal ion 전달자), 구성성분 3
566	A5900	AI091372	AXUD1	AXIN1 up-regulated
567	A1453	M37721	PAM	peptidylglycine 알파-amidating monooxygenase
568	A9514	Z39135		호모 사피엔스 cDNA: FLJ22735 fis, 클론 HUV00180
569	B9504	AA521163		호모 사피엔스 cDNA: FLJ21333 fis, 클론 COL02535
570	B8028	AA701478		호모 사피엔스 cDNA: FLJ23332 fis, 클론 HEP12754
571	D0786	AB011115	KIAA0543	KIAA0543 단백질
572	B7289N	AA379112	SBB142	BCM-유사 막 단백질 precursor
573	A4367	AF020043	CSPG6	chondroitin sulfate proteoglycan 6 (bamacan)
574	A3150	M97370	ADORA2A	아데노신 A2a 수용체
575	A5253	AA261780		ESTs
576	B4938	W56507	KIAA0251	KIAA0251 단백질
577	A9295	AI266286		ESTs, 예 약하게 유사 IRX2_인간 IROQUOIS-그룹 HOMEODomain 단백질 IRX-2 [호모 사피엔스]
578	A6532	AA449335		ESTs
579	A4597	U97519	PODXL	podocalyxin-유사
580	B4053	K03191	CYP1A1	시토크롬 P450, 서브 패밀리 I (aromatic compound-inducible), 폴리펩티드 1
581	B5138	AI364974	FCN3	ficolin (콜라겐/fibrinogen 도메인-containing) 3 (Hakata 항원)

583	A0970	U44403	SLA	Src-유사-어댑터
584	A4680	U40282	ILK	integrin-연결 키나아제
585	A5015	U13219	FOXF1	Forkhead box F1
586	A4769	AF004562	STXBP1	syntaxin 결합 단백질 1
587	A0056	AF061836	RASSF1	Ras 결합 (RalGDS/AF-6) 도메인 패밀리 1
588	A7051	AA429070	ISLR	연역글로불린 수퍼패밀리 containing leucine-rich repeat
589	A7795	AA508749	UBL3	유비퀴틴-유사 3
590	A8561	AA699666		Melanophilin
591	A7764			
592	B9056	AI025137	ARHGEF3	Rho guanine nucleotide exchange 인자 (GEF) 3
593	B4277	AA147512	STX7	Syntaxin 7
594	B6265	AA902739		ESTs
595	A0925N	Z69028	PPP2R5B	단백질 포스포타아제 2, 조절 서브 유닛 B (B56), 베타 이성체
596	B3833	AI337078		MacGAP 단백질
597	B5623	AA505359	MYO1E	미오신 IE
598	B7105	AA707941		ESTs
599	B5917N	W23481	FLJ20271	추정 단백질 FLJ20271
600	B5291	AA481924	TYROBP	TYRO 단백질 타이로신 키나아제 결합 단백질
601	C0211	AA306716	FLJ11937	추정 단백질 FLJ11937
602	A4115	AA290738	GSTM4	글루타치온 S-전이효소 M4
603	A9993	AB007903	KIAA0443	KIAA0443 유전자 산물
604	D7150	AA909959	NESH	NESH 단백질
605	B4090	M34175	AP2B1	어댑터-관련 단백질 복합체 2, 베타 1 서브 유닛
606	B4352N	T46905		호모 사피엔스클론 23649 및 23755 미지의 mRNA, 부분 cds
607	A3390	L35240	ENIGMA	enigma (LIM 도메인 단백질)
608	B4076	AA293636	GJA1	간격연접 단백질, 알파 1, 43kD (connexin 43)
609	B1535	AI161137		호모 사피엔스cDNA: FLJ22743 fis, 클론 HUV00901
610	B8678	AA759306	KIAA1249	KIAA1249 단백질
611	A1445	M27492	IL1R1	인터루킨 1 수용체, 타입 I
612	A6886	W76482		ESTs
613	E0242	AI093526		EST, 예 약하게 유사Fc 감마 수용체 I [호모 사피엔스]
614	A1710	X06985	HMOX1	Heme oxygenase (decycling) 1

615	B4278	AI198543		ESTs, Highly similar to KIAA1395 단백질 [호모 사피엔스]
616	B4497	W88815	LOC57406	lipase 단백질
617	B7559	N98940		ESTs
618	B5481	AI274152	LOC51762	RAB-8b 단백질
619	E0721	Z95331	MLLT2	myeloid/lymphoid 또는 mixed-lineage 백혈병 (trithorax (초파리) 상동체); translocated to, 2
620	A7301N	W37605		ESTs
621	C9246	AI348094	KIAA0882	KIAA0882 단백질
622	B9394	H59903	DJ1057B20.2	추정 단백질 dJ1057B20.2
623	C6040	H05226		EST
624	E0880	H12644	NFRKB	핵 인자 관련 to kappa B 결합 단백질
625	A2467	AF035752	CAV2	caveolin 2
626	A6234	M12963	ADH1	알코올 탈수소효소1 (그룹 I), 알파 폴리펩티드
627	A2531	V00493	HBA2	헤모글로빈, 알파 2
628	C4765	N67091		ESTs
629	A5084	M86511	CD14	CD14 항원
630	A4545	M22299	PLS3	plastin 3 (T 이성체)
631	A2534	M21119	LYZ	리소자임 (renal amyloidosis)
632	B4633	AA634261	CLIC4	chloride intracellular 채널 4
633	B8081	AA528190		ESTs
634	C0533	AA760720	SPAG6	Sperm 관련항원 6
635	A0323	X03438	CSF3	골로니 자극인자 3 (granulocyte)
636	A8596	AA632025		ESTs
637	A9093	N80081		ESTs
638	B4285	AA812063		호모 사피엔스 cDNA FLJ13698 fis, 클론 PLACE2000176
639	A2363	U03274	BTD	biotinidase
640	A2518	M62402	IGFBP6	인슐린-유사 성장인자 결합 단백질 6
641	B0327	AI038322		ESTs, Moderately similar to KIAA1058 단백질 [호모 사피엔스]
642	B4245	AF052101		호모 사피엔스 클론 23872 mRNA 서열
643	B9433	AA031379		ESTs
644	B9992	AA191449	KIAA1254	KIAA1254 단백질
645	C8175	X00129	RBP4	retinol-결합 단백질 4, interstitial
646	A0890	L11329	DUSP2	dual 특이성 포스파타아제 2

647	B4213	X65460	ATP5A1	ATP 합성효소, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 복합체, 알파 서브 유닛, 이성체 1, cardiac muscle
648	B6035N	AA424407	ZFP106	zinc finger 단백질 106
649	A6003	AA678103	FKBP5	FK506-결합 단백질 5
650	A7454	AF007162	CRYAB	crystallin, 알파 B
651	B9457	AA340728	NR2F2	핵 수용체 서브 패밀리 2, 군 F, 구성성분 2
652	B6552	AA678830	KIAA1035	KIAA1035 단백질
653	A2087N	X16940	ACTG2	actin, 감마 2, smooth muscle, enteric
654	A5785	AA776284	PSMB7	프로테아좀 (prosome, macropain) 서브 유닛, 베타 타입, 7
655	A1891	L13720	GAS6	성장arrest-특이적인 6
656	A1183	U28833	DSCR1	Down 증후군 critical 부위유전자 1
657	A0905	M64722	CLU	clusterin (보체 lysis 억제자, SP-40,40, sulfated glyco단백질 2, 테스토스테론-repressed 전립선 message 2, apolipo단백질 J)
658	A2516	M77016	TMOD	tropomodulin
659	A6626	AA197086		ESTs
660	A9357	AA682274	FLJ20093	추정 단백질 FLJ20093
661	B4077	M81635	EPB72	erythrocyte 막 단백질 band 7.2 (stomatin)
662	A9451	AF055066	HLA-A	주 조직 적합성복합체, 그룹 I, A
663	A8883	N24759	LOC51170	retinal short-사슬 dehydrogenase/reductase retSDR2
664	A8209	AA293061		호모 사피엔스cDNA: FLJ21559 fis, 클론 COL06406
665	A9564	AI149131	CDKN1C	Cyclin-dependent 키나아제 억제자 1C (p57, Kip2)
666	A1490N	AI097058		호모 사피엔스cDNA: FLJ23538 fis, 클론 LNG08010, highly similar to 베타2 인간 MEN1 부위클론 epsilon/베타 mRNA
667	B9739	X94770	EMP2	epithelial 막 단백질 2
668	A8504	AI367368	FACL5	long-사슬 지방산coenzyme A ligase 5
669	B3883	AA121351	RAI2	retinoic acid induced 2
670	B4335	D59837	KIAA1565	KIAA1565 단백질
671	A4360N	U83461	SLC31A2	용질운반 패밀리 31 (copper 전달자), 구성성분 2
672	B9836	R79561	KIAA1376	KIAA1376 단백질
673	B5151	AI189343		호모 사피엔스cDNA FLJ13511 fis, 클론 PLACE1005331, highly similar to 호모 사피엔스7h3 단백질 mRNA
674	A6320N	AF070616	HPCAL1	hippocalcin-유사 1

706	A8843	AA235920		ESTs
707	B4092	AB011126	KIAA0554	KIAA0554 단백질
708	A8493	AA780301	CTSF	cathepsin F
709	A9051	AB007934	ACF7	actin 결합 단백질: macrophin (microfilament 및 actin filament cross-linker 단백질)
710	B9813	AI221110	FLJ10980	추정 단백질 FLJ10980
711	B7487	AA036947		호모 사피엔스 cDNA FLJ10229 fis, 클론 HEMBB1000136
712	B9712	AI002977		ESTs
713	B5430	AA290920		ESTs
714	A2632N	D14665	ADAM9	a disintegrin 및 metallo단백질ase 도메인 9 (meltrin 감마)
715	A0225N	M93426	PTPRZ1	단백질 타이로신 포스파타아제, 수용체-타입, Z 폴리펩티드 1
716	A0704N	AA156840	MAP3K8	mitogen-activated 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 8
717	A8969	AA039563	KIAA1415	KIAA1415 단백질
718	B7478	AA443202	KIAA1053	KIAA1053 단백질
719	A3554	K01160		ESTs
720	B9536	AI333662		ESTs
721	C9685	AI275584		Likely 또는 tholog of 래트 proline rich synapse 관련 단백질 2
722	C0335	X13839	ACTA2	Actin, 알파 2, smooth muscle, aorta
723	C4163	AA912674	VE-JAM	혈관endothelial junction-관련molecule
724	D7516	AI074524		ESTs
725	E1492	R27799	BMP6	Bone morpho유전자tic 단백질 6
726	A7782	N44246	PRKCH	단백질 키나아제 C, eta
727	A5154	M55543	GBP2	guanylate 결합 단백질 2, 인터페론-inducible
728	C6278	AA641454	SART-2	면역 세포암종 항원 recognized by T 세포
729	A1693	X94991	ZYX	Zyxin
730	A0808	M58285	HEM1	nematopoietic 단백질 1
731	A1704N	D21254	CDH11	카드헤린 11, 타입 2, OB-카드헤린 (osteoblast)
732	B4614	AI093734	TAZ	전사al co-activator with PDZ-binding 모티프 (TAZ)
733	B5081N	AA419490		호모 사피엔스 mRNA full length insert cDNA 클론 EUROIMAGE 248114
734	A0568	X60957	TIE	타이로신 키나아제 with 면역글로불린 및 epidermal 성장 인자 상동체y 도메인
735	A8796	AA479330	SLC7A7	용질운반 패밀리 7 (cationic amino acid 전달자, y+)

675	B6752	AA156797		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434E109 (from 클론 DKFZp434E109)
676	C8698	AA903358	CGGBP1	CGG triplet repeat 결합 단백질 1
677	E0789	AI969467		ESTs
678	A7498	AA115280	LOC55901	TMTSP for trans막 molecule with thrombospondin module
679	E0783	AI146697	MAPK7	mitogen-activated 단백질 키나아제 7
680	A6602	W87690		호모 사피엔스cDNA: FLJ23173 fis. 클론 LNG10019
681	A7605	R15801	LOC51299	neuritin
682	A1437N	W37188	H2AFL	H2A histone 패밀리, 구성성분 L
683	B9007	AI203211		ESTs
684	D9915	AI079175		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp564F053 (from 클론 DKFZp564F053)
685	B2663	AA953615	ACTC	actin, 알파, cardiac muscle
686	B7193N	AI261663		ESTs
687	A1622N	X75918	NR4A2	핵 수용체 서브 패밀리 4, 군 A, 구성성분 2
688	C6826	L02326		호모 사피엔스클론 Hu lambda7 lambda-유사 단백질 (IGLL2) 유전자, 부분 cds
689	A3739	X14420	COL3A1	콜라겐, 타입 III, 알파 1 (Ehlers-Danlos 증후군 타입 IV, autosomal dominant)
690	A3297	X01410	TRB@	T 세포수용체 베타 locus
691	A7293	N48811	KIAA0786	atrophilin
692	B8295	AI359344	PCAF	P300/CBP-관련인자
693	A2429	M61715	WARS	tryptophanyl-tRNA synthetase
694	A9007	AA037452	KIAA0992	palladin
695	B0176N	W56480	SOS1	son of sevenless (초파리) 상동체1
696	C7506	AI025678		호모 사피엔스클론 25228 mRNA 서열
697	E0498	AK025773		호모 사피엔스cDNA: FLJ22120 fis. 클론 HEP18874
698	A7291	AA594600	CTL2	CTL2 유전자
699	C8442	AA910738	KIAA0579	KIAA0579 단백질
700	A4472	AF042081	SH3BGRL	SH3 도메인 결합 glutamic acid-rich 단백질 like
701	A1669	M95787	TAGLN	transgelin
702	AB155	T34177	LOC51255	추정 단백질
703	E0176	AI090671		호모 사피엔스cDNA FLJ12057 fis. 클론 HEMBB1002068
704	A2452	M33146	CSRP1	시스테인 및 glycine-rich 단백질 1
705	A5016	U13220	FOXF2	forkhead box F2

				system), 구성성분 7
736	B9265	AI346969	TRIM14	Tripartite 모티프-containing 14
737	A9013N	D62275	ITM2B	integral 막 단백질 2B
738	B5202N	T78873		호모 사피엔스cDNA: FLJ22290 fis, 클론 HRC04405
739	C8299	AA600814	PTPN9	단백질 타이로신 포스파타아제, non-수용체 타입 9
740	A2926	X96719	CLECSF2	C-타입 (calcium dependent, carbohydrate-recognition 도메인) 렉틴, 수퍼패밀리 구성성분 2 (activation-induced)
741	A4681	U02020	PBEF	pre-B-cell colony-enhancing 인자
742	A1217	X14454	IRF1	인터페론 조절 인자 1
743	C4981	X05908	ANXA1	annexin A1
744	B0293	AA037349	LAMR1	라미닌 수용체 1 (67kD, ribosomal 단백질 SA)
745	A8128	M78933	MY047	MY047 단백질
746	C8090	AF052685	PCDHGC3	프로카드헤린 감마 서브 패밀리 C, 3
747	C4610	N66498		ESTs
748	B7221N	AA706790		ESTs
749	A6623	R64431	RYBP	RING1 및 YY1 결합 단백질
750	A8823	N26005	PPP1R5	단백질 포스파타아제 1, 조절 (억제자) 서브 유닛 5
751	B3694	AA745720		ESTs
752	A5459	AA393478	NFAT5	핵 인자 of activated T-cells 5, tonicity-responsive
753	A6360	W69716		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp761P06121 (from 클론 DKFZp761P06121)
754	A0944	Z24725	MIG2	mitogen inducible 2
755	A5484	AA634825	PINK1	PTEN induced putative 키나아제 1
756	A2503	S60099	APLP2	amyloid 베타 (A4) precursor-유사 단백질 2
757	A0205	M69066	MSN	moesin
758	A5850	AA282650	SAC1	Suppressor of actin 1
759	A5423	AA773731		호모 사피엔스cDNA: FLJ21028 fis, 클론 CAE07155
760	A2887	M22865	CYB5	사이토크롬 b-5
761	A6629	A1366509	HSMNP1	uncharacterized hypothalamus 단백질 HSMNP1
762	A4543N	AB001636	DDX15	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box 폴리펩티드 15
763	B5480	AA044842	AHCP	Autosomal Highly Conserved 단백질
764	B4084	AA916826	APP	amyloid 베타 (A4) precursor 단백질 (단백질 분해효소 nexin-II, Alzheimer disease)
765	A0224N	D13380	PTPN12	단백질 타이로신 포스파타아제, non-수용체 타입 12

766	B4552	AA812671	CDC14B	CDC14 (cell division cycle 14, <i>S. cerevisiae</i>) 상동체B
767	B3700	AA443786	SYTL2	Synaptotagmin-유사 2
768	B4891	W19216	PKIG	단백질 키나아제 (cAMP-dependent, catalytic) 억제자 감마
769	B5366N	AA291036	KIAA0164	KIAA0164 유전자 산물
770	A8477N	W44716	HSPC055	HSPC055 단백질
771	C8058	N62855		ESTs
772	E1374	AK000752	KIAA1181	KIAA1181 단백질
773	A2287	U09577	HYAL2	hyaluronoglucosaminidase 2
774	A2118	J04130	SCYA4	Small inducible cytokine A4 (상동체ous to 마우스Mipb)
775	A2511	D49547	HSPF1	열 충격 40kD 단백질 1
776	A6236	L04656	CA8	carbonic anhydrase VIII
777	A1795	J03004	GNAI2	guanine nucleotide 결합 단백질 (G 단백질), 알파 inhibiting 활성 폴리펩티드 2
778	A4171	AA772230		호모 사피엔스cDNA: FLJ23538 fis, 클론 LNG08010, highly similar to 베타2 인간 MEN1 부위클론 epsilon/베타 mRNA
779	A4766	AF001434	EHD1	EH 도메인 containing 1
780	A1999	D00172	ANXA5	annexin A5
781	A6187	AA412555	KIAA1536	KIAA1536 단백질
782	A1452	M35198	ITGB6	integrin, 베타 6
783	A3288	M12670	TIMP1	조직 억제자 of metallo단백질ase 1 (erythroid potentiating activity, 콜라겐ase 억제자)
784	A4279	AI222322	TOB2	transducer of ERBB2, 2
785	A8063	H98203	KIAA0987	differentially expressed in adeno암종 of the lung
786	B0911	W72053		호모 사피엔스cDNA: FLJ21904 fis, 클론 HEP03585
787	B4831	M31210	EDG1	endothelial differentiation, sphingolipid G-단백질-coupled 수용체, 1
788	B3748	D88153	HYA22	HYA22 단백질
789	A6715	U83463	SDCBP	syndecan 결합 단백질 (syntenin)
790	A9327	AA447864	KIAA1055	KIAA1055 단백질
791	B1490	AI199405	ZNF266	zinc finger 단백질 266
792	A9412	AA523727		ESTs
793	A6411	AA303231	LOC64744	추정 단백질 AL133206
794	B1647	AA242740	SCEL	sciellin

표 2

795	A1992	Z11697	CD83	CD83 항원 (activated B 림프구s, 면역글로불린 수퍼패밀 리)
796	A8921	R38569		ESTs
797	B6472	AI288772	DREV1	CGI-81 단백질
798	B7213N	D86982	KIAA0229	KIAA0229 단백질
799	B7575	W42910	SEC22C	vesicle trafficking 단백질
800	B9287	AA885480		인간 DNA 서열 from 클론 RP5-85886 on 염색체 1q42.13-43 Contains ESTs, STSs, GSSs 및 a CpG island. Contains three novel 유전자s
801	B3891	C06051	JAK1	Janus 키나아제 1 (a 단백질 타이로신 키나아제)
802	B4491	AA148566		호모 사피엔스cDNA: FLJ22790 fis, 클론 KAIA2176, highly similar to HUMPMCA 인간 plasma 막 calcium-pumping ATPase (PMCA4) mRNA
803	C8127	AA478197	MAN2A2	mannosidase, 알파, 그룹 2A, 구성성분 2
804	C8456	U90912	KIAA1128	인간 클론 23865 mRNA 서열
805	C0570	H12297		호모 사피엔스cDNA: FLJ22167 fis, 클론 HRC00584
806	D1436	AI341482	RNB6	RNB6

Table2 up-regulated 유전자s ($\geq x5$, $\geq 50\%$ of cases)

NSC Assign ment	LMMID	Acc	Symbol	TITLE
807	A1589	NM_006547	KOC1	GF-II mRNA-결합 단백질 3
808	A0042	AF029082	SFN	St래트ifin
809	A1063	M19888	SPRR1B	small proline-rich 단백질 1B (cornifin)
810	A3243	NM_003318	TTK	TTK 단백질 키나아제
811	A0418	NM_002997	SDC1	syndecan 1
812	A2932	M21551	NMB	neuromedin B
813	A3547	J04739	BPI	bactericidal/투과-increasing 단백질
814	A2282	D79997	KIAA0175	KIAA0175 유전자 산물
815	A4383	Z97029	RNASEH1	리보뉴클리아제 H1, large 서브 유니트
816	A1257	AF006259	PIR51	RAD51-상호작용 단백질
817	B4368	AI082560	FLJ20450	추정 단백질 FLJ20450
818	B7725	C20910	CCNB1	cyclin B1

[0070]

819	A8043	W72411	TP63	tumor 단백질 63 kDa with strong 상동체y to p53
820	B6769	AA461217	HMMR	hyaluronan-mediated motility 수용체 (RHAMM)
821	A6695	AF035444	TSSC3	tumor suppressing subtransferable candidate 3
822	C4330	AA234722		ESTs (MGC12536), Mode래트ely similar to CANS_인간 CALCIUM-DEPENDENT 단백질 분해효소, SMALL 서브 유니트 [호모 사피엔스]
823	B1406	AA483082	XAGE	XAGE 단백질
824	A0771N	M69225	BPAG1	bullous pemphigoid 항원 1 (230/240kD)
825	B8870	NM_018685	ANLN	anillin (초파리 Scraps 상동체), actin 결합 단백질
826	B9760	R73030		ESTs, 에 약하게 유사ALU1_인간 ALU 서브 패밀리 J 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
827	B5915	T79582		ESTs, 에 약하게 유사KIAA0479 단백질 [호모 사피엔스]
828	A8893N	AA460182	PPP1R16A	단백질 포스파타아제 1, 조절 (억제자) 서브 유니트 16A
829	B5301	W44796		ESTs
830	B7439	AI318098		ESTs
831	B8547	AI125938		호모 사피엔스X28 부위near ALD locus containing dual 특이성 포스파타아제 9 (DUSP9), ribosomal 단백질 L18a (RPL18a), Ca2+/Calmodulin-dependent 단백질 키나아제 I (CAMKI), creatine 전달자 (CRTR), CDM 단백질 (CDM), adrenoleukodystrophy 단백질
832	B8743	AI261284		ESTs
833	B7163	R06794		ESTs
834	B8909	AA552690		호모 사피엔스cDNA: FLJ21274 fis, 클론 COL01781
835	B4688	AA411315	FLJ10604	추정 단백질 FLJ10604
836	B4788N	AA776829		ESTs
837	B6264	T91195		ESTs
838	B4186N	AI189587		ESTs
839	B7771	AA427818	HMGIC	고-이동성 군 (nonhistone 염색체) 단백질 이성체 I-C
840	C1730	AA847662	GNAS	GNAS,복합체 locus
841	C4539	AB101204	URLC2	up-regulated in lung cancer 2
842	C8214	AA047315	KIAA0887	KIAA0887 단백질
843	C6987	AI123912		호모 사피엔스cDNA FLJ10041 fis, 클론 HEMBA1001022
844	C7403	AI359511		ESTs, Mode래트ely similar to similar to smoothelin [호모 사피엔스]
845	D0773	AA425730		ESTs, 에 약하게 유사ALU1_인간 ALU 서브 패밀리 J 서열 오

675	B6752	AA156797		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434E109 (from 클론 DKFZp434E109)
676	C8698	AA903358	CGGBP1	CGG triplet repeat 결함 단백질 1
677	E0789	AI969467		ESTs
678	A7498	AA115280	LOC55901	TMTSP for trans막 molecule with thrombospondin module
679	E0783	AI146697	MAPK7	mitogen-activated 단백질 키나아제 7
680	A6602	W87690		호모 사피엔스cDNA: FLJ23173 fis, 클론 LNG10019
681	A7605	R15801	LOC51299	neuritin
682	A1437N	W37188	H2AFL	H2A histone 패밀리, 구성성분 L
683	B9007	AI203211		ESTs
684	D9915	AI079175		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp564F053 (from 클론 DKFZp564F053)
685	B2663	AA953615	ACTC	actin, 알파, cardiac muscle
686	B7193N	AI261663		ESTs
687	A1622N	X75918	NR4A2	핵 수용체 서브 패밀리 4, 군 A, 구성성분 2
688	C6826	L02326		호모 사피엔스클론 Hu lambda7 lambda-유사 단백질 (IGLL2) 유전자, 부분 cds
689	A3739	X14420	COL3A1	콜라겐, 타입 III, 알파 1 (Ehlers-Danlos 증후군 타입 IV, autosomal dominant)
690	A3297	X01410	TRB@	T 세포수용체 베타 locus
691	A7293	N48811	KIAA0786	patrophilin
692	B8295	AI359344	PCAF	P300/CBP-관련인자
693	A2429	M61715	WARS	tryptophanyl-tRNA synthetase
694	A9007	AA037452	KIAA0992	palladin
695	B0176N	W56480	SOS1	son of sevenless (초파리) 상동체1
696	C7506	AI025678		호모 사피엔스클론 25228 mRNA 서열
697	E0498	AK025773		호모 사피엔스cDNA: FLJ22120 fis, 클론 HEP18874
698	A7291	AA594600	CTL2	CTL2 유전자
699	C8442	AA910738	KIAA0579	KIAA0579 단백질
700	A4472	AF042081	SH3BGRL	SH3 도메인 결합 glutamic acid-rich 단백질 like
701	A1669	M95787	TAGLN	transgelin
702	A8155	T34177	LOC51255	추정 단백질
703	E0176	AI090671		호모 사피엔스cDNA FLJ12057 fis, 클론 HEMBB1002068
704	A2452	M33146	CSRP1	시스테인 및 glycine-rich 단백질 1
705	A5016	U13220	FOXF2	forkhead box F2

874	B7197N	R07614		ESTs
875	B4414	AA765913	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal
876	C9030	AI086906		ESTs, Highly similar to LRP1_인간 LOW-DENSITY LIPO단백질 수용체-관련 단백질 1 PRECURSOR [호모 사피엔스]/Highly similar to S02392 알파-2-macroglobulin 수용체 precursor [호모 사피엔스]
877	A2709N	D85376		ESTs
878	D9621	AI349804		ESTs, 에 약하게 유사QGA_인간 RAS GTPASE-ACTIVATING-유사 단백질 IQGAP1 [호모 사피엔스]
879	C7956	AA172001	FLJ10901	추정 단백질 FLJ10901
880	A2759N	X16260	ITIH1	inter- α 알파 (globulin) 억제자, H1 폴리펩티드
881	C3813	NM_017650	FLJ20068	추정 단백질 FLJ20068
882	D4920	AI247180	GUCY1B2	구아닐산 시클라아제 1, soluble, 배타 2
883	A7675	U26726	HSD11B2	hydroxysteroid (11-배타) 탈수소효소2
884	B8059	AA625338	RAD51	RAD51 (S. cerevisiae) 상동체(E coli RecA 상동체)
885	C7616	AB101211	BAG5	BCL2-관련athano유전자 5
886	D2176	AI138545		ESTs
887	A2801	X68314	GPX2	글루타치온 페록시다제 2 (gastrointestinal)
888	A3937	AF044309	STX11	Syntaxin 11
889	A5657	AA005074	HSPC150	HSPC150 단백질 similar to 유비퀴틴-conjugating enzyme
890	B4064	X83573	ARSE	arylsulfatase E (chondrodysplasia punctata 1)
891	C6559	AA011131		ESTs
892	E0975	AI816535		호모 사피엔스cDNA FLJ12827 fis, 클론 NT2RP2002939, weakly similar to ZINC FINGER 단백질 136
893	A3059	NM_016195	MPHOSPH1	M-phase phospho단백질 1
894	A0480	X54941	CKS1	CDC28 단백질 키나아제 1
895	C6675	AB105189	FAM3D	family with 서열 similarity 3, 구성성분 D
896	C7537	AA121546	PRO0971	추정 단백질 PRO0971
897	C4166	M64247	TNNI3	Troponin I, cardiac
898	C9393	AB101209	URLC7	up-regulated in lung cancer 7
899	D0182	AA639491	KRTHB6	케라틴in, hair, 염기성, 6 (monilethrix)
900	B5912	W04554	FLJ20615	Hypoxia-inducible 인자 1, 알파 서브 유닛 억제자
901	C3839	AW166519	MAN1B1	mannosidase, 알파, 그룹 1B, 구성성분 1
902	A2462	AF054987	ALDOC	Aldolase C, 프룩토스-bisphosphate
903	A8287	AB105186	URLC9	up-regulated in lung cancer 9

904	A8335	AA448270		Homo sapiens, 클론 IMAGE:3690478, mRNA, 부분 cds
905	B6905	AB101203	URLC1	up-regulated in lung cancer 1
906	A2840	M68867	CRABP2	cellular retinoic acid-결합 단백질 2
907	C9468	AA885242		호모 사피엔스클론 CDABP0014 mRNA 서열
908	B4239	N51411	PSA	phosphoserine amino전이효소
909	B3876	NM_018101	FLJ10468	추정 단백질 FLJ10468
910	C0709	AA047768		ESTs
911	D3319	AA768607		ESTs
912	A7432	M32313	SRD5A1	steroid-5- α 알파-reductase, 알파 폴리펩티드 1 (3-oxo-5 알파-steroid delta 4-dehydrogenase 알파 1)
913	A3962	AF057034	RODH-4	microsomal NAD ⁺ -dependent retinol 탈수소효소4
914	A7908	AA490691	HOXD11	호메오 박스D11
915	C7457	AB105187	URLC10	up-regulated in lung cancer 10
916	B9429	Z39229		EST
917	D7212	AA132702	KIAA1096	KIAA1096 단백질
918	A2254	U63743	KNSL6	kinesin-유사 6 (mitotic centromere-관련kinesin)
919	B4345	AA576959		ESTs
920	A1957	NM_005483	CHAF1A	chromatin assembly 인자 1, 서브 유니트 A (p150)
921	A4076	AF044961	AKR1B11	aldo-keto reductase 패밀리 1, 구성성분 B11 (aldose reductase-유사)
922	A9518N	AA570186		ESTs, ESTs, Weakly similar to MUC2_인간 MUCIN 2 PRECURSOR
923	B4593	AA946930	SNRPG	small 핵 ribonucleo단백질 폴리펩티드 G
924	C4878	AA446064		ESTs
925	B1898	AA496118		EST
926	C6506	AA004412		ESTs
927	D6607	AI000650		ESTs
928	E1138	N80859	ERBB2	v-erb-b2 avian erythroblastic 백혈병 viral 암 유전자 상동체 2 (neuro/glioblastoma 유도 암 유전자 상동체)
929	B8882	D14657	KIAA0101	KIAA0101 유전자 산물
930	A5223	AA453716		ESTs
931	A0437	AF047002	ALY	전사al coactivator
932	B0303	AA731891	KIAA1517	KIAA1517 단백질
933	B2824	AA115381		호모 사피엔스cDNA FLJ12640 fis, 클론 NT2RM4001940, highly similar to 호모 사피엔stimeless 상동체mRNA

934	B6283	AA677294	CIT	citron (rho-상호작용, 세린/threonine 키나아제 21)
935	C0716	AI097310		ESTs
936	C8776	AA766028	AF15Q14	AF15q14 단백질
937	C0671	AI091125	FZD10	frizzled (초파리) 상동체10
938	C6173	W72182	FLJ13852	추정 단백질 FLJ13852
939	D8061	AA555306		ESTs
940	D5016	AI191724	KIAA1443	KIAA1443 단백질
941	C7353	AA587766	FLJ21935	추정 단백질 FLJ21935
942	A4139	AA566069	ARPC4	actin 관련 단백질 2/3 복합체, 서브 유닛 4 (20 kD)
943	B7138	AA429262		ESTs
944	C6222	W74371		ESTs
945	C0912	AJ001014	RAMP1	수용체 (칼시토닌) 활성 변형 단백질 1
946	D9981	N30381		ESTs
947	B0259	NM_007183	PKP3	plakophilin 3
948	D5142	NM_003740	KCNK5	포타슘 채널, 서브 패밀리 K, 구성성분 5 (TASK-2)
949	A2391	L38961	ITM1	integral 막 단백질 1
950	B0323	AI363295		ESTs
951	B6053	AA916007		ESTs
952	C4825	AA287862		ESTs
953	C6562	AA012883		ESTs
954	D0684	AA420960		EST
955	C9886	AI034428		ESTs
956	D6488	NM_078480	SIAHBP1	siah 결합 단백질 1: FBP 상호작용 repressor: pyrimidine tract 결합 splicing 인자; Ro ribonucleo단백질-결합 단백질 1
957	E0502	AI240520		ESTs
958	C4060	N35250		ESTs
959	C9858	AA748883	DNMT3B	DNA (cytosine-5-)-methyl전이효소 3 베타
960	C0903	X81420	KRTHB1	keratin, hair, 염기성, 1
961	C6634	AA398740		ESTs
962	D9500	AI361654		ESTs
963	C5995	W58277		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp586P2321 (from 클론 DKFZp586P2321)
964	A3765	X60673	AK3	adenylate 키나아제 3
965	A2448	AF010314	ENC1	ectodermal-neural cortex (with BTB-유사 도메인)
966	C0573	H12479		ESTs

967	D0587	AA872040	INHBB	inhibin, 베타 B (activin AB 베타 폴리펩티드)
968	C7590	AB005989	CYP27B1	시토크롬 P450, 서브 패밀리 XXVIIb (25-hydroxyvitamin D-3 알파-hydroxylase), 폴리펩티드 1
969	B7749	AI346758	GYG2	glycogenin 2
970	C6959	AA054259		EST
971	A0447	U14973	RPS29	ribosomal 단백질 S29
972	C0247	AI352156	LOC51690	U6 snRNA-관련Sm-유사 단백질 LSm7
973	C8682	AA227919	HAS3	hyaluronan 합성효소 3
974	A2352	M77836	PYCR1	pyrroline-5-carboxylate reductase 1
975	B7680	AI342628	FLJ12517	추정 단백질 FLJ12517
976	A1640	X98400	MASP2	Mannan-binding 렉틴 세린 단백질 분해효소 2
977	A6282	AI076128	ARHD	ras 상동체유전자 패밀리, 구성성분
978	A6884	AA523543	CRABP1	cellular retinoic acid-결합 단백질 1
979	B4361	AA989104	NDUFB2	NADH 탈수소효소(ubiquinone) 1 베타 sub복합체, 2 (8kD, AGGG)
980	B3971	AI298472	ANKT	Nucleolar 단백질 ANKT
981	C6522	AI249019		ESTs
982	C2298	AA357675	HES6	추정 단백질 HES6
983	C7939	X17620	NME1	non-metastatic 세포s 1, 단백질 (NM23A) expressed in
984	D3205	AA077280	MLL3	Myeloid/lymphoid 또는 mixed-lineage 백혈병3
985	A1618	X70683	SOX4	SRY (sex determining 부위Y)-box 4
986	B4397	AA873067		호모 사피엔스cDNA: FLJ22940 fis, 클론 KAT08051
987	A2755	AF006043	PHGDH	phosphoglycerate dehydrogenase
988	A4873	U10688	MAGEA4	흑색종항원, 패밀리 A, 4
989	A3058	L16783	FOXM1	forkhead box M1
990	B4217	AA079060	WFDC2	WAP four-disulfide core 도메인 2
991	B6595N	XM_209944	DOLPP1	linked to Surfeit 유전자s in Fugu rubripes 2: LSFR2 유전자 2
992	A7411	M12849	SERPIND1	세린 (or 시스테인) 단백질 분해효소 억제자, clade D (heparin co인자), 구성성분 1
993	A2753N	U26662	NPTX2	신경세포의 pentraxin II
994	C7028	NM_032138	DKFZp434E2318	추정 단백질 DKFZp434E2318
995	B8207	AA411341		호모 사피엔스3 베타-hydroxy-delta 5-C27-steroid oxidoreductase mRNA, 완전한cds

996	A7691	X04325	GJB1	간격연접 단백질, 베타 1, 32kD (connexin 32, Charcot-Marie-Tooth neuropathy, X-연결)
997	B5904	AA806630	FLJ10540	추정 단백질 FLJ10540
998	B8643	AA781393		ESTs
999	A0812	M16937	HOXB7	호메오 박스B7
1000	A5513	AB105376	PSK-1	타입 I trans막 수용체 (seizure-관련 단백질)
1001	A0725	U02082	ARHGEF5	Rho guanine nucleotide exchange 인자 (GEF) 5
1002	A7887	AF070588	LOC55565	추정 단백질 LOC55565
1003	B5018	T47612		ESTs
1004	A0061	AF068760	BUB1B	budding uninhibited by benzimidazoles 1 (yeast 상동체), 베타
1005	C6805	AA040734		Homo sapiens, 클론 MGC:16466 IMAGE:3952569, mRNA, 완전한cds
1006	C0811	W69611		ESTs
1007	C9517	AA586922	POLR2J	polymerase (RNA) II (DNA directed) 폴리펩티드 J (13.3kD)
1008	C1590	AI249914		ESTs
1009	C6086	AA235149		ESTs
1010	D9504	AA928656	NTS	neurotensin
1011	A0329	X07819	MMP7	matrix metallo단백질ase 7 (matrilysin, uterine)
1012	C8953	AA293513	FLJ12428	추정 단백질 FLJ12428
1013	C0802	H63947		ESTs
1014	B0864	AI343440		ESTs, 예 약하게 유사Ydr472wp [S.cerevisiae]
1015	C6852	AI335883	PHB	prohibitin
1016	C6225	W74482		ESTs, 예 약하게 유사KIAA1362 단백질 [호모 사피엔스]
1017	D8147	AI142227	CS	cit레트e 합성효소
1018	D4112	AA648521		ESTs, Highly similar to pre-mRNA splicing SR 단백질 rA4 [호모 사피엔스]
1019	A0490	L10612	MIF	대식세포 mig레트ion 억제자 인자 (glycosylation-inhibiting 인자)
1020	C1555	AI243620		ESTs
1021	A5740	AI304392	KIAA1436	프로스타글란딘 F2 수용체 negative 조절자
1022	A7245	AI275857		ESTs
1023	B1516	AA885961	CLDN2	Claudin 2
1024	B0436N	AA625794	MTX1	Metaxin 1
1025	B3987N	N30179	PLAB	전립선 differentiation 인자

1026	B4030	AA056180		인간 DNA 서열 from 클론 RP4-616B8 on 염색체 20q11.222 Contains a 유전자 for an RNA helicase, NPM1P19 (nucleophosmin 1 (nucleolar phospho단백질 B23, numatrin) pseudo유전자 19), part of an mRNA for KIAA0823 단백질, ESTs, STSs, GSSs 및 CpG Islands
1027	B4587	AA504314		ESTs
1028	C3815	BE261922		호모 사피엔스 cDNA FLJ14154 fis, 클론 NT2RM1000341
1029	A3534	J00269	KRT6A	케라틴 6A
1030	C0778	A1310465		인간 putative ribosomal 단백질 L36 mRNA
1031	C8481	AA604841		ESTs
1032	A0238	U01828	MAP2	microtubule-관련 단백질 2
1033	A6127	A1356291	ST5	Suppression of tumorigenicity 5
1034	A0494	M94556	SSBP	single-stranded DNA-결합 단백질
1035	A2123	K03515	GPI	Glucose phosphate isomerase
1036	A2954	L05096	RPL39	호모 사피엔스 ribosomal 단백질 L39 mRNA, 완전한 cds
1037	A2822	X05978	CSTA	Cystatin A (stefin A)
1038	B0292	AA375432	CLDN1	claudin 1
1039	A7172	Y10043	HMG4	고-이동성 군 (nonhistone 염색체) 단백질 4
1040	B3500	AA725807		ESTs, 호모 사피엔스 cDNA FLJ33104 fis, 클론 TRACH2000923
1041	A6005N	AA531437	MLLT4	myeloid/lymphoid 또는 mixed-lineage 백혈병 (trithorax (초파리) 상동체); translocated to, 4
1042	D0491	AA815427	SLC6A8	용질운반 패밀리 6 (신경 전달 물질 전달자, creatine), 구성성분 8
1043	C2112	AI022193	A1BG	a알파-B glyco단백질
1044	C0844	AA954657		ESTs, 예 약하게 유사 collectin 34 [호모 사피엔스]
1045	C6180	AA775500	HsPOX2	proline oxidase 2
1046	D1375	AA287860	E2F5	E2F 전사 인자 5, p130-binding
1047	D7587	AI096953	SLC7A5	용질운반 패밀리 7 (cationic amino acid 전달자, y+ system), 구성성분 5
1048	A2673	X16135	HNRPL	hetero유전자ous 핵 ribonucleo단백질 L
1049	A2565	Y00278	S100A8	S100 calcium-결합 단백질 A8 (calgranulin A)
1050	A2088	D38583	S100A11	S100 calcium-결합 단백질 A11 (calgizzarin)
1051	A5518	AA058761	FLJ20550	추정 단백질 FLJ20550
1052	B4870	AA308062	S100P	S100 calcium-결합 단백질 P

1053	A8597N	AA649986	SNRPF	small 핵 ribonucleo단백질 폴리펩티드 F
1054	C1463	AA001735		ESTs
1055	C0651	AI086281		ESTs
1056	D0952	AI014551		ESTs
1057	A2255	J03826	FDXR	ferredoxin reductase
1058	A5292	AC004770	FEN1	flap structure-특이적endonuclease 1
1059	B6346	AA235074	TCF19	전사 인자19 (SC1)
1060	C6722	AA977296		ESTs, 에 약하게 유사미지의 [S.cerevisiae]
1061	C4081	Z40760		호모 사피엔스PIG-M mRNA for mannosyl전이효소, 완전한 cds
1062	D4812	AA923368	PTK2	PTK2 단백질 타이로신 키나아제 2
1063	D9731	AI056637		ESTs
1064	A6139	AI356558	PAFAH1B3	platelet-activating 인자 acetylhydrolase, 이성체 1b, 감마 서브 유닛 (29kD)
1065	A8270	AA501416		ESTs
1066	B5461	AJ439063	MCM8	mini염색체 maintenance 8
1067	D6549	AA994711	FLJ10052	추정 단백질 FLJ10052
1068	A6202	AA524968		ESTs, 에 약하게 유사T2D3_인간 전사 INITIATION 인자 TFII135 KDA 서브 유닛 [호모 사피엔스]
1069	B4121	AA877534	GPRC5C	G 단백질-coupled 수용체, 패밀리 C, 군 5, 구성성분 C
1070	B4478	AA910946	AP1M2	어댑터-관련 단백질 복합체 1, mu 2 서브 유닛
1071	C7114	T16226		ESTs
1072	C7965	AA173172	FLJ13163	추정 단백질 FLJ13163
1073	C7122	AA235710	NJMU-R1	단백질 키나아제 Njmu-R1
1074	D4789	AA921896		ESTs
1075	D6248	AB101206	URLC4	up-regulated in lung cancer 4
1076	A7409	L41559	PCBD	6-pyruvoyl-tetrahydropterin 합성효소/dimerization co인자 of hepatocyte 핵 인자 1 알파 (TCF1)
1077	B6379	AA443685		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp564H142 (from 클론 DKFZp564H142)
1078	A0429	U73379	UBCH10	유비쿼틴 운반 단백질 E2-C
1079	C4909	W79821		호모 사피엔스HSPC265 mRNA, 부분 cds
1080	A4146	AA586974	PI3	단백질 분해효소 억제자 3, skin-유도 (SKALP)
1081	A1215	X07696	KRT15	케라틴 15
1082	A2978	X04741	UCHL1	유비쿼틴 carboxyl-terminal esterase L1 (유비쿼틴

				thiolesterase)
1083	A4013	D26485	UQCRC1	ubiquinol-시토크롬 c reductase core 단백질 I
1084	A5377	AA339976	TSSC1	tumor suppressing subtransferable candidate 1
1085	B4069	AA128470	DSP	desmoplakin (DPI, DPII)
1086	A7780	AB006630	TCF20	전사 인자20 (AR1)
1087	B2909	AA568223	TOP2A	topoisomerase (DNA) II 알파 (170kD)
1088	A9040	K03195	SLC2A1	용질운반 패밀리 2 (facilitated glucose 전달자), 구성성분 1
1089	B9480	W56303	KIAA0802	KIAA0802 단백질
1090	B4932	AA909294	LOC51243	추정 단백질
1091	B5787	AA514606	FLJ10633	추정 단백질 FLJ10633
1092	B5534N	AA758653		ESTs
1093	A2694N	D31628	HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase
1094	B5382N	Y09836	KIAA0374	syntaphilin
1095	C6679	AI168147		호모 사피엔스HSPC289 mRNA, 부분 cds
1096	D1477	T82181		EST
1097	B2980	AI339770		ESTs
1098	C8586	AI014673	FLJ10709	추정 단백질 FLJ10709
1099	C1388	AI244237	H2BF8	H2B histone 패밀리, 구성성분 B
1100	A3156	L02870	COL7A1	콜라겐, 타입 VII, 알파 1 (epidermolysis bullosa, dystrophic, dominant 및 recessive)
1101	A1677	U58766	TSTA3	조직 특이적인transplantation 항원 P35B
1102	B1887	AA642480	SMG1	PI-3-kinase-관련 키나아제 SMG-1
1103	A2013N	NM_002245	KCNK1	포타슘 채널, 서브 패밀리 K, 구성성분 1 (TWIK)
1104	A2967	X54473	COX6B	시토크롬 c oxidase 서브 유닛 VIb
1105	A4356	Y00503	KRT19	케라틴 19
1106	A6311	AI090753	SHMT2	세린 hydroxymethyl전이효소 2 (mitochondrial)
1107	B4260	AB101210	URLC8	up-regulated in lung cancer 8
1108	A7435N	X16302	IGFBP2	인슐린-유사 성장인자 결합 단백질 2 (36kD)
1109	A6519N	AA703988	ZNF259	zinc finger 단백질 259
1110	B4034	AA523881		ESTs
1111	B7362	AA579959	CYP2S1	시토크롬 P540 패밀리 구성성분 predicted from ESTs
1112	B8716	AA766315	FLJ10461	추정 단백질 FLJ10461
1113	C6219	AB101207	URLC5	up-regulated in lung cancer 5
1114	C2132	AA468538	BRPF3	promo도메인 및 PHD finger containing, 3

1115	A2837	L27711	CDKN3	cyclin-dependent 키나아제 억제자 3 (CDK2-관련 dual 특이성 포스파타아제)
1116	C1434	N22773	KIAA0852	호모 사피엔스 mRNA: cDNA DKFZp434J1618 (from 클론 DKFZp434J1618); 부분 cds
1117	C6321	W86781		ESTs
1118	B7768	AA583339	GCNT3	glucosaminyl (N-acetyl) 전이효소 3, mucin 타입
1119	A1379	D49742	HABP2	hyaluronan-결합 단백질 2
1120	A0623	Y08302	DUSP9	dual 특이성 포스파타아제 9
1121	A6800	AI223817		ESTs, 예 약하게 유사 분비 cement gland 단백질 XAG-2 상동체 [호모 사피엔스]
1122	B4227	AI189576	FLJ10439	추정 단백질 FLJ10439
1123	B5890	T78421		EST, 예 약하게 유사 KIAA1498 단백질 [호모 사피엔스]
1124	B6599	AI083771	PFKFB2	6-phosphofructo-2-kinase/프록토스-2,6-bi포스파타아제 2
1125	B5013	T90472	LOC51256	추정 단백질
1126	D1400	AA481072		ESTs
1127	C8507	N66159	COX6C	시토크롬 c oxidase 서브 유닛 Vic
1128	D6136	AA740188		ESTs
1129	D2882	AA777954		ESTs
1130	C7435	AA573892	KIAA1359	KIAA1359 단백질
1131	A9323N	NM_018373	SYNJ2BP	synaptojanin 2 결합 단백질
1132	C7257	AI192528		ESTs
1133	B2900	AI305234		ESTs
1134	C1890	AA308562	PLEK2	pleckstrin 2 (mouse) 상동체
1135	A0918	U24183	PFKM	phosphofructokinase, muscle
1136	A0516	U12597	TRAF2	TNF 수용체-관련인자 2
1137	A9262	AI160327	MRPL12	mitochondrial ribosomal 단백질 L12
1138	B0335N	R32035		호모 사피엔스 PAK2 mRNA, 완전한 cds
1139	B8344	AA164636		ESTs, Moderately similar to alternatively spliced 산물 using exon 13A [호모 사피엔스]
1140	B4915N	AA459264	CBFA2T2	core-binding 인자, runt 도메인, 알파 서브 유닛 2; translocated to, 2
1141	C4362	AB105188	URLC11	up-regulated in lung cancer 11
1142	C6551	NM_003826	NAPG	N-ethylmaleimide-sensitive 인자 attachment 단백질, 감마
1143	E1497	AA291604	SLC16A3	용질 운반 패밀리 16 (monocarboxylic acid 전달자), 구성성분 3

1144	D8920	AI038231	USP13	유비퀴틴 특이적인단백질 분해효소 13 (isopeptidase T-3)
1145	D4215	AA883311		ESTs
1146	C3759	AW504047	SMARCA4	SWI/SNF 관련, matrix associated, actin dependent 조절인자 of chromatin, 서브 패밀리 a, 구성성분 4
1147	D3522	AA813590	RPLP2	ribosomal 단백질, large P2
1148	A2805	Z49254	MRPL23	mitochondrial ribosomal 단백질 L23
1149	A0365	U17077	BENE	BENE 단백질
1150	B4616	AA534943	SCYB14	small inducible cytokine 서브 패밀리 B (Cys-X-Cys), 구성성분 14 (BRAK)
1151	C0986	AA699879		ESTs
1152	A5623	AF044588	PRC1	단백질 조절인자 of cytokinesis 1
1153	A2678	Z29074	KRT9	케라틴 9 (epidermolytic palmoplantar 케라틴 of derma)
1154	A2498	L11932	SHMT1	세린 hydroxymethyl전이효소 1
1155	A6942	AA521342		ESTs
1156	B1253N	D84557	MCM6	mini염색체 maintenance deficient (mis5, S. pombe) 6
1157	B7145N	AI088095	NINJ2	ninjurin 2
1158	C1881	H77737		EST
1159	C0969	AI205093		ESTs
1160	D8285	AA748613	SMARCC1	SWI/SNF 관련, matrix associated, actin dependent 조절인자 of chromatin, 서브 패밀리 c, 구성성분 1
1161	C8167	AA860277		ESTs, 예 약하게 유사TB2 [호모 사피엔스]
1162	C0400	AA031695	IMP-2	IGF-II mRNA-결합 단백질 2
1163	A7791	AA578427		ESTs, 예 약하게 유사BGAM_인간 베타-GALACTOSIDASE-관련 단백질 PRECURSOR [호모 사피엔스]
1164	A1198	NM002522	NPTX1	신경세포의 pentraxin I
1165	A7165	X92896	DXS9879E	DNA segment on 염색체 X (unique) 9879 expressed 서열
1166	B1194	AA657405		ESTs
1167	A7724	AA609417	DKFZp762M136	추정 단백질 DKFZp762M136
1168	B3984	U69141	GCDH	glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase
1169	B3086	AA743688	FLJ12892	추정 단백질 FLJ12892
1170	B6535	AA654506	HLA-A	주 조직 적합성복합체, 그룹 I, A
1171	A8885N	H61951	APMCF1	APMCF1 단백질
1172	B7360	AA876375		ESTs, Highly similar to LB4D_인간 NADP-DEPENDENT LEUKOTRIENE B4 12-HYDROXYDEHYDROGENASE [호모 사]

				피옌스]
1173	B7710	AI341146		ESTs
1174	B9455	AI299327		ESTs
1175	C7085	AI139873	KIAA0134	KIAA0134 유전자 산물
1176	C9720	AA121245	RANBP7	RAN 결합 단백질 7
1177	C4408	AA418644		ESTs, 에 약하게 유사C4HU 보체 C4A precursor [호모 사피옌스]
1178	D3747	AA843607		ESTs
1179	D9933	AI079544		ESTs
1180	D8458	AA830668		EST
1181	C7801	AI299827		호모 사피옌스cDNA FLJ13782 fis, 클론 PLACE4000489, weakly similar to 단백질 GRAINY-HEAD
1182	D9317	AA532638		ESTs, Moderately similar to ALU2_인간 ALU 서브 패밀리 SB 서열 오염 경고 기입[호모 사피옌스]
1183	B0203	NM_004053	BYSL	bystin-유사
1184	B8260	R27303	SURF6	Surfeit 6
1185	B8930	AB101208	URLC6	up-regulated in lung cancer 6
1186	A2788	X63187	HE4	epididymis-특이적, whey-acidic 단백질 타입, four-disulfide core; putative ovarian 암종 marker
1187	B8232	AA666114		호모 사피옌스pseudouridine 합성효소 1 (PUS1) mRNA, 부분 cds
1188	A7045	AA096332		ESTs
1189	B8807	AA214125	NAP1L4	nucleosome assembly 단백질 1-유사 4
1190	B9040	R52161		호모 사피옌스mRNA; cDNA DKFZp434A2410 (from 클론 DKFZp434A2410); 부분 cds
1191	A6241N	NM_005694	COX17	COX17 (yeast) 상동체, 시토크롬 c oxidase assembly 단백질
1192	B8443	AA602585		ESTs
1193	B3749	AA394175		RAR (RAS like GTPASE)
1194	C0772	AI215719	KIAA0442	KIAA0442 단백질
1195	C1511	AA905266	LOC51250	추정 단백질
1196	C7658	AA143060		ESTs, Highly similar to I38945 흑색종ubiquitous mutated 단백질 [호모 사피옌스]
1197	C7479	AF019413	CYP21A2	시토크롬 P450, 서브 패밀리 XXIA (steroid 21-hydroxylase, congenital adrenal hyperplasia), 폴리펩티드 2
1198	A0607N	AI347538	BIK	BCL2-상호작용 killer (apoptosis-inducing)

1199	A2154	X59617	RRM1	ribonucleotide reductase M1 폴리펩티드
1200	A6724	AI193969	FLJ22759	추정 단백질 FLJ22759
1201	A9581	AB105377	SLC7A1	용질carrier 패밀리 7 (cationic amino acid 전달자, y+ system), 구성성분 1
1202	A7303	N50517		ESTs
1203	B1397	AI366215		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434C0126 (from 클론 DKFZp434C0126); 부분 cds
1204	B3912	AA405413	SLC25A10	용질운반 패밀리 25 (mitochondrial 운반: dicarboxylate 전달자), 구성성분 10
1205	B3198	AI199919	FLJ20657	추정 단백질 FLJ20657
1206	B4062	X14640	KRT13	케라틴 13
1207	C0531	N20321	D19S1177E	DNA segment on 염색체 19 (unique) 1177 expressed 서열
1208	C0639	H17516		ESTs
1209	C7434	AI333599	LOC56287	CA11
1210	D5382	H90132		ESTs
1211	A1604	X52186	ITGB4	integrin, 베타 4
1212	A0024	AF017790	HEC	highly expressed in cancer, rich in leucine heptad repeats
1213	A2728	X87342	LLGL2	lethal giant larvae (초파리) 상동체2
1214	A3410	L77566	DGSI	DiGeorge 증후군 critical 부위유전자 DGSI
1215	B5730	AI367310		ESTs, 에 약하게 유사dJ37E16.5 [호모 사피엔스]
1216	B6539	AI239432		ESTs
1217	A4009	D17793	AKR1C3	aldo-keto reductase 패밀리 1, 구성성분 C3 (3- α -알파 hydroxysteroid dehydrogenase, 타입 II)
1218	A2832	D13118	ATP5G1	ATP 합성효소, H+ transporting, mitochondrial F0 복합체, 서브 유닛 c (서브 유닛 9), 이성체 1
1219	A5666	AA457022	E2IG5	추정 단백질, estradiol-induced
1220	A1434	M10036	TPI1	triosephosphate isomerase 1
1221	A4593	U94836	ERPROT213-21	단백질 with poly글루타민 repeat: calcium (ca2+) homeostasis endoplasmic reticulum 단백질
1222	A2150	D89618	KPNA3	karyopherin 알파 3 (importin 알파 4)
1223	A4536	Y09723	ZNF151	zinc finger 단백질 151 (pHZ-67)
1224	B2589	AA586814		ESTs
1225	A8643	AA701659	HUGT1	UDP-glucose:glyco단백질 glucosyl전이효소 1
1226	B9253	R59595		ESTs
1227	B5279	AA700186	FST	folistatin

1228	B7214N	AA741058		ESTs
1229	A2411N	AI312652	MRPS24	Mitochondrial ribosomal 단백질 S24
1230	B7343N	AA521052		ESTs, 에 약하게 유사ALU1_인간 ALU 서브 패밀리 J 서열 오 염 경고 기입[호모 사피엔스]
1231	C2021	N40918		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp761G1111 (from 클론 DKFZp761G1111)
1232	C9732	AA019655		EST
1233	C3905	L48863		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434P0235 (from 클론 DKFZp434P0235)
1234	C9495	R99122		ESTs, Highly similar to CBF_인간 CCAAT-BINDING 인자 [호모 사피엔스]
1235	D8547	AI018498	FLJ20591	추정 단백질
1236	D5388	AI301490	HSPC135	HSPC135 단백질
1237	D3023	AA781745		ESTs, Moderately similar to KIAA0638 단백질 [호모 사피 엔스]
1238	D8837	AI025916	FSP-2	fibrousheathin II
1239	A3311	L04483	RPS21	ribosomal 단백질 S21
1240	C3979	AK074088	FLJ00159	호모 사피엔스cDNA: FLJ00159
1241	B1719	AA634294		ESTs
1242	B8220	AF074264	LRP6	low density lipo단백질 수용체-관련 단백질 6
1243	C9360	AI366259		ESTs
1244	C7637	AA491000		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp586N1720 (from 클론 DKFZp586N1720)
1245	A4460	AF037335	CA12	Carbonic anhydrase XII
1246	A0060	NM_003599	SUPT3H	suppressor of Ty 3 상동체(S.cerevisiae)
1247	A5640	AA047322	MGC5585	추정 단백질 MGC5585
1248	B7466	AA128378		ESTs
1249	B3907	AA913298	KIAA0969	KIAA0969 단백질
1250	B3698	AA234475		PRIP-상호작용 단백질 with methyl전이효소 도메인
1251	C8029	M19309	TNNT1	troponin T1, skeletal, slow
1252	C9747	AA420675		ESTs, Moderately similar to RL39_인간 60S RIBOSOMAL 단백질 L3 [호모 사피엔스]
1253	D6683	AI361048		ESTs
1254	E1250	NM_018231	FLJ10815	추정 단백질 FLJ10815
1255	B5640	AA759219		호모 사피엔스cDNA FLJ13123 fis, 클론 NT2RP3002763

1256	D8485	AI277810	PSMC2	프로테아좀 (prosome, macropain) 26S 서브 유닛, ATPase, 2
1257	C1487	N50938		호모 사피엔스cDNA FLJ20428 fis, 클론 KAT03458, highly similar to Z184_인간 ZINC FINGER 단백질 184
1258	C3716	AK025906		호모 사피엔스cDNA: FLJ22253 fis, 클론 HRC02763
1259	C2294	AI018174		ESTs
1260	E0161	AI090079		EST
1261	D8466	AA642343		ESTs
1262	A0458	U14968	RPL27A	ribosomal 단백질 L27a
1263	A0345	X52943	ATF7	activating 전사 인자7
1264	A0333	X13293	MYBL2	v-myb avian myeloblastosis viral 암 유전자 상동체-유사 2
1265	A3919	NM_004212	SLC28A2	염질운반 패밀리 28 (sodium-coupled nucleoside 전달자), 구성성분 2
1266	A3982	AJ000553	SH2D2A	SH2 도메인 단백질 2A
1267	A2219	M55265	CSNK2A1	casein 키나아제 2, 알파 1 폴리펩티드
1268	A4181	AA847250	SSR4	signal 서열 수용체, delta (translocon-관련단백질 delta)
1269	B4899	AI366597		ESTs
1270	B0906	H05704	HCR	HCR (a-helix coiled-coil rod 상동체 ue)
1271	B4480	W29089		ESTs, Modeately similar to unnamed 단백질 산물 [호모 사피엔스]
1272	B4535	AI125927	FLJ13441	추정 단백질 FLJ13441
1273	B7505	NM152440	FLJ32549	추정 단백질 FLJ32549
1274	C4593	AI192455		ESTs
1275	C6763	AA032253		ESTs
1276	C1901	AA649063	FLJ21865	추정 단백질 FLJ21865
1277	C4573	AA952902		ESTs
1278	C4172	AA477870	B4GALT7	xylosyl단백질 베타1,4-galactosyl전이효소, 폴리펩티드 7 (galactosyl전이효소 I)
1279	E1007	Z82244	TOM1	target of myb1 (chicken) 상동체
1280	C6687	AA043093		ESTs, 에 약하게 유사S10590 시스테인 단백질 분해효소 [호모 사피엔스]
1281	B9303	AI271678		ESTs
1282	C4388	H59788	PBP	prostatic 결합 단백질
1283	A3553	J05581	MUC1	mucin 1, trans막
1284	A5644	W76105		ESTs, 에 약하게 유사AF151840 1 CGI-82 단백질 [호모 사

				[피옌스]
1285	A4962	S76474	NTRK2	neurotrophic 타이로신 키나아제, 수용체, 타입 2
1286	B3873N	AA703211	FLJ20736	추정 단백질 FLJ20736
1287	B4531	N62451		호모 사피엔스 cDNA FLJ11883 fis, 클론 HEMBA1007178
1288	B5091	AB037857	PTGFRN	프로스타글란딘 F2 수용체 negative 조절자
1289	C0691	AA132089		ESTs, Highly similar to unnamed 단백질 산물 [호모 사피엔스]
1290	E0560	AA701308	GALNT2	UDP-N-acetyl-a알파-D-galactosamine:폴리펩티드 N-acetylgalactosaminyl전이효소 2 (GalNAc-T2)
1291	A0831	M21389	KRT5	케라틴 5 (epidermolysis bullosa simplex, Dowling-Meara/Kobner/Weber-Cockayne 타입s)
1292	A7765	BC035631	C17orf26	염색체 17 열린 해독물26
1293	A2507	D13757	PPAT	phosphoribosyl pyrophosphate amido전이효소
1294	A7115	U78082	MED6	RNA polymerase II 전사 regulation mediator (Med6, S. cerevisiae, 상동체of)
1295	A4114N	NM001109	ADAM8	a disintegrin 및 metallo단백질ase 도메인 8
1296	B4017	AA088857		ESTs
1297	B7165N	AA194384		ESTs
1298	C4548	N64368		ESTs
1299	B8237	H49431	KIAA0720	KIAA0720 단백질
1300	B8883	AF070546	IL14	인터루킨 14
1301	A2955	L15203	TFF3	trefoil 인자 3 (intestinal)
1302	A6673	AA020936	LOC51754	NAG-5 단백질
1303	A6979	AI357616		호모 사피엔스 mRNA; cDNA DKFZp434C107 (from 클론 DKFZp434C107)
1304	B6651	N47861	PDP	피루베이트 탈수소효소 포스파타아제
1305	C1558	AI201953		ESTs
1306	C2000	AF000148	ABCA4	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), 구성성분 4
1307	C8101	N47307	NDUFA1	NADH 탈수소효소(ubiquinone) 1 알파 sub복합체, 1 (7.5kD, MWFE)
1308	D1346	AI091975		ESTs
1309	A7046	W04300		ESTs, Highly similar to 미지의 유전자 산물 [호모 사피엔스]
1310	C1849	AI338625	FJX1	Putative 분비 ligand 상동체ous to ftx1
1311	A1259	AF007170	KIAA0452	DEME-6 단백질

1312	A4474	AF047433	ITGB4BP	Integrin 베타 4 결합 단백질
1313	B8016	AA528243		ESTs
1314	B3530N	AI333192	GJB2	간격연접 단백질, 베타 2, 26kD (connexin 26)
1315	C7582	AA461250		ESTs
1316	D8905	AI021894		ESTs, 예 약하게 유사ALU8_인간 ALU 서브 패밀리 SX 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
1317	A1139	L24203	ATDC	ataxia-telangiectasia 군 D-관련단백질
1318	A8614	AA521149	PSAP	prosaposin (variant Gaucher disease 및 variant metachromatic leukodystrophy)
1319	C7495	D81606		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434M0531 (from 클론 DKFZp434M0531)
1320	C9099	AA505974		ESTs
1321	A7204	AA315827	TXN	thioredoxin
1322	B7369	AI289480		호모 사피엔스cDNA FLJ13044 fis, 클론 NT2RP3001355, weakly similar to TRICARBOXYLATE TRANSPORT 단백질 PRECURSOR
1323	C9024	AA281364		DKFZp434D177 추정 단백질 DKFZp434D177
1324	B4647	AA625270	FLJ20640	추정 단백질 FLJ20640
1325	C7351	AI357002	FACL5	long-사슬 지방산coenzyme A ligase 5
1326	C0764	AA045020	FLJ13576	추정 단백질 FLJ13576
1327	C1018	AA970651		호모 사피엔스cDNA: FLJ22256 fis, 클론 HRC02860
1328	E0465	AA421724	CDC20	CDC20 (cell division cycle 20, S. cerevisiae, 상동체)
1329	A0309	U85658	TFAP2C	전사 인자AP-2 감마 (activating enhancer-결합 단백질 2 감 마)
1330	B2602	AA810725	FLJ11273	추정 단백질 FLJ11273
1331	B2951	L16785	NME2	non-metastatic 세포s 2, 단백질 (NM23B) expressed in
1332	A5136N	AA029950	ST14	suppression of tumorigenicity 14 (colon 암종, matriptase, epithin)
1333	B9980	AI284476		ESTs
1334	A3526	D87957	RQCD1	RCD1 required for 세포differentiation1 상동체(S. pombe)
1335	A1054	M13755	ISG15	인터페론-stimulated 단백질, 15 kDa
1336	A1803	M31159	IGFBP3	인슐린-유사 성장인자 결합 단백질 3
1337	A4699	U49260	MVD	mevalonate (diphospho) decarboxylase
1338	A2108	U05861	AKR1C1	aldo-keto reductase 패밀리 1, 구성성분 C1 (dihydrodiol 탈 수소효소1; 20-a알파 (3-a알파)-hydroxysteroid

				dehydrogenase)
1339	A4072	AF040105	RCL	putative c-Myc-responsive
1340	A5567	AA236980		호모 사피엔스cDNA FLJ11856 fis, 클론 HEMBA1006789
1341	A4011	D26125	AKR1C4	aldo-keto reductase 패밀리 1, 구성성분 C4 (chlordecone reductase; 3- α -알파 hydroxysteroid dehydrogenase, 타입 I; dihydrodiol 탈수소효소4)
1342	A4122	AA315816	RBX1	ring-box 1
1343	A3970	AB105190	GPR49	G 단백질 -coupled 수용체 49
1344	A4695	U44427	TPD52L1	tumor 단백질 D52-유사 1
1345	A5660	AA780068	HT002	HT002 단백질 : hypertension-관련 calcium-regulated 유전자
1346	A2595	Y00281	RPN1	ribophorin I
1347	A2402	M61831	AHCY	S-adenosylhomo시스테인 hydrolase
1348	A3246	M57899	UGT1A1	UDP glycosyl전이효소 1 패밀리, 폴리펩티드 A1
1349	A0587	X74795	MCM5	mini염색체 maintenance deficient (S. cerevisiae) 5 (cell division cycle 46)
1350	A3009	M30704	AREG	amphiregulin (schwannoma-유도 성장인자)
1351	A0374	M61764	TUBG1	tubulin, 감마 1
1352	A2323	V00494	ALB	Albumin
1353	A7608	AI338589		호모 사피엔스mRNA: cDNA DKFZp434B0425 (from 클론 DKFZp434B0425)
1354	A6625	AB002341	NRCAM	신경세포의 세포adhesion molecule
1355	B5638	AI242496		호모 사피엔스cDNA FLJ12827 fis, 클론 NT2RP2002939, weakly similar to ZINC FINGER 단백질 136
1356	A9077	AA233853	E1B-AP5	E1B-55kDa-관련단백질 5
1357	B4311	T55926		ESTs
1358	B3857	AA418779	POLR2F	polymerase (RNA) II (DNA directed) 폴리펩티드 F
1359	B8243	AB011090	KIAA0518	Max-상호작용 단백질
1360	B5455	AA847227	NUBP2	nucleotide 결합 단백질 2 (E.coli MinD like)
1361	B4495	AI146846	PAR3	three-PDZ containing 단백질 similar to C. elegans PAR3 (partitioning defect)
1362	A6636	AB105192	SCAMP5	Secretory 운반 막 단백질 5
1363	B4430	AI147455	H17	추정 단백질
1364	B8276	AI246699	CATX-8	CATX-8 단백질

1365	A9513N	AA775810		ESTs, Mode라트ely similar to ALUB_인간 !!!! ALU 그룹 B WARNING ENTRY !!! [호모 사피엔스]
1366	B3935	AA514317	FLJ11090	추정 단백질 FLJ11090
1367	B3554	AA720678		ESTs
1368	B4262	AI066536		ESTs, 에 약하게 유사ALU8_인간 ALU 서브 패밀리 SX 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
1369	B4094	R47458	KIAA1151	KIAA1151 단백질
1370	B6577N	AI086204	TM4SF6	trans막 4 수퍼패밀리 구성성분 6
1371	B7305	AA342649	LOC56755	추정 단백질 LOC56755
1372	B4469	N76634	FLJ20315	추정 단백질 FLJ20315
1373	B5212	AA468294		ESTs
1374	B4508	R55793		ESTs
1375	B6879	N72576		ESTs, 에 약하게 유사ALU8_인간 ALU 서브 패밀리 SX 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
1376	C2251	AA923049		ESTs, 에 약하게 유사ALU4_인간 ALU 서브 패밀리 SB2 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
1377	C9596	AA830354		ESTs
1378	C0427	AA402968	LTBP3	latent transforming 성장인자 베타 결합 단백질 3
1379	C8624	AA827213	AKAP8	A 키나아제 (PRKA) 앵커 단백질 8
1380	C1958	W31174		ESTs
1381	D0767	AA625387		ESTs, Mode라트ely similar to ALU7_인간 ALU 서브 패밀리 SQ 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
1382	C2226	N20968		ESTs
1383	C8280	D79995	KIAA0173	KIAA0173 유전자 산물
1384	C6985	AA055971	KIAA0810	호모 사피엔스cDNA FLJ12407 fis, 클론 MAMMA1002843
1385	E1371	AI700180	SES2	Sestrin 2
1386	D8019	AA502265	RRP4	상동체 of Yeast RRP4 (ribosomal RNA processing 4), 3'-5'- exo리보뉴클리아제
1387	D3571	AI208033		ESTs
1388	D9210	AA921763		ESTs

표3 상향-조절되는 유전자(≥x5, 33%-50% of cases)

NSC Assign ment	LMMID	Acc	Symbol	TITLE
-----------------------	-------	-----	--------	-------

표 3

1389	A2796	NM_006681	NMU	neuromedin U
1390	A6122	AA332510		MAGE-E1 단백질
1391	A1564	U70370	PITX1	paired-유사 homeo도메인 전사 인자1
1392	A4242	AI094346	LGALS7	렉틴, galactoside-binding, soluble, 7 (galectin 7)
1393	B1836	AI093275		호모 사피엔스cDNA FLJ14259 fis, 클론 PLACE1001076
1394	B5412N	AA604379	FLJ10156	추정 단백질
1395	A2033N	U03272	FBN2	fibrillin 2 (congenital contractural arachnodactyly)
1396	C1701	H60869		ESTs
1397	C4786	N72266		호모 사피엔스mRNA; cDNA DKFZp564O2364 (from 클론 DKFZp564O2364)
1398	C7152	AI338356	DKFZP586C1324	DKFZP586C1324 단백질
1399	D1223	AI278397	DLX5	distal-less 호메오 박스5
1400	C7676	AA148929		ESTs
1401	C7747	AI282097		ESTs
1402	C6149	W70242		ESTs
1403	C9574	AA813008	FOP	FGFR1 알 유전자 파트너
1404	C8936	AI028661		ESTs
1405	C2011	AI087330		ESTs
1406	C3800	AA122217	LOC51654	CGI-05 단백질
1407	C4296	AI193975		ESTs
1408	C6211	AI127359	HSPCA	열 충격 90kD 단백질 1, 알파
1409	C7751	AA159920		ESTs, 예 약하게 유사ALU7_인간 ALU 서브 패밀리 SQ 서열 오염 경고 기입[호모 사피엔스]
1410	C8372	AI243594		ESTs
1411	C7048	R43598		ESTs
1412	C0589	N20480	HSPC157	HSPC157 단백질
1413	C2309	AI351898		ESTs
1414	C7610	AA446866		ESTs
1415	C7681	AA151182	LOC58495	putative zinc finger 단백질 from EUROIMAGE 566589
1416	D1352	AA465341		ESTs
1417	C1938	AI332412	HOXC9	호메오 박스C9

[0091]

1418	C7399	AA195941		ESTs
1419	C9071	AA423972		호모 사피엔스cDNA: FLJ22562 fis, 클론 HSI01814
1420	C8926	NM_024944	CHODL	chondrolectin
1421	C6055	AA001450		ESTs
1422	C7422	AA131918	TMEM3	trans막 단백질 3
1423	D4376	AA883952		ESTs
1424	E0451	U10691	MAGEA6	특색종항원, 패밀리 A, 6
1425	D4637	AA740747		ESTs
1426	D5215	AA937589		ESTs
1427	D6767	AA904882		ESTs
1428	D3103	AA760780		호모 사피엔스클론 FLC0675 PRO2870 mRNA, 완전한cds
1429	E1110	AW187989		ESTs
1430	B9320	AI360163		ESTs
1431	B6707	AA514538	EIF2C2	eukaryotic translation initiation 인자 2C, 2
1432	B6526	AA634299	PAK6	p21-activated 단백질 키나아제 6
1433	C1796	AA019195		ESTs
1434	C4520	N63600		ESTs
1435	C6421	AI050743	DKFZp586H0623	추정 단백질 DKFZp586H0623
1436	D9991	AI074567	FLJ10858	추정 단백질 FLJ10858
1437	C4449	N62731		ESTs
1438	D1425	T03044		EST
1439	A3477	U30891	PC	pyruvate carboxylase
1440	B6854	AI243321		고-이동성 군 (nonhistone 염색체) 단백질 2
1441	B4301	BC039195	HSNOV1	novel 단백질
1442	C6020	AA863228	KIAA0493	KIAA0493 단백질
1443	C9940	AA923485		ESTs
1444	A5678N	AI219861	TMPO	thymopoietin
1445	C3787	AI439055	RANBP3	RAN 결합 단백질 3
1446	A0574	X66363	PCTK1	PCTAIRE 단백질 키나아제 1
1447	A6518	AB009672	ADAM23	a disintegrin 및 metallo단백질ase 도메인 23
1448	B2579N	N70341	KIAA0672	ESTs

[0092]

[0093]

비-소세포성 폐암의 진단

[0094]

다양한 NSC 유전자의 발현 수준을 측정함으로써, 대상체에서 비-소세포성 폐암의 발병 또는 비-소세포성 폐암이 발생할 소인을 대상체 유래의 생물학적 시료를 사용하여 측정할 수 있다.

[0095]

본 발명은 시료에서 하나 이상의 그리고 표 1내지 3에 기재된 모든 NSC 서열의 발현 수준을 측정하는 것에 관한 것이다.

[0096]

본 발명에 따르면 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 전사체는 유전자의 발현 수준을 측정함으로써 검출된다. 알려진 서열의 GenBnk 데이터베이스 엔트리(GenBank database entries)에 의해 제공되는 서열정보에 기초하여, 비-소세포성 폐암-관련 유전자는 당업계 숙련자에게 잘 알려진 기술을 사용하여 검출하고 측정될 수 있다. 상기 방법에 의해 검출되는 유전자 전사체는 mRNA와 단백질 같은 전사와 번역 산물 모두를 포함한다. 예를 들어, NSC 폴리뉴클레오티드에 해당하는 서열 데이터베이스 엔트리 내의 서열은 예를 들면, 노던 블롯 혼성화 분석과 같이 NSC mRNA를 검출하기 위한 탐침을 제작하는데 사용될 수 있다. 탐침이 대상체의 생물학적 시료

에 혼성화는 DNA 어레이로 실시될 수 있다. 어레이의 사용은 NSC 유전자 다수의 발현 수준을 검출하는데 바람직하다. 다른 예로 서열은 특이적으로 NSC 폴리뉴클레오티드를 증폭시키기 위한(예를 들어, 역-전사 기반 증합 효소 연쇄 반응(reverse-transcription based polymerase chain reaction, RT-PCR)과 같은 증폭-기반 검출 방법) 프라이머를 제작하는데도 사용될 수 있다. 더 나아가, NSC 유전자의 발현 수준은 유전자에 의해 암호화되는 단백질의 생물학적 활성 또는 양으로 분석될 수 있다. 단백질의 양을 측정하는 방법은 면역분석(immunoassay)법을 포함한다.

[0097] 어떠한 생물학적 물질도 NSC 유전자가 시료에서 검출될 수 있고 시험 세포 집단(즉 대상체로부터 수득된 조직 시료)을 포함하는 한, 발현 수준을 측정하기 위한 생물학적 시료로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 생물학적 시료는 폐 세포(폐로부터 수득된 세포)를 포함한다. 유전자 발현 또한 혈액, 혈청 또는 객담 같은 다른 체액에서 측정될 수 있다. 더 나아가 시험 시료는 조직에서 순수분리된 세포일 수 있다.

[0098] 상기 방법에 따라 비-소세포성 폐암으로 진단된 대상체는 바람직하게는 포유류이고 인간, 인간이 아닌 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 말 및 소를 포함한다.

[0099] 생물학적 시료에서 하나 이상의 NSC 유전자의 발현 수준은 참고 시료의 동일한 유전자 발현 수준과 비교될 수 있다. 참고 시료는 공지의 변수, 즉 암 또는 비-암으로 알려진 하나 이상의 세포를 포함한다. 참고 시료는 시험 시료와 유사한 조직 타입으로부터 수득되어야 한다.

[0100] 대안적으로, 대조군 발현 수준은 분석된 변수 또는 조건이 알려진 세포로부터 유도된 분자 정보 데이터베이스에 따라 측정될 수 있다.

[0101] 생물학적 시료에서 유전자 발현 패턴이 NSCLC의 존재를 나타내는지 여부는 참고 세포 집단의 구성에 달려있다. 예를 들어, 참고 세포 집단이 비-암 세포로 구성되어 있을 때, 참고와 유사한 유전자 발현은 시험 생물학적 시료가 비-암이라는 것을 나타낸다. 반면에, 참고 세포 집단이 암세포로 구성되어 있을 때, 생물학적 시료가 참고와 유사한 유전자 발현 프로파일을 갖는다는 것은 시험 생물학적 시료가 암세포를 포함하고 있다는 것을 나타낸다.

[0102] 시험 생물학적 시료는 다수의 참고 시료와 비교될 수 있다. 다수의 참고 시료 각각은 알려진 변수가 다르다. 그러므로, 시험 시료는 예를 들어, 비-소세포성 폐암 세포를 포함한다고 알려진 참고 시료 및 동시에 비-비-소세포성 폐암 세포(non-non-small cell lung cancer cell, 예를 들어, 정상 세포)를 포함한다고 알려진 제 2의 참고시료와 비교될 수 있다.

[0103] 본 발명에 따르면, 하나 이상의 비-소세포성 폐암-관련 유전자(예를 들어, NSC1-1448)의 발현은 시료에서 측정되고 동일한 유전자의 정상 대조군 수준과 비교된다. "정상 대조군 수준"이라는 구문은 비-소세포성 폐암에 걸리지 않은 집단의 생물학적 시료에서 전형적으로 발견되는 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현 프로파일을 말한다. 대조군과 시험 대상체의 생물학적 시료에서 NSC 유전자의 발현 수준은 동시에 측정되거나, 정상 대조군 수준은 대조군으로부터 이전에 수집된 시료의 유전자 발현 수준을 분석하여 수득된 결과에 따른 통계적 방법에 의하여 측정될 수 있을 것이다. 환자의 조직시료로부터 유도된 생물학적 시료의 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현 수준의 증가 또는 감소는 대상체가 비-소세포성 폐암에 걸리거나 걸릴 위험이 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 정상 대조군 수준과 비교할 때, 시험 생물학적 시료에서 NSC 807-1448의 발현 수준의 증가는 대상체가 비-소세포성 폐암에 걸렸거나 걸릴 위험이 있다는 것을 나타낸다. 반면에, 정상 대조군 수준과 비교할 때, NSC 1-806의 발현 수준의 감소는 대상체가 비-소세포성 폐암에 걸렸거나 걸릴 위험이 있다는 것을 나타낸다.

[0104] 시험 생물학적 시료에서 NSC 유전자의 발현 수준은 발현 수준이 참고의 것과 비교하여 1.0, 1.5, 2.0, 5.0 배 이상 상이할 때, 변경된 것으로 볼 수 있다. 대안적으로, 시험 생물학적 시료에서 NSC 유전자의 발현 수준은 발현 수준이 참고의 것과 적어도 50%, 60%, 80%, 90% 또는 그 이상 증가하거나 감소하였을 때, 변경된 것으로 볼 수 있다.

[0105] 시험 시료와 참고 시료 간의 유전자 발현의 상이함은 대조군 예를 들어, 발현량이 크게 변화하지 않는 유전자(housekeeping gene)의 시료는 표준화될 수 있다. 예를 들어, 대조 폴리뉴클레오티드는 발현 수준이 암과 암이 아닌 세포간이 상이하지 않은 것으로 알려진 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 시험 및 참고 시료에서 대조군 폴리뉴클레오티드의 발현 수준은 NSC 유전자로 검출된 발현 수준을 표준화하는데 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용될 대조 유전자는 β -액틴(β -actin), 글리세르알데하이드 3-포스페이트 탈수소효소(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase 및 리보솜 단백질 PI 를 포함한다.

- [0106] 명세서에서 동정된 차별적으로 발현되는 NSC 유전자는 또한 비-소세포성 폐암의 치료 과정을 모니터하는데 이용될 수 있다. 이러한 방법에서, 시험 생물학적 시료는 비-소세포성 폐암 치료를 실시한 대상체로부터 제공된다. 만약 원한다면 다수의 시험 생물학적 시료가 치료전, 동안, 후 등 다양한 시간에 대상체로부터 수득될 수 있다. 시료에서 하나 이상의 NSC 유전자의 발현은 치료받지 않은 비-소세포성 폐암의 참고 시료와 측정되고 비교된다.
- [0107] 참고 시료가 비-소세포성 폐암 세포를 포함하고 있지 않다면, 시험 생물학적 시료와 참고 시료에서 NSC 유전자의 발현 수준의 유사성은 치료의 효능을 나타낸다. 그러나, 시험과 참고 시료에서 NSC 유전자의 발현 수준의 차이는 그다지 좋지않은 임상 결과나 예후를 나타낸다.
- [0108] "효과있는(efficacious)"라는 단어는 치료가 대상체에서 병리학적으로 상향-조절되는 유전자 (NSC 807-1448)의 발현을 감소시키거나, 병리학적으로 하향-조절되는 유전자(NSC 1-806)의 발현을 증가시키거나 비-소세포성 폐암의 크기, 퍼짐(prevalence) 또는 전이 가능성을 감소시키는 것을 의미한다. 치료가 예방적으로 적용될 때, "효과있는"은 치료가 비-소세포성 폐암의 진행을 늦추거나 예방하거나 또는 비-소세포성 폐암의 임상 증상을 경감시키는 것을 의미한다. 비-소세포성 폐암의 평가는 표준 임상 프로토콜을 이용하여 이루어질 수 있다. 더 나아가 치료의 효능은 비-소세포성 폐암을 진단하거나 치료하는 알려진 방법과 결합하여 측정된다. 예를 들어 비-소세포성 폐암은 조직병리학적으로 진단되거나 만성 기침, 목이 쉬는것, 기침으로 피가나오는 것, 체중감소, 식욕감소, 짧은 호흡, 천명(wheezing), 기관지염(ronchitis) 또는 폐렴의 반복적 발생 및 흉통과 같은 이상 증상을 알아냄으로써 진단된다.
- [0109] 더욱이, 비-소세포성 폐암을 진단하는 본 발명의 방법은 또한 환자에게서 수득된 생물학적 시료에서 NSC 유전자의 발현 수준을 비교함으로써, 암 환자의 예후를 진단하는데 이용될 수 있다. 대안적으로, 생물학적 시료에서 유전자의 발현 수준은 환자의 예후를 평가하기 위하여 질병 단계의 스펙트럼에 걸쳐 측정될 수 있다.
- [0110] 정상 대조군 수준과 비교하여 NSC807-1448의 발현 수준의 증가 또는 NSC 1-806의 발현 수준의 감소는 좋지 않은 예후임을 나타낸다. 정상 대조군 수준과 비교하여 NSC807-1448 또는 NSC 1-806의 발현 수준의 동일성은 환자의 보다 좋은 예후를 나타낸다. 바람직하게, 대상체의 예후는 NSC 807-1448 또는 NSC 1-806의 발현 프로파일을 비교함으로써 평가될 수 있다.
- [0111] 발현 프로파일
- [0112] 본 발명은 또한 두 가지 이상의 NSC 1-1448 유전자 발현 패턴을 포함하는 비-소세포성 폐암 참고 발현 프로파일을 제공한다. 프로파일 발현은 비-소세포성 폐암 진단 또는 상기 질병이 발병할 소질 진단, 치료경과 모니터링 및 질병에 걸린 환자의 예후를 평가를 위한 대조군으로 사용된다.
- [0113] 비-소세포성 폐암 관련 유전자 발현을 억제하거나 증진시키는 화합물 동정
- [0114] 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현이나 활성을 억제하는 화합물은 비-소세포성 폐암-관련 유전자를 발현하는 세포를 시험 화합물과 접촉하고 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현 수준 또는 활성을 측정함으로써 동정된다. 정상 대조군 수준과 비교할 때, 발현 감소는 화합물이 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 억제제임을 나타낸다. 시험 세포에서 발현되는 비-소세포성 폐암-관련 유전자가 상향-조절되는 유전자일 때, 상기 방법에 따라 동정된 화합물은 비-소세포성 폐암을 억제하는데 유용하다.
- [0115] 대안적으로, 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현이나 활성을 증진시키는 화합물은 비-소세포성 폐암-관련 유전자를 발현하는 시험 세포 집단을 시험 화합물과 접촉시키고 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현 수준 또는 활성을 측정함으로써 유전자의 증진제로 확인될 수 있다. 시험 세포에서 발현되는 비-소세포성 폐암 세포-관련 유전자는 하향-조절되는 유전자일 때, 본 방법에 따라 확인된 화합물은 비-소세포성 폐암을 억제하는데 유용하다고 여겨진다.
- [0116] 시험 세포는 세포의 집단일 수 있고 세포가 표적 비-소세포성 폐암-관련 유전자를 발현하는 한 어떠한 세포도 포함한다. 예를 들어, 시험 세포는 폐 조직으로부터 유래한 세포, 혈액, 혈청 또는 객담과 같은 상피 세포를 포함한다. 시험 세포는 비-소세포성 폐암 세포로부터 유도된 불멸화된 세포일 수 있다. 대안적으로, 시험 세포는 NSC 유전자로 트랜스펙션된 세포이거나 리포터 유전자와 작동되도록 연결되어 있는 NSC 유전자의 조절 서열(예를 들어 프로모터)로 트랜스펙션된 세포일 수 있다.

- [0117] 화합물 스크리닝
- [0118] NSC 유전자를 사용하여, 유전자에 의해 암호화된 단백질 또는 유전자의 전사 조절 부위, 유전자의 발현이나 유전자에 의해 암호화된 폴리펩티드의 생물학적 활성을 바꾸는 화합물이 스크리닝될 수 있다. 그러한 화합물은 비-소세포성 폐암을 치료하거나 예방하는 약제로 사용될 것으로 기대된다.
- [0119] 그러므로 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드를 사용하여 비-소세포성 폐암을 치료 또는 예방하는 화합물의 스크리닝 방법을 제공한다. 본 스크리닝 방법의 실시에는 다음의 단계를 포함한다: (a) 시험 화합물을 본 발명의 폴리펩티드와 접촉시키는 단계; (b) 본 발명의 폴리펩티드와 시험 화합물 사이의 결합 활성을 검출하는 단계; 및 (c) 본 발명의 폴리펩티드에 결합하는 화합물을 선택하는 단계.
- [0120] 스크리닝에 사용되는 폴리펩티드는 재조합 폴리펩티드거나 자연에서 유래한 단백질 또는 이의 펩티드의 일부분일 수 있다. 시험 화합물과 접촉될 폴리펩티드는 예를 들어 순수분리된 폴리펩티드, 용해성 단백질, 담체와 결합된 형태 또는 다른 폴리펩티드와 융합된 융합 단백질에 결합된 형태일 수 있다.
- [0121] NSC 폴리펩티드에 결합하는 단백질을 스크리닝하는 방법으로 당업계 숙련자에게 잘 알려져 있는 많은 방법들이 사용될 수 있다. 그러한 스크리닝은 예를 들어 면역침강 방법, 구체적으로 다음의 방법으로 수행될 수 있다. 유전자를 외부 유전자로서 pSV2neo, pcDNA1, pcDNA3.1, pCAGGS 및 pCD8와 같은 발현벡터에 삽입함으로써 동물세포 등에서 NSC 폴리펩티드의 어떤 것을 암호화하는 유전자가 발현된다. 발현에 사용될 프로모터는 일반적으로 사용되는 어떠한 프로모터도 가능하고 예를 들어 SV40 초기 프로모터(Rigby in Williamson(ed.), Genetic Engineering, vol. 3. Academic Press, London, 83-141 (1982)), EF-a 프로모터(Kim et al., Gene 91: 217-23 (1990)), CAG 프로모터(Niwa et al., Gene 108: 193-200 (1991)), RSV LTR 프로모터(Cullen, Methods in Enzymology 152: 684-704 (1987)), SRa 프로모터(Takebe et al., Mol Cell Biol 8: 466(1988)), CMV 즉시 초기(immediate early) 프로모터(Seed and Aruffo, Proc Natl Acad Sci USA 84: 3365-9 (1987)), SV40 후기 프로모터(Gheysen and Fiers, J Mol Appl Genet 1: 385-94 (1982)), 아데노바이러스 후기 프로모터(Kaufman et al., Mol Cell Biol 9: 946 (1989)), HSV TK 프로모터 등을 포함할 수 있다. 유전자를 동물 세포로 삽입하여 외부 유전자를 발현시키는 것은 어떠한 방법으로도 수행될 수 있다. 예를 들어 일렉트로포레이션 방법(electroporation method, Chu et al., Nucleic Acids Res 15: 1311-26 (1987)), 칼슘 포스페이트 방법(Chen and Okayama, Mol Cell Biol 7: 2745-52 (1987)), DEAE 텍스트란 방법(Lopata et al., Nucleic Acids Res 12: 5707-17 (1984); Sussman and Milman, Mol Cell Biol 4: 1642-3 (1985)), 리포펙틴 방법(Derijard, B Cell 7: 1025-37 (1994); Lamb et al., Nature Genetics 5: 22-30 (1993); Rabindran et al., Science 259: 230-4 (1993)) 등이다. 특이성이 알려진 모노클론 항체의 에피토프를 폴리펩티드의 N-또는 C-말단에 도입하여 모노클론항체의 인식부위(에피토프)를 포함하는 융합단백질로서 또한 발현될 수 있다. 상업적으로 가능한 에피토프-항체 시스템이 사용될 수 있다(Experimental Medicine 13: 85-90 (1995)). 융합 단백질을 발현하는 벡터 예를 들어, 갈락토시다제, 말토오스 결합 단백질, 글루타치온 S-전이효소, 녹색 형광 단백질(florescence protein, GFP) 등은 다수의 클로닝 사이트 사용에 의해 상업적으로 가능하다.
- [0122] NSC 폴리펩티드의 특성을 바꾸지 않기 위해 단지 몇개에서 다수의 아미노산으로 이루어진 작은 에피토프를 도입함으로써 준비되는 융합 단백질이 보고되었다. 폴리히스티딘(His-tag), 인플루엔자 집합체 HA, 인간 c-myc, FLAG, 소수포 구내염 바이러스 당단백질(Vesicular stomatitis virus glycoprotein, VSV-GP), T7 유전자 10 단백질(T7-표지), 인간 단순 헤르페스 바이러스 당단백질(simple herpes virus glycoprotein, HSV-tag), E-tag(단일클론 파지의 에피토프) 등의 에피토프와 그들을 인식하는 단일 항체가 NSC 폴리펩티드에 결합하는 단백질을 스크리닝하는 에피토프-항체 시스템으로 사용될 수 있다(Experimental Medicine 13: 85-90 (1995)).
- [0123] 면역침강법(immunoprecipitation)에서, 면역 복합체는 이러한 항체들을 적합한 계면 활성제(detergent)를 사용하여 준비한 세포 파쇄액에 첨가함으로써 형성된다. 면역 복합체는 NSC 폴리펩티드, 폴리펩티드와 결합하는 능력을 갖는 폴리펩티드 및 항체로 이루어져 있다. 면역침강법은 또한 상기 에피토프에 대한 항체를 사용하는 것 이외에 NSC 폴리펩티드에 대한 항체를 사용하여 수행될 수 있고 항체는 상기와 같이 준비될 수 있다.
- [0124] 항체가 마우스 IgG 항체이면 면역 복합체는 예를 들어 단백질 A 세파로즈(sepharose) 또는 단백질 G 세파로즈(sepharose)와 침강될 수 있다. 만약 NSC 폴리펩티드가 GST와 같은 에피토프와 융합 단백질로 준비된다면 면역 복합체는 글루타치온-세파로즈 4B와 같이 이러한 에피토프에 특이적으로 결합하는 물질을 사용하여 NSC 폴리펩티드에 대한 항체 사용에서와 같은 방법으로 형성될 수 있다.

- [0125] 면역침강법은 다음의 또한 예를 들어 문헌의 방법대로 수행될 수 있다(Harlow and Lane, Antibodies, 511-52, Cold Spring Harbor Laboratory publications, New York (1988)).
- [0126] SDS-PAGE 는 일반적으로 면역침강된 단백질 분석을 위해 사용되고 결합된 단백질은 적절한 농도의 젤을 사용하여 분자량에 의해 분석할 수 있다. NSC 폴리펩티드에 결합된 단백질이 쿠마시(Coomassie) 염색 또는 은(silver) 염색과 같은 일반적인 염색 방법으로 검출되기 위해 단백질에 대한 검출 민감성이 방사성 동위원소인 35S-메치오닌(methionine) 또는 35S-시스테인(cystein)을 포함하는 배지에서 세포를 배양함으로써 향상될 수 있다. 표적 단백질은 단백질의 분자량이 밝혀지면 SDS-폴리아크릴아마이드 젤에서 직접 순수분리될 수 있고 그 서열이 결정될 수 있다.
- [0127] 폴리펩티드를 사용하여 NSC 폴리펩티드의 어떤 것에 결합하는 단백질을 스크리닝하는 방법으로 예를 들어 웨스트-웨스턴 블랏 분석(Skolnik et al., Cell 65: 83-90 (1991))이 사용될 수 있다. 구체적으로 NSC 폴리펩티드에 결합하는 단백질은 세포, 조직, 기관(예를 들어, 고환 및 전립선과 같은 조직) 또는 파지 벡터(예를 들어 ZAP)를 사용하여 NSC 폴리펩티드에 결합하는 단백질을 발현할 것으로 기대되는 배양세포(예를 들어 LNCaP, PC3, DU145)로부터 cDNA 라이브러리를 준비하고 LB-아가로즈에서 단백질을 발현시키고, 필터에서 발현된 단백질을 고정하고, 순수분리되고 표지된 NSC 폴리펩티드를 상기 필터와 반응시키고 표지에 따라 NSC 폴리펩티드에 결합된 단백질을 발현하는 플라크를 검출함으로써 수득될 수 있다. NSC 폴리펩티드는 바이오틴 및 아비딘간의 결합을 이용하거나 NSC 폴리펩티드, 펩티드 또는 NSC 폴리펩티드에 융합된 폴리펩티드(예를 들어 GST)에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하여 표지될 수 있다. 방사성 동위원소나 형광을 사용하는 방법 또한 이용될 수 있다.
- [0128] 또는, 본 발명의 스크리닝 방법의 다른 실시예에서 세포를 사용하는 투-하이브리드 시스템(two-hybrid system, "MATCHMAKER Two-Hybrid system", "Mammalian MATCHMAKER Two-Hybrid Assay Kit", "MATCHMAKER one-Hybrid system" (Clontech); "HybriZAP Two-Hybrid Vector System" (Stratagene); the references "Dalton and Treisman, Cell 68: 597-612 (1992)", "Fields and Sternglanz, Trends Genet 10: 286-92 (1994)")이 사용될 수 있다.
- [0129] 투-하이브리드 시스템에서, NSC 폴리펩티드는 SRF-결합 부위 또는 GAL4-결합 부위에 융합되어 효모 세포에서 발현된다.
- [0130] cDNA 라이브러리는 상기 NSC 폴리펩티드에 결합할 단백질을 발현할 것으로 기대되는 세포에서 제조하여, 상기 라이브러리가 발현시 VP16 또는 GAL4 전사활성 부위에 융합되도록 한다. 그리고나서 cDNA 라이브러리는 상기 이스트세포에 도입되고 라이브러리로부터 유도된 cDNA는 양성 클론으로 검출된 클론으로부터 분리된다(본 발명의 폴리펩티드에 결합하는 단백질이 효모 세포에서 발현될 때, 둘의 결합이 리포터 유전자를 활성화시키면 양성 클론이 검출된다). cDNA에 의해 암호화된 단백질은 상기 E. coli에서 분리된 cDNA를 도입하고 단백질을 발현시킴으로써 준비될 수 있다.
- [0131] 리포터 유전자로는 예를 들어, Ade2 유전자, lacZ 유전자, CAT 유전자, 루시페라제(luciferase) 유전자 등이 HIS3 유전자와 더불어 사용될 수 있다.
- [0132] NSC 폴리펩티드에 결합하는 화합물은 또한 친화도 크로마토그래피(affinity chromatography)를 사용하여 스크리닝될 수 있다. 예를 들어, NSC 폴리펩티드는 친화도 컬럼의 캐리어(carrier)에 고정될 수 있고 NSC 폴리펩티드에 결합할 수 있는 단백질을 포함하는 시험 화합물이 컬럼에 로딩할 수 있다. 명세서에서 시험 화합물은 예를 들어, 세포 추출물, 세포 파쇄액 등 시험 화합물을 로딩한 후에, 컬럼은 세척되고 NSC 폴리펩티드에 결합된 화합물이 준비될 수 있다.
- [0133] 시험 화합물이 단백질이면, 수득된 단백질의 아미노산 서열을 분석하고 올리고 DNA를 서열에 따라 합성하고 cDNA 라이브러리를 상기 올리고 DNA를 단백질을 암호화하는 DNA를 수득하기 위한 탐침으로 사용하여 스크리닝한다.
- [0134] 표면 플라즈몬 공명 현상(surface plasmon resonance phenomenon)을 사용한 바이오센서는 본 발명에서 결합된 화합물을 검출하고 정량하는데 사용될 수 있다. 그러한 바이오센서가 사용될 때, NSC 폴리펩티드와 시험 화합물 간의 상호작용은 소량의 폴리펩티드만을 사용하여 표지 없이 표면 플라즈몬 공명 신호로 실시간(real-time)으로 관찰될 수 있다(예를 들어, BIAcore, Pharmacia).
- [0135] 그러므로 NSC 폴리펩티드와 시험 화합물 간의 결합을 BIAcore와 같은 바이오센서를 이용하여 측정하는

것이 가능하다.

- [0136] 고정된 NSC 폴리펩티드가 합성 화학 화합물, 천연물 बैं크(natural substance bank) 또는 랜덤 파지 펩티드 디스플레이 라이브러리(random phage peptide display library)에 노출될 때 분자들을 스크리닝하는 방법과 단백질이 아닌 NSC 단백질에 결합하는 화학적 화합물(작용제와 길항제를 포함하여)을 분리하기 위해 조합 화학 기술(combinatorial chemistry technique)을 기초로 한 고수율(high-throughput)을 사용하여 스크리닝하는 방법(Wrighton et al. , Science 273: 458-64 (1996); Verdine, Nature 384: 11-13(1996) ; Hogan, Nature 384: 17-9 (1996))은 당업계 숙련자에게 잘 알려져 있다.
- [0137] 또는, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 NSC 폴리펩티드를 사용하여 비-소세포성 폐암을 치료 또는 예방하는 화합물의 스크리닝 방법을 제공한다: (a) 시험 화합물을 NSC 폴리펩티드와 접촉시키는 단계; (b) 단계 (a)의 NSC 폴리펩티드의 생물학적 활성을 검출하는 단계; 및 (c) 시험 화합물의 부재하에 검출된 생물학적 활성과 비교하여 NSC 폴리펩티드의 생물학적 활성을 억제하거나 증진시키는 화합물을 선택하는 단계.
- [0138] NSC 1-1448의 유전자 중 어느 것에 의해 암호화되는 단백질이 비-소세포성 폐암 세포의 증식을 증진시키는 활성이 있기 때문에 이러한 단백질 중 하나의 활성을 증진시키거나 억제하는 화합물은 index로 이러한 활성을 사용하여 스크리닝될 수 있다.
- [0139] 어떠한 폴리펩티드든 그들이 NSC 단백질의 생물학적 활성을 포함하는 한 스크리닝에 사용될 수 있다. 그러한 생물학적 활성은 NSC 807-1448에 의해 암호화되는 단백질의 세포-증식 활성을 포함한다. 예를 들어, NSC 807-1448에 의해 암호화되는 인간 단백질이 사용될 수 있고 이러한 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드 또한 사용될 수 있다. 그러한 폴리펩티드는 세포에 의해 내생적(endogenously)으로 또는 외생적으로(exogenously) 발현될 수 있다.
- [0140] 이러한 스크리닝에 의해 분리된 화합물은 NSC 폴리펩티드의 작용제 또는 길항제 후보이다. "작용제(agonist)"라는 용어는 거기에 결합함으로써 NSC 폴리펩티드의 기능을 활성화시키는 분자를 말한다. "길항제(antagonist)"라는 용어는 거기에 결합함으로써 NSC 폴리펩티드의 작용을 억제하는 분자를 말한다. 더욱이, 이러한 스크리닝에 의해 분리된 화합물은 생체내에서 분자들(DNA와 단백질을 포함하여)과 NSC 폴리펩티드의 상호작용을 억제하는 화합물 후보이다.
- [0141] 본 발명의 방법에서 검출되는 생물학적 활성이 세포증식일 때, 예를 들어 NSC 폴리펩티드(예를 들어 NSC 807-1448)를 발현하는 세포를 준비하고 시험 화합물의 존재하에 세포를 배양하고 세포 증식의 속도, 세포 주기 및 콜로니 형성능 등을 측정함으로써 검출될 수 있다.
- [0142] 상기 언급한대로, NSC 유전자의 발현 수준을 조절하여 비-소세포성 폐암의 시작과 진행을 조절할 수 있다. 그러므로 비-소세포성 폐암의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 화합물은 하나 이상의 NSC 유전자의 발현 수준을 인덱스로 사용하는 스크리닝을 통해서 확인될 수 있다. 본 발명의 내용에서, 스크리닝은 예를 들어 다음의 단계를 포함할 수 있다: a) 시험 화합물을 하나 이상의 NSC 유전자를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계; 및 b) 시험 화합물의 부재하에 발현 수준과 비교하여, NSC 807-1448의 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 감소시키는 화합물 또는 NSC 1-806의 하나 이상의 유전자의 발현을 증가시키는 화합물을 선택하는 단계.
- [0143] NSC 유전자 중 하나 이상을 발현하는 세포는 예를 들어 비-소세포성 폐암 세포로부터 제작된 세포주; 본 발명의 상기 스크리닝에 사용될 수 있는 세포(예를 들어, A549, NCI-H226, NCI-H522, LC319). 발현 수준은 당업계 숙련자에게 잘 알려진 방법으로 측정될 수 있다. 스크리닝 방법에서, NSC 유전자 중 하나 이상의 발현 수준을 감소시키는 화합물은 비-소세포성 폐암의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 후보 물질로 선택될 수 있다.
- [0144] 또는, 본 발명의 스크리닝 방법은 다음의 단계를 포함할 수 있다: a) 시험 화합물을 하나 이상의 마커 유전자(하나 이상의 마커 유전자는 NSC 1-1448인)의 전사 조절 부위 및 전사 조절 부위의 조절하에 발현되는 리포터 유전자를 포함하는 벡터가 도입된 세포와 접촉시키는 단계, b) 상기 리포터 유전자의 활성을 측정하는 단계; 및 c) 상기 마커가 상향 조절되는 유전자(예를 들어 NSC 807-1448)일 때 대조군과 비교하여 상기 리포터 유전자의 발현 수준을 감소시키는 화합물을 선택하거나 상기 마커 유전자가 하향 조절되는 유전자(예를 들어 NSC 1-806)일 때 발현 수준을 증가시키는 화합물을 선택하는 단계.
- [0145] 적합한 리포터 유전자 및 숙주 세포는 당업계에 잘 알려져 있다. 스크리닝에 필요한 리포터 컨스트럭트는 마커 유전자의 전사 조절 부위를 사용하여 준비될 수 있다. 마커 유전자의 전사 조절 부위가 당업계의 숙련자에게 잘 알려져 있을 때, 리포터 컨스트럭트는 상기 서열 정보를 이용하여 준비될 수 있다. 마커 유전자의

전사 조절 부위가 확인되지 않았을 때, 전사 조절 부위를 포함하고 있는 뉴클레오티드 단편은 마커 유전자의 뉴클레오티드 서열 정보에 기초한 게놈 라이브러리로부터 분리될 수 있다.

[0146] 어떠한 시험 화합물이라도 예를 들어 세포 추출물, 세포 배양 상등액, 미생물 발효 산물, 해양 생물의 추출물, 식물 추출물, 순수분리되거나 분리되지 않은 단백질, 펩티드, 비-펩티드 화합물, 합성 마이크로분자 화합물 및 천연 화합물이 본 발명의 스크리닝 방법에 사용될 수 있다. 본 발명의 시험 화합물은 또한 당업계에 알려진 조합 라이브러리에서 다양한 접근 방법 다음을 포함하는 중 어떤 것을 이용해서도 수득될 수 있다 (1) 생물학적 라이브러리, (2) 공간적으로 분리될 수 있는 평행(spatially addressable parallel) 고형상 또는 용액상 라이브러리 (3) 디컨볼루션(deconvolution)을 필요로 하는 합성 라이브러리 방법, (4) "하나의 비드(bead) 하나의 화합물" 라이브러리 방법 및 (5) 친화도 크로마토그래피 선택을 이용한 합성 라이브러리 방법

[0147] 다른 네가지 방법이 펩티드, 비-펩티드 올리고머 또는 화합물의 소분자 라이브러리에 가능하지만 친화도 크로마토그래피 선택을 이용한 생물학적 라이브러리 방법은 펩티드 라이브러리에 한정되어 있다(Lam (1997) Anticancer Drug Des. 12: 145). 분자 라이브러리 합성 방법의 예는 당업계에서 발견될 수 있다(DeWitt et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6909; Erb et al. (1994) Proc. Natl.

[0148] Acad. Sci. USA 91: 11422; Zuckermann et al. (1994) J. Med. Chem. 37:2678 ; Cho et al. (1993) Science 261: 1303; Carell et al. (1994) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33: 2059; Carell et al. (1994) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33: 2061; Gallop et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 1233). 화합물의 라이브러리는 용액(see Houghten (1992) Bio/Techniques 13: 412) 또는 비드(Lam (1991) Nature354 : 82), 칩(Fodor (1993) Nature 364: 555), 박테리아(US Pat. No. 5,223, 409), 포자(US Pat. No. 5,571,698 ; 5,403, 484, and 5,223, 409), plasmids (Cull et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1865) 또는 파지(Scott and Smith (1990) Science 249: 386; Delvin (1990) Science 249: 404; Cwirla et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 6378; Felici (1991) J. Mol. Biol. 222: 301; US Pat. Application 2002103360)로 제시될 수 있다. 본 발명의 스크리닝 방법에 따라 세포 또는 단백질에 노출된 시험 화합물은 단일 화합물 또는 화합물의 혼합물일 수 있다. 화합물의 조합이 본 발명의 스크리닝에 사용될 때, 화합물은 순차적으로 또는 동시에 접촉될 수 있다.

[0149] 본 발명의 스크리닝 방법에 의해 분리된 화합물은 예를 들어 비-소세포성 폐암 같은 세포 증식 질환을 치료하거나 예방하기 위한 NSC 폴리펩티드의 활성을 증진시키거나 억제하는 약물의 후보이다. 본 발명의 스크리닝 방법에 의해 수득된 화합물의 구조의 일부분이 추가, 결실 및/또는 교환(replacement)에 의해 전환된 화합물은 본 발명의 스크리닝 방법에 의해 수득한 화합물에 포함된다. 과소 발현되는 유전자(under-expressed genes)예를 들어 NSC1-806)를 자극하는데 또는 과다 발현되는 유전자(under-expressed genes, 예를 들어 NSC1-806)를 억제하는데 효과가 있는 화합물은 임상적 잇점이 있고 더 나아가 동물 모델이나 시험 대상체의 암 세포 성장을 예방하는 능력을 시험할 수 있다고 생각된다.

[0150] 특정 개인에 적합한 비-소세포성 폐암 치료를 위한 치료제를 선택하기

[0151] 개인의 유전적 구성의 차이는 다양한 약물을 대사하는 상대적인 능력의 차이를 일으킨다. 대상체에서 항-비-소세포성 폐암 작용제로 대사되는 화합물은 암 대상체의 세포에서 암인 상태의 특징으로부터 암이 아닌 상태의 유전자 발현 특징으로 유전자 발현 패턴의 변화를 유도함으로써 스스로 입증될 수 있다.

[0152] 따라서, 명세서에 기재된 차별적으로 발현되는 NSC 유전자는 선택된 대상체로부터 유도된 시험세포(또는 시험세포 집단)에서 후보 화합물을 시험함으로써 대상체에 특이적으로 적합한 비-소세포성 폐암의 치료제 또는 예방 억제제로 추정되는 물질의 선택을 가능하게 한다.

[0153] 항-비-소세포성 폐암 작용제를 알아내기 위해서 특이적인 대상체에 대해 대상체 유래의 시험 세포 또는 시험 집단이 치료제에 노출되거나 하나 이상의 NSC 1-1448 유전자의 발현이 측정되는 것이 적합하다.

[0154] 시험 세포 또는 시험세포 집단은 비-소세포성 폐암 관련 유전자를 발현하는 비-소세포성 폐암 세포를 포함한다. 바람직하게는 시험 세포 또는 시험 세포 집단은 epithelial cell을 포함한다. 예를 들어, 시험 세포 또는 시험 세포 집단은 후보 작용제의 존재하에 정온배치되고 시험 세포나 시험 세포 집단의 유전자 발현 패턴은 측정되고 하나 이상의 참고 프로파일, 예를 들어 비-소세포성 폐암 참고 발현 프로파일이나 비-비-소세포성 폐암 참고 프로파일과 비교된다.

[0155] 시험세포 또는 시험 세포 집단에서 비-소세포성 폐암을 포함한 세포 집단과 비교하여 하나 이상의 NSC807-

1448의 발현 감소나 하나 이상의 NSC 1-806의 발현 증가는 작용제가 치료효과가 있다는 것을 나타낸다.

[0156] 시험 작용제는 어떠한 화합물이나 조성물일 수 있다. 예를 들어, 시험 작용제는 면역 조절(immunomodulatory) 작용제일 수 있다.

[0157] 키트

[0158] 본 발명은 또한 NSC-검출 시약, 예를 들어 하나 이상의 NSC 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 결합하거나 식별하는 핵산을 포함하는 키트를 제공한다.

[0159] 하나 이상의 NSC 폴리뉴클레오티드에 결합하거나 식별하는 핵산은 NSC 폴리뉴클레오티드의 일부분에 상보적인 올리고뉴클레오티드 서열 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드에 결합하는 항체에 의하여 예시된다. 시약은 키트의 형태로 함께 포장된다. 핵산 또는 항체(고형 매트릭스에 결합하거나 매트릭스에 그들을 결합시키기 위한 시약을 개별적으로 포장한)와 같은 시약, 대조 시약(양성 및/또는 음성) 및/또는 핵산 또는 항체를 검출하기 위한 수단은 바람직하게는 개별 용기에 포장된다. 분석을 수행하기 위한 지침(예를 들어 글로 찍여지거나, 테이프, VCR, CD-ROM, 등등)이 키트에 포함될 수 있다. 키트의 분석 형태는 당업계에 알려진 노던 혼성화 또는 샌드위치 ELISA일 수 있다.

[0160] 예를 들어, NSC 검출 시약은 하나 이상의 NSC 검출 부위를 만들기 위해 다공성 스트립(porous strip)과 같은 고형 매트릭스에 고정화되었다. 다공성 스트립의 측정 또는 검출 시약은 각각의 검출부위가 NSC 검출 시약을 포함하는 다수의 검출 부위를 포함할 수 있다. 시험 스트립은 또한 음성 및/또는 양성 대조군을 위한 부위를 포함할 수 있다. 또는, 대조 부위는 시험 스트립과 별개의 스트립에 위치한다. 선택적으로, 서로 다른 검출 부위는 서로 다른 양의 고형 시약, 즉 첫번째 검출 부위에 더 많은 양 그리고 수반하는 부위에 부위에 더 적은 양의 고형 시약을 포함할 수 있다. 시험 생물학적 시료의 첨가, 검출가능한 신호를 나타내는 부위의 수는 시료에 있는 NSC 양의 정량적인 표시를 제공한다. 검출 부위는 어떠한 알맞게 검출가능한 모양으로 배열될 수 있고 전형적으로 시험 스트립의 폭에 해당하는 막대 또는 점 모양이다.

[0161] 또는, 키트는 하나 이상의 NSC 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 기관 어레이를 포함한다. 어레이의 핵산은 NSC 1-1448에 의해 나타난 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 서열을 특이적으로 식별한다. NSC 1-1448에 의해 제시된 유전자의 2,3, 4, 5,6, 7,8, 9,10, 15,20, 25,40 또는 50 또는 그 이상은 어레이 시험 스트립이나 칩에 결합하는 수준에 의해 식별된다. 기관(substrate) 어레이는 예를 들어 고형 substrate, 예를 들어 미국 발명 5,744, 305에 기재된 "칩"일 수 있다.

[0162] 어레이와 다원성(plurality)

[0163] 본 발명은 또한 하나 이상의 NSC 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 기관(substrate) 어레이를 포함한다. 어레이 상의 핵산은 NSC 1-1448에 의해 제시된 하나 이상의 뉴클레오티드 서열에 특이적으로 대응한다. NSC 1-1448에 의해 제시되는 2, 3,4, 5,6, 7,8, 9,10, 15,20, 25,40 또는 50 또는 그 이상의 유전자의 발현 수준은 어레이에 결합하는 핵산을 검출함으로써 식별된다.

[0164] 본 발명은 또한 핵산의 분리된 다수(즉, 두 가지 이상의 핵산 혼합물)를 포함한다. 핵산은 액상 또는 고형상, 예를 들어 니트로셀룰로스 막과 같은 고형 지지대에 고정된 고형상이다. plurality는 NSC 1-1448에 의해 제시된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명의 추가적인 실시예에 따르면 plurality는 NSC 1-1448에 의해 제시된 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 40 또는 50 또는 그 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0165] 칩

[0166] DNA 칩은 다수의 유전자의 발현 수준을 동시에 비교하는 편리한 장치이다. DNA 칩-기반의 발현 프로파일은 예를 들어 "마이크로어레이 바이오칩 기술(Microarray Biochip Technology)" (Mark Schena, Eaton Publishing, 2000)등에 기재된 방법으로 수행될 수 있다. DNA 칩은 다수의 유전자를 검출하기 위한 고정된 고-밀도 탐침을 포함한다. 그러므로, 많은 유전자의 발현 수준은 한 회의 분석으로 동시에 측정될 수 있다. 즉, 표본(specimen)의 발현 프로파일은 DNA 칩으로 측정될 수 있다. 본 발명의 DNA 칩-기반의 방법은 다음의 단계를 포함한다: (1) 마커 유전자에 해당하는 aRNA 또는 cDNA를 합성하는 단계; (2) aRNA 또는 cDNA를 마커 유전자와 혼성화시키는 단계; 및 (3) 탐침에 혼성화하는 RNA 또는 cDNA를 측정하고 이의 mRNA 양을 정량하는 단계.

[0167] aRNA는 주형 cDNA로부터 RNA 중합효소로 전사된 RNA를 일컫는다. DNA 칩-기반 발현 프로파일링을 위해 aRNA 전사 키트 상업적으로 구입 가능하다. 그러한 키트로 aRNA는 T7 프로모터가 붙은 cDNA를 주형으로부터 T7

RNA 증합효소를 이용하여 합성될 수 있다. 반면에, 랜덤 프라이머를 사용한 PCR에 의해 cDNA는 mRNA로부터 합성된 cDNA를 주형으로 증폭될 수 있다.

[0168] 또는, DNA 칩은 탐침을 포함하는데 이는 칩 상에 스팟팅되어있어 본 발명의 마커 유전자를 검출할 수 있다. DNA 칩에 스팟팅하는 마커 유전자의 수에는 제한이 없다. 예를 들어, 5% 또는 그 이상, 바람직하게는 20% 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 70% 또는 그 이상의 본 발명의 마커 유전자를 선택할 수 있다. 마커 유전자 뿐만 아니라 어떤 다른 유전자라도 DNA 칩에 스팟팅될 수 있다. 예를 들어, 발현 수준이 거의 변경되지 않은 유전자에 대한 탐침도 DNA 칩에 스팟팅될 수 있다. 그러한 유전자는 분석결과가 다수의 칩간 비교 또는 서로다른 분석간 비교를 위해 사용될 때, 분석 결과를 표준화하는데 사용될 수 있다.

[0169] 탐침은 선택된 각각의 마커 유전자에 대해 디자인되고 DNA 칩 상에 스팟팅된다.

[0170] 그러한 탐침은 예를 들어 5-50 뉴클레오티드 잔기를 포함하는 올리고뉴클레오티드일 수 있다.

[0171] DNA 칩상에 그러한 올리고뉴클레오티드를 합성하는 방법은 당업계 숙련자에게 잘 알려져 있다. 더 긴 DNA는 PCR을 이용하거나 화학적으로 합성될 수 있다. PCR 등에 의해 합성된 긴 DNA를 유리 슬라이드에 스팟팅하는 방법 또한 당업계 숙련자에게 잘 알려져 있다. 상기 방법에 의해 수득된 DNA 칩은 본 발명에 따라 비-소세포성 폐암을 진단하는데 사용될 수 있다.

[0172] 준비된 DNA 칩은 aRNA와 접촉되고 탐침과 aRNA 간에 혼성화를 검출한다. aRNA는 이전에 형광 염료로 표지될 수 있다. Cy3 (red) 및 Cy5 (green)과 같은 형광 염료는 aRNA를 표지하는데 사용될 수 있다. 대상체 및 대조군 유래의 aRNA는 서로 다른 형광 염료로 각각 표지된다. 둘 사이의 발현 수준의 차이는 신호 강도의 차이에 따라 측정될 수 있다. DNA 칩 상의 형광염료의 신호는 스캐너에 의해 검출될 수 있고 특별한 프로그램을 사용하여 분석될 수 있다. 예를 들어, Affymetrix사의 Suite는 DNA 칩 분석을 위한 소프트웨어 패키지이다.

[0173] 비-소세포성 폐암을 치료하거나 진단하기 위한 방법

[0174] 본 발명은 대상체의 비-소세포성 폐암을 치료하거나 경감시키거나 예방하는 방법을 제공한다. 치료 화합물은 비-소세포성 폐암에 걸렸고나 걸릴 위험이 있는(걸리기 쉬운) 대상체에 예방 또는 치료를 위해 투여된다. 그러한 대상체는 표준 임상 방법을 사용하여 또는 NSC 1-1448의 발현이나 활성의 정도를 벗어난 수준을 검출하여 확인된다.

[0175] 예방적 투여는 질병의 임상적 증상이 나타나기 전에 질병이나 이상의 진행이 예방되거나 지연되도록 실시된다.

[0176] 치료 방법은 비-소세포성 폐암에서 비-소세포성 폐암 세포가 유도된 것과 같은 조직 형태의 정상 세포와 비교할 때, 비-소세포성 폐암에서 발현이 감소하는("과소-발현되는 유전자") 하나 이상의 유전자 산물의 발현이나 기능을 증가시키는 것을 포함한다. 이러한 방법에서, 대상체는 대상체에서 하나 이상의 과소-발현되는 유전자(NSC 1-806)의 양을 증가시키는 화합물의 유효량으로 치료된다. 투여는 전신 또는 국소 투여일 수 있다. 치료 화합물은 과소-발현되는 유전자의 폴리펩티드 산물 또는 이의 생물학적으로 활성이 있는 단편, 비-소세포성 폐암 세포에서 유전자의 발현을 가능하게 발현 조절 인자의 하류에서 과소-발현되는 유전자를 암호화하는 핵산 및 비-소세포성 폐암 세포에 내생적으로 존재하는 그러한 유전자의 발현 수준을 증가시키는 화합물(즉, 과소-발현되는 유전자의 발현을 상향-조절하는 화합물)을 포함한다.

[0177] 그러한 치료 화합물의 치료는 대상체의 폐 세포에서 이상 수준으로-하향-발현되는 유전자의 효과를 억제하고 대상체의 임상 상태를 향상시킨다. 그러한 화합물은 상기된 본 발명의 방법을 스크리닝함으로써 수득될 수 있다.

[0178] 또한 방법은 비-소세포성 폐암 세포에서 비-소세포성 폐암 세포가 수득된 동일한 조직 타입의 정상 세포에 비해 이상 수준으로 증가되는("과다-발현되는 유전자") 유전자의 하나 이상의 유전자 산물의 발현이나 기능 또는 둘 다를 감소시키는 것을 포함한다. 발현은 당업계에 알려진 어떠한 방법으로도 억제될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 대상체에서 하나 이상의 과다-발현 유전자(NSC807-1448)의 양을 감소시키는 화합물의 유효량으로 치료될 수 있다. 화합물의 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 그러한 치료 화합물은 비-소세포성 폐암 세포에 내생적으로 존재하는 유전자의 발현 수준을 감소시키는 화합물을 포함한다(즉, 과다-발현 유전자의 발현을 하향-조절하는(down-regulate) 화합물). 그러한 치료 화합물의 투여는 대상체에서 이상 수준으로 과다-발현되는 유전자의 효과를 억제하고 대상체의 임상 상태를 개선할 것으로 기대된다. 그러한 화합물은 상기 본 발명의 스크리닝 방법에 의해 수득될 수 있다.

- [0179] 본 발명의 비-세포성 폐암을 치료하거나 예방하는데 사용되는 단백질(NSC 1-1448)의 활성을 조절하는 화합물은 단백질 외에 자연적으로 존재하는 이러한 단백질의 동족의 리간드(cognate ligand), 펩티드, 펩티드 모방물(peptidomimetic) 및 다른 작은 분자를 포함한다.
- [0180] 또는, 과다 발현 유전자(NSC807-1448)의 발현은 대상체에 과다발현 유전자의 발현을 억제하거나 길항작용을 하는 핵산을 투여함으로써 억제될 수 있다. 과다발현 유전자의 발현을 방해하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA 또는 라이보자임은 과다발현 유전자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다.
- [0181] 상기대로, NSC 807-1448의 뉴클레오타이드 서열 중 어떤 것에 상응하는 안티센스-올리고뉴클레오타이드는 NSC 807-1448의 발현을 감소시키는데 사용될 수 있다. 비-소세포성 폐암에서 상향-조절되는 NSC 807-1448에 상응하는 안티센스-올리고뉴클레오타이드는 비-소세포성 폐암의 치료 또는 예방에 유용하다. 구체적으로, 본 발명의 안티센스-올리고뉴클레오타이드는 NSC807-1448에 의해 암호화되는 폴리펩티드의 어떤 것에 결합하거나 이의 상응하는 mRNA에 결합하여 유전자의 전사 또는 번역을 억제하고 mRNA의 분해를 촉진하고/거나 NSC 뉴클레오타이드에 의해 암호화되는 단백질의 작용을 억제함으로써 작용할 수 있다.
- [0182] 본 발명에서 사용되는 "안티센스-올리고뉴클레오타이드"라는 용어는 표적 서열이 전부 상보적인 뉴클레오타이드와 안티센스-올리고뉴클레오타이드가 표적 서열에 특이적으로 결합할 수 있는한 하나 이상의 뉴클레오타이드가 미스매치되는 뉴클레오타이드 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 안티센스-올리고뉴클레오타이드는 서열번호 423,425, 427,429, 431,433, 435,437, 439,441, 443,445, 447,449, 451,453, 455,457, 459,461, 463,465, 467,469, 471,473, 475,477, 479,481, 483,485, 487,489, 491,493, 495,497, 499,501, 503,505, 507,509, 511,513, 515,517, 519,521, 523,525, 527,529, 및 531의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 이는 모두 NSCLC 세포주에서 포커스 형성을 억제하는데 효과적인 것으로 입증되었다. 추가적으로 본 발명의 안티센스-올리고뉴클레오타이드는 NSC 807-1448의 뉴클레오타이드 서열과 15개의 연속된 뉴클레오타이드 이상의 SPAN에 걸쳐 적어도 70% 또는 그 이상, 바람직하게는 80% 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 90% 또는 그 이상, 보다 더 바람직하게는 95% 또는 그 이상의 상동성(homology)을 갖고 있는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 당업계에 알려진 알고리즘은 상동성을 측정하는데 이용될 수 있다. 더 나아가 안티센스-올리고뉴클레오타이드의 유도체 또는 변형된 산물은 또한 본 발명의 안티센스-올리고 뉴클레오타이드로 사용될 수 있다. 그러한 변형된 산물의 예는 메틸-포스포네이트-타입(methyl-phosphonate-type) 또는 에틸-포스포네이트-타입(ethyl-phosphonate-type), 포스포로티오에이트(phosphorothioate) 변형 및 포스포로아미데이트(phosphoroamidate) 변형과 같은 더 낮은 알킬 포스포네이트(phosphonate) 변형을 포함한다.
- [0183] 안티센스-올리고뉴클레오타이드 및 이의 유도체는 단백질을 암호화하는 DNA 또는 mRNA에 결합하고 그들의 전사 또는 번역을 억제하고 mRNA의 분해를 촉진하고 단백질의 발현을 억제하여 단백질 기능을 억제함으로써 NSC 807-1448에 의해 암호화되는 단백질을 생산하는 세포에 작용한다.
- [0184] 안티센스-올리고뉴클레오타이드 및 이의 유도체는 유도체에 대해 비활성인 적당한 베이스(base) 물질과 혼합함으로써 찰제(liniment)이나 습포제(poultice)와 같은 외용제(external preparation)로 만들 수 있다.
- [0185] 본 발명의 안티센스-올리고뉴클레오타이드는 NSC 807-1448의 어떤 하나에 의해 암호화되는 하나 이상의 NSC의 발현을 억제하여 단백질의 생물학적 활성을 억제하는데 이용된다. 과다 발현 유전자의 하나 이상의 유전자 산물을 억제하는 폴리뉴클레오타이드는 또한 NSC 807-1448와 같이 과다-발현되는(over-expressed) NSC 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 센스 가닥 핵산과 안티센스 가닥 핵산의 결합을 포함하는 작은 간섭 RNA(small interfering RNA, siRNA)를 포함한다. "siRNA"란 용어는 표적 mRNA의 번역을 억제하는 이중가닥 RNA 분자를 일컫는다. siRNA를 세포로 도입하는 표준 기술은 RNA가 전사된 주형 DNA를 포함하여 본 발명의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0186] siRNA는 표적 유전자, 예를 들어 헤어핀과 같은 표적 유전자로부터 센스와 상보적인 안티센스 서열 둘 다를 가진 단일 전사체가 만들어진다. 상기 방법은 NSC 유전자가 상향-조절되는 세포의 유전자 발현을 억제하는데 사용된다. 표적 세포에서 siRNA가 NSC 유전자 전사체로 결합하는 것은 세포에 의한 NSC 단백질의 감소를 가져온다. 올리고뉴클레오타이드의 길이는 적어도 10개의 뉴클레오타이드이고 자연적으로 존재하는 전사체일 수 있다. 바람직하게는 올리고뉴클레오타이드는 길이가 19-25 뉴클레오타이드이다. 보다 바람직하게는 올리고뉴클레오타이드는 길이가 75,50 또는 25 뉴클레오타이드 이하이다. 본 발명의 바람직한 siRNA는 서열번호 533,534, 535,536, 537,538, 539,540, 541,542, 543,544, 545,546, 547, 548,549, 550,551, and 552의 뉴클레오타이드 서열을 표적 서열로 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 모두는 NSCLC 세포주의 세포 생존을 억제하는데 효과가

있음이 입증되었다.

- [0187] 더 나아가, siRNA의 뉴클레오티드 서열은 Ambion website (<http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA-finder.html>)에서 가능한 siRNA 디자인 컴퓨터 프로그램을 사용하여 디자인될 수 있다. siRNA의 뉴클레오티드 서열은 다음의 프로토콜에 기반을 둔 컴퓨터 프로그램에 의해 선택된다:
- [0188] siRNA 표적 부위의 선택:
- [0189] 1. 전사체의 AUG 시작 코돈으로 시작, AA 다이뉴클레오티드(dinucleotide) 서열에 대해 하류를 스캔. 각각의 AA와 3' 인접한 19 뉴클레오티드의 발생을 기록. Tuschl, et al. 은 siRNA를 5'과 3' 비번역 부위(untranslated region, UTR)에 대해 디자인 하지 말고 짧은 코돈(75 염기 이내) 가까이 있는 부위가 조절 단백질 결합 부위에 이런 부위가 많을 것이라고 권장하였다. 이러한 부위에 대해 디자인된 엔도뉴클리아제와 siRNA의 복합체는 UTR-결합 부위 및/또는 번역 시작 복합체를 방해할 수 있다.
- [0190] 2. 잠재적인 표적 부위를 인간 게놈 데이터베이스와 비교하고 다른 암호화 서열과 상당한 상동성을 갖는 어떠한 표적 서열을 고려대상에서 제외. 상동성 조사는 NCBI 서버 www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/ 3에 있는 BLAST를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0191] 3. 합성을 위해 합당한 표적 서열을 선택. Ambion 웹사이트에서 몇가지 바람직한 표적 서열이 평가를 위한 유전자 길이와 함께 선택될 수 있다.
- [0192] siRNA는 과다발현 NSC 단백질의 발현을 억제하여 단백질의 생물학적 활성을 억제하는데 유용하다. 그러므로 siRNA를 포함하는 조성물은 비-소세포성 폐암을 치료하거나 예방하는데 유용하다.
- [0193] 과다 발현 유전자의 하나 이상의 유전자 산물을 억제하는 핵산은 또한 과다발현 유전자(NSC 807-1448)에 대한 라이보자임을 포함한다.
- [0194] 라이보자임은 과다발현 NSC 단백질의 발현을 억제하여 단백질의 활성을 억제하는데 유용하다. 그러므로 라이보자임을 포함하는 조성물은 비-소세포성 폐암을 치료하거나 예방하는데 유용하다.
- [0195] 일반적으로, 라이보자임은 크기가 큰 라이보자임과 작은 라이보자임으로 분류된다. 큰 라이보자임은 핵산의 인산 에스테르 결합을 잘라내는 효소로 알려져 있다. 큰 라이보자임으로 반응시킨 후에, 반응 부위는 5'-포스페이트와 3'-수산화 군으로 이루어진다. 큰 라이보자임은 더 나아가 (1) 구아노신에 의해 5'-스플라이스 부위(splice site)에 에스테르 교환반응(transesterification)의 촉매인 그룹 I 인트론 RNA; (2) 래리엇(lariat) 구조를 통해 두 단계의 반응을 통한 자체-스플라이싱의 촉매인 group II 인트론 RNA; 및 (3) 가수분해를 통해 5' 부위에 tRNA 전구체를 잘라내는 리보뉴클리아제 P의 RNA 성분으로 분류된다. 반면에, 작은 라이보자임은 큰 라이보자임과 비교할 때 더 작은 크기(약 40bp)이고 RNA를 잘라 5' 수산화 군과 2'-3' 환상 포스페이트(cyclic phosphate)를 만든다. 해머 헤드(Hammer head) 타입 라이보자임t(Koizumi et al. (1988) FEBS Lett. 228: 225) 및 헤어핀(hairpin) 타입 라이보자임(Buzayan (1986) Nature 323: 349; Kikuchi and Sasaki (1992) Nucleic Acids Res. 19:6751)은 작은 라이보자임에 포함된다. 라이보자임을 디자인하고 제작하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있고(see Koizumi et al. (1988) FEBS Lett. 228: 225; Koizumi et al. (1989) Nucleic Acids Res. 17: 7059; Kikuchi and Sasaki (1992) Nucleic Acids Res. 19:6751) 과다 발현 NSC 단백질의 발현을 억제하는 라이보자임은 라이보자임을 생산하는 기존의 방법에 따라 NSC 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 서열 정보에 기초하여 제작될 수 있다.
- [0196] 라이보자임은 과다 발현 NSC 단백질의 발현을 억제하여 단백질의 생물학적 활성을 억제하는데 유용하다. 그러므로, 라이보자임을 포함하는 조성물은 비-소세포성 폐암을 치료하거나 예방하는데 유용하다.
- [0197] 또는, 과다발현 유전자의 하나 이상의 유전자 산물의 기능은 유전자 산물에 결합하거나 otherwise 유전자 산물의 기능을 억제하는 화합물을 투여함으로써 억제된다. 예를 들어, 화합물은 과다발현 유전자 산물 또는 유전자 산물에 결합하는 항체이다.
- [0198] 본 발명은 항체, 특히 상향-조절 유전자에 의하여 암호화되는 단백질에 대한 항체 또는 항체의 단편의 사용에 관한 것이다. 명세서에서 사용된 바와 같이, "항체"라는 용어는 항체(즉, 상향-조절되는 유전자 산물)를 합성하는데 사용되는 항원을 포함하는 분자 또는 그것과 밀접하게 관련된 항원에 특이적으로 상호작용(결합)하는 특이적인 구조를 가진 면역글로불린 분자를 일컫는다.
- [0199] 과다발현 NSC 뉴클레오티드에 결합하는 항체는 모노클론 또는 폴리클론 항체와 같이 어떤 형태든 가능

하고 래빗과 같은 동물을 폴리펩티드로 면역화하여 수득되는 항혈청, 모든 클래스의 폴리클론 및 단일클론 항체, 인간 항체 및 유전자 재조합에 의해 생산된 인간화된 항체를 포함한다

[0200] 더 나아가 본 발명의 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방방법에 사용된 항체는 그것이 마커 유전자에 의해 암호화된 하나 이상의 단백질에 결합하기만 하면 항체의 단편 또는 변형된 항체일 수 있다.

[0201] 예를 들어, 항체 단편은 Fab, F(ab')₂, Fv 또는 단일 사슬(scFv)일 수 있고 Fv 단편은 H와 L 사슬이 적당한 링커에 의해 접합된 것이다(Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-83). 보다 구체적으로 항체 단편은 파페인(papain) 또는 펩신(pepsin) 같은 유전자로 항체를 처리하여 생성될 수 있다. 또는, 항체 단편을 암호화하는 유전자는 제작될 수 있고 발편 벡터에 삽입되어 적당한 숙주세포에서 발현될 수 있다(예를 들어 Co et al. (1994) J. Immunol. 152: 2968-76; Better M. and Horwitz (1989) Methods Enzymol. 178: 476-96; Pluckthun and Skerra (1989) Methods Enzymol. 178: 497-515; Lamoyi(1986) Methods Enzymol. 121: 652-63; Rousseaux et al. (1986) Methods Enzymol. 121: 663-9; Bird and Walker (1991) Trends Biotechnol. 9: 132-7).

[0202] 항체는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG)과 같은 다양한 분자와 결합하여 변형될 수 있다. 변형된 항체는 화학적으로 항체를 변형하여 수득할 수 있다. 이러한 변형 방법은 당업계에서 통상적으로 사용된다.

[0203] 또는, 항체는 비인간 항체로부터 유래한 변형 부위(variable region)와 인간 항체로부터 유래한 불변 부위(constant region)가 결합된 키메라 항체(chimeric antibody)로 또는 인간이 아닌 항체로부터 유도된 상보성 결정 부위를 포함하여, 인간 항체로부터 유도된 구조 부위(frame work region, FR)와 불변부위가 결합된 인간화된 항체로 수득될 수 있다. 그러한 항체는 알려진 기술을 이용하여 준비될 수 있다.

[0204] 본 발명은 과다발현 NSC 폴리펩티드에 대한 항체를 사용하여 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방방법을 제공한다. 상기 방법에 따르면, NSC 폴리펩티드에 대한 약학적 유효량이 투여된다. 과다발현 NSC 폴리펩티드에 대한 항체는 NSC 단백질의 활성을 줄일 수 있을만큼 충분한 양으로 투여된다.

[0205] 또는, 종양 세포에 특이적인 세포 표면 마커에 결합하는 항체는 약물 전달을 위한 도구로 사용될 수 있다. 그러므로 예를 들어, 세포 독성 작용제와 결합한 과다발현 NSC 폴리펩티드에 대한 항체는 종양 세포를 손상시키는 데 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0206] 본 발명은 또한 대상체에 NSC 807-1448로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산에 의해 암호화된 폴리펩티드 또는 상기 폴리펩티드의 면역학적으로 활성이 있는 단편 또는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 또는 이의 단편을 포함하는 백신을 투여하는 것을 포함하여 대상체에서 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방방법에 관한 것이다.

[0207] 폴리펩티드 투여는 대상체에서 항암 면역을 유도한다. 그러므로, 본 발명은 더 나아가 항암 면역을 유도하는 방법을 제공한다. 폴리펩티드 또는 이의 면역학적으로 활성인 단편은 비-소세포성 폐암에 대한 백신으로 유용하다. 몇몇 경우에 단백질 또는 이의 단편은 T 세포 수용체에 결합된 형태로 또는 대식세포, 수지상 세포(dendritic cell, DC) 또는 B-세포와 같은 항원 제시 세포(antigen presenting cell, APC)에 의해 제시된 형태로 투여될 수 있다. DC의 강력한 항원 제시 능력 때문에 APC 중에 DC의 사용이 가장 바람직하다.

[0208] 본 발명에서 "비-소세포성 폐암에 대한 백신"이라는 구문은 항암 면역 또는 동물에 접종되면 비-소세포성 폐암을 억제하는 면역을 유도하는 기능을 갖고 있는 물질을 일컫는 것이다. 일반적으로, 항암면역은 다음과 같은 면역 반응을 유도한다: 세포독성 림프구의 유도, 종양을 인식하는 항체 유도 및 항암 사이토카인 생성 유도. 그러므로 특정 단백질이 동물에 접종되자마자 이러한 면역 반응 중 어느 하나를 유도하면 그 단백질은 효과를 유도하는 항암면역을 갖게된다. 단백질에 의한 항암 면역의 유도는 생체내에서 또는 시험관내에서 단백질에 대한 숙주에서의 면역 시스템의 반응을 관찰하여 검출될 수 있다.

[0209] 예를 들어, 세포독성 T-림프구 유도를 검출하는 방법은 잘 알려져 있다. 생체로 들어간 외부 물질은 항원 제시 세포(APC)의 작용에 의해 T 세포와 B 세포로 제시된다. 항원의 자극에 의해 항원 특이적인 방법으로 APC에 의해 제시된 항원에 반응하는 T 세포는 항원에 의한 자극으로 세포독성 T 세포(또는 세포독성 T 림프구)로 분화하고 증식한다(이는 T 세포의 활성화라고 일컬어진다). 그러므로 특정 펩티드에 의한 CTL 유도는 APC에 의해 T 세포로 펩티드를 제시하고 CTL의 유도를 검출함으로써 평가될 수 있다. 더 나아가, APC는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 대식세포, 호산구(eosinophil) 및 NK 세포를 활성화시키는 효과를 가지고 있다. CD4+ T 세포는 또한 항암면역에서 중요하기 때문에 펩티드의 작용을 유도하는 항암면역은 표지자(indicator)로서 이러한 세포

들의 활성화 효과를 이용하여 평가될 수 있다.

- [0210] APC로 수지상 세포(DC)를 사용하여 CTL의 작용 유도를 평가하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. DC는 APC 가운데 작용을 유도하는 가장 강한 CTL을 갖는 대표적인 APC이다. 이러한 방법으로, 시험 폴리펩티드는 최초로 DC와 접촉하게 되고 이 DC는 T 세포와 접촉하게 된다. DC와 접촉한 이후에 관심을 갖고 있는 세포에 대해 세포 독성 효과를 갖는 T 세포의 검출은 시험 폴리펩티드가 세포 독성 T 세포를 유도하는 활성을 가지고 있다는 것을 나타낸다.
- [0211] 종양에 대한 CTL의 활성이 검출될 수 있다. 예를 들어 표지자로 ^{51}Cr 표지된 종양세포의 용해를 사용하여 검출될 수 있다.
- [0212] 또는, 3H-싸이미딘 흡수 활성 또는 LDH(lactose dehydrogenase)-배출을 표지자로 종양 세포 손상 정도를 평가하는 방법 또한 잘 알려져 있다.
- [0213] DC와 별도로, 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 또한 APC로 사용될 것이다. CTL의 유도는 GM-CSF와 IL-4의 존재하에 PBMC를 배양함으로써 증진된다고 보고되어 있다. 유사하게, CTL은 키홀 림페테모시아닌(keyhole limpet hemocyanin, KLH)과 IL-7의 존재하에 PBMC를 배양함으로써 유도되는 것으로 보인다.
- [0214] 이러한 방법에 의해 CTL 유도 활성을 갖는다고 확인된 시험 폴리펩티드는 DC 활성화 효과와 이어서 CTL 유도 효과를 갖는 폴리펩티드이다.
- [0215] 그러므로, 종양 세포에 대해 CTL을 유도하는 폴리펩티드는 비-소세포성 폐암에 대한 백신으로 유용하다. 더 나아가 비-소세포성 폐암에 대해 CTL을 유도하는 능력을 획득한 APC는 비-소세포성 폐암 백신으로 유용하다. 더 나아가 APC에 의해 폴리펩티드 항원의 제시로 세포 독성을 획득한 CTL 또한 비-소세포성 폐암에 대한 백신으로 사용될 수 있다. APC와 CTL 항암면역을 사용하여 비-소세포성 폐암에 대한 치료법은 세포면역치료로 일컬어진다.
- [0216] 일반적으로 세포 면역치료를 위해 폴리펩티드를 사용할 때, CTL-유도의 효과는 상이한 구조를 갖는 다수의 폴리펩티드를 combining 하여 이를 DC와 접촉시킴으로써 증가한다고 알려져 있다. 그러므로 DC를 단백질 단편으로 자극할 때, 여러가지 타입의 단편의 혼합물을 사용하는 것이 유리하다.
- [0217] 또는, 폴리펩티드에 의한 항암 면역의 유도는 종양에 대한 항체 생산의 유도를 관찰함으로써 확인될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드에 대한 항체가 폴리펩티드로 면역화된 실험동물에서 유도될 때, 그리고 성장, 증식 또는 종양 세포의 전이가 이러한 항체에 의해 억제될 때, 폴리펩티드는 항암 면역을 유도하는 능력이 있다고 확인될 수 있다.
- [0218] 항암 면역는 본 발명의 백신을 투여함으로써 유도되고 항암 면역의 유도는 비-소세포성 폐암의 치료와 예방을 가능하게 한다. 비-소세포성 폐암 치료 또는 발병 예방은 NSCLC 세포의 성장억제, NSCLC 세포의 퇴화 및 NSCLC 세포의 발생 억제와 같은 단계를 포함한다. 비-소세포성 폐암에 걸린 환자의 사망 감소, 혈액에서 NSC 마커의 감소, 비-소세포성 폐암에 동반되는 검출가능한 증상의 경감 등 또한 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방에 포함된다.
- [0219] 그러한 치료 및 예방효과는 바람직하게는 통계적으로 중요하다. 예를 들어 관찰시, 비-소세포성 폐암에 대한 백신의 치료 또는 예방 효과는 백신 접종하지 않은 대조군과 비교하여 5% 또는 그 이하의 상당한 수준이다. 예를 들어, 스튜던트 t-테스트(Student's t-test), 만-휘트니 U 테스트(Mann-Whitney U-test) 또는 ANOVA는 통계 분석에 사용될 것이다.
- [0220] 면역 활성을 갖는 상기 단백질 또는 폴리펩티드 또는 단백질을 암호화하는 벡터는 보조물질(adjuvant)과 결합될 수 있다. 보조물질은 면역학적 활성을 갖는 단백질과 함께 투여되었을 때(또는 연속적으로) 단백질에 대한 면역 반응을 증진시키는 화합물을 일컫는다. 보조물질의 예는 콜레라 독(cholera toxin), 살모넬라 독(salmonella toxin), 명반(alum) 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 더 나아가 본 발명의 백신은 약학적으로 허용가능한 담체와 적절히 결합될 수 있을 것이다. 그러한 담체의 예는 멸균된 물, 생리학적 식염수, 인산염 완충용액, 배양 용액 등이다. 더 나아가 백신은 필요하다면 안정제(stabilizer), 현탁물질(suspension), 방부제(preservative), 계면활성제(surfactant) 등을 포함할 수 있다.
- [0221] 백신은 전신적으로 또는 국소적으로 투여된다. 백신 투여는 한번 투여되거나 여러번 투여로 부양될 수

있다.

- [0222] 본 발명의 백신으로 APC 또는 CTL을 사용할 때, 비-소세포성 폐암은 예를 들어 생체 외(ex vivo) 방법으로 치료되거나 예방될 수 있다. 보다 특이적으로 치료나 예방을 받은 대상체의 PBMC가 모아지고, 세포들은 생체 외로 폴리캡티드와 접촉되고 APC 또는 CTL를 유도한 후, 세포들은 대상체에 투여될 수 있을 것이다. APC 또한 폴리캡티드를 암호화하는 벡터를 생체 외에서 PBMC로 도입함으로써 유도될 수 있다. 시험관내에서 유도된 APC 또는 CTL은 투여 전에 클로닝될 수 있다. 표적세포에 손상을 주는 높은 활성을 가진 세포를 클로닝하고 성장시킴으로써 세포 면역치료는 보다 효과적으로 수행될 수 있다.
- [0223] 더 나아가, 이러한 방법으로 분리된 APC 와 CTL은 세포가 수득된 개인의 세포 면역치료 뿐 아니라 다른 개인의 유사한 타입의 질병에도 사용될 수 있다.
- [0224] 비-소세포성 폐암 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물
- [0225] 본 발명은 비-소세포성 폐암-관련 유전자의 발현이나 활성을 변경시키는 호합물을 스크리닝하는 본 발명의 방법에 의하여 선택된 화합물을 포함하는 비-소세포성 폐암을 치료하거나 예방하는 조성물을 제공한다.
- [0226] 인간과 마우스, 래트, 기니아 피그, 래빗, 고양이, 개, 양, 돼지, 가축, 원숭이, 비비(baboon) 또는 침팬지의 증식성 질병(예를 들어, 비-소세포성 폐암)을 치료하기 위한 약제로서 본 발명의 방법에 의하여 스크리닝되어 분리된 화합물을 투여할 때, 분리된 화합물을 직접적으로 투여되거나 통상적인 약제 제조 방법을 이용하여 투여형(dosage form)으로 제형화될 수 있다. 본 조성물의 그러한 약학적 제제는 구강, 직장, 비강, 국소(구강 및 설하), 질 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내) 투여 또는, 흡입이나 취분(insufflation) 등 투여에 알맞은 것을 포함한다. 제형은 선택적으로 분리된 제형 단위로 포장된다.
- [0227] 경구 투여에 적합한 약학적 조성물은 각각 활성 성분의 선결량(predetermined amount)을 함유하는 캡슐, 사세(cachet) 또는 정제를 포함한다
- [0228] 제형은 또한 가루, 입자, 용액, 현탁액 또는 이멀전(emulsion)을 포함한다. 활성 성분은 전량 지제(bolus electuary) 또는 페이스트(paste)로 선택적으로 투여된다. 경구 투여를 위한 정제와 캡슐은 결합제, 충전제, 윤활제, 붕괴제 또는 습윤제와 같은 통상적인 부형제를 포함할 수 있다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 제형 성분으로 압착 및 몰딩(molding)에 의해 만들어질 수 있다. 압착 정제는 알맞은 기계로 활성 성분을 선택적으로 binder, 윤활제, 비활성 희석제, 계면 활성제(surface active) 또는 분산제(dispersing agent)와 혼합하여 가루나 입자와 같은 자유유동(free-flowing) 형태로 압착함으로써 제제화될 수 있다. 몰딩된 정제(Molded tablet)는 알맞은 기계로 젖게한 가루화된 화합물의 혼합물을 몰딩하여 만들어질 수 있다. tablet은 당업계에 잘 알려진 방법에 따라 코팅될 수 있다. 경구 액제는 예를 들어 수성의 또는 기름의 현탁액, 이멀전, 시럽 또는 액제(elixir)의 형태일 수 있고 또는 사용 전에 물이나 다른 적합한 수송과 재수화(reconstitution)를 위해 건조한 산물로 제시될 수 있다. 그러한 액제는 분산제, 유화제, 비-수성 수송체(식용 기름을 포함하는) 또는 방부제와 같은 통상의 첨가제를 포함할 수 있다. 정제는 생체내에서 활성 성분의 느린 또는 조절된 배출을 위해서 선택적으로 제형화될 수 있다. 정제의 포장은 한 입에 먹을 수 있는 하나의 정제를 포함할 수 있다. 이러한 제제에서 제형 또는 복용량은 허용가능한 범위에서 알맞은 양으로 만들어질 수 있다.
- [0229] 비경구 투여를 위한 제형은 수용자의 혈액과 등장인(isotonic) 제형을 만들기 위한 항산화제, 완충용액, 제균제(bacteriostat) 및 용질을 포함할 수 있는 수성과 비-수성 멸균 주사 용액; 및 분산제 및 점증제를 포함할 수 있는 수성과 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 일회 용량 또는 수회 용량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플(ampoule) 및 바이알(vial)로 제시될 수 있고 예를 들어 식염수, 주사용수(water-for-injection)와 같이 사용 바로 전에 멸균 액체 담체의 첨가만을 필요로하는 동결건조(lyophilized) 상태로 저장될 수 있다.
- [0230] 또는, 제형은 연속 주입(continuous infusion)으로 제시될 수 있다. 임시(Extemporaneous) 주사 용액과 현탁액은 멸균 가루, 입자 및 이전에 기재된 유사한 정제로부터 제제화될 수 있다.
- [0231] 직장 투여를 위한 제형은 코코아 버터나 폴리에틸렌 글리콜과 같은 표준 담체와 좌약을 포함한다. 입에서 국소 투여를 위한, 예를 들어 구강 또는 설하 제형은 수크로스 또는 아카시아와 같은 향기 베이스(flavored base)에 활성 성분을 함유하는 로젠지(lozenge) 또는 트라가칸스(tragacanth) 및 젤라틴, 글리세린, 수크로스 또는 아카시아와 같은 베이스에 활성 성분을 포함하는 페스틸(pastilles)을 포함한다. 활성 성분의 비강내 투여를 위해, 액체 스프레이 또는 분산 가루(dispersible powder) 또는 점적제(form of drop)로 사용될 수 있다. 점적제는 하나 이상의 분산제(dispersing agent), 용해제 또는 분산제(suspending agent)를 포함하는 수성 또는

비-수성의 베이스로 제형화될 수 있다.

- [0232] 흡입에 의한 투여를 위해 조성물은 기복기(insufflator), 분무기(nebulizer), 압축된 팩 또는 다른 에어로졸 스프레이를 수송하는 수단으로 편리하게 전달될 수 있다. 압축된 팩(Pressurized pack)은 디클로로디플로로메탄(dichlorodifluoromethane), 트리클로로플로로메탄(trichlorofluoromethane), 디클로로테트라플로로에탄(dichlorotetrafluoroethane), 이산화탄소(carbon dioxide) 또는 다른 적당한 가스와 같은 적합한 압축 불활성 가스(propellant)를 포함할 수 있다. 압축된 에어로졸의 경우에 일회 용량은 개량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 측정될 수 있다.
- [0233] 또는, 흡입 또는 취분에 의한 투여를 위하여, 조성물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 활성 성분과 락토오즈나 녹말과 같은 적당한 가루의 혼합물의 형태로 섭취될 수 있다. 분말 조성물은 분말이 흡입기(inhalator)나 기복기(insufflator)의 도움으로 투여될 수 있는 예를 들어 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 투명한 포장과 같은 단위 제제(unit dosage form)로 제시될 수 있다.
- [0234] 다른 제형은 이식할 수 있는 장치와 접착 패치를 포함한다 ; 이는 치료 작용을 배출한다.
- [0235] 상기 제형은 활성 성분이 필요하다면 활성 성분을 지속적으로 배출하는 서방형(sustained release)일 수 있다. 약학적 조성물은 또한 항미생물제제(antimicrobial agent), 면역억제제(immunosuppressant) 또는 방부제와 같은 다른 활성성분을 포함할 수 있다.
- [0236] 구체적으로 상기된 성분에 추가하여 본 발명의 제형은 당업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있다. 본 발명은 제형의 형태와 관련된 당업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있다. 예를 들어 경구 투여를 위하여 적합한 물질로는 방향제가 포함될 수 있다.
- [0237] 바람직한 일회 용량(unit dosage) 제형은 하기와 같이 활성 성분 또는 이의 적절한 단편의 유효량을 함유하는 것이다.
- [0238] 앞서 언급된 각각의 조건을 위하여, 조성물 예를 들어 폴리펩티드와 유기 화합물은 경구로 또는 주사로 하루에 약 0.1에서 약 250 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 성인을 위한 용량 범위는 일반적으로 하루에 약 5 mg에서 17.5g이고 바람직하게는 하루에 약 5 mg에서 약 10 g이고 가장 바람직하게는 하루에 약 100 mg에서 약 3g이다. 개별 단위(discrete units)로 제공되는 정제 또는 다른 단위 용량 제형은 그러한 용량 또는 다수의 용량으로 유효한 양으로 예를 들어 약 5 mg에서 약 500 mg, 일반적으로 약 100 mg에서 약 500 mg을 함유하는 단위로 유효량을 편리하게 함유할 수 있다.
- [0239] 용량은 대상체의 나이와 성별, 처리되는 정확한 순서 및 중한 정도(severity)을 포함하는 인자의 수에 의존할 것이다. 또한 투여 경로는 상태와 정도에 따라 다양할 것이다.
- [0240] 더 나아가 본 발명은 NSC 807-1448군으로부터 선택된 어떠한 한 유전자의 발현을 억제하는 활성 성분을 포함하는 비-소세포성 폐암을 치료하거나 예방하는 조성물을 제공한다. 그러한 활성 성분은 유전자 또는 발현벡터와 같은 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 유도체에 대한 라이보자임, siRNA 또는 라이보자임일 수 있다. 활성 성분은 유도체에 대해 비활성인 적당한 베이스와 혼합하여 찰제나 습포제와 같은 외용제로 만들어질 수 있다.
- [0241] 또한, 필요하다면 활성 성분은 부형제, 등장제, 용해제, 방부제, 진통제 등을 첨가하여 정제, 가루, 입자, 캡슐, 리포솜 캡슐, 주사, 용액, 코-점적제 및 동결건조작용제로 제형화될 수 있다. 이들은 약제를 함유하는 액상을 제제화하는 전통적인 방법에 따라 제제화될 수 있다.
- [0242] 바람직하게는, 안티센스-올리고뉴클레오타이드 유도체, siRNA 유도체 또는 라이보자임 유도체는 환자에게 환부에 직접 도포(application)하거나 혈관으로 주사하여 환부에 도달하도록 투여될 수 있다. 봉입제(mounting medium)은 또한 내구성과 막 투과성을 증가시키는 조성물로 사용될 수 있다. 배지의 예는 리포솜, 폴리-L-리신, 지질, 콜레스테롤, 리포펙틴 및 이의 유도체를 포함한다.
- [0243] 그러한 조성물의 복용량은 환자의 상태에 따라 적당하게 맞출 수 있고 원하는 양만큼 사용될 수 있다. 예를 들어 0.1에서 100 mg/kg, 바람직하게는 0.1에서 50 mg/kg 복용 범위가 투여될 수 있다.
- [0244] 본 발명의 다른 실시예는 NSC 807-1448의 군으로부터 선택된 유전자의 어떠한 하나에 의해 암호화되는 폴리펩티드에 대한 항체 또는 폴리펩티드에 결합하는 항체의 단편을 포함하는 비-소세포성 폐암을 치료하거나 예방하는 조성물이다.

- [0245] 증상에 따라 약간의 차이는 있을지라도 비-소세포성 폐암을 치료하거나 예방하기 위한 항체 또는 이의 단편의 복용량은 정상 성인에게 경구로 투여될 때(몸무게 60 kg) 하루에 약 0.1 mg 에서 약 100 mg, 바람직하게는 하루에 약 1.0 mg 에서 약 50 mg 보다 바람직하게는 하루에 약 1.0 mg에서 약 20 mg이다.
- [0246] 정상 성인(60 kg)에게 주사 형태로 비경구로 투여할 때, 환자의 상태, 질병의 증상 및 투여 방법에 따라 약간의 차이는 있을지라도 하루에 약 0.01 mg에서 30 mg의 용량, 바람직하게는 하루에 약 0.1 에서 20 mg, 보다 바람직하게는 하루에 약 0.1에서 약 10 mg 의 용량을 정맥내 주사하는 것이 간편하다. 또한, 동물의 경우에도 마찬가지로 60 kg의 무게로 환산된 양을 투여하는 것이 가능하다.
- [0247] 폴리펩티드
- [0248] 본 발명에 따르면, 암이 아닌 조직에 비하여 비-소세포성 폐암에서 발현이 상당히 상승된 새로운 인간 유전자 URLC 1 (NSC 905)가 제공된다.
- [0249] URLC I (NSC 905)은TUDOR 도메인을 암호화한다. TUDOR 도메인은 RNA 결합 및 핵산 결합 능력을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 상기 유전자의 뉴클레오티드 서열은 서열번호 1로 기재되고 상기 유전자에 의하여 암호화되는 아미노산 서열은 서열번호 2로 기재된다.
- [0250] 이러한 유전자는 암세포에 암형성(oncogenic) 활성을 부여하는 것으로 알려져 있고 이러한 단백질의 활성은 암 치료, 특히 비-소세포성 폐암에 있어 가망성 있는 전략이다.
- [0251] 본 발명은 서열번호 1로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 새로운 인간 유전자 뿐 아니라 그들이 NSC 단백질을 암호화하는 정도까지 이의 축퇴(degenerate)와 돌연변이 서열번호 2로 기재된 아미노산 서열 또는 이의 기능적 등가물을 포함한다. 이제부터 이러한 유전자에 의해 암호화된 폴리펩티드는 집합적으로 NSC 단백질로 언급된다.
- [0252] NSC 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드의 예는 예를 들어, 인간 NSC 단백질에 해당하는 다른 개체의 상동 단백질 뿐 아니라인간 NSC 단백질의 돌연변이를 포함한다.
- [0253] 본 발명에서 "기능적으로 등가"라는 용어는 대상체 폴리펩티드가 어느 NSC 단백질처럼 세포 증식을 증진시키는 활성 및 암세포에 암발생 활성을 부여하는 활성을 가지고 있다는 것을 의미한다.
- [0254] 대상체 폴리펩티드가 세포 증식 활성을 가지는지 아닌지는 대상체 폴리펩티드를 암호화하는 DNA를 각각의 폴리펩티드를 발현하는 세포로 도입하고 세포 증식 증진이나 콜로니 형성능 증가를 관찰함으로써 판단될 수 있다.
- [0255] 주어진 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드를 준비하는 방법은 당업계 숙련자에게 잘 알려져 있고 단백질로 돌연변이를 도입하는 알려진 방법을 포함한다. 예를 들어, 당업계 숙련자는 인간 NSC 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드를 위치-지정 돌연변이(site-directed mutagenesis)에 의해 이러한 단백질 중 어떤 것의 아미노산 서열에 적당한 돌연변이를 도입함으로써 준비할 수 있다(Hashimoto-Gotoh et al., Gene 152: 271-5 (1995); Zoller and Smith, Methods Enzymol 100: 468-500 (1983); Kramer et al., Nucleic Acids Res. 12: 9441-9456 (1984); Kramer and Fritz, Methods Enzymol 154: 350-67 (1987); Kunkel, Proc Natl Acad Sci USA 82: 488-92 (1985); Kunkel, Methods Enzymol 85: 2763-6 (1988)). 아미노산 돌연변이는 자연에서도 일어난다. 본 발명의 폴리펩티드는 인간 NSC 단백질의 아미노산 서열을 가지고 있는 단백질을 포함하는데 여기서 하나 이상의 아미노산이 돌연변이가 되어 인간 NSC 단백질과 기능적으로는 등가인 돌연변이 폴리펩티드가 제공된다. 그러한 돌연변이에서 돌연변이될 아미노산의 수는 일반적으로 10개의 아미노산 또는 그 이하이고, 바람직하게는 6개의 아미노산 또는 그 이하이고 보다 바람직하게는 3개의 아미노산 또는 그 이하이다.
- [0256] 돌연변이된 또는 변형된 단백질, 치환, 결실, 삽입 및/또는 특정 아미노산 서열의 하나 이상의 아미노산 잔기를 첨가함으로써 변형된 아미노산 서열을 갖는 단백질은 원래의 생물학적 활성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다 (Mark et al. , Proc Natl Acad Sci USA 81: 5662-6 (1984); Zoller and Smith, Nucleic Acids Res 10: 6487-500 (1982); Dalbadie-McFarland et al., Proc Natl Acad Sci USA 79: 6409-13 (1982)).
- [0257] 돌연변이가 일어날 아미노산 잔기는 바람직하게는 아미노산 결 가지의 특성이 보존되는 다른 아미노산으로 돌연변이 된다(보존성 아미노산 서열로 알려진 과정) 아미노산 결가지 특성의 예는 소수성 아미노산(A, I, L, M, F, P, W, Y, V), 친수성 아미노산(R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, T), 및 일반적으로 다음의 기능기 또는 특징을 갖는 결가지이다: 지방족 결가지(G, A, V, L, I, P); 결가지를 포함하는 수산기(S, T, Y) ; 결가지를 포함하는 황

원자(C, M); 곁가지를 포함하는 카르복실산과 아마이드(amide)(D, N, E, Q); 곁가지를 포함하는 염기(R, K, H); 및 곁가지를 포함하는 aromatic(H, F, Y, W). 삽입된 글자는 아미노산의 한 글자(one-letter) 코드를 나타낸다.

- [0258] 하나 이상의 잔기가 인간 NSC 단백질의 아미노산 서열에 첨가된 폴리펩티드의 예는 인간 NSC 단백질을 포함하는 융합 단백질이다. 융합 단백질은 인간 NSC 단백질과 다른 펩티드 또는 단백질의 융합이 본 발명에 포함된다. 융합 단백질은 본 발명의 인간 NSC 단백질을 암호화하는 DNA를 다른 펩티드나 단백질을 암호화하는 DNA와 결합 시킴으로써 프레임이 맞도록 융합 단백질을 발현 벡터에 삽입하여 숙주에서 발현되도록 하는 당업계 숙련자에게 잘 알려진 기술이다. 본 발명의 단백질에 융합된 펩티드나 단백질에 대한 제약은 없다.
- [0259] 본 발명의 NSC 단백질에 융합되는 펩티드로 사용될 알려진 펩티드에는 예를 들어 FLAG(Hopp et al., Biotechnology 6: 1204-10 (1988)), 6개의 His 잔기(히스티딘)를 포함하는 6xHis, 10xHis, 인플루엔자 응집체(HA), 인간 c-myc 단편, VSP-GP 단편, p18HIV 단편, T7-표지, HSV-표지, E-표지, SV40T 항원 단편, Ick 표지, a-튜불린 단편, B-tag, 단백질 C 단편 등이 포함된다. 본 발명의 단백질에 융합될 수 있는 단백질의 예는 GST (glutathione-S-transferase), 인플루엔자 응집체(HA), 이뮤노글로불린 불변 부위, β -갈락토시다제, MBP(maltose-binding protein) 등을 포함한다.
- [0260] 융합 단백질은 융합 펩티드나 상기 단백질을 암호화하는 상업적으로 구입가능한 DNA를 융합하여 준비될 수 있고, 본 발명의 NSC 폴리펩티드를 암호화하는 DNA와 융합된 DNA를 발현하여 준비될 수 있다. 기능적으로 등가인 폴리펩티드를 분리하는 당업계에 알려진 다른 방법은 예를 들어 혼성화 기술을 사용하는 방법(Sambrook et al., Molecular Cloning 2nd ed. 9.47-9. 58, Cold Spring Harbor Lab. Press(1989))이다. 당업계 숙련자는 NSC 단백질과 높은 상동성을 갖는 DNA를 쉽게 분리할 수 있고(즉 서열번호 1) 분리한 DNA로부터 인간 NSC 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드를 분리할 수 있다. 본 발명의 NSC 단백질은 NSC 인간 NSC 단백질을 암호화하는 DNA 서열의 전체 또는 일부분과 혼성화하는 DNA에 의해서 암호화된 것과 인간 NSC 단백질과 기능적으로 등가인 것을 포함한다. 이러한 폴리펩티드는 인간으로부터 유래한 단백질에 해당하는 포유류 상동체(homologue)(예를 들어 원숭이, 래트, 래빗 및 소의 유전자에 의하여 암호화된 폴리펩티드를 포함한다. 동물에서 인간 NSC 단백질을 암호화하는 DNA에 매우 높은 상동성을 갖는 cDNA를 분리할 때, 폐암 조직을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0261] 인간 NSC 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드를 암호화하는 DNA를 분리하기 위한 혼성화 조건은 당업계 숙련자에게 쉽게 선택될 수 있다. 예를 들어, 혼성화는 68℃에서 30분 동안 또는 더 오래 "Rapid-hyb buffer"(Amersham LIFE SCIENCE)를 사용하여 전혼성화(prehybridization)되고 표지된 탐침을 첨가하여 68℃에서 1시간 또는 더 오래 데움으로써 수행된다. 그 다음 세척 단계는 예를 들어 좀 더 엄격하지 않은 조건에서 수행될 수 있다. 좀 더 엄격하지 않은 조건은 예를 들어 42℃, 2X SSC, 0.1% SDS, 또는 바람직하게는 50℃, 2X SSC, 0.1% SDS 보다 바람직하게는 매우 엄격한 조건이 사용된다. 매우 엄격한 조건은 예를 들어, 상온에서 20분간 2X SSC, 0.01% SDS에서 세번 세척하고나서 37℃에서 20분간 1x SSC, 0.1% SDS에서 세번 세척하고 50℃에서 20분간 1x SSC, 0.1% SDS에서 2번 세척하는 것이다. 그러나 온도 및 염 농도와 같은 여러가지 요인이 혼성화의 엄격성에 영향을 미칠 수 있고 당업계 숙련자는 필요한 엄격성을 달성하는 요인을 선택할 수 있다.
- [0262] 혼성화의 경우, 유전자 증폭, 예를 들어 중합효소 연쇄반응(PCR) 방법이 DNA(서열번호 1)를 암호화하는 단백질의 서열정보에 기초하여 합성된 프라이머를 사용하여 NSC 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드를 암호화하는 DNA를 분리하는데 사용될 수 있다.
- [0263] 상기 혼성화 기술 또는 유전자 증폭 기술을 통해 분리된 DNA에 의해 인간의 NSC 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드는 일반적으로 인간 NSC 단백질의 아미노산 서열에 높은 상동성을 가지고 있다. "높은 상동성(High homology)"은 전형적으로 40% 또는 그 이상, 바람직하게는 60% 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 80% 또는 그 이상, 보다 더 바람직하게는 95% 또는 그 이상의 상동성을 말한다. 폴리펩티드의 상동성은 다음의 "Wilbur and Lipman, Proc Natl Acad Sci USA 80: 726-30 (1983)"의 알고리즘에 의하여 측정될 수 있다.
- [0264] 본 발명의 폴리펩티드는 그것을 생산하기 위해 사용되는 세포나 숙주 또는 사용되는 정제방법에 따라 아미노산 서열, 분자량, 등전점, 당 사슬의 존재 또는 부재 또는 형태에 변화를 갖는다.
- [0265] 그럼에도 불구하고 본 발명의 인간 NSC 단백질의 것과 기능적으로 등가인한 본 발명의 범주내에 들어있다.
- [0266] 본 발명의 폴리펩티드는 당업계 숙련자들에게 잘 알려진 방법에 의하여 재조합 단백질이나 천연 단백질로 준비

될 수 있다. 재조합 단백질은 본 발명의 폴리펩티드를 암호화하는 DNA를 적당한 박형 벡터에 삽입하여 적당한 숙주세포내로 벡터를 도입하고 추출물을 크로마토그래피, 예를 들어 본 발명의 단백질에 대한 항체가 고정된 컬럼을 사용하여 또는 이전에 언급된 컬럼 중 하나 이상을 결합하여 이온교환 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 젤 여과 또는 친화도 크로마토그래피에 로딩하여 폴리펩티드를 순수분리으로써 준비될 수 있다.

[0267] 또한, 본 발명의 폴리펩티드가 숙주세포 내에서 글루타치온-S-전이효소를 갖는 융합 단백질이나 여러개의 히스티딘이 보충된 재조합 단백질로 발현되면(예를 들어, 동물세포와 대장균) 발현된 재조합 단백질은 글루타치온 컬럼이나 니켈 컬럼을 사용하여 순수분리될 수 있다.

[0268] 또는, 본 발명의 폴리펩티드가 c-myc, 여러개의 히스티딘, 또는 FLAG이 표지된 단백질로 발현되면, 폴리펩티드는 각각 c-myc, His, 또는 FLAG에 대한 항체를 사용하여 검출되고 순수분리될 수 있다.

[0269] 융합 단백질을 순수분리한 후에, 필요하다면 트롬빈(thrombin)이나 factor-Xa로 잘라 원하는 폴리펩티드 이외의 부위를 제외하는 것이 또한 가능하다.

[0270] 천연 단백질은 당업계 숙련자에게 잘 알려진 방법으로 분리될 수 있다. 예를 들어 천연 단백질은 예를 들어 친화도 컬럼에 결합되어 있는 하기 NSC 단백질에 결합하는 항체를 본 발명의 폴리펩티드를 발현하는 조직이나 세포의 추출물과 접촉시키는 당업계 숙련자에게 잘 알려진 방법으로 분리될 수 있다. 항체는 폴리클론이나 모노클론 항체일 수 있다.

[0271] 본 발명은 또한 본 발명의 NSC 단백질의 펩티드 일부를 포함한다. 부분 펩티드는 본 발명의 폴리펩티드에 특이적인 아미노산 서열을 가지고 있고 7개 아미노산 이상, 바람직하게는 8개의 아미노산 또는 그 이상 그리고 보다 바람직하게는 9개의 아미노산 또는 그 이상으로 이루어져 있다. 부분 펩티드는 예를 들어 본 발명의 NSC 단백질에 대한 항체를 준비하고 본 발명의 NSC 단백질에 결합한 화합물을 스크리닝하고 본 발명의 NSC 단백질의 촉진제(accelerator) 또는 억제제(inhibitor)를 스크리닝하는데 사용될 수 있다.

[0272] 본 발명의 부분 펩티드는 유전공학, 폴리펩티드 합성의 잘 알려진 방법 또는 본 발명의 폴리펩티드를 적당한 펩티다제로 소화함으로써 생산될 수 있다. 펩티드 합성에 있어서, 예를 들어 고형상 합성이나 액체상 합성이 사용될 수 있다.

[0273] 더 나아가, 본 발명은 본 발명의 NSC 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 본 발명의 NSC 단백질은 상기와 같이 본 발명의 NSC 단백질의 생체내 또는 시험관내 생산에 사용될 수 있거나 본 발명의 단백질을 암호화하는 유전자의 이상으로 인한 질병의 유전자 치료에 적용될 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드의 어떠한 형태든 그것이 본 발명의 NSC 단백질 또는 mRNA, RNA, cDNA, 게놈 DNA, 화학적으로 합성된 폴리펩티드를 포함하여 이의 등가물을 암호화하는 한 사용될 수 있다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 결과로 나타난 DNA가 본 발명의 NSC 단백질 또는 이의 등가물을 암호화하는 한 축퇴(degenerate) 서열 뿐 아니라 주어진 뉴클레오티드를 포함하는 DNA를 포함한다.

[0274] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 당업계 숙련자에게 알려진 방법으로 준비될 수 있다. 예를 들어 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 본 발명의 NSC 단백질을 발현하는 세포로부터 cDNA 라이브러리를 준비하여 본 발명의 DNA의 부분적인 서열(예를 들어 서열번호 1)을 탐침으로 사용하여 혼성화를 실시하여 준비될 수 있다.

[0275] cDNA 라이브러리는 예를 들어 Sambrook et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)에 기재된 방법으로 준비될 수 있다; 또는, 상업적으로 가능한 cDNA 라이브러리 또한 사용될 수 있다. cDNA 라이브러리는 또한 본 발명의 NSC 단백질을 발현하는 세포로부터 RNA를 추출하고 본 발명의 DNA 서열에 기초하여 올리고 DNA를 합성하고(예를 들어 서열번호 1), 프라이머로 올리고 DNA를 사용하여 PCR을 실시하고 본 발명의 NSC 단백질을 암호화하는 cDNA를 증폭하여 준비될 수 있다.

[0276] 덧붙여서, 수득된 cDNA의 뉴클레오티드 서열을 시퀀싱하여 cDNA에 의해 암호화된 부분의 번역이 쉽게 측정되고 본 발명의 NSC 단백질의 아미노산 서열이 쉽게 수득될 수 있다. 더욱이 수득된 cDNA나 이의 일부분을 탐침으로 사용하여 게놈 DNA를 스크리닝함으로써 게놈 DNA가 분리될 수 있다.

[0277] 보다 구체적으로, mRNA는 먼저 본 발명의 NSC 단백질이 발현된 세포, 조직 또는 기관으로부터 준비될 수 있다. mRNA를 분리하는데 알려진 방법이 사용될 수 있다; 예를 들어, 전체 RNA는 구아니딘 초원심분리

(guanidine ultracentrifugation, Chirgwin et al., Biochemistry 18: 5294-9 (1979)) 또는 AGPC 방법 (Chomczynski and Sacchi, Anal Biochem 162: 156-9 (1987))에 의해 준비될 수 있다. 덧붙여, mRNA는 mRNA 분리 키트(Pharmacia) 등을 사용하여 전체 RNA로부터 순수분리될 수 있거나 또는 QuickPrep mRNA 분리 키트 (Pharmacia)에 의하여 직접 순수분리될 수 있다.

[0278] 수득된 mRNA는 역전사 효소를 사용하여 cDNA를 합성하는데 사용된다. cDNA는 AMV 역전사 1차 가닥 cDNA 합성 키트(Seikagaku Kogyo)같이 상업적으로 구입가능한 키트를 사용하여 합성될 수 있다. 또는, cDNA는 5'-RACE 방법(Frohman et al., Proc Natl Acad Sci USA 85: 8998-9002 (1988)에 따라 합성되고 증폭될 수 있다; Belyavsky et al., Nucleic Acids Res 17: 2919-32 (1989)), 이는 명세서에 기재된대로 프라이머와 5'-Ampli FINDER RACE 키트(Clontech), 및 증합효소 연쇄 반응(PCR)을 사용한다.

[0279] 원하는 DNA 단편이 PCR 산물로부터 준비되고 벡터 DNA와 접합된다. 재조합 벡터는 E. coli 등을 형질 전환하는데 사용되고 원하는 재조합 벡터는 선택된 콜로니로부터 준비된다. 원하는 DNA의 뉴클레오티드 서열은 디데옥시뉴클레오티드 체인 종결과 같은 통상적인 방법에 의해 확인될 수 있다.

[0280] 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열은 보다 효과적으로 발현되도록 발현을 위해 사용되는 숙주에서 코돈 사용 횟수를 고려하여 디자인될 것이다(Grantham et al., Nucleic Acids Res 9: 43-74 (1981)). 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 서열은 상업적으로 구입가능한 키트에 의해 또는 통상적인 방법에 의해 변경될 수 있다. 예를 들어, 서열은 제한효소의 절단, 합성 올리고뉴클레오티드 또는 적당한 폴리뉴클레오티드 단편의 삽입, 링커의 첨가 또는 개시코돈(ATG) 및/또는 종결 코돈(TAA, TGA, or TAG)의 삽입으로 변경될 수 있다.

[0281] 구체적으로 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0282] 더 나아가, 본 발명은 엄격한 조건에서 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드와 혼성화하는 폴리뉴클레오티드를 제공하고 상기된 본 발명의 NSC 단백질과 기능적으로 등가인 폴리펩티드를 암호화한다. 당업계 숙련자는 적절한 엄격한 조건을 선택할 수 있다.

[0283] 예를 들어, 낮은 엄격한 조건이 사용될 수 있다. 보다 바람직하게는 높은 엄격한 조건이 사용될 수 있다. 이러한 조건은 상기와 같다. 상기 혼성화 DNA는 바람직하게는 cDNA 또는 염색체 DNA이다.

[0284] 벡터와 숙주세포

[0285] 본 발명은 또한 본 발명의 상기 폴리뉴클레오티드가 삽입되는 벡터를 제공한다. 본 발명의 벡터는 숙주세포에서 본 발명의 폴리뉴클레오티드 특히 DNA가 본 발명의 NSC 단백질을 발현하도록 하는데 또는 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 유전자 치료를 위해 투여하하는데 유용하다.

[0286] 대장균이 숙주세포이고 벡터가 증폭되어 대장균내에서 많은 양이 생산되었을 때(예를 들어 JM109, DHSa, HB101, 또는 XL1Blue) 상기 벡터는 대장균에서 증폭되기 위해 "ori"를 가지고 있고 형질전환 대장균을 선별하기 위해 마커 유전자를 가지고 있어야 한다(예를 들어 암피실린, 테트라사이클린, 카나마이신, 클로람페니콜 등의 약물 에 의해 선별되는 약물-저항성 유전자). 예를 들어 M13-시리즈 벡터, pUC-시리즈 벡터, pBR322, pBluescript, pCR-Script, 등이 사용될 수 있다. 덧붙여서 pGEM-T, DIRECT, 및 pT7 도 상기 벡터 뿐 아니라 cDNA를 서브클로닝하고 추출하는데 사용될 수 있다. 벡터가 본 발명의 NSC 단백질을 생산하는데 사용되면 대장균에서 발현될 발현벡터는 대장균에서 증폭되기 위한 상기 특징을 가지고 있어야 한다. JM109, DHSa, HB101, 또는 XL1 Blue과 같은 대장균이 숙주세포로 사용되면 벡터는 대장균에서 효율적으로 원하는 유전자를 발현할 수 있는 프로모터, 예를 들어 lacZ 프로모터(Ward et al., Nature 341: 544-6 (1989); FASEB J 6: 2422-7 (1992)), araB promoter (Better et al., Science 240: 1041-3 (1988)), 또는 T7 프로모터 등을 가지고 있어야 한다. 그런 점에서 pGEX-SX-1 (Pharmacia), "QIAexpress system" (Qiagen), pEGFP 및 pET (이 경우에 숙주는 바람직하게는 T7 RNA 중합효소를 발현하는 BL21이다)는 예를 들어 상기 벡터 대신에 사용될 수 있다. 추가적으로 벡터는 또한 단백질을 분비를 위한 단일 서열을 포함할 수 있다. NSC 단백질이 대장균의 주변 세포질로 분비되도록 하는 대표적인 신호 서열은 pelB 신호 서열이다(Lei et al., J Bacteriol 169: 4379 (1987)). 벡터를 표적 숙주세포에 도입하는 방법은 예를 들어 칼슘 클로라이드 방법 및 일렉트로포레이션 방법을 포함한다.

[0287] 대장균과 더불어, 예를 들어 포유류에서 유래한 발현벡터(예를 들어 pcDNA3 (Invitrogen) 및 pEGF-BOS (Nucleic Acids Res 18 (17): 5322 (1990)), pEF, pCDM8), 곤충 세포로부터 유래한 발현벡터(예를 들어, "Bac-to-BAC 배컬로바이러스 발현 시스템"(GIBCO BRL), pBacPAK8), 식물로부터 유래한 발현벡터(예를 들어 pMH1, pee), 동물 바이러스로부터 유래한 발현벡터(예를 들어 pHSV, pMV, pAdexLcw), 레트로바이러스로부터 유래한 발현벡터(예를 들어 pZIpneo), 효모로부터 유래한 발현벡터(예를 들어, "Pichia 발현 키트"

(Invitrogen), pNV1 1, SP-Q01), 및 바실러스 섭틸리스(Bacillus subtilis)로부터 유래한 박테리아는 본 발명의 폴리펩티드를 생산하는데 사용될 수 있다.

[0288] CHO, COS 또는 NIH3T3 세포와 같은 동물 세포에서 벡터를 발현하기 위해서 벡터는 그러한 세포에서의 발현에 필요한 프로모터 예를 들어 SV40 프로모터(Mulligan et al., Nature 277:108 (1979)), MMLV-LTR 프로모터, theEF1a 프로모터(Mizushima et al., Nucleic Acids Res 18: 5322 (1990)), CMV 프로모터 등을 가져야 하고 바람직하게는 형질전환체를 선별하기 위한 마커 유전자(예를 들어 약물(예를 들어, 네오마이신, G418)에 의해 선별되는 약물 저항성 유전자). 이러한 특성을 가진 알려진 벡터의 예는 예를 들어 pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV 및 pOP13를 포함한다.

[0289] NSC 단백질 생산

[0290] 덧붙여서 본 발명은 본 발명의 NSC 단백질을 생산하는 방법을 제공한다. NSC 단백질은 NSC 단백질을 암호화하는 유전자를 포함하는 유전자를 포함하는 발현벡터를 갖는 숙주세포를 배양하여 준비될 수 있다. 필요에 따라, 방법은 유전자를 안정하게 발현하는데, 동시에 세포내에 유전자의 카피 수를 증폭시키는데 사용될 수 있다. 예를 들어, DHFR 유전자(예를 들어 pCHO 1)에 상보적인 벡터는 핵산 합성 경로가 제거되고 메소트렉세이트(methotrexate, MTX)에 의해 증폭되는 CHO 세포로 도입될 수 있다.

[0291] 더 나아가, 유전자의 일시적인 발현의 경우 SV40(pC, 등)의 복제 오리진(origin)을 포함하는 벡터가 염색체에 SV40 T 항원 제시 유전자를 포함하는 COS 세포로 형질도입되는 방법이 사용될 수 있다.

[0292] 상기에서 수득된 본 발명의 NSC 단백질은 숙주 세포의 안 또는 밖(예를 들어 배지)으로부터 분리될 수 있고 실질적으로 순수한 균질의(homogeneous) 폴리펩타이드로 순수분리될 수 있다. 명세서에서 사용되는 "실질적으로 순수하다"는 용어는 주어진 폴리펩티드에서 폴리펩티드가 실질적으로 다른 생물학적 거대분자로서 없다는 것을 의미한다. 실질적으로 순수한 폴리펩티드는 건중량으로 75% 이상(예를 들어 80, 85, 95, 또는 99% 이상) 순수하다. 순수한 정도(Purity)는 어떠한 적당한 표준 방법, 예를 들어 컬럼 크로마토그래피, 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동 또는 HPLC 분석과 같은 적합한 표준 방법에 의해 측정될 수 있다. 폴리펩티드 분리 및 정제 방법은 특정 방법에 제한되지 않는다; 사실 어떠한 표준 방법도 사용될 수 있다.

[0293] 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피, 필터, 한외여과(ultrafiltration), 염 침전, 용질 침전(solvent precipitation), 용매 추출, 증류(distillation), 면역침강, SDS-폴리아크릴아마이드 겔 전기영동, 등전점 전기영동, 투석 및 재결정화가 적당하게 선택되어 NSC 단백질을 분리하고 정제하기 위해 결합될 수 있다.

[0294] 크로마토그래피의 예는 예를 들어, 친화도 크로마토그래피, 이온-교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 겔 여과, 역상 크로마토그래피, 흡착 크로마토그래피 등을 포함한다(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed. Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996)). 이러한 크로마토그래피는 HPLC 및 FPLC와 같은 액체 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 상기 방법에 의해 준비된 매우 정제된 폴리펩티드를 제공한다.

[0295] 본 발명의 NSC 폴리펩티드는 정제 전 또는 후에 적당한 변형 효소로 선택적으로 변형되거나 부분적으로 결실될 수 있다. 유용한 단백질 변형 효소는 트립신, 키모트립신, 리실렌도펩티다제(lysylendopeptidase), 단백질 키나아제, 글루코시다제 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0296] 항체

[0297] 본 발명은 본 발명의 NSC 단백질에 결합하는 항체를 제공한다. 본 발명의 항체는 모노클론 또는 폴리클론 항체와 같은 어떤 형태로든 사용될 수 있고 래빗과 같은 동물을 본 발명의 NSC 단백질로 면역화시켜 수득되는 항혈청을 포함하고 폴리클론 및 모노클론 항체의 모든 클래스, 인간 항체 및 유전적 재조합에 의하여 생산된 인간화된 항체를 포함한다.

[0298] 항체를 수득하기 위한 항원으로 사용되는 본 발명의 NSC 단백질 어떤 동물 종으로부터나 수득될 수 있으나 바람직하게는 인간, 마우스 또는 래트와 같은 포유류, 보다 바람직하게는 인간으로부터 수득된다. 인간-유도 NSC 단백질은 명세서에 기재된 뉴클레오티드나 아미노산 서열로부터 수득될 수 있다.

[0299] 본 발명에 따르면, 면역화 항원으로 사용되는 폴리펩티드는 NSC 단백질의 온전한 단백질 또는 일부 펩티드일 수 있다. 일부 펩티드는 예를 들어 본 발명의 NSC 단백질의 아미노(N)-말단 또는 카르복시(C)-말단 단편을 포함할 수 있다.

- [0300] 명세서에서 항체는 본 발명의 NSC 단백질의 전체 길이 또는 단편과 반응하는 단백질로 정의된다.
- [0301] 본 발명의 NSC 단백질 또는 그의 단편을 암호화하는 유전자는 명세서에 기재된 숙주세포를 형질전환시키는데 사용되는 알려진 발현벡터로 삽입될 수 있다. 바람직한 단백질 또는 그의 단편은 어떤 표준 방법에 의해서도 숙주 세포 밖이나 안으로부터 회복될 수 있고 이어서 항원으로 사용될 수 있다.
- [0302] 또는, NSC 단백질을 발현하는 전체 세포 또는 화학적으로 합성된 폴리펩티드는 항원으로 사용될 수 있다.
- [0303] 어떤 포유류 동물이든 항원으로 면역화될 수는 있지만 바람직하게는 세포 융합에 사용되는 모세포와 적합성이 고려된다. 일반적으로 쥐목(Rodentia), 토끼목(Lagomorpha) 또는 영장류(Primate)가 사용된다. 쥐목 동물은 예를 들어 마우스, 래트 및 햄스터를 포함한다. 토끼목 동물은 예를 들어 래빗을 포함한다. 영장류 동물은 예를 들어 짧은 꼬리 원숭이(Macaca fascicularis), 붉은털 원숭이(rhesus monkey), 망토 개코 원숭이(sacred baboon) 및 침팬지(chimpanzee)와 같은 협비류(Catarrhini, old world monkey) 원숭이를 포함한다.
- [0304] 동물을 항원으로 면역화시키는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.
- [0305] 항원의 복강내 투여 또는 피하 투여는 포유류의 면역화를 위한 표준 방법이다. 보다 구체적으로 항체는 적당한 양의 인산염 완충 식염수(PBS), 생리적 식염수 등에 희석되고 현탁될 수 있다. 원한다면 항원 현탁액은 적당한 양의 프로인드 완전 면역반응 항진제(Freund's complete adjuvant)와 같은 표준 보조물질과 혼합되어 포유류 동물에 투여될 수 있다. 바람직하게는, 이어서 적당한 양의 프로인드 완전 면역반응 항진제와 혼합된 항체를 몇 번 4내지 21일 마다 수회 투여한다.
- [0306] 또한 적당한 담체가 면역화에 사용될 수 있다. 상기와 같은 면역화 후 혈청은 원하는 항체의 양에 증가가 있는지 표준 방법으로 검사된다.
- [0307] 본 발명의 NSC 단백질에 대한 폴리클론 항체는 혈청에서 원하는 항체의 증가가 확인된 면역화된 동물로부터 혈액을 수득하고 어떠한 기존의 방법으로도 혈액에서 혈청을 분리함으로써 준비될 수 있다. 폴리클론 항체는 폴리클론 항체를 함유하는 혈청 뿐 아니라 혈청에서 분리될 수 있는 폴리클론 항체를 포함하는 분획을 포함한다.
- [0308] 면역글로불린 G 또는 M은 예를 들어 본 발명의 NSC 단백질과 결합된 친화도 컬럼을 사용하여 본 발명의 NSC 단백질만을 인식하는 분획으로부터 준비될 수 있고 더 나아가 이 분획을 단백질 A나 G 컬럼을 사용하여 정제할 수 있다.
- [0309] 모노클론 항체를 준비하기 위해서, 면역 세포는 항원으로 면역화된 포유류로부터 수득되고 상기와 같이 혈청에서 원하는 항체의 수준이 증가되는지 체크되어 세포 융합하게 된다. 세포 융합에 사용되는 면역 세포는 바람직하게는 spleen으로부터 수득된다. 상기 면역세포와 융합되는 다른 바람직한 모세포는 예를 들어 포유류의 골수 중 세포, 보다 바람직하게는 약물에 의해 융합된 세포의 선택을 위한 후천적 특성을 가지고 있는 골수중 세포를 포함한다.
- [0310] 상기 면역세포와 골수중 세포는 알려진 방법, 예를 들어 Milstein et al.의 방법에 따라 융합될 수 있다(Galfre and Milstein, Methods Enzymol 73: 3-46 (1981)).
- [0311] 세포 융합에 의하여 수득된 하이브리도마는 HAT 배지, 하이포잔틴(hypoxanthine), 아미노프테린(aminopterin) 및 사이미딘(thymidine) 포함 배지와 같은 표준 선택 배지에 배양함으로써 선별될 수 있다. 세포 배양은 typically 원하는 하이브리도마를 제외한(비-융합 세포) 모든 다른 세포가 죽는데 충분한 시간인 며칠에서 몇 주 동안 HAT 배지에서 계속된다. 그리고나서 표준 제한 희석이 원하는 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 스크리닝하고 클로닝하기 위해 수행된다.
- [0312] 상기 방법에 덧붙여, 인간이 아닌 동물이 하이브리도마를 준비하기 위해 항원으로 면역화되는 상기 방법에 덧붙여 EB 바이러스에 의해 감염된 것과 같은 인간 림프구가 NSC 단백질, NSC 단백질 발현 세포 또는 그들의 시험관 내 세포파쇄액으로 면역화될 수 있다. 그리고나서 면역화된 림프구는 U266와 같이 계속 분열하여 NSC 단백질에 결합할 수 있는 원하는 인간 항체를 생산하는 하이브리도마를 생산하는 인간으로부터 유도된 골수중 세포와 융합된다(Unexamined Published Japanese Patent Application No. (JP-A) Sho 63-17688).
- [0313] 수득된 하이브리도마는 이어서 마우스의 복강으로 이식되고 복수는 추출된다. 수득된 단일클론 항체는 예를 들어 암모늄 설페이트 침전, 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼, DEAE 이온 교환 크로마토그래피, 또는 본 발명의 NSC 단백질이 결합된 친화도 컬럼에 의하여 정제될 수 있다. 본 발명의 항체는 본 발명의 NSC 단백질의 정제와 검출 뿐 아니라 본 발명의 NSC 단백질의 작용제와 길항제 후보로 사용될 수 있다.

- [0314] 덧붙여, 이 항체는 비-소세포성 폐암을 포함하는 본 발명의 NSC 단백질과 관련된 질병의 항체 치료에 이용될 수 있다. 수득된 항체가 인체에 투여되면(항체 처리), 인간 항체 또는 인간화된 항체는 면역원성을 줄이는데 바람직하다.
- [0315] 예를 들어, 인간 항체 유전자의 repertory를 가진 형질전환 동물은 NSC 단백질, NSC 단백질을 발현하는 세포 또는 그의 세포 파쇄액과 같은 항체로 면역화될 수 있다. 항체 생산 세포는 그리고나서 동물로부터 수득되어 하이브리도마를 수득하기 위하여 골수종 세포와 융합된다. 이로부터 폴리펩티드에 대한 인간 항체가 준비될 수 있다(W092-03918, W093-2227, W094-02602, W094-25585, W096-33735, 및 W096-34096 참조).
- [0316] 또는, 면역화된 림프구와 같은 항체를 생산하는 면역 세포는 암유전자에 의해 죽지않게 되고 모노클론 항체를 준비하는데 사용될 수 있다.
- [0317] 그러므로 모노클론 항체는 또한 유전공학적 방법을 사용하여 재조합적으로 준비될 수 있다(예를 들어, Borrebaeck and Larrick, Therapeutic Monoclonal Antibodies, published in the United Kingdom by MacMillan Publishers LTD (1990)). 예를 들어, 항체를 암호화하는 DNA는 하이브리도마나 항체를 생산하는 면역화된 림프구와 같은 면역세포로부터 클로닝되어 적당한 벡터로 삽입되어 재조합 항체를 준비하는 숙주 세포로 도입될 수 있다. 본 발명은 또한 상기와 같이 준비된 재조합 항체를 제공한다.
- [0318] 더 나아가, 본 발명의 항체는 항체나 본 발명의 하나 이상의 NSC에 결합하는 변형된 항체의 단편일 수 있다. 예를 들어, 항체 단편은 Fab, F(ab')₂, Fv, 또는 H와 L 사슬로부터 Fv 단편이 적당한 링커에 의해 접합되는 단일 사슬 Fv(scFv)일 수 있다. 보다 구체적으로 항체 단편은 파페인(papain)이나 펩신(pepsin)과 같은 항체를 처리하여 제작될 수 있다. 또는, 항체 단편을 암호화하는 유전자가 제작되어 발현벡터에 삽입되고 적당한 숙주세포에서 발현될 수 있다(예를 들어, Co et al., J Immunol 152: 2968-76 (1994); Better and Horwitz, Methods Enzymol 178: 476-96(1989); Pluckthun and Skerra, Methods Enzymol 178: 497-515(1989); Lamoyi, Methods Enzymol 121: 652-63(1986); Rousseaux et al., Methods Enzymol 121: 663-9 (1986); Bird and Walker, Trends Biotechnol 9: 132-7 (1991) 참조).
- [0319] 항체는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 다양향 분자와 결합하여 변형될 수 있다. 본 발명은 그러한 변형된 항체를 제공한다.
- [0320] 변형된 항체는 항체를 화학적으로 변형하여 수득될 수 있다. 이러한 변형 방법은 당분야에서 통상적이다.
- [0321] 또는, 본 발명의 항체는 비인간 항체로부터 유도된 가변 부위와 인간 항체로부터 유도된 불변 부위 간의 키메라 항체(chimeric antibody) 또는 비-인간 항체로부터 유도된 구조 부위(frame work region, FR) 및 상보성 결정 부위(complementarity determining region, CDR), 인간 항체로부터 유도된 불변 부위를 포함하는 인간화된 항체로 수득될 수 있다. 그러한 항체는 알려진 기술을 이용하여 준비될 수 있다.
- [0322] 상기와 같이 수득된 항체는 균질하게 정제될 수 있다. 예를 들어, 항체의 분리 및 정제는 일반적인 단백질에 사용되는 분리 및 정제방법에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어 항체는 친화도 크로마토그래피, 필터, 한외여과, 염석(salting-out), 투석, SDS 폴리아크릴아마이드 젤 전기영동, 등전 포커싱(isoelectric focusing) 등의 컬럼 크로마토그래피를 적당하게 선택하고 결합하여 분리, 정제될 수 있다(Antibodies: A Laboratory Manual. Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)), 그러나 이에 국한되지는 않는다. 단백질 A 컬럼과 단백질 G 컬럼은 친화도 컬럼으로 이용될 수 있다. 사용되는 Exemplary 단백질 A 컬럼은 예를 들어 Hyper D, POROS, 및 Sepharose F. F. (Pharmacia)를 포함한다.
- [0323] 친화도는 제외하고 전형적인 크로마토그래피는 예를 들어 이온-교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 젤 여과, 역-상 크로마토그래피, 흡착 크로마토그래피 등을 포함한다(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996)). 크로마토그래피 과정은 HPLC 및 FPLC와 같은 액체-상 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다.
- [0324] 예를 들어, 흡광도 측정, 효소 표식 면역 정량법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 효소 면역법(enzyme immunoassay, EIA), 방사성 면역법(radioimmunoassay, RIA), 및/또는 면역형광(immunofluorescence)은 본 발명의 항체의 항원 결합 활성을 측정하는데 사용될 수 있다. ELISA에서, 본 발명의 항체는 플레이트에 고정되고 본 발명의 NSC 단백질은 플레이트에 적용되고 그리고나서 항체 생산 세포의 상등액 또는 정제된 항체와

같이 원하는 항체를 포함하는 시료가 로딩된다. 그리고나서 일차 항체를 인식하고 알칼라인 포스파타제와 같은 효소로 표지된 이차 항체가 로딩되고 효소로 플레이트에 정온배치된다. 다음으로, 세척 후에 p-니트로페닐 포스페이트 phosphate와 같은 효소 기질이 플레이트에 추가되고 시료의 항원 결합 활성을 평가하기 위해 흡광도가 측정된다. C-말단이나 N-말단과 같은 NSC 단백질의 단편이 항체의 결합 활성을 평가하기 위한 항원으로서 사용될 수 있다.

[0325] BIAcore (Pharmacia)는 본 발명에 따른 항체의 활성을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0326] 상기 방법은 본 발명의 항체를 본 발명의 NSC 단백질을 포함하고 있다고 여겨지는 시료에 노출시켜 항체와 단백질에 의해 형성된 면역 복합체를 검출하고 측정함으로써 본 발명의 NSC 단백질의 검출 또는 측정이 가능하게 한다.

[0327] 본 발명에 따른 NSC 단백질의 검출 또는 측정방법이 특이적으로 단백질을 검출하거나 측정하기 때문에 상기 방법은 단백질이 사용되는 다양한 실험에 유용할 것이다.

[0328] 다음의 실시예는 본 발명을 실시하고 사용하는 당업자에게 도움을 주기위한 것이고 본 발명을 예시하기 위한 것이다. 실시예는 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 없다.

[0329] 다르게 정의되지 않으면, 명세서에서 사용되는 모든 기술적 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업계의 일반적인 기술에 의해 이해되는대로 같은 의미를 갖는다. 명세서에 기술된 것과 비슷하거나 등가인(equivalent) 방법과 재료가 본 발명의 시험 또는 테스트에서 사용될 수 있을지라도, 적당한 방법과 재료는 아래에 기재되어 있다. 명세서에 인용된 어떠한 특허, 어떠한 특허 명세서 및 출판물이라도 참고문헌으로 삽입된다.

실시예

[0354] 본 발명은 다음의 실시예에 상세하게 기재되어 있지만 이 실시예에 한정되지는 않는다.

[0355] 환자로부터 취득된 조직(예를 들어 비-소세포성 폐암으로부터 상피세포)과 정상 조직은 병증 상태에서 차별적으로 발현되는 유전자를 확인하기 위해 평가되었다. 분석은 다음과 같이 수행되었다.

[0356] [실시예 1] 일반적인 방법

[0357] (1) 환자와 조직 시료

[0358] 프라이머리(Primary) 폐암 조직은엽절제술에 걸린 경험이 있는 37명의 환자로부터 설명에 근거한 동의(informed consent)를 구해 얻었다(46에서 79세의 15명 여성과 22명 남성; 평균 연령 66.0)

[0359] 임상적 정보는 의학적 기록으로부터 입수했고 각각의 종양은 조직병리학적 아형에 따라 진단되었다; 37 종양 중 22가 선암으로 분류되었고, 14는 SCC 및 하나는 선편평세포암종(adenosquamous carcinoma)으로 분류되었다. 각각의 종양의 임상상태는 UICC TNM 분류에 의해 판단되었다. 모든 시료는 즉시 얼려 TissueTek OCT 배지(Sakura, Tokyo, Japan)에 담가 -80 °C에 저장하였다.

[0360] (2) 레이저-캡처 미세절제, RNA 추출 및 T7-기반 RNA 증폭

[0361] 암 세포는 보존된 시료로부터 레이저-캡처 미세절제를 사용하여 선택적으로 취득되었다(Kitahara et al. , Cancer Res 61: 3544-9 (2001)). 전체 RNA의 추출과 T7-기반의 증폭이 이전에 기술된대로 수행되었다(Okabe et al., Cancer Res 61: 2129-37 (2001)). 대조군 탐침으로, 정상적인 인간 폐 폴리 (A) RNA (CLONTECH)는 똑같은 방법으로 증폭되었다. 각각의 암 조직과 대조군으로부터 증폭된 RNA(aRNA)의 2.5 ug 분배량(aliquot)이 Cy5-dCTP과 Cy3-dCTP의 존재하에 각각 역으로 전사되었다.

[0362] (3) cDNA 마이크로 어레이 준비

[0363] 유리 슬라이드에 스팟팅하기 위한 cDNA를 취득하기 위하여, RT-PCR이 상기의 각각의 유전자에 대해 수행되었다(Kitahara et al. , Cancer Res 61: 3544-9 (2001)). PCR 산물은 type VII 유리 슬라이드(Amersham Biosciences)에 Microarray Spotter Generation III (Amersham Biosciences)로 스팟팅되었다. 4,608 유전자들

은 단일 슬라이드에 두 번 스팟팅되었다. 동일한 52개의 발현량이 일정한 유전자(housekeeping gene)와 2개의 음성대조군 유전자로 스팟팅된 슬라이드의 5개의 다른 세트가 준비되었다(전체 23,040 유전자).

[0364] (4) 혼성화와 데이터의 습득

[0365] 혼성화, 세척 및 신호 검출은 이전에 기재된대로 수행되었다(Yanagawa et al., Neoplasia 3: 395-401 (2001)). 각각의 표적 스팟에 대한 Cy5 (종양)과 Cy3 (대조군)의 형광강도는 발현량이 거의 변화하지 않는 (housekeeping) 52 유전자의 평균 Cy3/Cy5 비가 하나로 같도록 맞췄다. 낮은 신호 강도로부터 도출된 데이터는 믿을만 하지 않다. 그러므로 각 슬라이드의 신호 강도의 컷-오프(cut-off) 값이 측정되었다. 유전자는 Cy3과 Cy5 염료 둘다 컷 오프보다 더 낮은 신호 강도를 나타낼 때 그 이후의 분석으로부터 제외되었다.

[0366] (5) 유전자-발현 프로파일에 따른 37 NSCLC의 클러스터(cluster) 분석

[0367] 유전자와 종양 둘 다에 계층적 클러스터링(hierarchical clustering)방법이 적용된다. 37 시료의 분류에 있어 재현가능한 클러스터를 얻기 위해, 95%의 실험에서 유효한 데이터를 획득하고 발현 비율이 1.0 이상의 표준편차를 갖는 899가지 유전자가 선택되었다. 분석은 M. Eisen (<http://genome-www5.stanford.edu/MicroArray/SMD/restech.html>)에 의해 작성된 웹에서 사용가능한 소프트웨어("Cluster"과"TreeView")를 사용하여 수행하였다. 클러스터링 알고리즘을 적용하기 전에, 형광비는 각각의 스팟에 대해 로그로 변형되었고 있었고 데이터는 실험적 편향을 제거하기 위하여 각각의 시료에 대해 중간값 중심이었다(median-centered)

[0368] [실시예 2] 비-소세포성 폐암에서 임상적으로 관련있는 발현패턴을 갖는 유전자의 동정

[0369] 모든 37 NSCLC 시료의 발현 프로파일로부터 획득된 데이터를 이용하여 2 차원적 계층적 클러스터링 알고리즘이 시료와 유전자 간의 유사성을 분석하기 위해 이용되었다.

[0370] Cy3-또는 Cy5 형광 강도가 컷 오프 값 이하이면 이전에 기재된대로 유전자는 이후의 분석으로부터 제외되었고(Yanagawa et al., Neoplasia 3: 395-401 (2001)) 험된 cases의 95% 이상에서 유효한 값을 얻을 수 있었던 유전자는 선택되었다. 1.0 미만의 표준편차가 관찰된 유전자 또한 제외되었다. 이러한 컷오프를 통과한 899 유전자는 더 분석되었다.

[0371] 시료 축(수직)에서, 37 중에 39 시료(2 cases는 실험 과정의 재현성과 신뢰성을 입증하기 위해 2회 실험하였다)는 발현 프로파일에 따라 두개의 주요 군으로 클러스터링되었다. 나무모양그림(dendrogram)은 개인 사이의 발현 패턴의 유사성을 나타낸다. 가지가 짧을수록 유사성은 더 커진다. 독립적인 실험에서 표지되고 혼성화된 두 개의 경우(Nos. 6과 12)는 같은 군안에서 가장 가깝게 클러스터링 되었다. 분석에 따르면, 유전자는 슬라이드 글라스의 다른 위치에 스팟팅된 동일한 유전자의 근접한 줄로 클러스터링 되었다(데이터 제시 안됨). 37 중에, 22 선종은 하나의 주요 군으로 클러스터링되었고 14 SCC는 다른 군으로 클러스터링되었다. 단일한 선편평세포암(No. 25)은 SCC군으로 포함되었다. 분명히, 선암과 SCC는 병인학적(etiological) 차이의 분자적 성격을 밝혀줄 특이적이고 상이한 유전자 발현 프로파일을 가지고 있는 것으로 나타났다.

[0372] NSCLC에서 하향-조절되는 유전자를 찾기 위하여 발현이 NSCLC의 70% 이상에서 0.2 배 미만 또는 그 이하로 감소되는 유전자가 스크리닝되었다. NSCLC에서 806 하향-조절 유전자가 확인되었는데 이는 종양 억제 작용을 가질 수 있고 잠재적으로 미래의 유전자 치료를 위해 사용될 수 있다(표 참조). 전체, NSCLC의 50% 이상에서 5.0보다 더 큰 Cy5/Cy3 비를 갖는 582 개의 상향-조절되는 유전자(표 2)가 확인되었다. 표에서 NSCLC의 70% 이상에서 5 배의 발현을 나타내는 유전자는 잠재적인 진단마커이고 케이스(case)의 50% 이상에서 5배 과발현된 것들은 약물의 잠재적인 표적이다. 약물의 표적으로, 케이스의 33%-50% 사이에 데이터가 존재하는 유전자 또한 선택되었고 NSCLC의 90% 이상에서 5배 더 높은 발현을 나타내는 60개의 유전자가 추가적으로 결정되었다(표 3). 이후의 선별을 위한 기준은 다음과 같다: (1) 혈청에서 검출가능한 종양 마커: 인간 고환, 난소 및 태아 조직에서만 발현을 나타내는 유전자; (2) 객담에서 검출가능한 종양 마커: airway의 조직에서 발현을 나타내지 않는 유전자 (즉 폐, 기관 및 침샘); 및 (3) 치료 표적: 간이나 신장 같은 인간의 생체 기관에서 발현을 나타내지 않는 유전자. 이러한 유전자의 정상 조직의 분포의 데이터가 23040 인간 유전자를 포함하는 cDNA 마이크로어레이에 의해서 25명의 성인과 4명의 태아 인간 조직에의 발현 프로파일로부터 획득되었다.

[0373] [실시예 3] 비-소세포성 폐암 세포 성장을 억제하는 분자 표적의 동정과 특성화

- [0374] 암 세포의 성장, 증식 및 생존을 조절하는 새로운 분자 표적을 동정하고 특성화하기 위해서 안티센스 S-올리고 뉴클레오티드 기술이 다음과 같이 표적 유전자를 선별하는데 적용되었다.
- [0375] (1) 전체-길이 서열의 동정
- [0376] 마이크로어레이에서 Cy5/Cy3의 높은 신호 강도비를 나타내는 유전자의 전체-길이 서열은 데이터 베이스를 스크리닝하고 공급자 추천에 따라 마라톤 cDNA 증폭 키트(BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA, USA)를 사용하여 cDNA 말단의 5' 빠른 증폭(rapid amplification)으로 측정되었다.
- [0377] cDNA 주형은 유전자 측이적인 역방향 프라이머와 키트에서 제공된 AP1 프라이머로 인간 고환 mRNA (BD Biosciences Clontech)로부터 합성되었다. 뉴클레오티드 서열은 제조자 지시사항에 따라 ABI PRISM 3700 DNA 시퀀서(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)로 측정하였다.
- [0378] (2) 노던 블롯 분석(Northern blot analysis)
- [0379] 마이크로어레이에서 검사를 위해 선택된 유전자 각각에 해당하는 32P-표지된 PCR 산물은 인간 다중-조직 블롯(multiple-tissue blots, BD Biosciences Clontech)과 혼성화되었다. 전혼성화(Prehybridization), 혼성화 및 세척이 공급자 추천사항에 따라 수행되었다. 블롯은 -80℃에서 24-168 시간동안 강화 스크린에서 방사선 자동 사진(utoradiograph)이 마련되었다.
- [0380] 조직 분포와 유전자 각각의 크기를 측정하기 위하여 인간 다중 조직 노던 블롯 분석이 인간 cDNA를 탐침으로 사용하여 측정되었고(도 4), 각 유전자에 대해 다음의 결과를 얻었다:
- [0381] NSC 807: 태반과 고환에서 단일한 4.4 kb mRNA가 발견되었다; NSC810 : 고환에서 단일한 3.1kb mRNA가 발견되었다;
- [0382] NSC 811: 태반과 허에서 2.4와 2.7kb mRNA가 발견되었고 약한 발현이 신장, 간, 부신, 방광, 뇌(전체), 임파절, 전립선, 위, 갑상선 및 기관지에서 검출되었다;
- [0383] NSC 822: 심장, 간 및 고환에서 단일한 3kb mRNA가 발견되었다;
- [0384] NSC825 : 고환와 척수에서 단일한 4.3kb mRNA가 발견되었다;
- [0385] NSC 849: 태반, 전립선 및 기관에서 단일한 1.4kb mRNA가 발견되었다;
- [0386] NSC 855: 태반, 전립선 및 기관에서 3.6kb mRNA가 발견되었다;
- [0387] NSC 859: 골격근과 림프절a에서 2.1kb 전사체의 약한 발현이 검출되었다.
- [0388] NSC 885: 고환에서 단일한 5.0kb mRNA가 발견되었다;
- [0389] NSC 895: 태반, 위 및 기관에서 단일한 1.5 kb mRNA가 발견되었다;
- [0390] NSC 903: 고환에서 단일한 2.7 kb mRNA가 발견되었고 흉선, 소장, 대장 및 골수에서 약한 발현이 검출되었다;
- [0391] NSC 904: 고환와 골격근에서 단일한 4.4 kb mRNA가 발견되었다;
- [0392] NSC 905: 심장, 골격근, 간, 위 및 허에서 단일한 2.5 kb mRNA가 발견되었고 태반와 갑상선에서 약한 발현이 검출되었다;
- [0393] NSC 915: 고환에서 단일한 1.5 kb mRNA가 발견되었다 ;
- [0394] NSC 948: 신장, 간, 태반, 위, 갑상선, 허 및 기관에서 단일한 3.8 kb mRNA가 발견되었다;
- [0395] NSC 956: 심장, 골격근, 고환, 위, 갑상선 및 부신에서 단일한 2.1 kb mRNA가 발견되었고 약한 발현이 간, 췌장, 흉선, 전립선 및 척수에서 검출되었다;
- [0396] NSC 994: 골격근과 고환에서 단일한 3.3 kb mRNA가 발견되었고 심장, 간 및 췌장에서 약한 발현이 검출되었다;
- [0397] NSC 1000: 단일한 3.5kb mRNA가 뇌, 췌장, 전립선 및 고환에서 발견되었고 , 위, 척수 및 부신에서 약한 발현이 검출되었다;
- [0398] NSC 1066: 단일한 3.6kbmRNA가 골격근 및 고환에서 발견되었다;

- [0399] NSC 1075: 단일한 1.9kbmRNA가 고환에서 발견되었다;
- [0400] NSC 1107: 단일한 2.2kbmRNA가 고환에서 발견되었다;
- [0401] NSC1131 : 1.6 및 1.4kb 전사체가 고환에서 발견되었다;
- [0402] NSC 1141: 단일한 2.9kbmRNA가 태반에서 발견되었고, 전사체의 약한 발현이 골격근 및 고환에서 검출되었다;
- [0403] NSC 1164: 단일한 5.2kbmRNA가 뇌 및 부신에서 발견되었다;
- [0404] NSC 1183: 단일한 2.0kbmRNA가 골격근 및 심장에서 발견되었다;
- [0405] NSC 1201: 7.8kb 전사체의 약한 발현이 심장, 골격근, 척수, 전립선, 고환, 갑상선, 비장, 림프절, 기관, 부신에서 발견되었다;
- [0406] NSC 1240: 5.7kb의 약한 전사체가 위, 척수 및 림프절에서 발견되었다;
- [0407] NSC 1246: 단일한 1.4kbmRNA가 고환에서 발견되었다;
- [0408] NSC 1254: 단일한 3.0kbmRNA가 고환에서 발견되었다;
- [0409] NSC 1265: 3.0kb 전사체의 약한 발현이 위에서 발견되었다;
- [0410] NSC 1277: 단일한 1.8kbmRNA가 고환에서 발견되었다;
- [0411] NSC 1295: 단일한 3.5kbmRNA가 백혈구, 림프절 및 골수에서 발견되었다;
- [0412] NSC 1306: 단일한 7.4kbmRNA가 심장 및 골격근에서 발견되었다;
- [0413] NSC 1343: 단일한 4.7kbmRNA가 태반 및 골격근에서 발견되었다;
- [0414] NSC 1362: 단일한 3.6kbmRNA가 뇌 및 전뇌에서 발견되었다;
- [0415] NSC 1389: 단일한 0.9kbmRNA가 혀에서 발견되었다;
- [0416] NSC 1399: 단일한 0.9kbmRNA가 태반에서 발견되었다;
- [0417] NSC 1406: 단일한 2.4kbmRNA가 심장, 골격근 및 전립선에서 발견되었다;
- [0418] NSC 1413: 단일한 4.0kbmRNA가 간 및 전립선에서 발견되었다;
- [0419] NSC 1420: 단일한 2.8kbmRNA가 고환에서 발견되었다.

[0420] 반 정량적인 RT-PCR 분석

[0421] NSCLC의 50% 이상에서 5배 또는 그 이상의 mRNA 발현수준의 증가는 이전에 기재된대로 반 정량적인 RT-PCR에 의하여 확인되었다(Akashi et al. Int J Cancer 88: 873-80 (2000)). 전체 RNA는 제조사의 프로토콜에 따라 Trizol 시약(Life Technologies, Inc., Gaithersburg, MD, USA)을 사용하여 배양세포와 임상 조직으로부터 추출되었다. 추출된 RNA는 DNase I (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)으로 처리되었고 Superscript II 역전사 효소(Life Technologies, Inc.)로 올리고(dT)12-18 프라이머를 사용하여 단일-가닥 cDNA로 역전사되었다. PCR 증폭을 위해 각각의 단일-가닥 cDNA의 적정 희석이 정량적인 대조군으로, 베타-액틴(ACTB) 또는 베타-2-마이크로글로불린을 모니터링함으로써 준비되었다. 모든 반응은 94 °C에서 2분 동안 변성, 이어서 2분 동안 18 (ACTB 또는 B2 or 25-30 주기(본 발명의 각각의 유전자에 대해) of 94 °C for 30s, 58-62 °C for 30s and 72 °C for 45s on GeneAmp PCR system 9700 (Applied Biosystems). 프라이머 서열은 표 4에 나열되어 있다.

표 4

표4: 반-정량적인 RT-PCR 실험을 위한 프라이머 서열

NSC Assignment	기호		RT-PCR 프라이머	서열 번호
807	KOC1	F	5'-TAATGGCTTCAGGAGACTTCAG-3'	3
		R	5'-GGTTTAAATGCAGCTCCTATGTG-3'	4
810	TTK	F	5'-ATGGAATCCGAGGATTTAAGTGGCAGAGAATTGA-3'	5
		R	5'-TTTTTTTCCCTTTTTTTTCAAAAGTCITGGAGGAT-3'	6

[0422]

811	50C1	F	5'-GCTTCCTCCTGGAAATTGAG-3'	7
		R	5'-TCTACTGTACAGGCAAAAACCA-3'	8
812	NMB	F	5'-AGTCTGTCGTTCAGAACTTACAGG-3'	9
		R	5'-CTCTTACCAATGCTGTTGAGC-3'	10
818	PR51	F	5'-CATCTGGCATTCTCCTCTCTAT-3'	11
		R	5'-CTCAGCGAAACGAGAAATAAAGAAQ-3'	12
820	H2MR	F	5'-GAAGTATCAAACTCTCTTGTCA-3'	13
		R	5'-ATGCTGAGTAGACATGCAGATGA-3'	14
822		F	5'-CGGTATGCTAATGAAGATCCAGA-3'	15
		R	5'-CAGAGGCTATCAGCACTGTGTA-3'	16
824	BPAC1	F	5'-AGCAAGTATCTGAGCGCTTGAAG-3'	17
		R	5'-GTCTAACCTCCAGCTGTTCG-3'	18
825	ANLN	F	5'-GCTGGTAGCTTACAGACTTAGC-3'	19
		R	5'-AAGCGCTTTAAAGGTCAAGGTC-3'	20
830		F	5'-GTTTGGCAACGAGGAGATCAAAAG-3'	21
		R	5'-GCTGTGAGGTACAACAAATCACA-3'	22
837		F	5'-CCTCCTTTCCCTACAGACTCAAT-3'	23
		R	5'-AGAAGCAACAGCAAGACCACTAC-3'	24
840	GNAS	F	5'-TTGCTTATGAAAGATAGTCTGTG-3'	25
		R	5'-GTTTTAATGCCAGATAGCACAG-3'	26
841	JPLC2	F	5'-AQCAGAGTTGGAGGTGGAAG-3'	27
		R	5'-CAGATGAAAGATCCAAATTCGA-3'	28
842	KIAA0887	F	5'-TCCACGACTTCTTATTCTCCTTG-3'	29
		R	5'-CATTTCTTTAGCCACTGCGCTA-3'	30
846		F	5'-GAGAAACTGAAATCTCAAGGAAAT-3'	31
		R	5'-GTGATACCTCATTCGCTTCAGC-3'	32
848	GIR6	F	5'-AGCTAAGCCATGAGGTAGGG-3'	33
		R	5'-CCCATGTGTCTCTTCTATGA-3'	34
850		F	5'-CGAAGACAGGCAAGATAGGTAAA-3'	35
		R	5'-CATTTTCATTGTGATCAGCCAG-3'	36
853		F	5'-TGTATGGGGGATTACCTACACAC-3'	37
		R	5'-AAAGCAACACAAACATCC-3'	38
854		F	5'-TGTCAAGGAGTCTGAAGTCTTC-3'	39
		R	5'-GTTCTACCATAGCTTATCTCG-3'	40
855	TVIR	F	5'-CGAGAGAGTAGGAGTTGAGGTGA-3'	41

[0423]

857	11G103	F	5'-CAQAAATCCAGCAGAI'TCAGAC-3'	42
		F	5'-GAACAGGTGGGCGIGGTTCT-3'	43
858	LRLC3	H	5'-ATAGAAATCAGTGGTGTCCTCC-3'	44
		F	5'-CTGACACTTTGAGTCCGTTGGGAC-3'	45
859	XIAAC251	F	5'-TTCGTCATTTCTCTCAGTAACTCC-3'	46
		F	5'-AACAAAGCAAAAGTAGTGCCTCC-3'	47
864		R	5'-GCTGAACTTCCTTATGCTCTTCG-3'	48
		F	5'-ACCTTTGATTTTACACTGAGGGC-3'	49
870		R	5'-ACACTGGGTGGTGCTTATTTCG-3'	50
		F	5'-ATGAGCCTCTCATGAACTCTTT-3'	51
871	KIAA1929	H	5'-ACTAAGAGTCTGGCTTGACACAG-3'	52
		F	5'-ACAAAATGGGGTGCAACAG-3'	53
872	LOC51659	R	5'-TAAACAAATTACACGTGCTGG-3'	54
		F	5'-AGAAAAGTTGGAGAGATGACCC-3'	55
881	HJ20068	R	5'-GCCACCTCTCTGAGAGAGTCTAA-3'	56
		F	5'-AGAACTAGTCTCACCCTCACCC-3'	57
882	GUCY1R2	R	5'-GCTTGCCTTTTCCCTAGTAGG-3'	58
		F	5'-ACGGAAATGAAGACACGAGAGCT-3'	59
884	RAD51	R	5'-CAGACACGGCTTAAGAACTTTG-3'	60
		F	5'-CCTTGTAAAGTCTGGGAAAGTT-3'	61
886	DAG5	H	5'-ATCTCACTCTGCACTCATCTCT-3'	62
		F	5'-ATAAGACAAATATTGGGCACTG-3'	63
889	H3PC150	R	5'-GGAAGCGTAAGAGACTGGTTTAA-3'	64
		F	5'-CAAAATTAAGCTGGAGCCACAC-3'	65
892		R	5'-TAGATGACCTTGGCAAGAGACAC-3'	66
		F	5'-ACACACAGAGAGGACCAAGTCT-3'	67
893	MPIIOSP-H1	R	5'-GAGTCTTTATGGAGCTGTGTCA-3'	68
		F	5'-CAGGCCAAGTGAATTAATGG-3'	69
895	TAM30	R	5'-CAATACAGGAAGCAAGTTCCAA-3'	70
		F	5'-ACAGCCGAGACACAAAGAAATAC-3'	71
896	PROC971	R	5'-AUCGCACTTCTCTCCAGAGAC-3'	72
		F	5'-TACAGGCCACGATAGAAACACTCC-3'	73
898	URLC7	R	5'-GTTCAAAATATCAAGGGCCAC-3'	74
		F	5'-AGTTAAGGCTTCTCTGTGTGTTA-3'	75
		R	5'-AAAGGCTTCTTCCAAAGCTAAG-3'	76

[0424]

901	MAN1B1	F	5'-CTCGTCAAGCCTCAGATGTCC-3'	77
		R	5'-CTCCACCGAAMAGACCCATTC-3'	78
902	ALDOG	F	5'-AGGCGACACCCCTCTGCATTC-3'	79
		R	5'-TTTGCCTATCGCTATGTACTCAAGC-3'	80
903	URLO9	F	5'-CAGAAAGACAGAGGAGAGAACACG-3'	81
		R	5'-GAGGTTATCTCTGATGGAAACAA-3'	82
904		F	5'-CTTGAAGAAGAACTCCAGACGA-3'	83
		R	5'-AATCTTCTAAAGATGACAGGGGG-3'	84
905	URLO1	F	5'-ACGAGGCTGCTGGACAAATACT-3'	85
		R	5'-GCACGAAATACAGCAGCAACATA-3'	86
906	FLJ10468	F	5'-ATTGATTCTGGAACCAAGATCC-3'	87
		R	5'-CTTACTGTGGACAAAGAAGCCTCT-3'	88
912	S7D5A1	F	5'-GTGATCTCTCAAGGTCAAGTCC-3'	89
		R	5'-CCAGATGAGATGATTAAGGCACAG-3'	90
915	URLO10	F	5'-ATTGCTACTGCAATTTAGAGG-3'	91
		R	5'-GTTTAATGCAACAGCTGACAAAG-3'	92
917	KAA1096	F	5'-CACTTGGAATGCTTGTGTAC-3'	93
		R	5'-CGGAAAMAGATGCAACACTCAG-3'	94
920	CHAF1A	F	5'-ACGCCATGACCTGAAGCTACTG-3'	95
		R	5'-CAATAAGGCCAGCAATCTCAATA-3'	96
921	AKR1B11	F	5'-AGGTTCTGATCCGTTTCCATATC-3'	97
		R	5'-ATCTTTACATCCTCAGTGTCCGC-3'	98
924		F	5'-GAAGACAAATGGTGTCACAAA-3'	99
		R	5'-CCAGTCGAAAGTTTCTTCGTACA-3'	100
929	KIAA0101	F	5'-TTCGTGTCCTGCTCTGCTT-3'	101
		R	5'-GCCAGCAGTACCAACATCTAAGC-3'	102
930		F	5'-CAGCAGAGAGTAGGCGAACACAG-3'	103
		R	5'-CCTCAGTACATTTCAACCCATC-3'	104
933		F	5'-ACCATGATGAGGATGACTGAGAG-3'	105
		R	5'-CAATGGGCGTCTATCTCTATCT-3'	106
934	CIT	F	5'-TCTCTCATCTGTGGAACCTCTT-3'	107
		R	5'-TCCCTCTTACGGTATATCTGCT-3'	108
936	AF15014	F	5'-GTTCTGTTCGGTAAACCTGTTGA-3'	109
		R	5'-CAATTGTGTACTCCAAACCCAA-3'	110
938	FLJ13852	F	5'-GGGCTTCCAACTTCTCTTAAC-3'	111

[0425]

940	KIAA1443	R	5'-GGGTCATTATCCCATCTCCGTA-3'	112
		F	5'-GAACAGATGACAGCTTTACCTGG-3'	113
		D	5'-ATCTTTCAGTAACAGACCTCCCC-3'	114
941		F	5'-ACAAAGATGGGTAGCTCAAAAGTG-3'	115
		H	5'-CAACACGTGGTGGTTCATAATT-3'	116
947	PKP3	F	5'-ATCCAGGACGGTAAGTCCTCC-3'	117
		R	5'-TGGGCCCCAGGAAGTCCGCTT-3'	118
949	KCNK5	F	5'-CCCAACATGTGAAGACAGTGA-3'	119
		R	5'-CCTGTCCACCTGCACTTTTATTG-3'	120
956	SIAHBP1	F	5'-GCTGAACGTGACGACGAGAG-3'	121
		H	5'-CACCTTTATCCGCACTGTAAG-3'	122
957		F	5'-AAAGCTGATCAGGACAGACAG-3'	123
		R	5'-GGCAGAGGACACATCATTTAG-3'	124
958		F	5'-GAGAGGATGCTAGCTCTTGAAT-3'	125
		H	5'-GTCCACAGCATTCATAAAGCAGG-3'	126
963		F	5'-GTCTCAGTGTCCACACTTCAA-3'	127
		H	5'-GCTACTTGCAGCCAAAGCCAG-3'	128
984	AK3	F	5'-AGTCTCTCTTTTCAGACATCCG-3'	129
		D	5'-TCCATAAAGTCAGACCCAGCAGTT-3'	130
965	ENG1	F	5'-CCTTCTGGGAGGACACACTTT-3'	131
		R	5'-TTCTCTTCATTAGAGTTGCCCTCT-3'	132
966		F	5'-AAGCTAGCCTCCCTTCAAGCTTA-3'	133
		R	5'-GAGACAGCATGGAAATCTGTC-3'	134
970		F	5'-CCTTCTCTGACCTTTTAGTCTT-3'	135
		R	5'-CAATCTCTGATTTCTCAGAGGC-3'	136
972	LOC51090	F	5'-GAAAGGAGAGGATCTTGGACT-3'	137
		R	5'-AAAGGAAATGCTTCCGTTCC-3'	138
973	HAS3	F	5'-TAATGTAAGGATGACAGGCTCTCC-3'	139
		D	5'-CCATTGTATAAAGGCTCTCC-3'	140
974	PM2H1	F	5'-AGGACACGTCAGCTCTCCTG-3'	141
		H	5'-TCCACTATCCACGACAGTAAC-3'	142
975	FLJ12517	F	5'-GACCCAGAGTCCAGGATTTT-3'	143
		R	5'-AGTCAACACAGCAGACAGAAAC-3'	144
980	ANKK	F	5'-CTGCTGTTATTACCCCATTCAG-3'	145
		R	5'-GTGAGTGAACATCGCAATTACA-3'	146

[0426]

984	M.L3	F	5'-CTCGGCTAGAAATTCATGACAACT-3'	147
		R	5'-CCCTGGTAAAGCAAGCTGTAAAGA-3'	148
989	FOXN1	F	5'-CCCTGACAAAGTCAACTGGTC-3'	149
		R	5'-CTCCACCTTCGGTCTTATTGAGT-3'	150
990	W-DC2	F	5'-CTCTCTGCCCAATGATAGGAG-3'	151
		R	5'-GAAAGTTTCTCTCTCACTGCTC-3'	152
991	COLPPI	F	5'-CAGAACTTTGAGGACAGAACTC-3'	153
		R	5'-CCGAGCTACCTTCCCTAGAAAT-3'	154
994	DKFZ3434E2318	F	5'-GGGGTTCTCAACCATGTGATCT-3'	155
		R	5'-TATGAGGCAATCTCCACATTA-3'	156
1000	FBK-1	F	5'-GGGAGTAGAACTTCCATCTG-3'	157
		R	5'-CCATGCTGGTCTATTACTGTAGG-3'	158
1002	LOC55565	F	5'-AATATGGAACTCCACCCACAGT-3'	159
		R	5'-TTGACTTCACAACTCATGGG-3'	160
1003		F	5'-GAGGCCACTTAGTCTCAGGT-3'	161
		R	5'-CTTACTCCATATGGAATCTGGG-3'	162
1004	B3H18	F	5'-TCAACCTCAAGTTAAAGCAACG-3'	163
		R	5'-AGGCAAAAGTAGAGCAAAATCCG-3'	164
1005		F	5'-CTAGGCAAACTGGAAATCAAA-3'	165
		R	5'-CTCCTAGAGAAATGCGTTGAT-3'	166
1012	HJ12428	F	5'-ATACACTGAATGCGAAGAACCG-3'	167
		R	5'-GCGCACAAATTCATGTAGTCT-3'	168
1015	PHB	F	5'-AGACATTGCATACGACCTCTCAT-3'	169
		R	5'-GCTTACTTCCTTCACTTAAGCC-3'	170
1016		F	5'-GTAAAGAACGCCACCTTCACTC-3'	171
		R	5'-TTCTGTCCTGCAACTGAGTCT-3'	172
1018		F	5'-ACCTCCAGTAAAGTTCTCTCCG-3'	173
		R	5'-CTAAATTCAGCTTCAAAACCTGG-3'	174
1024	CLDN2	F	5'-CATTGAGGCTCTCTGATGATC-3'	175
		R	5'-CCACTGTTACAGATAGTCTGAGG-3'	176
1026		F	5'-TATCAGTAACCTCTCCGTGTTCA-3'	177
		R	5'-GGTCTGTCATTAAGCAAAACATC-3'	178
1027		F	5'-TCCCTGAAATAAGGCGTAGTACCC-3'	179
		R	5'-AAACGAGAAATCCAGACATCCCT-3'	180
1030		F	5'-GAGGCCCTCTCCAGATCTCTATT-3'	181

[0427]

1034	SSBP	H	5'-ACACTGMAACGTCATGGGTAACT-3'	182
		F	5'-GACATGAGTCCGAAACACCTAAG-3'	183
1037	GSTA	H	5'-ATGAGACTGTACCAATGATGAG-3'	184
		F	5'-TGATACTCCAGGCTTACTGAG-3'	185
1038	GICNI	R	5'-GACTCAGTAGCCAGTGAAGGAA-3'	186
		F	5'-TCTTGCAAGCTCTGAGTATTAG-3'	187
1047	SLC7A5	R	5'-TATATTTAAGGACGACCTGCTCC-3'	188
		F	5'-ACAMGCAATTCGATTTTCAGTC-3'	189
1049	S100A8	R	5'-GAACAGGGTAUCCATTACACAA-3'	190
		F	5'-TCATCATCGACCTCTACCAAA-3'	191
1052	S100P	H	5'-GCTACTCTTGTCGCTTTCTCA-3'	192
		F	5'-GGATCATCATAGACCTCTTTTC-3'	193
1057	FIXN1	R	5'-GATGAACCTCACTGAACTCCACCT-3'	194
		F	5'-TCTCCAGGACAGATCAAGGA-3'	195
1058	FEN1	H	5'-GTTTATTTCCAGCATGTTCC-3'	196
		F	5'-AGAGGTGAACAATTCACTGTG-3'	197
1059	TCF19	H	5'-ACATAGCAAGTTCGAGTTCTGC-3'	198
		F	5'-GAGCTGGAGGTACGATACAGCT-3'	199
1064	PAFAH1B3	H	5'-GAATAGTTTGGCTTGTGTAAAG-3'	200
		F	5'-CTCTCTGCACTCCACTTAAGTT-3'	201
1065	MCM8	R	5'-GAGACTTTAATGTTCTGGGAAG-3'	202
		F	5'-CCGAGCAATAAAGTAACTCTTG-3'	203
1067	FLJ10052	H	5'-GTATTTGCTGTATGCTACATCTG-3'	204
		F	5'-CTCCGTATCTTGAGTGCTTACA-3'	205
1071		H	5'-ACACAGATGTCCTGGTGTACTT-3'	206
		F	5'-AGCAGAGGAAGACAGCTTCTTT-3'	207
1072	FLJ13183	H	5'-AGAAAAGGTGTGAACAGAGTCC-3'	208
		F	5'-AGACCCATAGAACTGCTCTCT-3'	209
1075	LHIC1	H	5'-CATAACTGCATAGACAGCAAGTC-3'	210
		F	5'-TAGCTGCTGTATGTCCTGCT-3'	211
1077		R	5'-CCTCAGAACTCTCAGTTATTCTG-3'	212
		F	5'-ATAAGCCACAGAGCAAAACAGA-3'	213
1078	UBCH-10	H	5'-GGGAGGTTATTTCACAGAACAC-3'	214
		F	5'-GAGTTCTGCTCTCTCTGCAAC-3'	215
		R	5'-TAATATACAAAGGCTCAACCGAG-3'	215

[0428]

1086	TCF20	F	5' GTGATAGCGTGCTCTGGGTC-3'	217
		R	5' CTATTTATGCGCAATCCAGAGT-3'	218
1089	KIAA0502	F	5' CAGATATTCGTGTAAGCTGAGGG-3'	219
		R	5' CCATCTCAGAAAGGCTTTATTTC-3'	220
1090	LOC51243	F	5' CATTTCCATACTTGGACAGAAC-3'	221
		R	5' TATCAGATCCACACATAAGAGA-3'	222
1103	KCNK1	F	5' ATGGAAACAAAGAGCTGTGACC-3'	223
		R	5' GGGTACATGCAACCCAGTACAC-3'	224
1107	USLD8	F	5' TGAACAGTTCCTCGTCTTG-3'	225
		R	5' AATGTCAGGTTCGCGAGTTA-3'	226
1109	ZNF255	F	5' TTCTGGACAGACCCAGAGACTAC-3'	227
		R	5' AGTGATGACATAACCCCTGGTTC-3'	228
1113	USP15	F	5' CAAGACTTCTCAGATCCTTCGG-3'	229
		R	5' ACACACATGTGGAAAGTTCCTT-3'	230
1116	KIAA052	F	5' TCAAGCAATATGAAGTACGCTC-3'	231
		R	5' AACAGAAATCTCCCGTGTAAATC-3'	232
1121		F	5' CTGCGTCTTACTCGTCAAGTTC-3'	233
		R	5' TGAATCTTTCAGTGAAGGCT-3'	234
1125	LOC51256	F	5' CCTAGTTTCTGAGCTGTGAA-3'	235
		R	5' GATCAGATGCCAAGAACACAT-3'	236
1131	SYN12BP	F	5' CTACGTACCTGGGTCCCTATATC-3'	237
		R	5' CTCTCTTATTAAGGCTCACTCC-3'	238
1133		F	5' CATCTTAGAGATTCCTTCAACCA-3'	239
		R	5' CCGTATTCTTAACAGATCTTCC-3'	240
1136	TRAF2	F	5' GGTGCTGCTATCTACCTGAAC-3'	241
		R	5' ATAAGTCCTCTTCTGTGAGCTGG-3'	242
1141	USP11	F	5' GTATTGGCTTACTGTCCCAAC-3'	243
		R	5' CTAGGAGAAATCATCTGGGTT-3'	244
1142	NAPC	F	5' CAGTTTGAGGAGCAACCAAGATG-3'	245
		R	5' CGGATATCCCAATCTATTCCCA-3'	246
1157	NIN1	F	5' CACAGTATAGTGCCCTTGCTC-3'	247
		R	5' AACCAAGTGGGTAAGATCACAAC-3'	248
1162	IMP-2	F	5' ACAGAAAGAGCTACCTCAAGTCT-3'	249
		R	5' CTAGCCCAACACAAATCAGAAC-3'	250
1164	NPTX1	F	5' TAACCTTCATAGAGAACTTGG-3'	251

[0429]

1167	DXFZ2762M1	R	5'-G0AAATGAGACAAATTTGGGAC-3'	252
		F	5'-ATGTCCAGTGTACGGGCTTTTAC-3'	253
1169	R1112862	R	5'-TAATGACTTAAACATCAGCAAGG-3'	254
		F	5'-G1G11CTGCTAATGCGAGAACT-3'	255
1173		R	5'-AAGAG11GTGGCTATTAGG11CC-3'	256
		F	5'-TGGTCTACTAAGACAAATGCGAG-3'	257
1176	RANHP7	R	5'-AGCCATTAGGAAAAGACCCAGAG-3'	258
		F	5'-GAG1GC1ATACTCCAACTGTGG-3'	259
1183	BYSL	R	5'-GCCAAAGACATGCTTTAGTGA1AC-3'	260
		F	5'-ACACTGAGCTT1AATGCTGAAG-3'	261
1184	S1JH-6	R	5'-TCCACAGTGAAC1GACACAATAG-3'	262
		F	5'-G1G1G1CTTCCCTTTG11G11CC-3'	263
1185	UPLC6	R	5'-CTGTT11G111CAACCTGCAC11C-3'	264
		F	5'-AAGAGAGGGCGAGAACTGAGC-3'	265
1181	COX17	R	5'-AACTAGCAGCTT1A11GCGCTTC-3'	266
		F	5'-G1GGACATCTAATTGAGGCG-3'	267
1196	LOC51250	R	5'-GAAGATG11CCACTAGTAAT111-3'	268
		F	5'-CAGAGGAG11G1GATGAGAAAG-3'	269
1196		R	5'-111CCACAAACGCTAAGAGAAC-3'	270
		F	5'-ATG11G1GCTCCGTGAG11G11-3'	271
1201	S1C7A1	R	5'-CCAAATCG1AG111CAACTGCA-3'	272
		F	5'-GCGTTAAGCTGGACACAGAAAG-3'	273
1201		R	5'-G1CGACACACCAT1GCT1AAATC-3'	274
1206	FL20557	F	5'-AGAG111AAAATCCACG1CGAC-3'	275
		H	5'-CACCCAGG111CTCTTTATT11C-3'	276
1207	D1961177E	R	5'-AGCCCATCTGTGGAAGTGAATG-3'	277
		F	5'-TTATACCGACGAGATGGGAAACT-3'	278
1210		R	5'-GTTCCAGTAC1AA1CCTTTCTTG-3'	279
		F	5'-G1CGTATGTTAAT11CCACCAAGC-3'	280
1214	11G51	R	5'-TA1CCAGAGGGGTG1CGG1GAC-3'	281
		F	5'-GTTCT111AA1CACAGTTCAAGGCG-3'	282
1234		R	5'-ATCGGATCGATATTACACAG1A-3'	283
		F	5'-CCCATCAGGGAAACAAAGATT-3'	284
1238	113PC138	R	5'-TGGATCTGTAACTTCAGGAGCAT-3'	285
		F	5'-TGGAT1CAACTTACCTA11CGATCC-3'	286

[0430]

1237		F	5'-AAACGACGAAACGCTTCTCTAC-3'	287
		R	5'-GGATATCAACGAGGACCAATAAA-3'	288
1238	HSP-2	F	5'-CTTTCCTTTGGCTTCCCACTAGA-3'	289
		R	5'-CTGATACATACACCTGTGGAC-3'	290
1240	FLJ00159	F	5'-ACGACAGAACTGGCACTGAG-3'	291
		R	5'-ATTTCCTCCAGAAACGGCTTC-3'	292
1242	LNP8	F	5'-GATGACGAAACTATGACTAATGAC-3'	293
		R	5'-GGTATCAATAAAGCCACGATATTCC-3'	294
1246	3UFY34	F	5'-TACTGGAATCTGGTCTTCTCTCT-3'	295
		R	5'-CAGGACACATCACAGTCTCCAG-3'	296
1247	MGC5085	F	5'-GATTGGAACCTTCCAAAGCACTG-3'	297
		R	5'-ACTTCAGTCAACCAAAACAACG-3'	298
1250		F	5'-CCGAGGGAATTGTAAGATATCTG-3'	299
		R	5'-ACTCTCATGACTTCAACCTCAG-3'	300
1254	FLJ11815	F	5'-CTGAGTATTCCTCCGTTACCTT-3'	301
		R	5'-CAGGACAGAAAGAAACATCAC-3'	302
1255	SLC78A2	F	5'-AGGTCGAAGCTCACTGCTCT-3'	303
		R	5'-AGCCACAAACGGATTGTCTAG-3'	304
1271		F	5'-GACCTCAAAACACCACTGCTCT-3'	305
		R	5'-CTCTAGCCAGCTCTCTCTCAC-3'	306
1273	FLJ32548	F	5'-GGCTTCAACGCTCTACTTCT-3'	307
		R	5'-TATGCTTCCAGCTATCCACCTAC-3'	308
1277		F	5'-TCCTGTGAAATAGAACTGTCT-3'	309
		R	5'-CACAACTTCAAGCAAGCACTCT-3'	310
1279	TOM1	F	5'-AAGCTTCTCTACCGCTCAAGT-3'	311
		R	5'-CTGAACACAGGCTGGCTTTAT-3'	312
1289	PTGFRN	F	5'-AACAAAGCCACCACTATTCCTCT-3'	313
		R	5'-CCCTGAAGGACTGAAAGGTCATA-3'	314
1290		F	5'-CCCTGCTCCAAAGGAAACCA-3'	315
		R	5'-CTCAGTTCATCAAGTCTCT-3'	316
1290	GALNT2	F	5'-AGCGACGAGAACTCTTGAATC-3'	317
		R	5'-CTGTCTTACCATACAAATCTCT-3'	318
1292	C17orf26	F	5'-GAGGCCAGCTCTACTCTTCTTAC-3'	319
		R	5'-TAGCATTCACAGACCAAGGACATT-3'	320
1293	FPA1	F	5'-CATATGTCGAGGTGCTCTGAAA-3'	321

[0431]

1294	MED8	R	5'-GTCACACTAGACAGGGAAGCC-3'	322
		F	5'-GACAGGCGTGGATCCCATTTT-3'	323
		R	5'-ACACTGAACCTGCACTGCTTCT-3'	324
1295	ADAM6	F	5'-GTGTGTCTACCTGTCTCCAGGT-3'	325
		R	5'-CAGACAAATAGCTCACTCTCC-3'	326
1298	KIAA0720	F	5'-CAACTCTGGGGTGTTGGTCT-3'	327
		R	5'-ATMAGACTTGTCTACACTCCACTGGG-3'	328
1302	LOC51764	F	5'-GAACACTGTTTGGTCTGGAACT-3'	329
		R	5'-GGATAATGAGAAAGCAAGGCAGT-3'	330
1306	ABCA4	F	5'-ATCGTGAGCAATCATCAGCAAG-3'	331
		R	5'-AGACACACAGACAAACAAGCA-3'	332
1308		F	5'-GCAGTACCCAGACATCTTCGAG-3'	333
		R	5'-TCGGTGGCAGGTCAATCTATTC-3'	334
1310	FUK1	F	5'-GATCCGAAACAACTGGCTACTG-3'	335
		R	5'-AGGTCTGGTCTCTTCTCTCTAT-3'	336
1315		F	5'-GACTCTTCCCATTTTCAGTCAI-3'	337
		R	5'-CTACATTAATGCCCCACGAGG-3'	338
1320		F	5'-CTTTCCTTATTTACAGAGCTGG-3'	339
		R	5'-AGGAGGCTAAAGCCCAATCATG-3'	340
1321	TXN	F	5'-GACTCTTGAAAGCTCTGTTCGT-3'	341
		R	5'-AACATCTGACACTCATCCACAT-3'	342
1323		F	5'-ACTCTCTGCACCTTCCCTTAAC-3'	343
		R	5'-AGTCCAGCCGATAMAGCTAAAC-3'	344
1325	FACL5	F	5'-ATGTGTGTGTGTTCATCTCCAG-3'	345
		R	5'-ATCCATTTTCTCACAAGCAATG-3'	346
1328	CHC20	F	5'-GGGAAATATAATCTCTCTGGC-3'	347
		R	5'-AAAAACAACCTGAGGTGATGGT-3'	348
1337	MVD	F	5'-ATGAAGGACACCAACCAAGTTC-3'	349
		R	5'-CAATGCTGGTAAATCCCAT-3'	350
1342	RDX1	F	5'-GTCAAAAAGTGGAAATGCAATAC-3'	351
		R	5'-TTAGGTAAACAGCAGCCAAAGTCA-3'	352
1343	GPH46	F	5'-CACTCCTGTGACTCAACCTCA-3'	353
		R	5'-CGAGTCTCACTCACTCTCTCT-3'	354
1345	H1002	F	5'-CGATGTAGCAATCTGACCACT-3'	355
		R	5'-GTTCAAACACTCACTGAAGAGCT-3'	356

[0432]

1350	ARHG	F	5'-CTCCACTGGCTCTTCCAAACG-3'	357
		R	5'-CTTTTACCTTCTGCACTTT-3'	358
1353		F	5'-GACACGCAAGTCTTCACTCTTC-3'	359
		R	5'-AAGTGGCTGGGAGTAACTATC-3'	360
1362	SCAMP5	F	5'-AGGGCAGACATTCATCTTCTA-3'	361
		R	5'-GTTACCAAGACAGACACAATCG-3'	362
1371	LOC58755	F	5'-CTCAGCAAGAGAGAAAGGTTA-3'	363
		R	5'-CCACTTAGAATCGAATAGTGG-3'	364
1375		F	5'-TACCCAACTCAGAAAGACTCTGC-3'	365
		R	5'-GGTGGGCTTCTCTCAAAATTAGT-3'	366
1377		F	5'-CGCTGATAAATTCCTCTGCTTA-3'	367
		R	5'-AGTTTATGAGTTCAGCCGCTC-3'	368
1378	LTPB2	F	5'-CTCCCTAGGGGATCACTCTTCTG-3'	369
		R	5'-CAGACTAGGCTCTTTCTCTCA-3'	370
1384	KAA0510	F	5'-TTCCAGCTATCTTCAGATGCTC-3'	371
		R	5'-TATATCCAGGTTGTGTGCTG-3'	372
1389	NMU	F	5'-ATCTCTCGACAGAGAGCTG-3'	373
		R	5'-AAACACCCCTGCTGACCTTC-3'	374
1390		F	5'-TGAGTCTCTCTTGGTGATCTG-3'	375
		R	5'-GGAGAGCAAAAGACACTTCATC-3'	376
1391	FITX1	F	5'-GCTCAAGTCAAAACAGCACTC-3'	377
		R	5'-ACATACACAGGAGGCTGTAAAC-3'	378
1394	FLJ10156	F	5'-TCTAGGGGACTCTTGAGCTTAA-3'	379
		R	5'-ATAATAGGTACCCGTGAGGCTC-3'	380
1395	FBN2	F	5'-TATCTGCTACCCAGACAGCTC-3'	381
		R	5'-GTTGACAGCAACAACCAAGGAG-3'	382
1398	DKFZP568C01224	F	5'-AGTCTGGTCTACCTCTGCTGAC-3'	383
		R	5'-AAACAAAGCTTACAAACCC-3'	384
1399	DLX5	F	5'-GGGACTACTGTGTTTGGCTCTC-3'	385
		R	5'-TGAGGTCATAGATTCAAGCCAC-3'	386
1403	FOP	F	5'-TAATAGTACCAACCACTGCTCAG-3'	387
		R	5'-ATCCTACGGCTTATTGACACCT-3'	388
1406	LOC61654	F	5'-GAGCCAGTTCTCAGACACTTAGG-3'	389
		R	5'-GTACTCAGCCCATCTGGCTT-3'	390
1407		F	5'-ACTTTGTGTGTCTCCCAAGTA-3'	391

[0433]

		R	5' CTG ⁺ GTACCC ⁺ TTACCCATTCCT 3'	392
1410		F	5' ACTAGAGAAATGAGGGGGGTATC 3'	393
		R	5'-ATCTCTAACCAACATCGTAGCG-3'	394
1412	HSR0157	F	5'-CTGAGGCGAGCTTTATTTGCTACA-3'	395
		R	5'-ACGGGTGGGGTACATTAACCTTT-3'	396
1413		F	5'-CGTAGTGAAATATGGACAAAGGACA-3'	397
		R	5'-ACTTC ⁺ GCCAT ⁺ GTGCTTTT-3'	398
1417	HUX09	F	5'-ACAAAGAGGAGAGGGCTGACCT-3'	399
		R	5'-CTCCTGGCTGGCTAGAACTAACT-3'	400
1420	CHODL	F	5'-GGAAAGAAAGGAACACGAAATC-3'	401
		R	5'-GTTAAAGGAGCACAGGGACATA-3'	402
1422	TMEM3	F	5'-CTCCATACCTGTGGATCAATG-3'	403
		R	5'-ATGTGCTAGAAATAGAGCCCTGA-3'	404
1424	MAGEA6	F	5'-AGGAGCTGAGTGTGTAGAGGTG-3'	405
		R	5'-ATAAACCIGGATGCTGACCTG-3'	406
1435	QFZp586H0623	F	5'-AGACCTAAGCTGGGAACAGAGCC-3'	407
		R	5'-CTACAGCACCTATTGSAAGAGG-3'	408
1436	FL10658	F	5'-TTGGTCTCTCTCTGTTTCAAG-3'	409
		R	5'-GCTTCTCCCAAGTACAAAGAC-3'	410
1438	PC	F	5'-GTACTGAACGAGCTGCCAAG 3'	411
		R	5'-GCGAAAGCGAGCTTTATTGAGTA 3'	412
1440		F	5'-AGCTTGGATGACCTGCTCAAG-3'	413
		R	5'-GAGCATTTACGAGCATATCTGAG-3'	414
1441	H3NOV1	F	5'-CAGTTTCACTCCCAAGTCACT-3'	415
		R	5'-CGCATACTCTTTGTTGAGAAATG 3'	416
1444	TMI10	F	5'-GTAACCTGAAGCGGAAGAAAG 3'	417
		R	5'-AACACACCTACATCCAGGTC-3'	418
1445	RANBP3	F	5'-CTTCAGAGGAAATCCTCCAGTC-3'	419
		R	5'-CCCGTTATCTGCTTGTACTGCT-3'	420
1447	AFAM23	F	5'-AAAGCTGAATACAGAAAGCACTG-3'	421
		R	5'-TTTACAGACAGGTGTTGAMGGT-3'	422

[0434]

[0435] 폐암 환자로부터 수득된 암 조직에서 각각의 유전자의 발현(도 2)은 반-정량적 RT-PCR에 의하여 확인되었다. 결과는 다음과 같다:

- [0436] NSC 807 : NSC 807 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 6명에서);
- [0437] NSC 810 : NSC 810 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 6명에서);
- [0438] NSC 811 : NSC 811 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
- [0439] NSC 812 : NSC 812 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 15명 모두에서);
- [0440] NSC 816 : NSC 816 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0441] NSC 820 : NSC 820 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0442] NSC 822 : NSC 822 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 3명에서);
- [0443] NSC 824 : NSC 824 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
- [0444] NSC 825 : NSC 825 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 12명 모두에서);
- [0445] NSC 830 : NSC 830 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 7명에서);
- [0446] NSC 837 : NSC 837 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 7명에서);
- [0447] NSC 840 : NSC 840 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0448] NSC 841 : NSC 841 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11명 중 9명에서);

[0449]	NSC 842 : NSC 842 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 7명에서);
[0450]	NSC 846 : NSC 846 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
[0451]	NSC 849 : NSC 849 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 7명에서);
[0452]	NSC 850 : NSC 850 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 모두에서);
[0453]	NSC 853 : NSC 853 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 8명에서);
[0454]	NSC 854 : NSC 854 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 모두에서);
[0455]	NSC 855 : NSC 855 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11 중 10명에서);
[0456]	NSC 857 : NSC 857 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
[0457]	NSC 859 : NSC 859 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
[0458]	NSC 861 : NSC 861 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 5명에서);
[0459]	NSC 864 : NSC 864 발현은 상향조절되었고 반-정량적 RT-PCR에 의해 확인되었다(NSCLC 환자 10명 모두에서);
[0460]	NSC 870 NSC 870 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11명 중 10명에서);
[0461]	NSC 871 NSC 871 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 13명 중 12명에서);
[0462]	NSC 872 NSC 872 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 12명 중 9명에서)
[0463]	NSC 881 NSC 881 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
[0464]	NSC 882 NSC 882 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 7명에서);
[0465]	NSC 884 NSC 884 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
[0466]	NSC 885 NSC 885 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
[0467]	NSC 889 NSC 889 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
[0468]	NSC 893 NSC 893 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 7명에서);
[0469]	NSC 895 NSC 895 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 6명 중 5명에서);
[0470]	NSC 898 NSC 898 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 6명 중 5명에서);
[0471]	NSC 901 NSC 901 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 14명 모두에서);
[0472]	NSC 902 NSC 902 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
[0473]	NSC 903 NSC 903 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
[0474]	NSC 904 NSC 904 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 7명에서);
[0475]	NSC 905 NSC 905 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 13명 모두에서);
[0476]	NSC 909 NSC 909 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 13명 중 9명에서);
[0477]	NSC 912 NSC 912 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 모두에서);
[0478]	NSC 915 NSC 915 발현이 상향조절되었다(NSCLC 환자 9명 모두에서);
[0479]	NSC 917 NSC 917 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
[0480]	NSC 920 NSC 920 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 8명에서);
[0481]	NSC 921 NSC 921 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
[0482]	NSC 924 NSC 924 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
[0483]	NSC 929 NSC 929 발현은 상향조절되었다(NSCLC 환자 12명 중 10명에서);
[0484]	NSC 930 NSC 930 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);

- [0485] NSC 933 NSC 933 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0486] NSC 934 : CIT. NSC 934 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
- [0487] NSC 936 NSC 936 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0488] NSC 938 NSC 938 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0489] SC 940 NSC 940 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 2명에서);
- [0490] NSC 944 NSC 944 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0491] NSC 947 NSC 947 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0492] NSC 948 NSC 948 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 8명에서);
- [0493] NSC 956 NSC 956 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0494] NSC 957 NSC 957 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
- [0495] NSC 958 NSC 958 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0496] NSC 963 NSC 963 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0497] NSC 964 NSC 964 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0498] NSC 965 NSC 965 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11명 중 10명에서);
- [0499] NSC 966 NSC 966 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 3명에서);
- [0500] NSC 970 NSC 970 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 12명 중 7명에서);
- [0501] NSC 972 NSC 972 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0502] NSC 973 NSC 973 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 3명에서);
- [0503] NSC 974 NSC 974 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0504] NSC 975 NSC 975 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 12명에서);
- [0505] NSC 980 NSC 980 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
- [0506] NSC 984 NSC 984 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0507] NSC 989 NSC 989 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9 모두에서);
- [0508] NSC 990 NSC 990 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 4명에서);
- [0509] NSC 991 NSC 991 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 3명에서);
- [0510] NSC 994 NSC 994 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0511] NSC 1000 NSC1000 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 13명 중 12명에서).
- [0512] NSC 1002 NSC 1002 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0513] NSC 1003 NSC 1003 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0514] NSC 1012 NSC 1012 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0515] NSC 1015 NSC 1015 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명에서);
- [0516] NSC 1016 NSC 1016 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0517] NSC 1018 :NSC1018 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 6명 중 3명에서);
- [0518] NSC 1023 NSC 1023 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 12명 중 7명에서);
- [0519] NSC 1026 NSC 1026 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 7명에서);
- [0520] NSC 1027 NSC 1027 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 5명에서);

- [0521] NSC 1030 NSC 1030 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 6명 중 5명에서);
- [0522] NSC 1034 NSC 1034 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 5명에서);
- [0523] NSC 1037 NSC 1037 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
- [0524] NSC 1038 NSC 1038 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 6명에서);
- [0525] NSC 1047 NSC 1047 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 6명 중 4명에서);
- [0526] NSC 1049 : 상향조절된 NSC 1049가 검출되었다(NSCLC 환자 6 모두에서);
- [0527] NSC 1052 NSC 1052 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0528] NSC 1057 : NSC 1057 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0529] NSC 1058 NSC 1058 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 8명에서);
- [0530] NSC 1059 NSC 1059 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0531] NSC 1064 NSC 1064 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 13명 모두에서);
- [0532] NSC 1066 NSC 1066 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 8명에서);
- [0533] NSC 1067 : NSC 1067 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0534] NSC 1071 NSC 1071 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0535] NSC 1072 NSC1072 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 7명에서);
- [0536] NSC 1075 NSC 1075 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
- [0537] NSC 1077 NSC 1077 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11명 중 8명에서);
- [0538] NSC 1078 NSC 1078 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0539] NSC 1086 NSC1086 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11명 중 10명에서);
- [0540] NSC 1089 NSC 1089 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 6명에서);
- [0541] NSC 1090 NSC 1090 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 3명에서)
- [0542] NSC 1103 NSC 1103 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
- [0543] NSC 1107 NSC 1107 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0544] NSC 1109 NSC 1109 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0545] NSC 1113 NSC 1113 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11명 중 10명에서);
- [0546] NSC 1116 NSC 1116 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0547] NSC 1125 NSC 1125 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명에서);
- [0548] NSC 1131 : 상향조절된 NSC 1131의 발현이 검출되었다(NSCLC 환자 6명 중 2명에서);
- [0549] NSC 1133 NSC 1133 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0550] NSC 1136 NSC 1136 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0551] NSC 1141 NSC 1141 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 6명에서);
- [0552] NSC 1142 : 상향조절된 NSC 1142 발현이 검출되었다(NSCLC 환자 11명 중 9명에서);
- [0553] NSC 1157 NSC 1157 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11명 중 1명에서);
- [0554] NSC1162 NSC1162 발현이 상향조절되었다(NSCLC 환자 10명 중 9명에서)
- [0555] NSC 1164 NSC 1164 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 모두에서);
- [0556] NSC 1167 NSC 1167 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);

- [0557] NSC 1169 NSC 1169 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 3명에서)
- [0558] NSC 1173 NSC 1173 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 5명에서);
- [0559] NSC 1176 NSC 1176 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0560] NSC 1183 : up-regulationof NSC 1183 was detected (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0561] NSC 1184 NSC 1184 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0562] NSC 1185 : up-regulationof NSC 1185 was detected (NSCLC 환자 6명 중 5명에서);
- [0563] NSC 1191 NSC 1191 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
- [0564] NSC 1195 :
- [0565] NSC 1195 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 5명에서);
- [0566] NSC 1196 : NSC 1196 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 6 모두에서);
- [0567] NSC 1201 : NSC 1201 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
- [0568] NSC 1205 : NSC 1205 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 7명에서);
- [0569] NSC 1207 : NSC 1207 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 8명에서);
- [0570] NSC 1210 : NSC 1210 was and up-regulated (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0571] NSC 1214 : NSC 1214 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 7명에서);
- [0572] NSC 1234 : NSC 1234 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0573] NSC 1236 NSC 1236 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 6명에서)
- [0574] NSC 1237 NSC 1237 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 6명 중 5명에서);
- [0575] NSC 1238 NSC 1238 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 6명에서);
- [0576] NSC 1240 NSC 1240 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 모두에서);
- [0577] NSC 1242 NSC 1242 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 4명에서);
- [0578] NSC 1246 NSC 1246 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 6명에서);
- [0579] NSC 1247 NSC 1247 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 5명에서);
- [0580] NSC 1250 NSC 1250 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명에서);
- [0581] NSC 1254 NSC 1254 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명에서);
- [0582] NSC 1265 : 상향조절된 NSC 1265가 검출되었다 (NSCLC 환자 5명 중 4명에서);
- [0583] NSC 1273 : 상향조절된 NSC 1273가 검출되었다(NSCLC 환자 6명 중 5명에서);
- [0584] NSC 1277 NSC 1277 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0585] NSC 1279 NSC 1279 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 모두에서);
- [0586] NSC 1288 NSC 1288 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 6명에서);
- [0587] NSC 1289 NSC 1289 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 6명에서);
- [0588] NSC 1290 NSC 1290 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0589] NSC 1292 NSC 1292 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0590] NSC 1293 : 상향조절된 NSC 1293 의 발현이 검출되었다(NSCLC 환자 6명 중 4명에서);
- [0591] NSC 1294 : NSC 1294 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
- [0592] NSC 1295 : NSC 1295 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 5명에서);

- [0593] NSC 1299 : 상향조절된 NSC 1299 발현이 검출되었다(NSCLC 환자 6명 중 5명에서);
- [0594] NSC 1302 : NSC 1302 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 모두에서);
- [0595] NSC 1306 : 상향조절된 NSC 1306 발현이 검출되었다(NSCLC 환자 6명 중 5명에서);
- [0596] NSC 1309 NSC 1309 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 9명에서);
- [0597] NSC 1310 NSC 1310 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 9명에서);
- [0598] NSC 1315 NSC 1315 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 6명에서);
- [0599] NSC 1320 NSC 1320 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 5명에서);
- [0600] NSC 1323 NSC 1323 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0601] NSC 1325 NSC 1325 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 2명에서);
- [0602] NSC 1328 NSC 1328 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
- [0603] NSC 1337 NSC 1337 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 모두에서);
- [0604] NSC 1345 NSC 1345 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 3명에서);
- [0605] NSC 1350 NSC 1350 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 6명에서);
- [0606] NSC 1353 NSC 1353 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 3명에서);
- [0607] NSC 1362 NSC 1362 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 6명에서);
- [0608] NSC 1371 NSC 1371 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0609] NSC 1375 NSC 1375 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0610] NSC 1377 NSC 1377 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 5명에서);
- [0611] NSC 1378 NSC 1378 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0612] NSC 1384 NSC 1384 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 11명 중 8명에서);
- [0613] NSC 1389 NSC 1389 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0614] NSC 1390 NSC 1390 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 8명에서);
- [0615] NSC 1391 NSC 1391 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 모두에서);
- [0616] NSC 1394 NSC 1394 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 6명에서);
- [0617] NSC 1395 NSC 1395 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 4명에서);
- [0618] NSC1398 NSC 1398 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0619] NSC 1399 NSC 1399 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 4명에서);
- [0620] NSC 1403 NSC 1403 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 8명 중 6명에서);
- [0621] NSC 1406 NSC 1406 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0622] NSC 1407 NSC 1407 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 모두에서);
- [0623] NSC 1410 NSC 1410 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 10명 중 5명에서);
- [0624] NSC 1412 NSC 1412 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 9명 중 6명에서);
- [0625] NSC 1417 NSC 1417 발현은 상향조절되었다 (NSCLC 환자 7명 중 3명에서)
- [0626] NSC 1420: 상향조절된 NSC 1420 가 검출되었다(NSCLC 환자 7명 모두에서);
- [0627] NSC 1422 NSC 1422 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 10명 중 4명에서);
- [0628] NSC 1424 NSC 1424 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 6명 중 5명에서);

- [0629] NSC 1435 NSC 1435 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 8명 중 4명에서);
- [0630] NSC 1436 NSC 1436 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 7명 모두에서);
- [0631] NSC 1439 NSC 1439 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 8명 중 모두에서);
- [0632] NSC 1440 NSC 1440 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 9명 중 8명에서);
- [0633] NSC1441 NSC 1441 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 11명 중 9명에서);
- [0634] NSC 1444 NSCSC 1444 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 6명 중 4명에서);
- [0635] NSC 1445 NSCSC 1445 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 7명 중 6명에서);
- [0636] NSC 1447 NSCSC 1447 발현은 상향조절된다 (NSCLC 환자 7명 모두에서).
- [0637] (3) 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 분석
- [0638] 3 내지 5 쌍의 역 뉴클레오타이드(대조군)와 유전자 각각에 해당하는 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드가 준비되었다. 6-웰 또는 10cm 배양접시에 플레이팅된 네 개의 NSCLC 세포주 A549, NCI-H226, NCI-H522 및/또는 LC319가 리포펙틴 시약(Life Technologies, Inc.)를 사용하여 각 유전자에 해당하는 합성 S-올리고뉴클레오타이드로 형질 전환되었고 2일 동안 10%의 10% 우태야 혈청을 포함하는 배지에서 유지되었다. 그리고나서 세포들은 100% 메탄올로 고정되고 김자(Giemsa) 용액으로 염색되었다. 대조군에 비해 26 유전자에 대한 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성을 억제하였다. 그러므로 이러한 유전자의 억제는 형질전환된 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것이 입증되었다. 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 서열과 대조군 역(reverse) 올리고뉴클레오타이드는 표 5에 나타나 있다. MTT 분석은 당업계에서 알려진 방법으로 3 회 수행되었다(Akashi et al. (2000) Int. J. Cancer 88: 873-80). 방법과 각각의 유전자에 대한 결과는 다음과 같다.
- [0639] NSC 810: TTK ; 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드(SEQ ID NO : 423) 및 TTK에 대한 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)(SEQ ID NO : 424)가 합성되었다.
- [0640] S-올리고뉴클레오타이드 각각은 NSCLC 세포주 A549 과 LC319로 형질전환되었고 이는 TTK에 대해 가장 높은 발현 수준을 나타내었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 MTT 분석에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 억제하는 것이 분명히 확인되었다(도 2). 그러므로, TTK의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다. 상기 결과는 또한 초점 형성 (김자 염색)에 의하여 확인되었다(데이터 제시 안함).
- [0641] NSC 811 : SDC1 ; 세 개의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드(AS1 (SEQ ID NO : 425), AS2 (SEQ ID NO : 427) 및 AS4 (SEQ ID NO : 429)) 및 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)(R1 (SEQ ID NO : 426), R2 (SEQ ID NO : 428) 및 SDC1에 해당하는 R4 (SEQ ID NO : 430))는 합성되어 각각 NSCLC 세포주로 형질전환되었다. 이는 SIC1에 가장 높은 발현을 나타내었다. 형질전환 2일 후, 이러한 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 MTT 분석에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 확실하게 억제하는 것으로 나타났다(도. 2). 그러므로, SDC1 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 나타났다. 상기 결과는 또한 초점 형성 (김자 염색)으로 확인되었다(데이터 제시 안함).
- [0642] NSC 812: NMB ; 두 개의 효과적인 안티센스 S-oligonucleotides(AS1 (SEQ ID NO :431)와 AS2 (SEQ ID NO : 433))및 NMB에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)(R1 (SEQ ID NO : 432) 과 R2 (SEQ ID NO : 434))가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 NSCLC 세포주 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었고 이는 NMB에 대해 가장 높은 발현을 나타내었다. 형질전환 2일 후에, 이러한 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 MTT 분석에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명하게 억제하는 것으로 입증되었다(도. 2). 그러므로, NMB의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 또한 초점 형성 (김자 염색)에 의하여 확인되었다(데이터 제시 안함).
- [0643] NSC816 :PIR51 ; 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO :435) 과 PIR51에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R1 (SEQ ID NO :436) 가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 NMB에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(김자 염색) (자료 제시 안함). 그러므로 PIR51 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을

감소시키는 것으로 여겨진다.

- [0644] NSC 825: ANLN ; 세 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 (AS1 (SEQ ID NO : 437), AS3 (SEQ ID NO : 439) 및 AS5 (SEQ ID NO : 441))과 ANLN에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)(R1 (SEQ ID NO : 438), R3 (SEQ ID NO : 440) 및 R5 (SEQ ID NO : 442)) 가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 NMB에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(김자 염색) (자료 제시 안함). 그러므로 ANLN억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.
- [0645] NSC 841 : URLC2 ; 두 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS4 (SEQ ID NO : 443) 및 AS5 (SEQ ID NO : 445)과 URLC2 에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R4 (SEQ ID NO : 444) 및 R5 (SEQ ID NO : 446)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 URLC2에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다 (자료 제시 안함). 그러므로 URLC2 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.
- [0646] NSC 857: TIGD5 ; 두 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS3 (SEQ ID NO : 447) 및 AS4 (SEQ ID NO : 449)과 TIGD5에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R3 (SEQ ID NO : 448) 및 R4 (SEQ ID NO : 450)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 TIGD5에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 TIGD5 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.
- [0647] NSC 859: URLC3 ; 세 쌍의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS2 (SEQ ID NO : 451), AS3 (SEQ ID NO : 453) 및 AS5 (SEQ ID NO : 455)과 URLC3에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R2 (SEQ ID NO : 452), R3 (SEQ ID NO : 454) 및 R5 (SEQ ID NO : 456)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 URLC3에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 URLC3 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.
- [0648] NSC 885 : BAG5 ; 두 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO : 457) 및 AS2 (SEQ ID NO : 459)과 BAG5 에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R1 (SEQ ID NO: 458) 및 R2 (SEQ ID NO: 460) 가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 BAG5에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 BAG5 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.
- [0649] NSC 893:MPHOSPH1 ; 두 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO : 461) 및 AS2 (SEQ ID NO : 463)과 MPHOSPH1에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R1 (SEQ ID NO : 462) 및 R2 (SEQ ID NO : 464)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 MPHOSPH1에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 MPHOSPH1 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.
- [0650] NSC 905:URLC1 ; 세 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS2 (SEQ ID NO : 465), AS3 (SEQ ID NO : 467) 및 AS5 (SEQ ID NO : 469)과 URLC1에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R2 (SEQ ID NO : 466), R3 (SEQ ID NO : 468) 및 R5 (SEQ ID NO : 470)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 URLC1에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히

억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 URLCI 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0651] NSC 909:FLJ10468 ; 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO : 471)과 FLJ10468에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R1 (SEQ ID NO : 472)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 FLJ10468에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 FLJ10468 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0652] NSC 920: CHAFIA ; 두 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO : 473) 및 AS4 (SEQ ID NO : 475)과 CHAFIA에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R1 (SEQ ID NO : 474) 및 R4 (SEQ ID NO : 476)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 CHAFIA에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 CHAFIA 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0653] NSC 947: PKP3 ; 네 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 (AS1 (SEQ ID NO : 477), AS2 (SEQ ID NO : 479), AS3 (SEQ ID NO : 481) 및 AS4 (SEQ ID NO : 483))과 PKP3 에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)(R1 (SEQ ID NO : 478), R2 (SEQ ID NO : 480), R3 (SEQ ID NO : 482) 및 R4 (SEQ ID NO : 484)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 PKP3 에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549 및 LC319로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 PKP3 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0654] NSC 956:SIAHBPI ; 두 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO : 485) 및 AS2 (SEQ ID NO : 487)과 PKP3 에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R1 (SEQ ID NO : 486) 및 R2 (SEQ ID NO : 488)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 SIAHBPI에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 SIAHBPI 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0655] NSC 994: DKFZP434E2318 ; 네 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 (AS1 (SEQ ID NO : 489), AS3 (SEQ ID NO : 491), AS4 (SEQ ID NO : 493) 및 AS5 (SEQ ID NO : 495))과 DKFZP434E2318에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)(R1 (SEQ ID NO : 490), R3 (SEQ ID NO : 492), R4 (SEQ ID NO : 494) 및 R5 (SEQ ID NO : 496))가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 DKFZP434E2318에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 DKFZP434E2318 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0656] NSC 1075: URLC4 ; 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS5 (SEQ ID NO : 497)과 URLC4에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R5 (SEQ ID NO : 498)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 URLC4에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 URLC4 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0657] NSC 1107: URLC8 ; 두 가지 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS 1 (SEQ ID NO : 499) 및 AS4 (SEQ ID NO : 501)과 URLC8 에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군)R1 (SEQ ID NO : 500) 및 R4 (SEQ ID NO : 502)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 URLC8에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인

A549로 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 URLC8 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0658] NSC 1113: URLC5 ; 두 가지 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO: 503) 및 AS2 (SEQ ID NO : 505)과 URLC8 에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군) R1 (SEQ ID NO: 504) 및 R2 (SEQ ID NO : 506)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 URLC5에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 URLC5 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0659] NSC1131 : SYNJ2BP ; 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO : 507)과 SYNJ2BP에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군) R1 (SEQ ID NO : 508)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 SYNJ2BP에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549 및 NCI-H226로 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 SYNJ2BP 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0660] NSC 1142: NAPG ; 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO : 509)과 NAPG에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군) R1 (SEQ ID NO : 510)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 NAPG에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522로 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 NAPG 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0661] NSC 1183: BYSL; 세 개의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1(SEQ ID NO : 511), AS2(SEQ ID NO : 513), AS3(SEQ ID NO : 515) 과 BYSL에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군) R1(SEQ ID NO : 512), R2(SEQ ID NO : 514), R3(SEQ ID NO : 516)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 BYSL에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 BYSL 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0662] NSC 1185:URLC6 ; 두 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS4 (SEQ ID NO : 517) 및 AS6 (SEQ ID NO : 519)과 URLC6에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군) R4 (SEQ ID NO : 518) 및 R6 (SEQ ID NO : 520)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 URLC6에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549 및 NCI-H226 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 URLC6 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0663] NSC1191 :COX17 ; 세 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS2 (SEQ ID NO :521), AS4 (SEQ ID NO : 523) 및 AS5 (SEQ ID NO : 525)과 COX17에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군) R2 (SEQ ID NO : 522), R4 (SEQ ID NO : 524) 및R5 (SEQ ID NO : 526)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 COX17에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 COX17 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0664] NSC 1273:FLJ32549 ; 두 가지의 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS1 (SEQ ID NO : 527) 및 AS2 (SEQ ID NO: 529)과 FLJ32549 에 해당하는 역 S-올리고뉴클레오타이드(대조군) RI (SEQ ID NO : 528) 및 R2 (SEQ ID NO: 530)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 FLJ32549에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549, NCI-H226 및 NCI-H522 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드는

초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안 함). 그러므로 FLJ32549 억제제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0665] NSC1389 : NMU ; 효과적인 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드 AS (SEQ ID NO : 531)과 NMU에 해당하는 역 S-올리고 뉴클레오타이드(대조군) R (SEQ ID NO : 532)가 합성되었다. 각각의 S-올리고뉴클레오타이드는 NMU에 대해 가장 높은 발현을 나타내는 NSCLC 세포주인 A549 및 LC319로 형질전환되었다. 형질전환 2 일 후에, 안티센스 S-올리고 뉴클레오타이드는 초점 형성 (김자 염색)에 의해 대조군과 비교하여 세포 증식을 분명히 억제하는 것이 입증되었다(자료 제시 안함). 그러므로 NMU억제제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시키는 것으로 여겨진다.

표 5

표 5: S-올리고뉴클레오타이드의 효과적인 작용 시험

NSC Assignment	세포	번호	S 올리고 AS	서열 번호	S 올리고 REV(대조군)	시열 번호
510	7TK		5'- TAAAAGCTCGGATTCAC-3'	423	5'-TACCTTAGGCCTTAAAT-3'	424
511	S1001	1	5'- GCGCGCGCGCGCTCATGCT-3'	425	5'- TGGTACGCGCGCGCGCG-3'	426
		2	5'- GCGCGCGCACTCAGCGCA-3'	427	5'- ACGCGCAGTCAGCGCGG-3'	428
		3	5'- ACGACTGCTTGAAAGAGG-3'	429	5'- GGAGAAAGTTCGTCAGCA-3'	430
		4	5'- ACTGCAGTCGGATCTTGCT-3'	431	5'- TGGTCTAGCGCTACGTA-3'	432
512	KMC	1	5'- GCTTCCTGTACAGGAATT-3'	433	5'- TTTACCTCATCTCTCTCG-3'	434
		2	5'- GCTTCCTGTACAGGAATT-3'	435	5'- TGTATCTTTGCTCACTT-3'	436
515	PIR51	1	5'- GTCCTTAAAGGATCAT-3'	437	5'- TACCTAGGCAAAAGCTTC-3'	438
525	ANLN	2	5'- GGATCATCTGCGGAGG-3'	439	5'- GGACCGGCTAGCTAGGC-3'	440
		3	5'- ACCAAGACCATCATCA-3'	441	5'- AGTACTACGCAAGAACCA-3'	442
		4	5'- GCTGATTCCTCGGAGT-3'	443	5'- TGAGCCCTTACCTTCC-3'	444

[0666]

		5	5'- AACGCGGACACAGTACGA 3'	445	5'-ATGATGACACACACGTCAA- 3'	446
857	TIGD5	3	5'- ATCCGCGGTGTCCAGGGC- 3'	447	5'- CGCGACCGTGTGCGTCCGA-3	448
		4	5'- CGTCCAGGCTCCAGCCACT- 3'	449	5'- TCACCGAGCGTGGACCTCC-3'	450
859	URLC3	2	5'- CTTCCCATTTAAAGAACAT-3'	451	5'-TACAAAGAACTTACCCCTG- 3	452
		3	5'- CATGAGTGAATGCTGCTC- 3	453	5'- GTCCCTGCTAGTGAGTAT-3	454
		5	5'- CCCTTCCCATGGCTTCAA- 3'	455	5'-AACTTGGGTACCGCTTCC- 3'	456
865	BA62	1	5'- GGACAGGAGCAATGTAC- 3	457	5'- CATGTACCAAGGACAGG-3'	458
		2	5'- ACAATACAAATGTACAAAG-3'	459	5'-GAACAGCTATAACATAACA- 3	460
893	MPH-OSPH1	1	5'- AGATTCGATTCCTCCAAAC-3'	461	5'-CAACCGTCTTACCTTAGA- 3'	462
		2	5'- GATTAATAATTACATTCAT- 3'	463	5'- TACCTTAGATTAATAATAC-3'	464
905	URLC1	2	5'- CATCTTGAGATCCTATTC-3'	465	5'-CTTATCCAGAGTTCTAC 3'	466
		3	5'- TCCGGGCTTTTAACTCAT-3	467	5'-TACTTCATTTTTCCGGGGT- 3'	468
		5	5'- AGGTAGCTTAAACCACTT-3'	469	5'-TTCACCAAAATTCATGGA- 3	470
909	FLJ10458	1	5'- AGGAGCCATCGCGCTCGG- 3'	471	5'- GGCTGCGGTAACCGAACA 3'	472

[0667]

			3'		3'	
920	Q1A71A	1	5' GCAATCCATGGCTGTGGC- 3'	473	5'- GCGGTGCGGTACCTAACG-3'	474
		4	5'-AAATATACCTTCTATTA- 3'	475	5' TACCTAACGTTTCTATCT- 3'	476
947	PKP3	1	5' GAAGTTACCGTCCGCAI- 3'	477	5'-TACGTCCTTGGCAITGAA- 3'	478
		2	5'- GGAAGTAAGTACCGTCC- 3'	479	5' TCCTGCCATGGAAGGACG-3'	480
		3	5'- CTTCTTCAACACAGCTAT-3	481	5' TATCGACACGAGTTGTG- 3'	482
		4	5'- (GAAGTCCCTCCTCCGATA 3'	483	5'-ATAGCCCTCCTCCTGAAG- 3'	484
950	3IAHB71	1	5'- GCGTCGCAATCTGCGTC- 3'	485	5'- CTGCGTTCACCGCAGCT-3'	486
		2	5'- TATGATGCGCGTCGCAI- 3'	487	5'- TACCGCTGCCGCTGGTAT-3'	488
964	DKFZ6434E23 18	1	5'- GGACTGCATGGTGGAGAT- 3'	489	5'- TACAGCTCCTAAGTCAGG-3'	490
		3	5'- CATGCTGGAGATGGGAC- 3'	491	5'- CAGCGGTAAGGCTCCTAC-3'	492
		4	5'- AGCAGCGCTCCAGAACTGG 3	493	5'- GGTAAGACGTCGGGACGAA-3'	494
		5	5'- TGCCTCTCAACTCCGCAC 3	495	5' CAGGATGAGTTCTCGT-3'	496

[0668]

1075	UPL04	5	5'- GTAAGTTGACATGATTATT-3'	497	5'-TTATTAGTAGAATTGACG 3'	498
1107	UPL08	1	5'- CAAAATCATTTCTCTCTG-3'	499	5'-CTCTCTCTTTACTAAAC- 3'	500
		4	5'- CGGAGTCACGATCACCGAA 3'	501	5'- AAGGCACTACGACCGGGC-3'	502
1113	UPL05	1	5'- ACGATTCATTCTGCTT-3'	503	5'-TTCCGTCGTTAAGTTACCA 3'	504
		2	5'- ACACAAGACACGATTCAI-3'	505	5'-TACTTACACAGAACACA- 3'	506
1131	SYNJ2B1	-	5'- ATCGACTCTTCCCTTCAT-3'	507	5'-TACTTGCTTCTGACGTA- 3'	508
1142	NAPG	1	5'- ACCCGCGATCTCCACAG- 3'	509	5'- TGACACCTCTACCTGCGCA-3'	510
1188	DYSL	1	5'- CTTGTTCAAGAACCTCT- 3'	511	5'- TCTCTACCACTACTTGTTC-3'	512
		2	5'- TGGCAGGAGGGTTCTCT 3'	513	5'-TACTTGTCTTCCGACCA 3'	514
		3	5'- CAGGCTACCTGGCAGCA 3'	515	5'- AGGAGATTCATCCGGAC-3'	516
1185	UPL06	4	5'- ACCCCTTACGGTTGGCTG- 3'	517	5'- GTGGTTGGCACTCGACA-3'	518
		8	5'- TCTGAAGAAATAGATCA-3'	519	5'-ACGAGATAAACTAAGTCT 3'	520
1191	CCX17	2	5'- GTCACCGAGACCCGCGAT 3'	521	5'- TACGGCCGACCAACTG-3'	522
		4	5'- TCTCCCTTCTGCACTGATA-3'	523	5'-ATAGTAGCTCTTCCCTT- 3'	524

[0669]

		5	5'- ATTCTTGTGGGCGCTCAA- 3'	525	5'-AACTCCGGGTGTTCTTA- 3'	526
1273	FLJ32549	1	5'- CCCATGCGAGCTGCGCC-3'	527	5'-CCGCGTCGAGCGTACCC- 3'	528
		2	5'- AGTGATAACAGAAAGCG- 3'	529	5'- GCGAAAGACAAATAGTGA-3'	530
1389	NMJ	-	5'- TATCTCTGACTTTGACTT-3'	531	5'-TTCAGTTTCAGCTCCAT- 3'	532

[0670]

[0671]

(4) RNA 간섭 분석

[0672]

포유류 세포에서 작은 간섭 RNA(small interfering RNA, siRNAs)의 합성을 일으키는 벡터-기반의 RNAi 시스템인 psiH1BX3.0이 NSCLC 세포에서 각각의 내생의 유전자 발현을 억제시키기 위해 사용되었다. 다섯가지 벡터는 유전자 각각의 표적 서열에 대해 다섯 가지의 상이한 19-염기 쌍 이중가닥 뉴클레오티드를 합성하기 위해 디자인되었다. 벡터들은 60~90% 이상의 형질전환 효율을 나타내는 리포펙타민 2000 시약(Invitrogene, Carlsbad,

CA, USA)을 사용하여 NSCLC 세포주로 형질전환되었다. 세포들은 적당한 농도의 geneticin (G418)의 농도하에 5-9일 동안 배양되었다. 세포 수나 세포 생존(viability)은 3 회 김자 염색 및/또는 MTT 분석으로 측정되었다.

[0673] (5) 유세포 분석(Flow cytometry)

[0674] 세포들은 100-mm 배양 접시당 5 X 10 세포수의 밀도로 플레이트되고 상기와 같이 siRNA-발현벡터로 형질전환되었다. 감염 24-48 시간 후에, 세포들은 트립신 처리되어 PBS에 회수된 후 70% 의 차가운 에탄올에서 30분 동안 고정되었다. 100 µg/ml RNase(Sigma Chemical Co. -Aldrich, St. Louis, MO)로 처리된 후에 세포들은 PBS내의 50 ug/ml 요오드화 프로피디움(propidium iodide, Sigma-Aldrich)로 염색되었다. 유세포 분석은 Becton Dickinson FACScan에서 수행되어 ModFit software(Verity Software House, Inc. , Topsham, ME)으로 분석되었다. 세포 주기의 G0/G1, S 및 G2/M 기에서 핵의 퍼센트와 sub-G1 군집은 20,000 언게이티드 세포(ungated cell) 이상에서 측정되었다. 세포사멸(Apoptosis) 또한 annexinV의 결합을 기초로 유세포 분석에 의해 측정되었다.

[0675] (6) RNAi

[0676] 암 세포의 성장, 증식 및 생존을 조절하는 새로운 분자 표적을 확인하고 특성화하기 위해서, RNA 간섭 기술이 상기 과정을 통하여 선택된 각각의 후보 유전자의 내생 발현을 억제하기 위해 psiH1BX3.0 벡터로 수행되었다. 후보 유전자 각각에 대한 특이적인 방법과 결과는 다음과 같다: NSC 807: KOC1: 세 가지 효과적인 벡터 유전자를 표적으로 하는 19-염기쌍의 이중 가닥 서열의 합성을 일으키는 효과적인 벡터가 디자인되어 NSCLC 세포주인 A549 및 LC319로 형질도입되었다. 형질도입 5일 후에, 이러한 유전자에 대한 RNAi 벡터(No. 1)의 도입은 대조군과 비교하여 분명히 콜로니의 수를 억제하였고(도 3A 및 3B), 이는 KOC1 억제가 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 줄인다는 것을 나타낸다. 상기 결과는 또한 초점 형성 분석 (김자 염색)으로 확인되었다(테이터 제시 안함).

[0677] NSC 810: TTK: 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중 가닥 서열의 합성을 지시하는 세 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염하였다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 RNAi 벡터 (TTK-1)의 도입은 MTT 분석에 의해 대조군에 비해 세포 증식을 명확히 억제하고 있음을 보이므로 (도 3A 및 3A), 이는 TTK는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 의미한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (김자 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음). 효과적인 TTKRNAi로 형질감염된 세포를 현미경에서 더 조사하여 상을 24 또는 48일마다 잡았다. TTKRNAi가 형질감염된 LC319 세포는 다핵 세포 형질로 보였고 완전한 세포 사멸이 일어났지만, EGFRNAi로 형질감염된 세포는 단핵세포 형질을 보였다 (도 3C). 항-TTK 단클론 항체를 이용한 웨스턴 블롯 분석에 의하여 LC319 세포에서 TTKRNAi에 의해 음성 TTK 단백질의 발현 및 그의 억제를 검출하였다 (도 3E).

[0678] NSC 825: ANLN: 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 두 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터의 도입은 MTT 분석에 의해 대조군에 비해 세포 증식이 명확히 억제되는 것으로 보이므로 (도 3A 및 3B) 이는 ANLN의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (김자 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음). 두가지 효과적인 ANLNRNAi 중 임의의 것으로 형질감염된 LC319 세포는 다-핵세포 형질을 가지지만, EGFRNAi로 형질감염된 세포는 단-핵세포 형질을 보여었다 (도 3C). 유세포분석기(flow cytometry)에 의해 결정된 ANLNRNAi로 형질감염된 세포의 세포주기 양상은 비정상적인 세포주기 및 배수성 (polyploidy)(> 4N DNA)을 보였다 (도 3D).

[0679] NSC : URLC2: 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 두 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터의 도입은 MTT 분석에 의해 대조군에 비해 세포 증식이 명확히 억제되는 것으로 보이므로 (도 3A 및 3B) 이는 URLC2의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한

포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음). siRNA 형질감염 24 시간 후 유세포분석을 수행하였다. 결과, LC319 세포의 sub-G1 집단이 28% 증가함을 검출하였다. URLC2-siRNA는 아넥신 V의 결합의 유세포 분석에 의해 측정되는 아포토시스(apoptosis)를 현저하게 유도하였다 (도 3D).

[0680] NSC 903: URLC9: 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 두 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터의 도입은 콜로니의 수를 명확히 억제하므로 (도 3A 및 3B) 이는 URLC9의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음).

[0681] NSC956 : SIAHBP1 : 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 두 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터의 도입은 MTT 분석에 의해 대조군에 비해 세포 증식이 명확히 억제되는 것으로 보이므로 (도 3A 및 3B) 이는 SIAHBP1의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음).

[0682] NSC 994: DKFZP434E2318: 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 두 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터(No. 1)의 도입은 MTT 분석에 의해 대조군에 비해 세포 증식이 명확히 억제되는 것으로 보이므로 (도 3A 및 3B) 이는 DKFZP434E2318의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음).

[0683] NSC 1107: URLC8 : 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 다섯 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터(No. 1)의 도입은 대조군에 비해 콜로니 수를 명확히 억제되는 것으로 보이므로 (도 3A 및 3B) 이는 URLC8의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음).

[0684] NSC1191 : COX17: 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 두 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터(No. 2)의 도입은 MTT 분석에 의해 대조군에 비해 세포 증식이 명확히 억제되는 것으로 보이므로 (도 3A 및 3B) 이는 COX17D의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음).

[0685] NSC 1246: SUPT3H: 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 세 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터(No. 2)의 도입은 MTT 분석에 의해 대조군에 비해 세포 증식이 명확히 억제되는 것으로 보이므로 (도 3A 및 3B) 이는 SUPT3H의 억제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음).

[0686] NSC 1389: NMU : 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 두 가지 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터(No. 2)의 도입은 MTT 분석에 의해 대조군에 비해 세포 증식이 명확히 억제되는 것으로 보이므로

(도 3A 및 3B) 이는 NMU의 억제제는 세포의 성장, 증식 및/또는 생존을 감소시킨다는 것을 제시한다. 상기 결과는 또한 포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 확인되었다(결과 보이지 않음). 다음, siRNA 형질감염 24 시간 후 유세포분석을 수행하였다. 결과, LC319 세포의 sub-G1 populations이 34.5% 증가함을 검출하였다 (도 3D).

[0687] NSC 1395: FBN2: 상기 유전자를 표적으로 하는 19-염기 쌍 이중-가닥 서열의 합성을 지시하는 효과적인 벡터를 고안하고 NSCLC 세포주 A549 및 LC319로 형질감염시켰다. 형질감염 5일 후, 상기 유전자에 대한 상기 RNAi 벡터(No. 2)의 도입은 e포커스 형성 분석 (focus formation assay (검사 염색:Giemsa staining))에 의해 대조군에 비해 세포 증식을 명확히 억제하는 것으로 확인되었다(결과 보이지 않음).

[0688] (7) 사이토크롬 C 산화효소 (Cytochrome c oxidase) 활성

[0689] A549 세포에서 사이토크롬 C 산화효소 (CCO) 활성 및 COX17RNAi에 의한 그의 억제를 조사하였다. CCO 활성을 측정하는 방법을 설명하는 도식적인 도해는 도 3F에서 보인다. 구체적으로, 세포를 디기토닌 (digitonin) (Wako, Osaka, Japan)를 이용하여 미토콘드리아 및 다른 분획으로 분리하였다. 완충액 (10mM Tris, 0.2mM EDTA, 0.05% n-dodecyl-b-D-maltoside, pH7.6)에서 사이토크롬 c (63 mM)을 제이철 사이토크롬 c를 제일철 사이토크롬 c로 전환하기 위하여 실내온도 (18℃)에서 30분간 12.5mM L (+) - 아스코르브산 (ascorbic acid)과 배양하였다. 1mg/ml 미토콘드리아 단백질 용액 20 μ l을 37℃에서 2 ml의 혼합액에 첨가하였다. CCO 활성을 위한 반응을 550nm에서 측정하였다.

[0690] 순수 COX17 단백질이 인간 NSCLC 세포에서 사이토크롬 C 산화효소 (CCO) 활성을 가지고 있는지 명확히 하기 위하여, CCO 활성을 검출하기 위하여 효과적인 COX17 RNAi 벡터를 A549 세포주로 형질감염시켰다. 형질감염 2 또는 5 일후, COX 활성은 내인성 COX 17 유전자의 억제에 의해 감소하였다. 상기 결과는 인간 NSCLC에서 COX17에 의한 CCO 활성의 중요성을 확인한다 (도 3 F, G 및 H).

[0691] RNAi에 효과적인 합성 올리고뉴클레오티드의 서열을 표 6에서 보이고 있다. 안티센스 S-올리고뉴클레오티드 및/또는 RNAi의 형질감염에 의한 억제가 암 세포의 성장, 증식 및 생존이 억제된 30 개의 유전자를 동정하였다.

표 6

표 6: RNAi 의 효과적인 항성 올리고뉴클레오타이드의 서열

NSC Assignment	기준	번호	RNAi	서열번호
807	KOC1	1	5'-GGACCAAGCTAGACAAGCA-3'	533
810	TK	1	5'-ACAGTGTCCGCTAAGTGA-3'	534
825	ANLN	1	5'-CCAGTTGAGTCGACATCTG-3'	535
		2	5'-GCAGCAGATACCATCAGTG-3'	536
841	URLC2	1	5'-CGCAGCTGCGAAGTGTGTA-3'	537
		2	5'-GATACGAAAGCAGCTGCGA-3'	538
903	URLC9	1	5'-GAGCGATTCACTTCATCA-3'	539
		2	5'-CTGCAATTGAGGCTCCTTC-3'	540
956	SIAHBP1	1	5'-GAGTGTGCTGCTGAAGCAG-3'	541
		2	5'-GATCAAGTCTGTCACACTG-3'	542
994	DKFZp434E2318	1	5'-CGTGCTAGCAGCTGCGTGT-3'	543
1107	URLC8	1	5'-TGAGGTGCTCAGCACAGTG-3'	544
		2	5'-CGGAGGATCTCATGACAC-3'	545
		3	5'-GATTCGCATCCTGCCATCG-3'	546

[0692]

		4	5'-CAGTATTCGGACATAGAGG-3'	547
		5	5'-CACCAAGTACTGCTTGTGC-3'	548
1191	COX7	2	5'-GGAGAAGAAGACTGTGGAC-3'	549
1246	SUP3H	2	5'-GACAAATTGAGTGGCAGCA-3'	550
1389	NMU	2	5'-GAGATTCAGAGTGGACGAA-3'	551
1395	FBN2	2	5'-GAGAGCAATGAGGATGACT-3'	552

[0693]

[0694]

(8) 면역세포화학적 분석 (Immunocytochemical analysis)

[0695]

c-myc-His가 태그된 단백질을 준비하기 위하여 각 단백질의 C-말단에서 c-myc-His 에피토프 서열 (LDEESILKQE-HHHHHH)을 코딩하는 유전자를 포함하는 벡터를 제조하고 COS-7 세포로 형질감염하였다. 챔버 슬라이드에 접종된 일시적으로 형질감염된 COS-7 세포를 4% 파라포름알데하이드를 포함하는 PBS로 고정하고, 4℃에서 3분 동안 0.1% Triton X-100을 포함하는 PBS로 투과되게 하였다. 비-특이적인 항체-결합 부위를 막기 위하여 실온에서 30 분 동안 세포를 블로킹 용액 (PBS에서 2% BSA)으로 덮었다. 그런 다음, 세포를 마우스 항-c-myc 항체 (블로킹 용액에서 1: 800으로 희석된)와 배양하였다. ECLIPSE E800 현미경(Nikon)에서 관찰하기 위하여 항체를 FITC가 접합된 고트 항-마우스 이차 항체로 염색하였다. 형질전환된 세포에서 c-myc이 태그된 단백질의 단백을 확인하기 위하여, 종래에 서술된 대로 웨스턴-블롯팅을 수행하였다 (Shiratsuchi et al. , Biochem Biophys Res Commun 247: 597-604 (1998)).

[0696]

(9) 포유동물 세포에서 잠재적인 표적 유전자의 생성의 위치

- [0697] 포유동물 세포에서 상기 후보 유전자에 의해 코딩된 단백질의 세포내 위치를 조사하기 위하여, 각 단백질의 C-말단에 c-myc-His 에피토프 서열 (LDEESILKQE-HHHHHH)을 코딩하는 유전자를 포함하는 플라스미드, pcDNA3.1 (+) /c-myc-His로 COS-7세포로 형질감염시켰다. 항-c-myc 항체를 이용하여 형질감염도된 세포에서 단백질의 발현을 이뮤노블롯팅으로 확인하였다 (도 5A).
- [0698] (10) 항-암 치료 및 진단을 위한 표적으로서 막횡단/분비 단백질의 선택
- [0699] 종양 세포의 표면에 과발현되어 있는 14 막횡단/분비 단백질을 스크리닝하였다. 상기 단백질은 암에 대한 수용체-표적으로/항체를 기본으로 하는 치료 및 진단을 위한 좋은 표적이 될 것으로 기대된다. 형질감염된 COS-7 세포에서 단백질의 발현 및 세포내 위치를 면역세포화학적 분석으로 확인하였다.
- [0700] 각 유전자에 의해 코딩된 단백질의 세포내 위치를 결정하기 위하여, c-myc-His 또는 Flag로 태그된 단백질을 발현하는 플라스미드로 COS-7 세포를 형질감염시켰다. 각 유전자에 대한 면역세포화학적 분석의 결과는 하기에 주어진다:
- [0701] NSC 807:KOC1 : KOC1/c-myc-His 단백질은 주로 세포질에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0702] NSC 825 : ANLN : ANLN/c-myc-His 단백질은 주로 핵 및 세포질에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0703] NSC 841: URLC2 : URLC2/c-myc-His 단백질은 주로 핵 및 세포질에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0704] NSC 849: GJB5:GJB5/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막에서 검출된다 (도 5A).
- [0705] NSC 855: LNIR:LNIR/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막에서 검출된다 (도 5A).
- [0706] NSC 895: FAM3D:FAM3D/c-myc-His 단백질은 주로 세포질 과립, 골지 및 세포질막에서 검출된다 (도 5A). 웨스턴 블롯팅에 의해 배양액에서 FAM3D 의 분비를 검출하였다 (도 5B). 따라서, FAM3D 은 분비단백질로 여겨진다.
- [0707] NSC 903: URLC9 : URLC9/c-myc-His 단백질은 주로 핵에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0708] NSC 915 : URLC10 : URLC 10/c-myc-His 단백질은 주로 세포질 과립 및 골지에서 검출되고 세포질막의 표면에서 점으로 검출된다 (도 5A).
- [0709]
- [0710] NSC 948: TASK-2:TASK-2/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막에서 검출된다 (도 5A).
- [0711] NSC 956 :SIAHBP1: SIAHBP1/c-myc-His 단백질은 주로 세포질에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0712] NSC 994: DKFZp434E2318: DKFZp434E2318/c-myc-His 단백질은 주로 세포질에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0713] NSC 1000: PSK-1: PSK-1/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막에서 검출된다 (도 5A).
- [0714] NSC 1103: KCNK1:KCNKI/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막에서 검출된다 (도 5A).
- [0715] NSC 1107: URLC8: URLC8/c-myc-His 단백질은 주로 핵에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0716] NSC 1164: NPTX1: NPTX1/c-myc-His 단백질은 주로 세포질 과립에서 검출된다 (도 5A). 웨스턴 블롯팅에 의해 배양액에서 NPTXI의 분비를 검출하였다 (도 5B). 따라서, NPTXI은 분비단백질로 여겨진다.
- [0717] NSC1191: COX17:COX17/c-myc-His 단백질은 주로 미토콘드리아에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0718] NSC 1201: SLC7A1: SLC7A1/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막 및 골지에서 검출된다 (도 5A).

- [0719] NSC 1246: SUPT3H: SUPT3H/c-myc-His 단백질은 주로 핵 및 세포질에서 검출된다 (결과 보이지 않음).
- [0720]
- [0721] NSC1288: PTGFRN: PTGFRN/c-myc-His 단백질은 주로 세포질 막 및 골지에서 검출된다 (도 5A).
- [0722] NSC 1295: ADAM8: ADAM8/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막에서 검출된다 (도 5A). 웨스턴 블롯팅에 의해 배양액에서 ADAM8의 3 가지 잘린 형태의 분비물을 검출하였다 (도 5B). 따라서, ADAM8은 분비 단백질로 여겨진다.
- [0723] NSC 1389: NMU:NMU/c-myc-His 단백질은 주로 골지체에서 및 분비 단백질로 검출된다 (도 5A).
- [0724] NSC 1420: CHDOL: CHDOL/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막 및 골지에서 검출된다 (도 5A).
- [0725] NSC 1441: HSCOV: HSNV/c-myc-His 단백질은 주로 세포질막 및 골지에서 검출된다 (도 5A).
- [0726] (12) 세포 성장 분석 및 콜로니 형성 분석 (대장y formation assay)
- [0727] 표준 프로토콜에 따라 안정화된 형질감염체를 확립하였다.
- [0728] 구체적으로 타겟 유전자 (pcDNA3.1/myc-His) 또는 유전자의 상보가닥 (pcDNA3.1-안티센스)를 발현하는 플라스미드, 또는 mock 플라스미드(pcDNA3.1)를 COS-7 세포로 형질감염 후, 14일 동안 제네티신(G418)을 세포에 배양하였다. 그런 다음, 콜로니를 선택하고 웨스턴 블롯팅에 의해 유전자의 발현을 검출하였다. 확립된 안정화된 형질감염체는 항-c-myc 항체로 면역염색법에 의해 단클론임을 확인하였다 (결과 보이지 않음). COS-7 세포의 안정화된 형질전환체를 6-웰 마이크로타이터플레이트 (5X 10⁴ cells/well)에 접종하고, 24, 48, 72, 96, 120 및 144 시간동안 항생제가 보충된 10% FBS를 포함하는 배지에서 유지하였다. 각 시점에서 세포증식활성을 Cell Counting 키트 (WAKO) 또는 MTT 분석을 이용하여 측정하였다.
- [0729]
- [0730] (13) 안정화 형질전환체의 세포증식분석 및 자가분비분석(autocrine assay)
- [0731] NSC 810: TTK ; 포유동물 세포 증식에 있어서 TTK의 효과를 결정하기 위하여외인성 TTK(COS-7-TTK1 및 2)을 발현하는 COS-7 세포를 확립하고 그의 성장을 mock 벡터 (TTK-mock)로 형질감염된 대조군 세포의 증식을 비교하였다. 도 6에서 보듯이, COS-7-TTK의 성장을 pcDNA3.1-TTK-c-myc-His 단백질의 발현수준과 일치하게 대조군 세포에 비교하여 현저히 촉진하였다. 세번의 독립적인 실험에 의해 결과를 확인하였다. COS-7-TTK 세포는 또한 대조군 세포와 비교하여 더 큰 콜로니를 형성하는 두드러진 경향을 보였다 (결과 보이지 않음).
- [0732] NSC 841: URLC2 ; 포유동물 세포 증식에서 URLC2의 효과를 결정하기 위하여, 외인성 URLC2 (NIH3T3-URLC2-3 및 5)을 발현하는 NIH3T3 세포를 확립하고, 그의 성장을 mock 벡터로 형질감염 대조군 세포 (NIH3T3-mock)의 성장을 비교하였다. 도 6에서 보듯이, NIH3T3-URLC2 세포의 성장은 pcDNA3.1-URLC2-myc-His 단백질의 발현 수준과 일치하게 대조군 세포의 성장과 비교하여 현저히 촉진되었다. 세번의 독립적인 실험에 의해 결과는 확인되었다. NIH3T3-URLC2 세포는 또한 대조군 세포와 비교하여 더 큰 콜로니를 형성하는 두드러진 경향을 보였다 (결과 보이지 않음).
- [0733] NSC 1389: NMU; 포유동물 세포 증식에서 NMU의 효과를 결정하기 위하여, 외인성 NMU (COS-7-NMU-2, 3 및 5)을 발현하는 COS-7 세포를 확립하고, 그의 성장을 mock 벡터로 형질감염 대조군 세포 (COS-7-AS-1 및 2; COS-7-mock)의 성장을 비교하였다. 도 6에서 보듯이, COS-7-NMU 세포의 성장은 pcDNA3.1-NMU-c-myc/His 단백질의 발현 수준과 일치하게 대조군 세포의 성장과 비교하여 현저히 촉진되었다. 네번의 독립적인 실험에 의해 결과는 확인되었다. COS-7-NMU 세포는 또한 대조군 세포와 비교하여 더 큰 콜로니를 형성하는 두드러진 경향을 보였다. 상기 결과는 과발현된 NMU는 포유동물 세포에서 형질전환 효과를 가진다는 것을 제시한다.
- [0734] (14) 자가 분비 분석 (Autocrine assay)
- [0735] 세포 증식에서 NMU의 자가분비 기능을 확인하기 위하여, COS-7 세포를 최종 농도 1 ug - 50 ug (3 uM -

15 $\mu\text{M}/\text{ml}$)로 NMU의 25 아미노산 폴리펩티드 (Alpha diagnostic international: ADI)의 활성 형태를 포함하는 배양액에서 배양하였다. 같은 농도의 소 혈청 알부민(BSA)을 포함하는 배지를 대조군으로 사용하였다. 7일 동안 48 시간 마다 폴리펩티드 또는 BSA를 첨가하였다. 24, 48, 72, 96, 120 및 144 시간의 시점에서 세포의 생존력을 MTT 분석으로 측정하였다. COS-7 세포에서 NMU 단백질의 성장 촉진 효과를 확인하기 위하여, 항-NMU 항체를 3 $\mu\text{M}/\text{ml}$ NMU-25를 포함하는 배양액으로 최종 농도 0.5 μM -7.5 $\mu\text{M}/\text{ml}$ 로 첨가하였다.

[0736] 결과, NMU-25와 배양된 COS-7 세포는 농도 의존적인 방법으로 BSA의 것과 비교하여 더 크고 더 빠른 세포 증식을 보였다 (도 7A).

[0737] 다음, 항-NMU 항체를 3 $\mu\text{M}/\text{ml}$ NMU-25를 포함하는 COS-7의 배양액으로 0.5 μM -7.5 $\mu\text{M}/\text{ml}$ 의 농도로 첨가하였다. MTT 분석에 따라, NMU-25 및 항-NMU 항체를 배양한 COS-7 세포에서 농도 의존적인 방법으로 대조군과 비교하여 더 늦은 세포 증식을 나타냄을 보였다 (도 7B).

[0738] 더욱이, 항-NMU 항체를 외인성 NMU를 과발현하고 있는 LC319 세포의 배양액에 같은 농도로 첨가하였다. MTT 분석에 의해, 항-NMU 항체를 배양한 LC319 세포는 농도 의존적인 방법으로 대조군과 비교하여 더 늦은 세포 성장을 보이는 것으로 증명된다 (도 7B).

[0739] (15) 면역조직화학적 분석(Immunohistochemical analysis)

[0740] 정상 폐 및 NSCLC를 포함하는 임상 조직 샘플에서 단백질의 발현을 조사하기 위하여, ENVISION+ Kit/HRP (DAKO)를 이용하여 절편을 염색하였다.

[0741] 구체적으로, 내인성 퍼옥시다제 및 단백질 블로킹 반응 후, 항-인간 항체를 일차 항체로 첨가하고 그런 다음 이차 항체로 HRP가 라벨된 항-라빗 IgG 로 조직 샘플을 처리하였다. 그런 다음, 헤마톡실린이 처리된 조직 표본을 대조염색하기 위하여 기질로서 색소원 (chromogen)을 첨가하였다.

[0742] NSCLC에서 TTK 단백질의 과발현을 확인하기 위하여, 먼저 NSCLC 세포주, A549, LC319 및 NCI-H522에서 단백질을 웨스턴 블롯팅 분석에 의해 동정하였다 (도 8). 그런 다음, 면역조직화학적 염색을 하기 대로 각 유전자에 대해 수행하였다.

[0743] NSC 947: PKP3; 면역조직화학적 염색을 동결되고 OCT 배지에 묻힌 (embedded) 외과적으로 얻은 NSCLC (편평세포암, squamous cell carcinoma)에 항-PKP3 항체로 수행하였다. 모든 종양 조직 샘플의 세포질은 항-PKP3 항체로 주로 염색되었지만, 정상 폐 조직은 염색되지 않았다 (도 9).

[0744] NSC 1164: NPTX1; 면역조직화학적 염색을 동결되고 OCT 배지에 묻힌 (embedded) 외과적으로 얻은 NSCLC (편평세포암, squamous cell carcinoma)에 항-NPTX1 항체로 수행하였다. 모든 종양 조직 샘플의 세포질은 항-NPTX1 항체로 주로 염색되었지만, 정상 폐 조직은 염색되지 않았다 (도 9).

[0745] NSC 1295: ADAM8; 면역조직화학적 염색을 동결되고 OCT 배지에 묻힌 (embedded) 외과적으로 얻은 NSCLC (편평세포암, squamous cell carcinoma)에 항-ADAM8 항체로 수행하였다. 모든 종양 조직 샘플은 항-ADAM8 항체로 강하게 염색되었지만, 정상 폐 조직은 약하게 염색되었다 (도 9).

[0746] NSC 1389: NMU; 면역조직화학적 염색을 동결되고 OCT 배지에 묻힌 (embedded) 외과적으로 얻은 NSCLC (편평세포암, squamous cell carcinoma)에 항-NMU 항체로 수행하였다. 모든 종양 조직 샘플의 세포질은 항-NMU 항체로 주로 염색되었지만, 정상 폐 조직은 염색되지 않았다. 선암 (adenocarcinoma) 샘플에서, 관 세포(duct cell) 및 비늘모양 세포 악성종양 (squamous cell carcinomas)에서 NMU는 핵주위 특히, 세포질 과립에서 검출되었다 (도 9).

[0747] (16) 표적 유전자의 전-장 서열분석, 노던 블롯팅 및 반-정량적 RT-PCR 분석

[0748] 34개의 정상 조직과 비교하여 NSCLC의 50% 이상에서 그들의 발현이 5-배 증가의 증가를 보인 과-발현된 유전자

의 목록을 조합하여, 생존에 중요하지 않거나 대체되어 질 수 있는 생식 조직 또는 태아 기관을 제외하고 정상 조직에서는 발현되지 않고 NSCLCs에서는 특이적으로 발현된 종양 마커 또는 치료 표적으로 642개의 후보 유전자를 선택하였다. 표적 유전자의 전장 서열은 EST 스크리닝으로 결정되고 그의 유전자 발현 양상을 반정량적 RT-PCR을 이용하여 종양 및 정상 조직에서 확인하였다.

[0749] 새로운 유전자 URLC 1을 찾았다. 그의 뉴클레오타이드 및 그에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 서열 목록에서 하기 서열 번호로 보여진다:

[0750] 뉴클레익 서열 아미노산 서열

[0751] URLC1 SEQ ID NO : 1 SEQ ID NO : 2

[0752] 상기에서 얻은 결과는 본 발명의 각각의 유전자에 대해 하기에 요약된다:

[0753] NSC 807:KOC1 ; 상기 유전자는 hnRNA K-상동(homology) (KH) 도메인 및 RNA 인식 모티브 (RNA recognition motif, RRM)를 코딩한다. IGF-II (IGF2) leader 3' mRNA의 5'UTR에 결합하는 KH 도메인의 기능은 후기 발달 (late development) 동안 IGF-II의 번역을 억제한다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자의 유용성을 제시한다.

[0754] NSC810 : TTK ; 상기 유전자는 S TKc 도메인을 코딩한다. 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 세린, 트레오닌 및 티로신에서 단백질을 인산화시키고 상기 인산화는 아마도 세포 증식과 관련되어 있을 것이다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다. 본 발명에 따라, 안정화된 형질감염체에서 발현된 TTK 단백질은 농도 의존적으로 COS-7 세포의 증식을 촉진한다. 상기 결과는 TTK의 과발현은 포유동물 세포에서 형질전환 효과를 나타냄을 제시한다. 상기 결과는 NSCLC에 대한 새로운 종양유전자임을 밝히고 TTK를 표적으로 하여 폐암을 치료하기 위한 유망한 치료 전략이 확립될 수 있음을 제시한다.

[0755] NSC811: Suc 1; 상기 유전자는 추정적인 band 4.1 homologues' 결합 모티브 (4.1m) 도메인을 코딩한다. 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 세포 표면 프로테오글리칸, 신데칸 (syndecan)이고 이것은 세포외부기질 (extracellular matrix)에 대한 수용체로 작용하는 내재성막단백질이다. 이것은 막횡단 헤파란 설페이트프로테오글리칸 (transmembrane heparan sulfateproteoglycans)의 군에 속한다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다.

[0756] NSC 812: NMB ; 상기 유전자는 신호 펩티드 및 막횡단 도메인을 코딩한다. 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 봄베신(bombesin)과의 구성원인 뉴로메딘 B(neuromedin B)로 작용하고 이것은 폐암에 대한 자가분비 성장 인자이다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다.

[0757] NSC 816: PIR51; 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 핵에 위치하고 단백질에서 찾을 수 있는 도메인이 없다. 상기 단백질은 DNA- 및 RNA- 결합 단백질로 작용한다; DNA 재조합 및 수선에 관련된 RAD51 재조합효소 단백질과 상호작용한다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다.

- [0758] NSC 825: ANLN ; 상기 유전자는 PH 도메인을 코딩하고 상기 단백질의 몇가지 추정적인 기능이 제시된다: (1) 이질성삼단위체 (heterotrimeric) G 단백질의 베타/감마 아단위와 결합; (2) 지질에 결합, 예, 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate); (3) 인산화된 Ser/Thr 잔기에 결합; 및 (4) 알려지지 않은 기작에 의해 막에 부착. 상기 유전자는 셉틴(septin)과 같은 절단 고랑 단백질(cleavage furrow proteins)과 상호작용하는 액틴 결합 단백질로 세포질분열에서 역할을 한다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다.
- [0759] NSC 841: URLC2; 상기 유전자는 Jmjc 단백질 (큐핀(cupin) 금속성효소(metalloenzyme)의 부분인 도메인 과)코딩한다. 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 염색질(chromatin) 재편성 과정을 조절하는 알려지지 않은 기능을 가진 효소이다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다. 본 연구에 의해 URLC2의 억제는 LC319 세포의 아포토시스(apoptosis)를 유도하였다. 더욱이. 안정화된 형질감염체에서 발현된 URLC2 단백질은 농도 의존적으로 NIH3T3 세포의 성장을 촉진하였다. 상기 결과는 과발현된 URLC2는 포유동물 세포에서 형질전환 효과를 가지고 있음을 제시한다. 상기 결과는 URLC2는 URLC2의 새로운 종양유전자임을 밝히고 폐암을 치료하기위한 유망한 치료 전략으로 URLC2에 초점을 두어 확립될 수 있다.
- [0760] NSC 849: GJB5; 상기 유전자는 간극 연결(gap junction) 단백질, 베타 5 (beta 5 (connexin31. 1))를 코딩한다. GJB5는 코넥신(connexin)과 (beta-type (group i) 아과)의 구성원이다. 하나의 간극 연결은 막횡단 채널, 코넥신의 뺨뺨하게 짝한 무리로 구성되고 이것을 통하여 낮은 분자량의 물질은 하나의 세포에서 이웃 세포로 확산된다고 보고되고 있다. 코넥손(connexon)은 코넥신의 육분자체(hexamer)로 구성된다. 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 면역세포화학적 분석에 의해 세포질막에서 주로 검출되었다. 정상 조직에서의 낮은 발현 및 NSCLC에서의 높은 발현은 상기 유전자는 NSCLC을 위한 진단 마커(즉, 혈청 또는 타액을 이용하는 진단) 및 치료 표적으로 유용하다는 것을 제시한다.
- [0761] NSC 855: LNIR; 상기 유전자는 신호 펩티드, 면역글로빈, 면역글로빈 C2 도메인 및 하나의 막횡단 도메인을 코딩한다. 상기 유전자에 의해 코딩된 막횡단 단백질은 종양세포의 표면에 과발현되지만 정상 세포에는 발현되지 않는 것으로 여겨진다. 따라서 상기 유전자는 수용체-표적 치료 또는 진단을 위한 좋은 타겟이 될 것이다.
- [0762] NSC 857: TIGD5; 상기 유전자는 중심립 단백질 B (Centromere Protein B, CENP-B)을 코딩한다. CENP-B는 중심립에 위치하는 DNA-결합 단백질이다. 단백질의 N-말단 125 잔기안에, DNA-결합 도메인이 있고 이것은 17bp CENP-B 박스 서열에 해당하는 것에 결합한다. C-말단 59 잔기에서, CENP-B는 이합체(dimerization) 도메인을 가지고 있다. CENP-B 다이머 (dimer)는 루프 구조를 형성하는 DNA의 중간 신장(intervening stretch)으로 두개의 분리된 DNA 분자 또는 하나의 DNA 분자에 있는 두개의 CENP-B 박스에 결합한다. 상기 아파에 속하는 단백질은 곰팡이 및 선충류에서 발견되는 DNA 트랜스포손(transposons)과 관련이 있고, 더욱 멀게는 Tc1 및 marinertransposases와 관련있다. 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 또한 주요 포유동물 중심립 단백질 B와 매우 유사하다. 상기 유전자의 정확한 기능은 알려져있지 않다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다.
- [0763] NSC 859: URLC3 ; 상기 유전자는 임의의 알려진 도메인을 코딩하지 않고, 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 진핵생물의 번역 개시 인자 3 아단위(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit) (Homo sapiens)에 56 아미노산 이상 70% 유사성을 가진다. 상기 아단위는 40s 리보솜에 결합하고 메티오닐-tRNAi 및 RNA의 결합을 촉진한다(유사성에 의해). 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전

자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다.

- [0764] NSC 885: BAG5; 상기 유전자는 BAG 도메인을 코딩한다. 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 BAG1-관련 단백질 과(BAG1-related protein family)의 구성원이다. 상기 유전자의 정상 조직에서의 낮은 발현, NSCLC에서의 높은 발현 및 상기 유전자의 억제에 의한 형질감염된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 새로운 약제 및 면역치료를 위한 새로운 진단 마커 및 표적으로 상기 유전자는 유용하다는 것을 제시한다.
- [0765] NSC 893: MPHOSP1; 상기 유전자는 aKISc 도메인을 코딩하고 세포소기관의 세포내 수송 및 세포 분열에서 중요한 역할을 하는 미세소관-의존적인 분자 모터이다. 상기 유전자에 의해 코딩된 단백질은 키네신-유사 단백질 과에 속하고 rab6a 및 rab6b의 구아노신-3 인산 (gtp)-결합된 형태와 상호작용한다. 상기 단백질은 골지 막 및 미세소관에 따른 관련된 소포의 수송을 조절하는 퇴행하는 rab6을 필요로하는 모터로 작용할 수 있다. 상기 단백질은 미세소관 양극-지시 운동성 (microtubule plus end-directed motility)을 가지고 있고 세포주기의 M-기 동안 인산화된다.
- [0766] 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.
- [0767] NSC895 : FAM3D ; 본 유전자는 그 기능이 밝혀진 상태일지라도, 분비 단백질로 생각되는 N-말단 부위에서 신호 펩티드 도메인을 가지는 단백질을 암호화한다. 본 단백질은 면역세포화학적 분석에서 본 단백질이 분비되었을 때, 주로 세포질성 미소체 및 골지체에서 검출되었다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성 및 NSCLCs에서의 높은 발현은 본 유전자가 NSCLCs를 위한 진단 마커(즉, 혈청 또는 타액을 사용한 진단에서)로서 유용할 수 있음을 나타낸다.
- [0768] NSC 898: URLC7 ; 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 핵내에 위치하며 또한 상기 단백질내에 알려지지 않은 도메인이 존재하였다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.
- [0769] NSC 903: URLC9 ; 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 핵내에 위치하며 또한 상기 단백질내에 알려지지 않은 도메인이 존재하였다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할수 있음을 나타낸다.
- [0770] NSC 905:URLC1 ; 본 유전자는 여러 추정되는 기능들이 암시되는 TUDOR 도메인을 암호화한다: (1) RNA-결합 및 (2) 핵산 결합. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할수 있음을 나타낸다.
- [0771] NSC 909: FLJ10468 ; 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 핵내에 위치하며 또한 상기 단백질내에 알려지지 않은 도메인이 존재하였다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할수 있음을 나타낸다.

- [0772] NSC 915: URLC10 ; 본 유전자는 2 트랜스멤브레인 도메인을 암호화한다. 상기 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 GML에 낮은 유사성이 있는 부위를 가진다. 본 단백질은 주로 세포질성 미소체 및 골지체에서, 또한 면역세포화학적 분석에 의하여 세포막의 표면에 점으로서 검출되었다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0773] NSC 920:CHAF1A ; 알려지지 않은 도메인이 본 유전자에 의하여 암호화되어 검출되었다.
- [0774] 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 DNA 복제상에서 히스톤 H3의 축적이 H4를 아세틸화시키는 것을 돕는 크로마틴 조립 인자 1(chromatin assembly factor 1)의 150 kDa 서브유닛을 가진다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.
- [0775] NSC 947: PKP3 ; 본 유전자는 ARM(armadillo/ β -catenin-like repeats domain)을 암호화한다.
- [0776] 본 알마딜로 반복은 드로소피라 부분 극성 유전자 알마딜로(Drosophila segment polarity gene armadillo)에서 처음으로 확인된 대략 40 아미노산 길이의 일렬로 반복된 서열 모티프이다. 유사한 반복들이 포유류 알마딜로 유사체 β -카테닌, 연결 플라크 단백질인 플라코글로빈, APC(adenomatous polyposis coli) 종양 억제 단백질 및 수많은 다른 단백질에서 이후에 발견되었다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 단백질-단백질 상호작용을 매개하며, 알마딜로단백질 패밀리의 구성원인 플라코필린 3으로 기능한다.
- [0777] 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다. 면역조직화학적 염색은 편평세포암 세포의 세포질에서 PKP3가 강하게 염색된다는 것을 입증하였다. 이들 데이터는 PKP3가 폐암을 치료하기 위한 가능성 있는 치료 및 진단 표적임을 암시한다.
- [0778] NSC 948: TASK-2 ; 본 유전자는 이온 운반체 도메인인 신호 펩티드(SOSUI)를 암호화한다.
- [0779] 본 유전자는 2 구멍-형성 P 도메인을 포함하는 포타슘 채널의 수퍼패밀리에 속하는 단백질을 암호화한다. 본 유전자의 mRNA는 주로 피질원세관 및 신장의 수집관에서 발현된다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 외부 pH에 대하여 고도로 민감하며, 이는 그 발현 패턴과 조합하여, 신장 포타슘 수송에 중요한 역할을 할 수도 있음을 암시한다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0780] NSC 956 : SIAHBP1 ; 본 유전자는 핵산 결합 도메인으로서 알려진 RNA 인식 모티프(RRM) 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 Ro RNS-결합 단백질이다. 상기는 Ro RNPs의 기능을 활성화시키기 위하여 Ro RNPs와 상호작용한다.
- [0781] 본 단백질은 또한 FUSE(far upstream element) 및 FUSE-결합 단백질을 가지는 3중 복합체를 형성한다. 그것은 FUSE와의 결합을 거쳐 c-myc 리포터를 억제할 수 있다. 전사 인자 IIH는 또한 본 단백질의 표적으로 알려져 있으며, 또한 상기 단백질은 활성화된 전사를 억제한다. 본 유전자는 피부건조증 색소 질환과 연관되어 있다.

- [0782] 2개의 선택적으로 스플라이싱된 전사체 배리언트들이 다른 아이소폼을 암호화하는 본 유전자에 존재한다. 다중 폴리아데닐레이션 위치가 본 유전자에 존재하는 것으로 보인다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할수 있음을 나타낸다.
- [0783] NSC 991 : DOLPP1 ; 본 유전자는 트랜스멤브레인 도메인 및 산 포스파타제 호몰로그 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0784] NSC 994: DKFZP434E2318 ; 본 유전자는 BTB/POZ 도메인 및 Kelch 도메인을 암호화한다.
- [0785] 본 BTB/POZ 도메인은 단백질-단백질 상호작용 모티프인 것으로 알려져 있다. 본 BTB/POZ 도메인은 동일중합체성 이합체화(homomeric dimerization) 및 또한, 몇가지 경우, 이성중합체성 이합체화(heteromeric dimerization)를 매개한다. 여러 징크 핑거(zinc finger) 단백질의 POZ 도메인은 전사 억제를 매개하고, N-CoR 및 SMART을 포함하는 히스톤 디아세틸라제 코-리프레서 복합체의 성분들과 상호작용하는 것으로 보인다. 본 Kelch 도메인은 단백질-단백질 상호작용과 연관된 β 프로펠러 도메인이며, 지콜레이트 옥시다제(gycolate oxidase)같은 약간의 효소 활성을 가진다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할수 있음을 나타낸다.
- [0786] NSC 1000: PSK-1 ; 본 유전자는 신호 펩티드(CUB 도메인, 스시 도메인(SCR repeat) 및 하나의 트랜스멤브레인 도메인)을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 5 스시(SCR) 도메인 및 세포외 CUB 도메인을 포함하는 부착 단백질인 쥐 Sez6와 매우 유사하다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0787] NSC 1066: MCM8 ; 본 유전자는 다양한 세포 활성(AAA) 도메인 및 MCM(minichromosome maintenance protein) 도메인과 연관된 ATPase를 암호화한다.
- [0788] 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.
- [0789] NSC 1075: URLC4 ; 알려지지 않은 도메인이 본 유전자에 의하여 암호화되어 검출되었다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.
- [0790] NSC 1103:KCNK1 ; 본 유전자는 2 구멍-형성 P 도메인을 포함하는 포타슘 채널 단백질의 수퍼패밀리에 속하는 단백질을 암호화한다. 본 유전자의 산물은 기능적 채널임을 나타내지는 않는다. 다른 비-구멍-형성 단백질은 기능적 채널로서 활성에 필요할 수 있다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0791] NSC 1107: URLC8 ; 본 유전자는 이중 가닥 RNA 결합 모티프(DSRM) 도메인을 암호화한다. 정상 조직내 본 유전

자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.

[0792] NSC 1113: URLC5 ; 알려지지 않은 도메인이 본 유전자에 의하여 암호화되어 검출되었다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.

[0793] NSC 1131: SYNJ2BP ; 본 유전자는 PDZ 트랜스메μβ레인 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 PDZ 도메인을 포함하는 막-표적화 시그널링 단백질일 수 있다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.

[0794] NSC 1141:URLC11 ; 본 유전자는 9 트랜스메μβ레인 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 트랜스메μβ레인은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.

[0795] NSC 1142: NAPG; 알려지지 않은 도메인이 본 유전자에 의하여 암호화되어 검출되었다. NAPG에 의하여 암호화된, 예견된 312-아미노산 인간 단백질의 서열은 소의 γ -SNAP과 95% 동일하다. 본 NAPG 단백질은 혈소판 세포의 유출을 매개하고, 본 과정의 막 융합 경우를 조종한다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.

[0796] NSC 1164: NPTX1 ; 본 유전자는 펜탁신/C-반응성 단백질을 암호화한다. NPTX1은 신경세포성 펜탁신 유전자 패밀리 구성원이다. 신경세포성 펜탁신 1은 뱀 독인 타이폭신을 위한 결합 단백질을 암호화하는 쥐(rat) NP1과 유사하다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 면역세포화학적 분석에 의하여 주로 세포질성 미소체 및 골지체에서 검출되었다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현은 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성 및 NSCLCs에서의 높은 발현은 본 유전자가 NSCLCs를 위한 진단 마커(즉, 혈청 또는 타액을 사용한 진단에서) 및 치료 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다. 면역조직화학적 염색은 선암 세포의 세포질에서 NPTX1이 강하게 염색된다는 것을 입증하였다. 이들 데이터는 NPTX1이 폐암을 치료하기 위한 가능성있는 치료 및 진단 표적임을 나타내었다.

[0797] NSC 1183: BYSL ; 알려지지 않은 도메인이 본 유전자에 의하여 암호화되어 검출되었다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 배아 이식에 중요한 트로피닌(TRO, trophinin) 및 타스틴(TASTIN)을 가진 세포 부착 분자 복합체를 형성하는 비스틴(bystin)의 기능을 가진다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.

[0798] NSC 1185: URLC6 ; 본 유전자는 징크 핑거(zinc finger) RNA 인식 모티프 도메인을 암호화한다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.

- [0799] NSC1191 :COX17 ; 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 미토콘드리아 막사이 공간(유사성에 의하여)에 위치하며 또한 미토콘드리아에 구리를 수송하는 기능을 한다. 더욱이, 본 단백질은 사이토크롬 산화효소의 발현에 요구된다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할수 있음을 나타낸다.
- [0800] NSC 1201:SLC7A1 ; 본 유전자는 14 트랜스멤브레인 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 아르기닌, 라이신 및 원형질막을 가로지르는 오르니틴을 수송하는 양이온성 아미노산 트랜스포터(ecotropic retroviral receptor)로서 기능하는 쥐의 Rec-1(Atrc 1)과 강한 유사성을 가진다. 본 단백질은 면역세포화학적 방법에 의하여 세포막 및 골지에서 주로 검출되었다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0801] NSC 1240: FLJ00159 ; 본 유전자는 4 트랜스멤브레인 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0802] NSC 1246: SUPT3H ; 본 유전자는 전사 촉발 인자 aD, a18kD 서브유닛을 암호화한다.
- [0803] 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질을 포함하는 패밀리는 Spt3 효모 전사 인자 및 18kD 서브유닛의 인간 전사 촉발 인자 aD(TFaD-18)를 포함한다.
- [0804] 크리스탈 구조의 결정은 비정형적 히스톤 폴드를 나타내었다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역 치료를 위한 표적으로 유용할 수 있음을 암시한다.
- [0805] NSC 1254:FLJ10815 ; 본 유전자는 트랜스멤브레인 아미노산 트랜스포터 단백질을 암호화한다. 상기 트랜스멤브레인 부위는 UNC-47 및 MTR을 포함하는 많은 아미노산 트랜스포터에서 밝혀져 있다. UNC-47은 소포성 GABA(amino butyric acid) 트랜스포터(VGAT)를 암호화한다.
- [0806] 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 AAP(amino acid/auxin permease) 패밀리의 막 트랜스포터들과 약간 유사한 기능을 가진다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0807] NSC 1265: SLC28A2 ; 본 유전자는 Na⁺ 의존 뉴클레오시드 트랜스포터를 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 퓨린 뉴클레오시드 및 유리딘을 수송하는 소듐 -연결 뉴클레오시드 트랜스포터 2로서 기능한다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0808] NSC 1273: FLJ32549 ; 알려지지 않은 도메인이 본 유전자에 의하여 암호화되어 검출되었다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.

- [0809] NSC 1288: PTGFRN ; 본 유전자는 신호 펩티드(6 번역글로불린 도메인 및 1개의 트랜스멤브레인 도메인)을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 친화도 상수보다 다소 리셉터 수를 감소시킴으로써, 그것의 특이적 fp 리셉터와 프로스타글란딘 2-α (pgf2-α)의 결합을 억제한다. 본 단백질은 프로스타글란딘 f2-α 리셉터와 기능적으로 연결되어 있는 것 같다. 따라서, 본 단백질은 면역세포화학적 분석에 의하여 주로 세포막 및 골지체에서 검출되었다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다.
- [0810] 따라서, 본 단백질은 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0811] NSC 1292:C170rf26 ; 본 유전자는 3 트랜스멤브레인 도메인(징크 트랜스포터(Zinc transporter) 도메인 및 신호 펩티드(SOSUI))을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0812] NSC 1295: ADAM8 ; 본 유전자는 뱀 디스인테그린(disintegrins), 리프롤리신 패밀리 프로펩티드(Repolysin family propeptide) 및 리프롤리신(M12B) 패밀리 징크 메탈로프로테아제(metalloprotease)에 상동적인 단백질을 암호화한다. ADAM 패밀리의 구성원들은 잠재적 부착 및 프로테아제 도메인 모두를 갖춘 독특한 구조를 가진 세포 표면 단백질이다. ADAM8의 세포외 부위는 메탈로프로테아제 및 디스인테그린 도메인들을 포함하는 출혈 뱀독 단백질에 현저한 아미노산 서열 상동성을 보인다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현은 본 유전자가 NSCLCs를 위한 진단 마커(즉, 혈청 또는 타액을 사용한 진단을 위하여) 및 치료 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다. 면역조직화학적 염색은 ADAM8이 선암 세포에서 강하게 염색된다는 것을 입증하였다. 이들 데이터는 ADAM8이 폐암을 치료하기 위한 가능성있는 치료 및 진단 표적임을 나타내었다.
- [0813] NSC 1306: ABCA4 ; 본 유전자는 시그널 펩티드 및 AAA 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 막-관련 단백질은 ABC(ATP-binding cassette) 트랜스포터 슈퍼패밀리의 구성원이다. 본 ABC 단백질은 세포의 및 세포내 막을 통하여 다양한 분자들을 수송한다. 본 ABC 유전자는 7개의 서브패밀리들로 나누어진다(ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20 및 White). 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 ABC 1 서브패밀리의 구성원이다. ABC1 서브패밀리의 구성원들은 다세포 진핵생물에서만 발견된 주요한 ABC 슈퍼패밀리를 포함한다. 본 단백질은 기질로서 N-레티닐리딘-PE(N-retinylidene-PE)를 사용하는 레티나 특이적(retina-specific) ABC 트랜스포터이다. 본 유전자 산물이 포토리셉터 세포 막을 통하여 필수적인 분자의 수송을 매개함을 나타냄으로써, 본 단백질은 오로지 레티나 포토리셉터 세포(retina photoreceptor cell)에서 발현된다. 본 유전자의 돌연변이는 스타가르트 병(Stargardt disease)을 가지는 것으로 진단된 환자들에서 발견되며, 또한 망막색소변성증(retinitis pigmentosa)-19 및 황반변성기-관련 2와 연관되어 있다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적 치료 또는 진단을 위한 좋은 표적으로 작용할 수도 있다.
- [0814] NSC 1343: GPR49 ; 본 유전자는 류신이 풍부한 반복 N-말단 도메인 및 7 트랜스멤브레인 리셉터(로돕신 패밀리)인 신호 펩티드를 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 G 단백질-결합 리셉터 패밀리에 속하며, 그 구성원들은 류신-풍부 리셉터를 포함하는 큰 세포외 부위를 가진다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0815] NSC 1362: SCAMP5 ; 본 유전자는 4 트랜스멤브레인 도메인들을 암호화한다.
- [0816] 본 유전자에 의하여 암호화된 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.

- [0817] NSC 1389: NMU ; 본 유전자는 NMU 도메인을 암호화한다. 대부분의 활성 펩티드들 처럼, 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 더 큰 전구체 단백질로부터 단백질분해적으로 진행된다.
- [0818] 본 단백질의 성숙 펩티드는 8 내지 25 잔기 길이며, 그것의 C-말단은 아미드화(amidated)되어 있다.
- [0819] 본 단백질은 근육 수축, 특히 위장관의 근육 수축을 자극하며, 식이를 억제한다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다. 본 연구에 따라, 본 NMU 단백질은 안정한 트랜스펙턴트(transfectant)에 의하여 배양 배지에 분비되었거나, 또는 상기 배지에 첨가된 활성형의 NMU 펩티드들은 투여량 의존 방식으로 COS-7 세포의 성장을 촉진하였다. 면역조직화학적 염색에 따라, 본 NMU 단백질은 선암 및 편평세포암 세포의 세포질에서 강하게 염색되었다. 이들 데이터는 NMU가 NSCLC를 위한 중요한 자가분비 성장 인자가 될 수 있음을 나타내었고, 또한 폐암을 치료하기 위한 가능성있는 치료 및 진단 전략은 NMU 리간드-리셉터 시스템에 초점을 맞추으로써 개발될 수 있음을 암시하였다.
- [0820] 나아가, NMU의 억제는 LC319 세포에서 세포사멸(apoptosis)를 유도하였다. 더욱이, 항-NMU 항체에 의한 NMU 단백질의 억제는 LC319 세포에서 대조군들과 비교하였을때 성장 억제를 유도하였다. 이들 결과는 폐암이 NMU를 표적화하는 항체 또는 siRNA를 사용하여 치료될 수 있음을 암시한다.
- [0821] SC 1395: FBN2 ; 본 유전자는 칼슘-결합 EGF-유사(EGF CA) 도메인 및 EGF 유사 (분류되지않은 서브패밀리) 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 세포외 미세섬유(extracellular microfibrils)의 유지 및 형성을 조절할 수 있는 세포외 기질 단백질인 피브릴린(fibrillin) 2로서 기능한다. FBN2에서 돌연변이는 선천성 구축거미가락증(congenital contractural arachnodactyly)을 야기할 수 있다. 정상 조직내 본 유전자의 더 낮은 활성, NSCLCs에서의 높은 발현, 및 본 유전자의 억제에 의하여 트랜스펙션된 세포의 감소된 성장, 증식 및/또는 생존은 본 유전자가 새로운 진단 마커 및 새로운 약물 및 면역치료를 위한 표적으로서 유용할 수 있음을 나타낸다.
- [0822] NSC 1420: CHDOL ; 본 유전자는 세포외 부분에서 C-타입 렉틴(lectins)의 특징을 나타내는 탄수화물 인식 도메인을 가진 타입 I 막 단백질을 암호화한다. 다른 단백질에서 본 도메인은 당단백질(glycoprotein)의 세포내외 입 및 외인성 당-부하(bearing) 병원균과 연관되어있다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 핵 주변 부위에 우세하게 위치한다. 본 단백질은 면역세포화학적 분석에 의하여 세포막 및 골지체에서 주로 검출되었다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.
- [0823] NSC 1441:HSNOV1 ; 본 유전자는 내재성 막 단백질 DFU6 도메인을 암호화한다. 본 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 면역세포화학적 분석에 의하여 주로 세포막 및 골지체에서 검출되었다. 본 트랜스멤브레인 단백질은 정상 세포에서가 아닌 종양 세포 표면에서 과발현된 것 같다. 따라서, 본 단백질은 리셉터-표적화 치료 또는 진단에 좋은 표적으로서 이용할 수 있다.

산업상 이용 가능성

- [0824] 레이저-캡처 절단 및 게놈-전체의 cDNA 마이크로어레이의 조합을 통하여 얻어진 본 명세서에 기술된 비-소세포성 폐암상의 유전자 발현 분석은 비-소세포성 폐암의 예방 및 치료를 위한 표적들로서 특이적인 유전자들을 확인하였다. 이들 구별되게 발현된 유전자들의 발현에 근거하여, 본 발명은 비-소세포성 폐암을 확인 또는 검

출하기 위한 분자 진단 마커들을 제공한다.

[0825] 본 명세서에 기술된 방법들은 또한 비-소세포성 폐암의 예방, 진단 및 치료를 위한 추가적인 분자 표적의 확인에 유용하다.

[0826] 본 명세서에 보고된 데이터는 비-소세포성 폐암의 포괄적인 이해를 더하고, 새로운 진단 전략의 개발을 용이하게 하며, 또한 치료제 및 예방 작용제를 위하여 분자 표적의 확인을 위한 실마리를 제공한다. 이러한 정보는 암형성의 더욱 해박한 이해에 기여하며, 또한 진단, 치료 및 궁극적으로 비-소세포성 폐암의 예방을 위하여 새로운 전략을 개발하기 위한 지표를 제공한다.

[0827] 본 발명이 자세히, 그리고 특정 구현예를 참조로 기술되었으나, 본 발명의 의도 및 범위를 벗어남이 없이, 본 발명에 다양한 변화 및 변형이 수행될 수 있는 것이 당해 기술분야의 당업자에게 분명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0330] 도 1은 반-정량적(semi-quantitative) RT-PCR에 의하여 확인된 200개의 유전자가 폐암 세포에서 과발현됨을 나타내는 블롯 사진이다. 폐암 세포는 LCM 방법에 의해 폐암 환자로부터 획득되었다.

[0331] 도 2는 폐암 세포에서 NSC810, NSC811, NSC 812, NSC 825, NSC 841, NSC 857, NSC 859, NSC 893, NSC 905, NSC 947, NSC 956, NSC 994, NSC 1075, NSC 1107, NSC 1191 및 NSC 1389를 억제하도록 고안된 안티센스 S-올리고뉴클레오타이드의 성장-억제 효과를 나타낸다.

[0332] 도 2는 폐암 세포에서 NSC810-AS, NSC811-AS1, NSC 811-AS2, NSC 811-AS4, NSC 812-AS1, NSC 812-AS2, NSC 825-AS1, NSC 825-AS3, NSC825-AS5, NSC 841-AS4, NSC841-AS5, NSC 857-AS3, NSC 857-AS4, NSC 859-AS2, NSC859-AS3, NSC859-AS5, NSC893-AS1, NSC 893-AS2, NSC 905-AS2, NSC 905-AS3, NSC905-AS5, NSC 947-AS1, NSC 947-AS2, NSC 947-AS3, NSC 947-AS4, NSC956-AS1, NSC 956-AS2, NSC994-AS1, NSC 994-AS3, NSC 994-AS4, NSC 994-AS5, NSC1075-AS5, NSC 1107-AS1, NSC 1107-AS4, NSC1191-AS2, NSC1191-AS4, NSC1191-AS5 및 NSC 1389-AS에 의한 세포 성장 억제를 나타내는 MTT 분석 결과를 나타낸다.

[0333] 도 3은 폐암세포주에서 siRNA (NSC 807-sil, NSC810-sil, NSC825-sil, NSC 825-si2, NSC 841-sil, NSC 841-si2, NSC 903-sil, NSC 903-si2, NSC 956-sil, NSC 956-si2, NSC 994-sil, NSC 1107-sil, NSC 1107-si2, NSC 1107-si3, NSC 1107-si4, NSC1107-si5, NSC1191-si2, NSC 1246-si2 and NSC 1389-si2) 의 성장억제효과를 나타낸다.

[0334] 도 3A는 대조-siRNA 또는 표적-siRNA를 발현하는 벡터로 형질전환된 A549 세포에서 MTT 분석을 실시한 결과를 나타낸다.

[0335] 도 3B는 대조-siRNA 또는 표적-siRNA를 발현하는 벡터로 형질전환된 LC319 세포에서 MTT 분석을 실시한 결과를 나타낸다.

[0336] 도 3C는 siRNA로 형질전환된 LC319 세포의 동영상 이미지 마이크로그램(microgram of timelapse imaging)을 나타낸다.

[0337] 도 3D는 siRNA로 형질전환된 세포의 세포 주기 프로파일을 나타내는 유세포 분류 분석(Flow cytometry analysis) 결과를 나타낸다.

[0338] 도 3E는 두가지 상이한 모노클론 항체로 검출된 LC319 세포내 순수한(naive) 단백질의 siRNA에 의한 발현과 억제율을 나타내는 웨스턴 블롯 결과를 나타낸 사진이고,

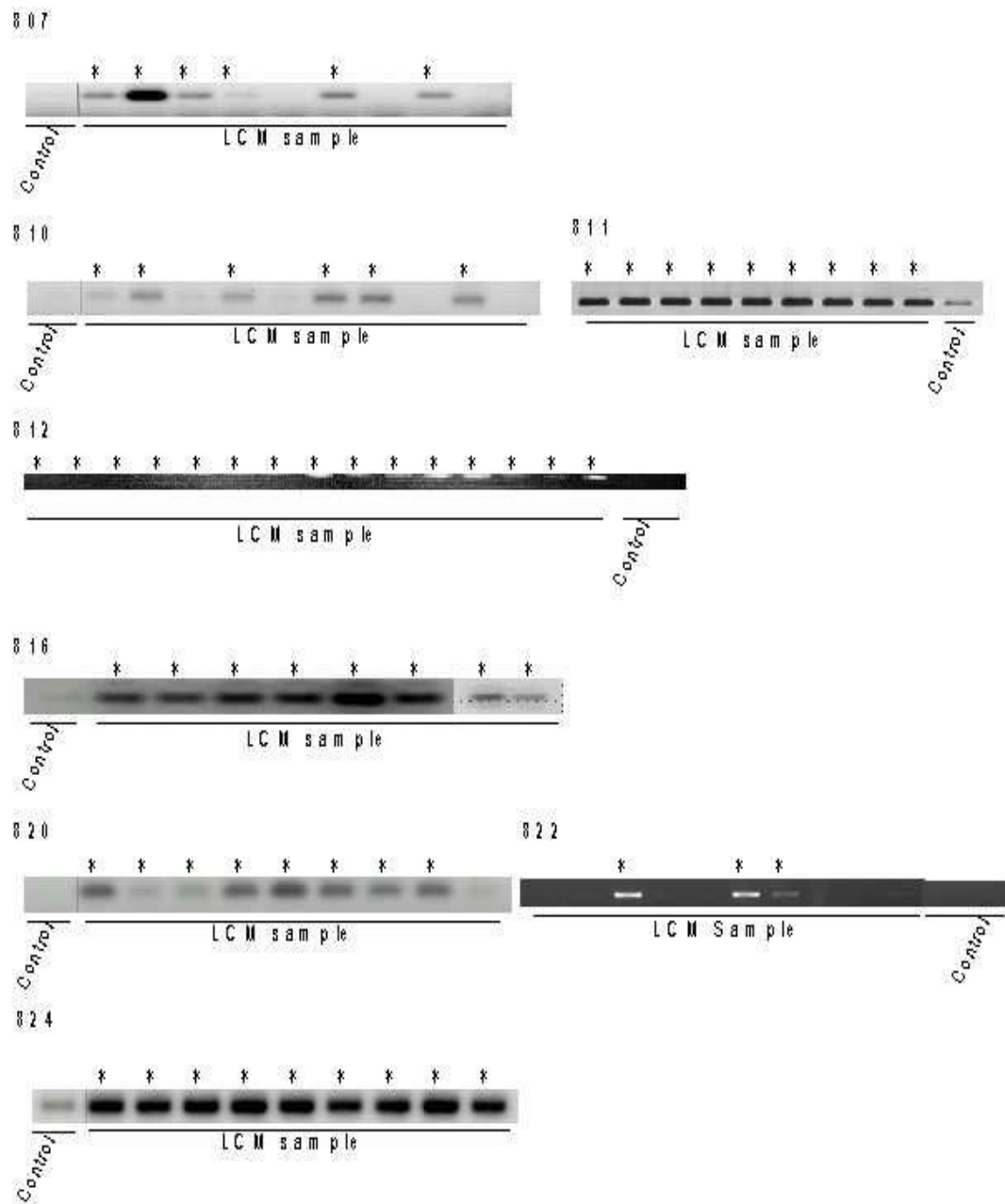
[0339] 도 3F,G 및 H는 A549 세포에서 시토크롬 c 산화제(cytochrome c oxidase, CCO) 활성과 COX17 RNAi에 의한 활성 억제를 나타낸 그림이고, 도 3F는 CCO 활성의 모식도이다.

[0340] 도 3G는 인간 미토콘드리아(MAB1273 ; CHEMICON, Temecula, CA)에 대한 마우스 모노클론 항체를 사용하여 세포의 COX17 RNAi로 형질전환된 A549 세포 분할(fractionation), 세포의 세포질 및 미토콘드리아 단편(fraction)을 확인한 그림이고,

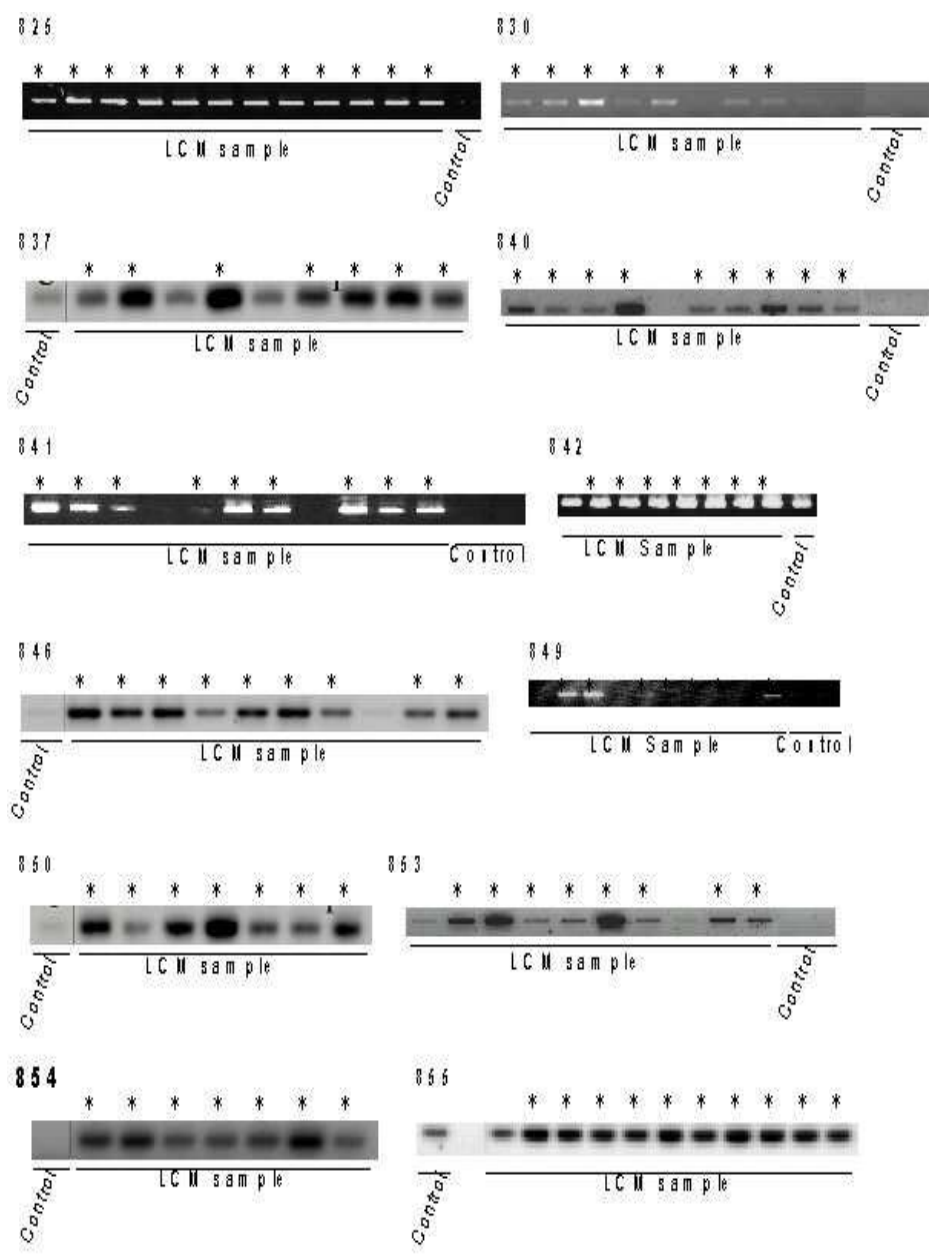
- [0341] 도 3H는 형질전환 2 또는 5일 이후에 내재하는 COX17 유전자의 억제로 인해 CCO 활성이 감소했음을 보여주는 그림이고,
- [0342] 도 4는 다양한 인간 조직에서 다중-조직 노던 블롯 분석(multiple-tissue northern blot analysis)으로 NSC 807, NSC 810, NSC 811, NSC 822, NSC825, NSC 841, NSC 849, NSC 855, NSC 859, NSC 885, NSC 895, NSC 903, NSC 904, NSC 905, NSC 915, NSC 948, NSC 956, NSC 994, NSC 1000, NSC 1066, NSC 1075, NSC 1107, NSC 1113, NSC1131, NSC 1141, NSC 1164, NSC 1183, NSC 1201, NSC 1240, NSC 1246, NSC 1254, NSC 1265, NSC 1277, NSC 1295, NSC 1306, NSC 1343, NSC 1362, NSC 1389, NSC 1399, NSC 1406, NSC 1413 및 NSC 1420의 발현을 나타낸 사진이고,
- [0343] 도 5A는 시각화하기 위해서 면역세포화학요법(immunocytochemistry)으로 c-myc-His 표지된 NSC 유전자 발현벡터로 형질전환된 COS-7 세포에서 항-His 단일클론 항체와 로다민(Rhodamine) 결합된 이차 항-마우스 IgG 항체를 사용하여 관찰된 NSC 849, NSC855, NSC 895, NSC 915, NSC 948, NSC 1000, NSC 1103, NSC 1164, NSC 1201, NSC 1288, NSC 1295, NSC 1389, NSC 1420 및 NSC 1441의 세포내 위치를 나타낸 사진이고, Nuclei는 DAPI로 역염색(counter-stain)되었다.
- [0344] 도 5B는 배지에서 분비된 c-myc 표지된 NSC 895, NSC 1164 및 NSC 1295의 웨스턴 블롯 분석 결과를 나타낸 사진이고,
- [0345] 도 6은 c-myc-His 표지된 발현 벡터로 형질전환된 COS-7 세포에서 세포 성장에 NSC 유전자가 미치는 영향을 나타낸 사진이고,
- [0346] 도 6A는 형질전환된 COS-7세포에서 웨스턴 블롯에 의해 NSC 810, NSC 841 및 NSC 1389의 발현을 나타낸 그림이고,
- [0347] 도 6B는 COS-7 세포의 성장에 NSC 810, NSC 841 및 NSC 1389이 미치는 영향을 나타낸 그림이고, 높은 수준의 NSC810 (COS7-TTK-1 및 2), NSC 841 (NIH3T3-URLC2-3 and 5) 및 NSC 1389 (COS-7-NMU-2,3 and 5)을 발현하는 2 또는 3 가지 독립적인 형질전환체 및 대조군 (mock)을 세 세트(triplicate)로 배양하였다. 세포 생존(Cell viability)은 MTT 분석으로 측정하였다.
- [0348] 도 7은 자가 시스템(autocrine system)에 의해 검사한 세포 성장에 NMU이 미치는 영향을 나타낸 그림이고,
- [0349] 도 7A는 NMU의 자가 분석(autocrine assay) 결과를 나타낸 그림. NMU 의 25 아미노산 폴리펩티드 활성형(NMU-25) 및 BSA (대조군) 단백질은 48시간 마다 각각의 COS-7 세포에 첨가되었다. 첨가 7일 후에 세포수를 MTT 분석으로 세었다.
- [0350] 도 7B는 NMU-25로 처리된 COS-7 세포에서 항-NMU 항체의 성장-억제 효과를 나타낸다.
- [0351] 도 7C는 내재적으로 NMU를 과발현하는 LC319 세포에서 항-NMU 항체의 성장-억제 효과를 나타낸다.
- [0352] 도 8은 NSCLC 세포주, A549, LC319 및 NCI-H522에 TTK 단백질의 과발현을 확인하는 웨스턴 블롯 분석 결과를 나타내는 그림이고,
- [0353] 도 9는 항-NSC 947 항체, 항-NSC 1164 항체, 항-NSC 1295 항체 및 항-NSC 1389 항체를 가진 선암 (adenocarcinoma), 편평 세포암(squamous cell carcinoma) 및 정상 폐의 임상시료에서 NSC 947, NSC 1164, NSC 1295 및 NSC 1389의 면역조직화학적 염색 결과를 나타낸다.

도면

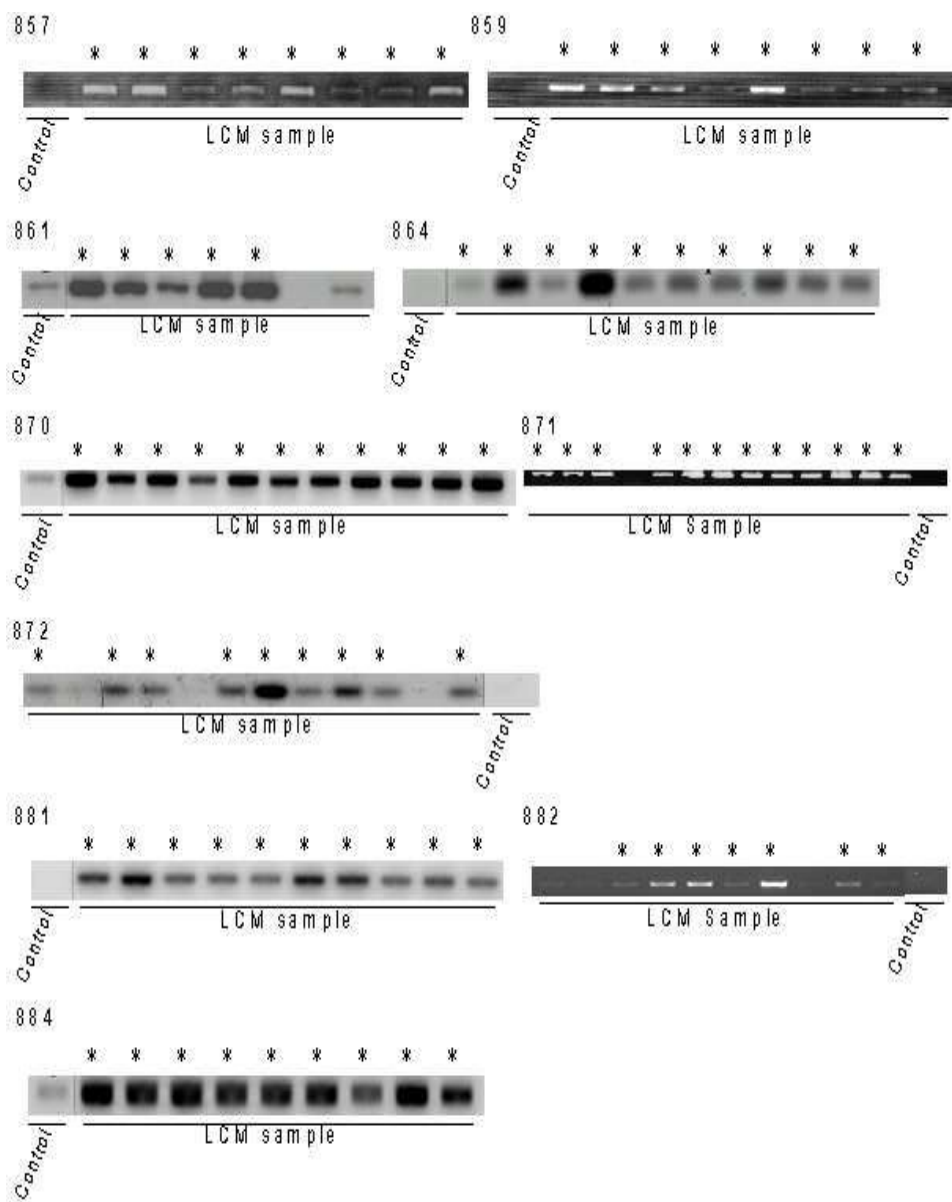
도면1-1



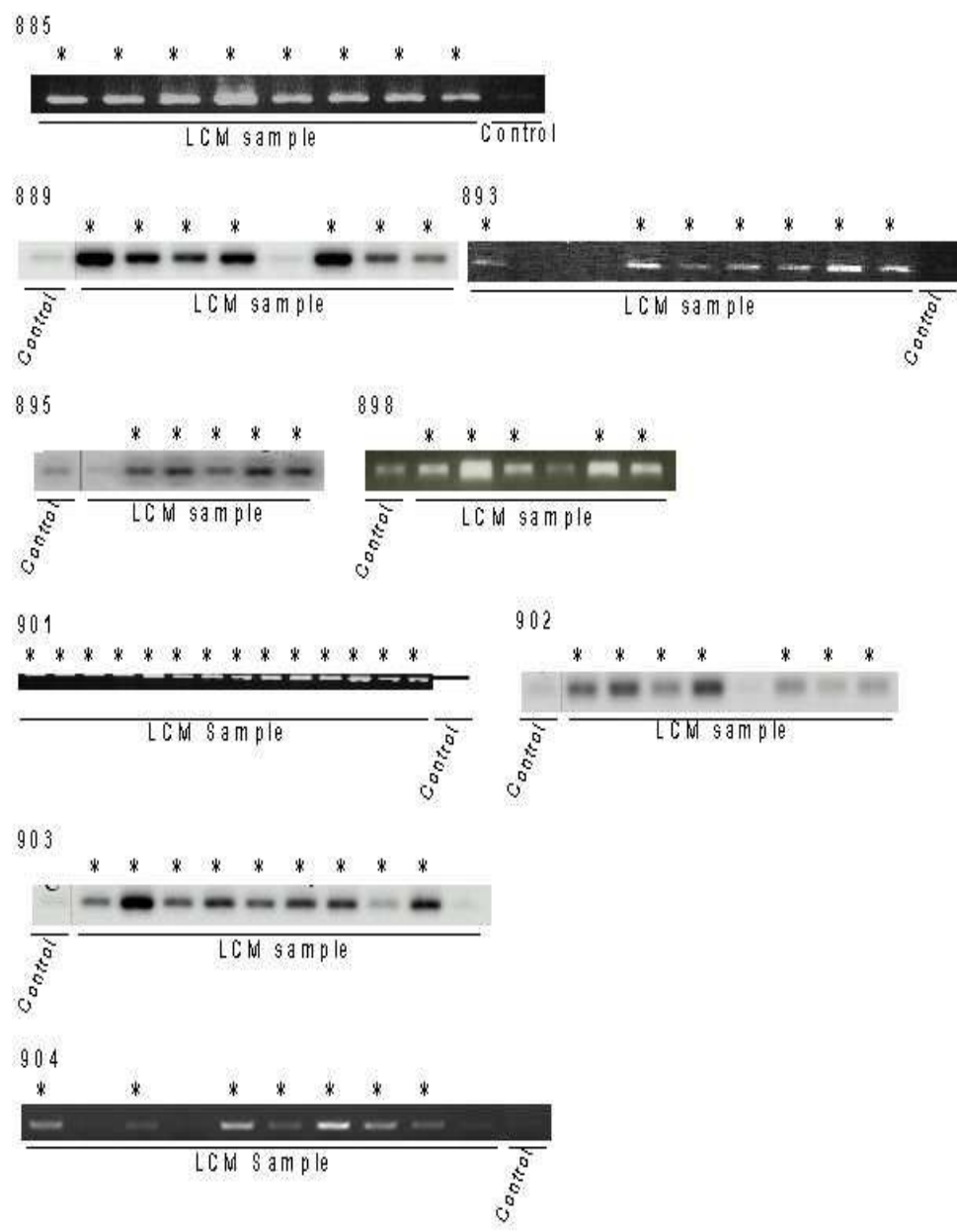
도면1-2



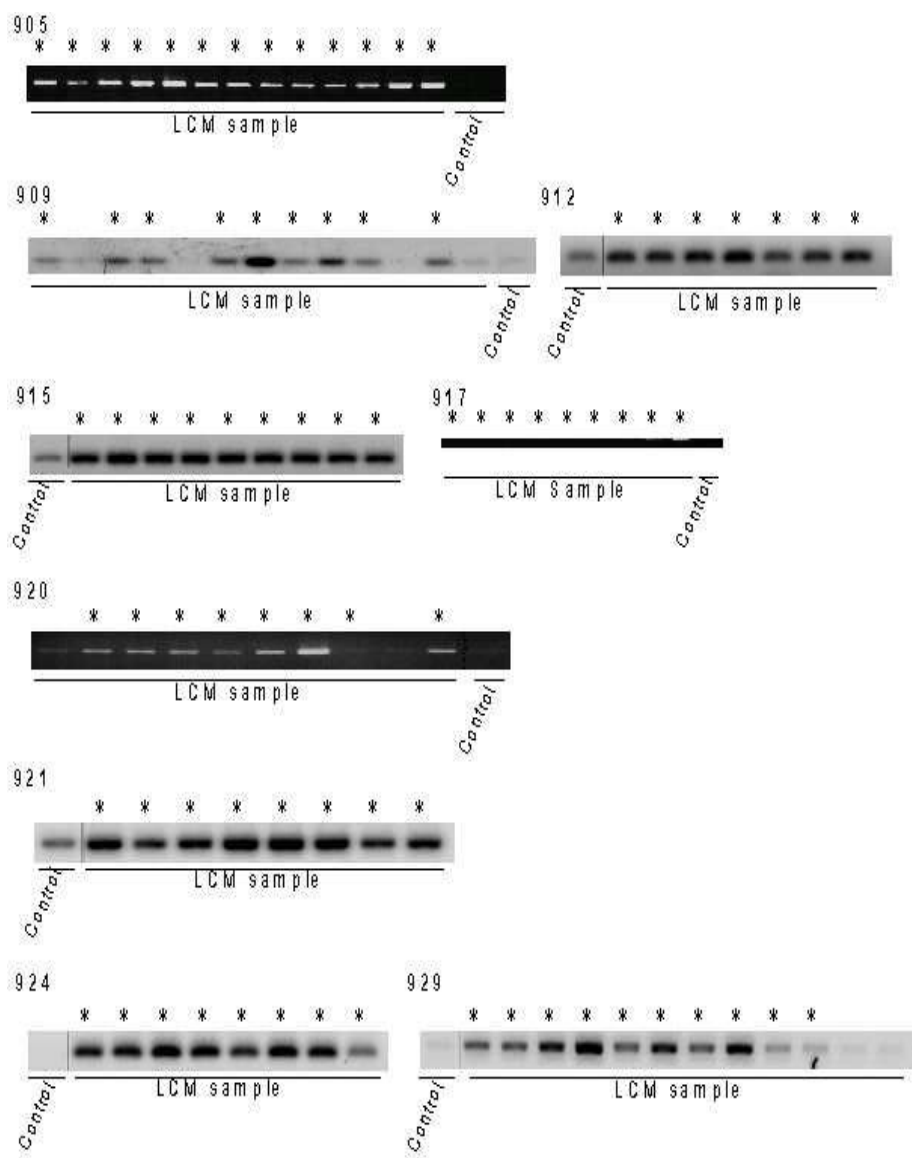
도면1-3



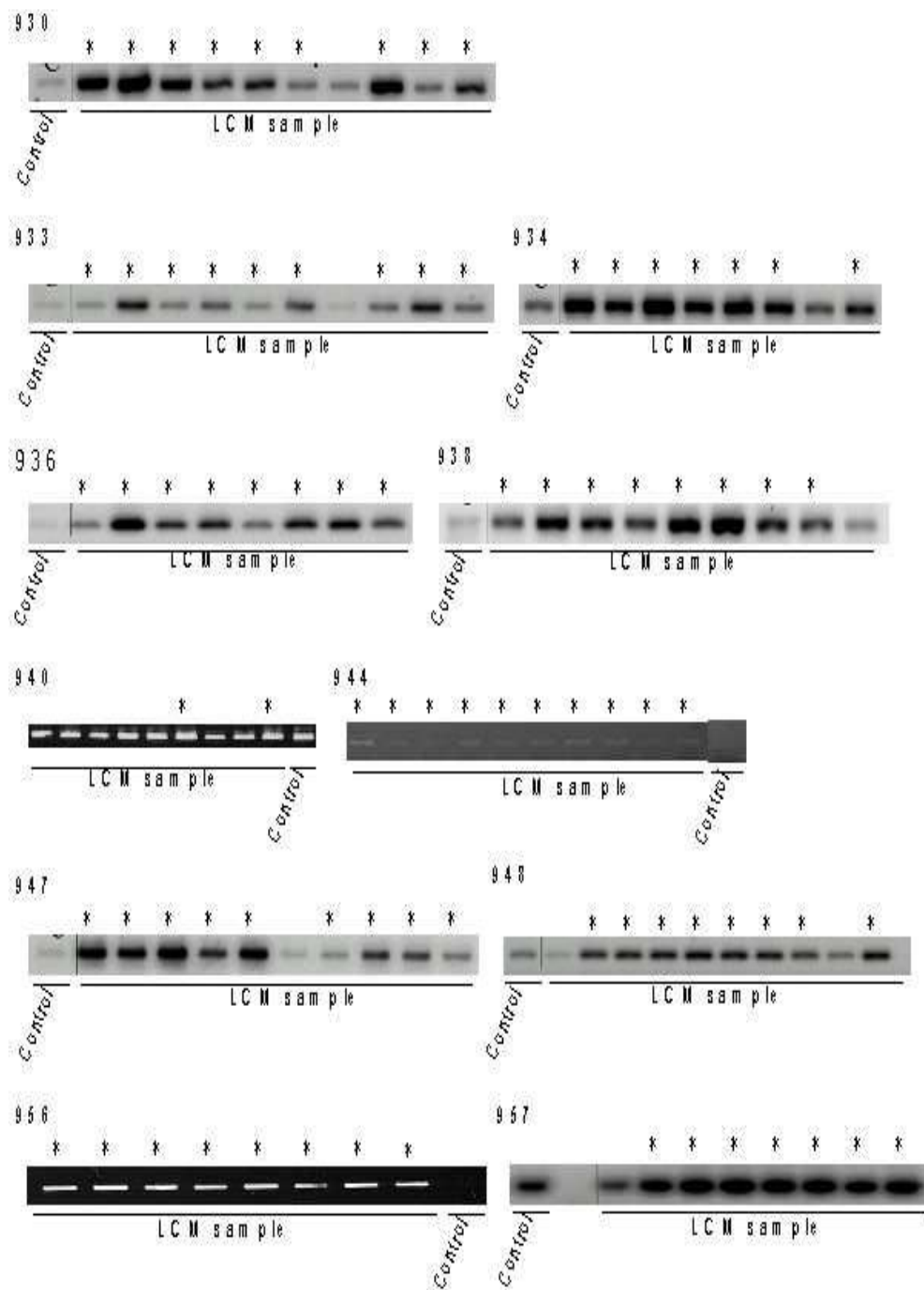
도면1-4



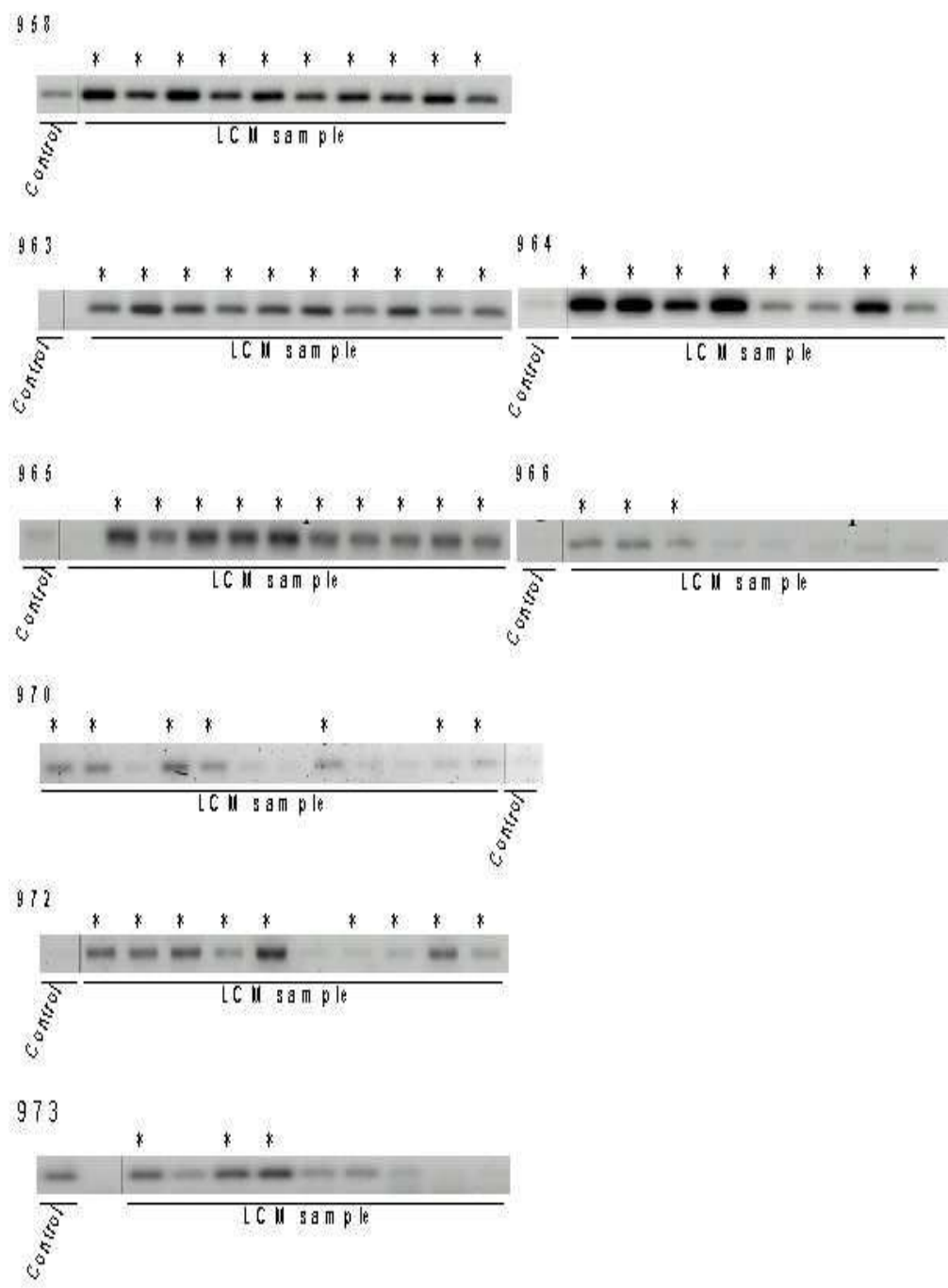
도면1-5



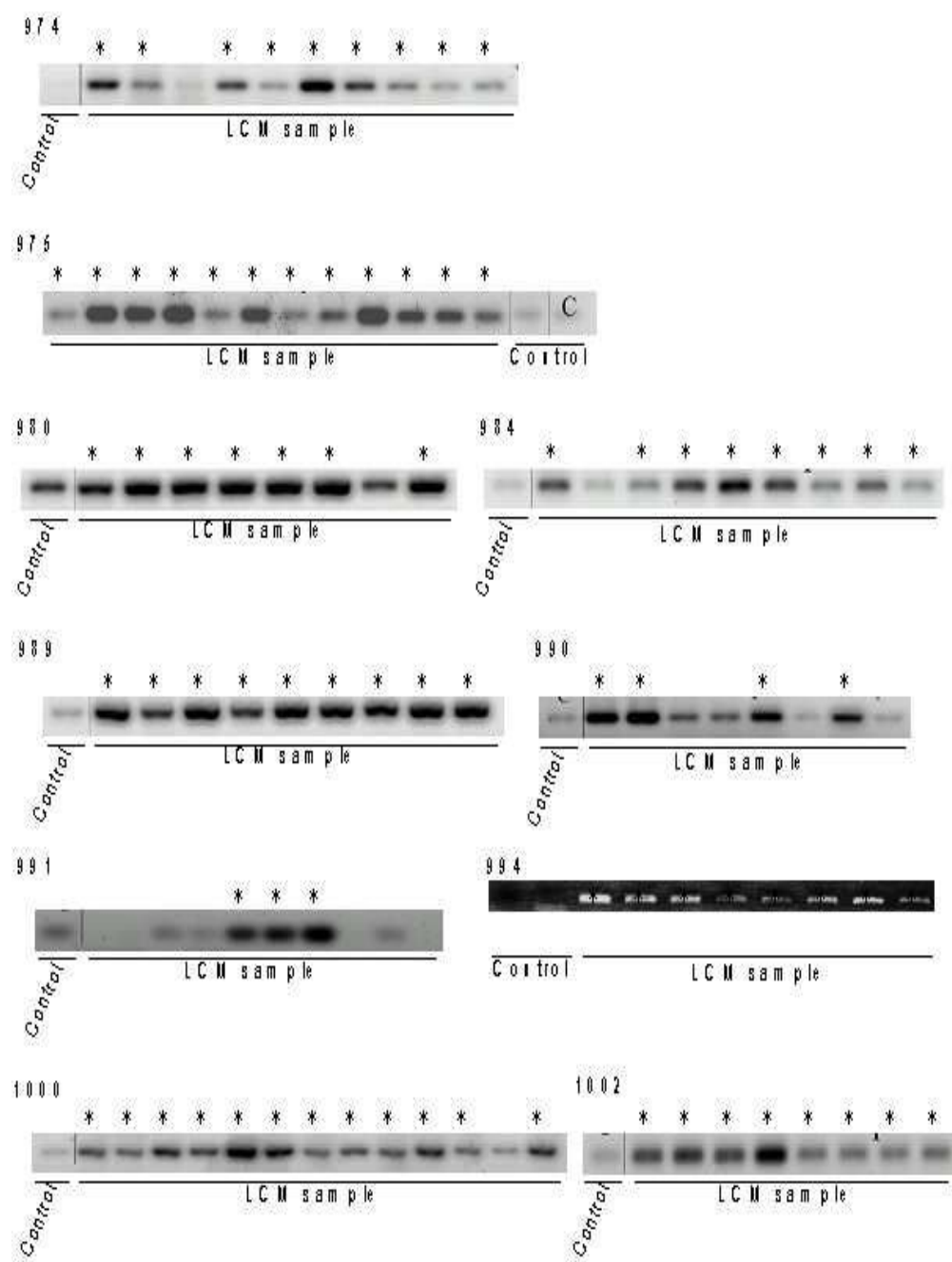
도면1-6



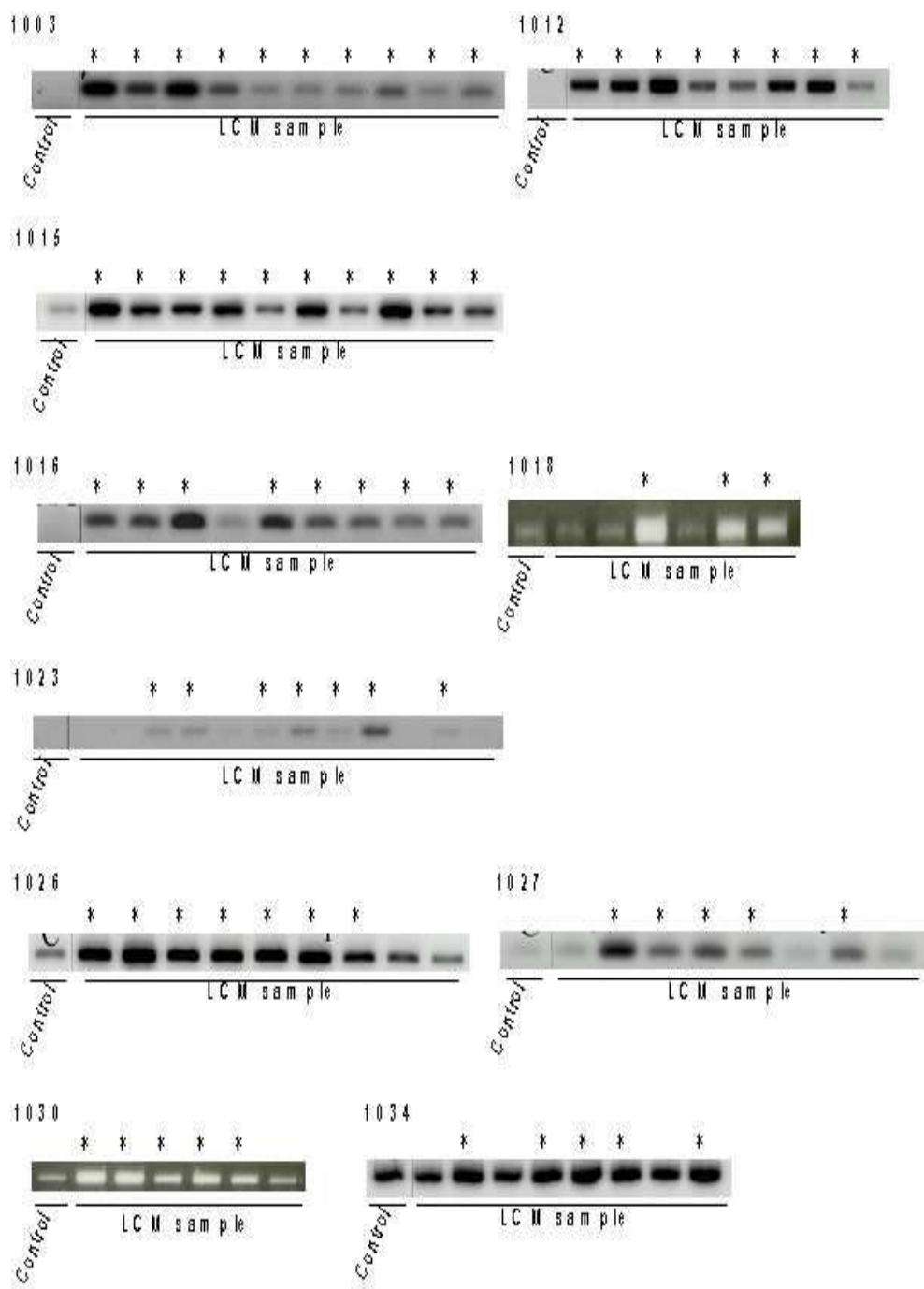
도면1-7



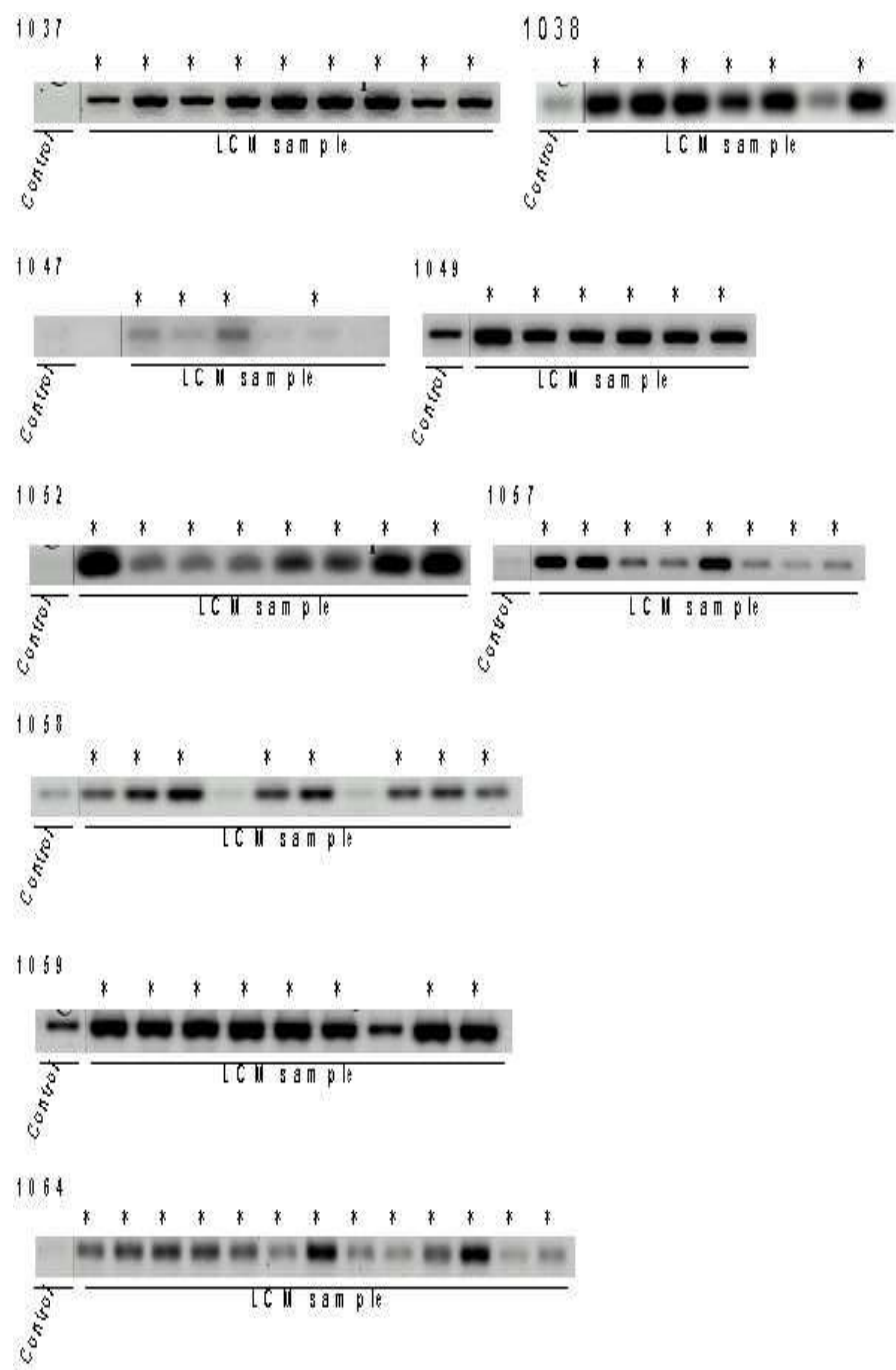
도면1-8



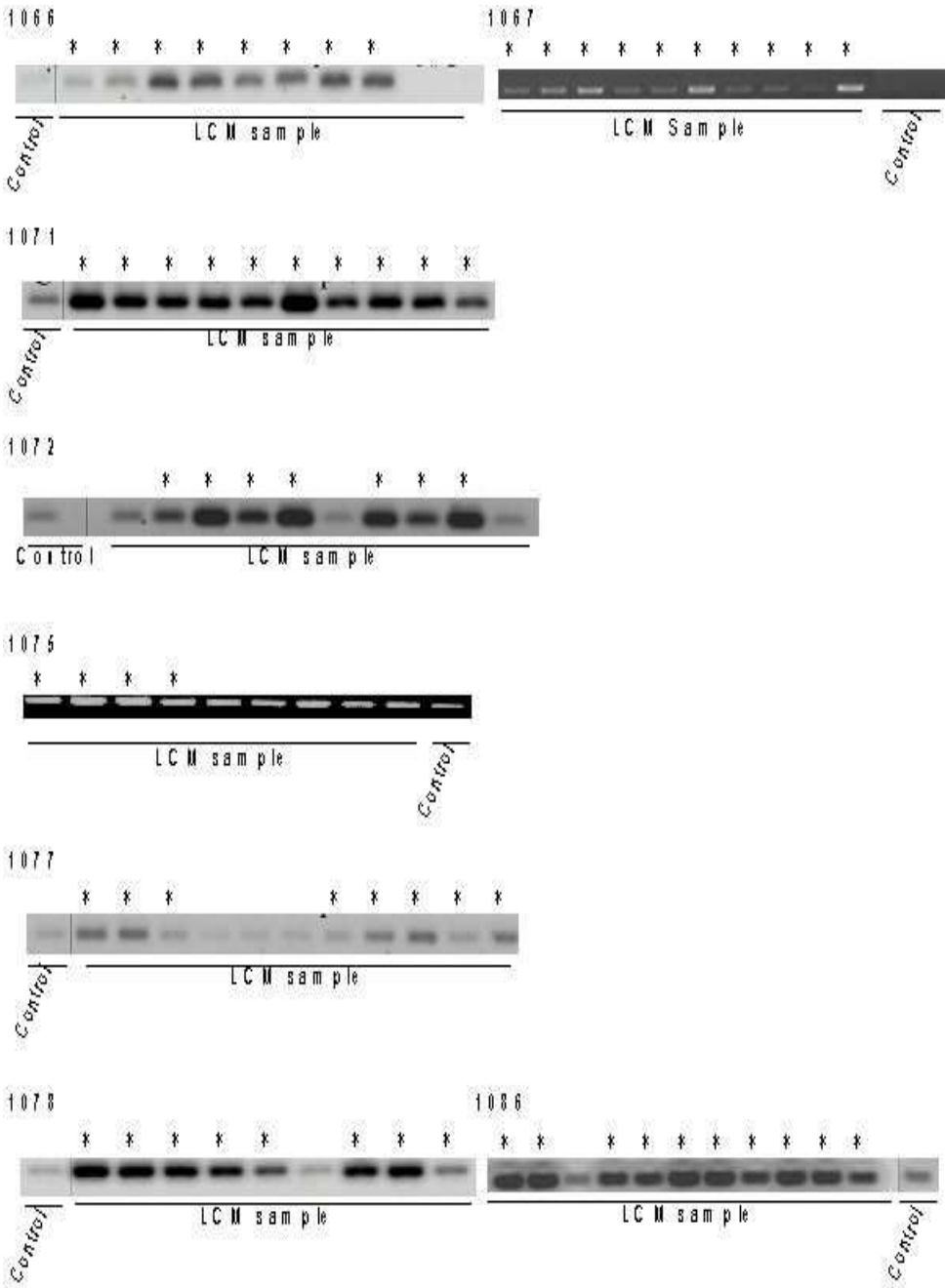
도면1-9



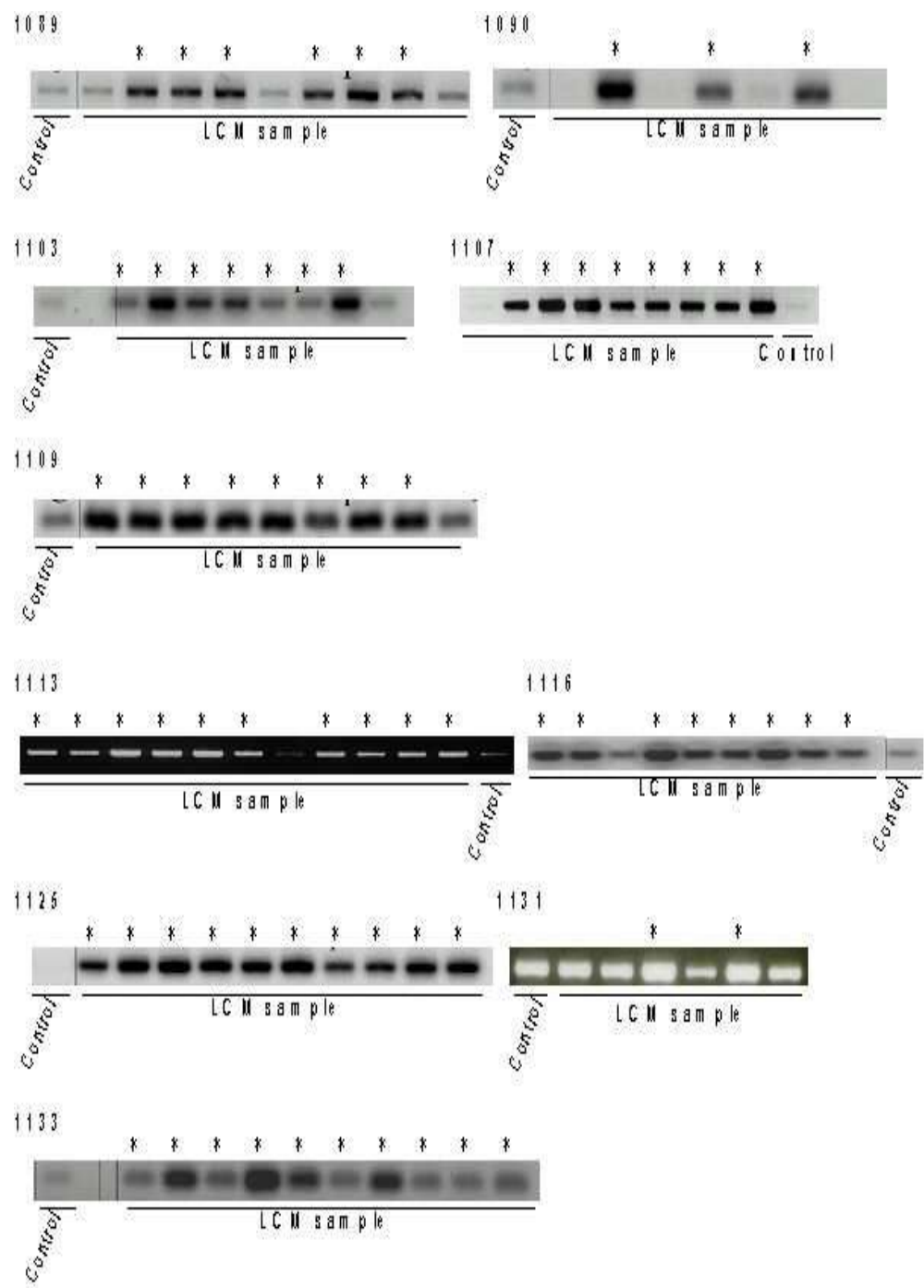
도면1-10



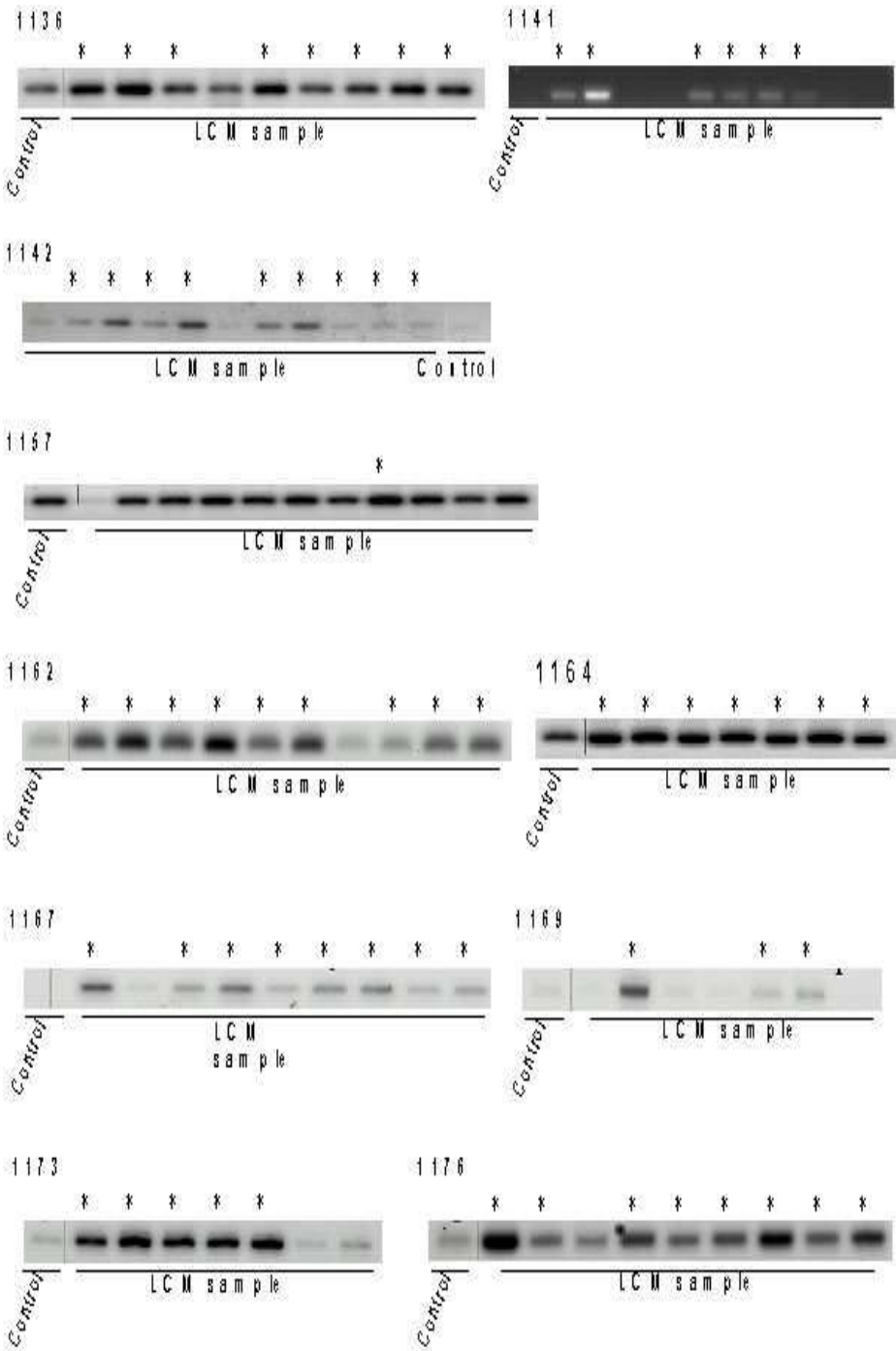
도면1-11



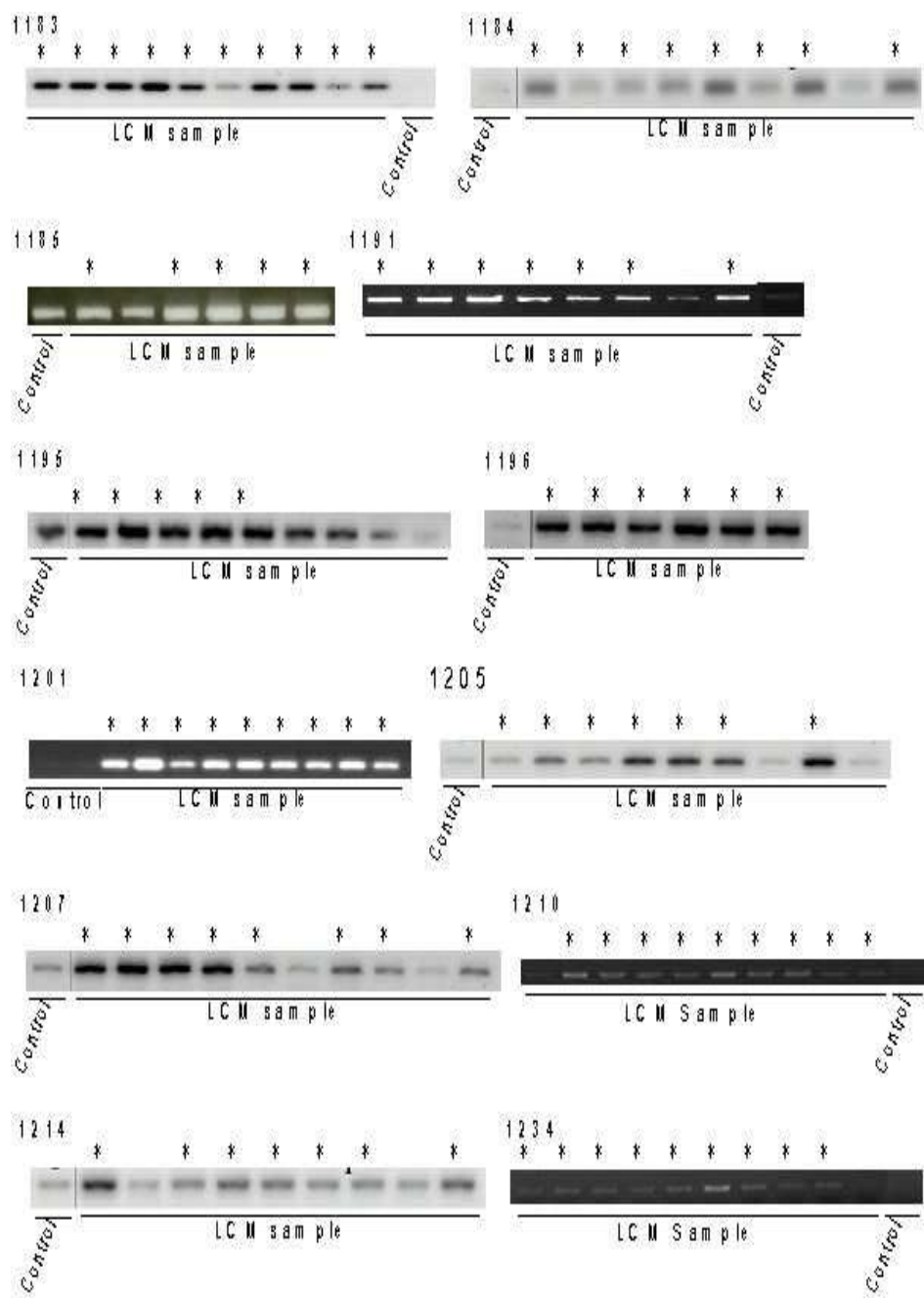
도면1-12



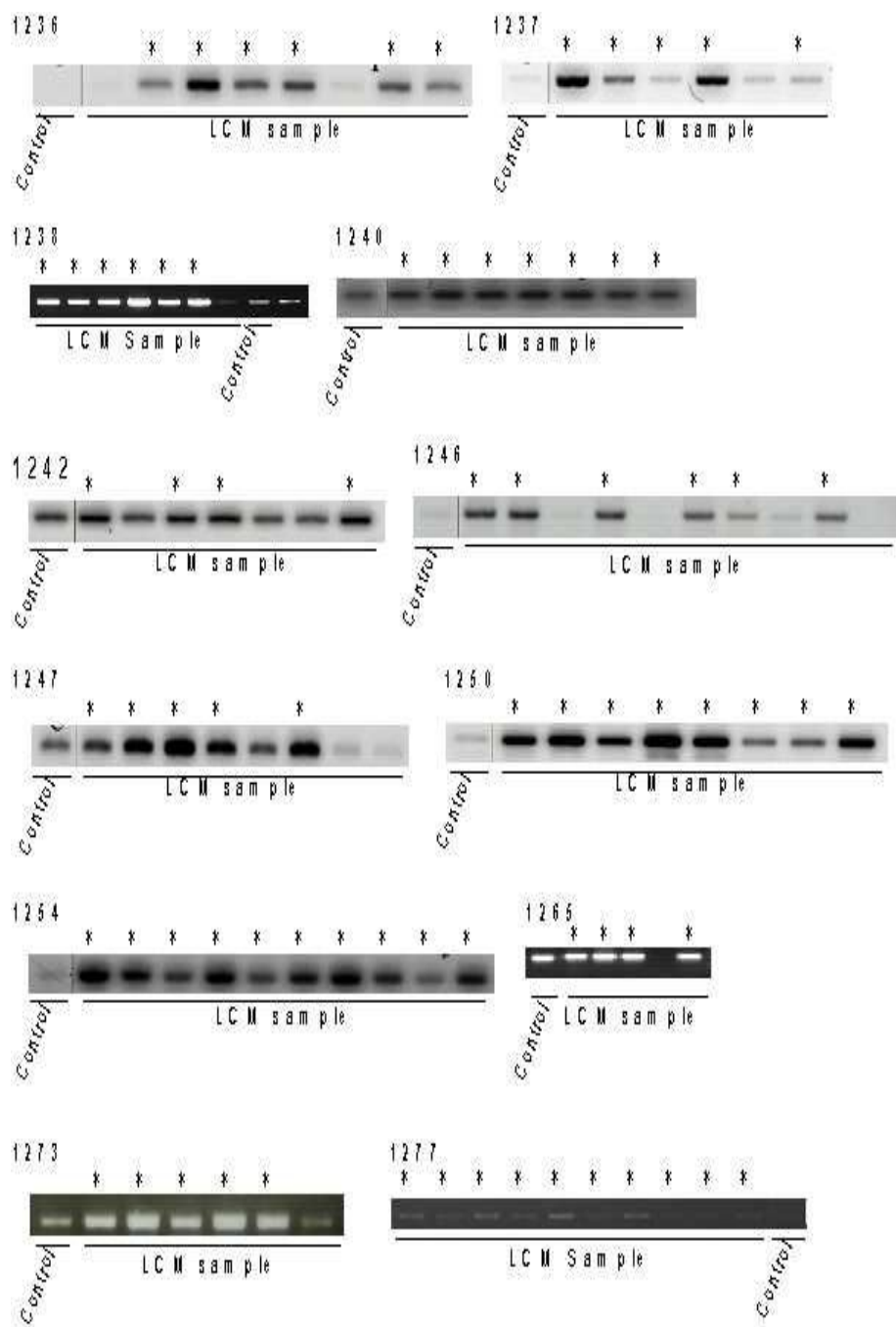
도면1-13



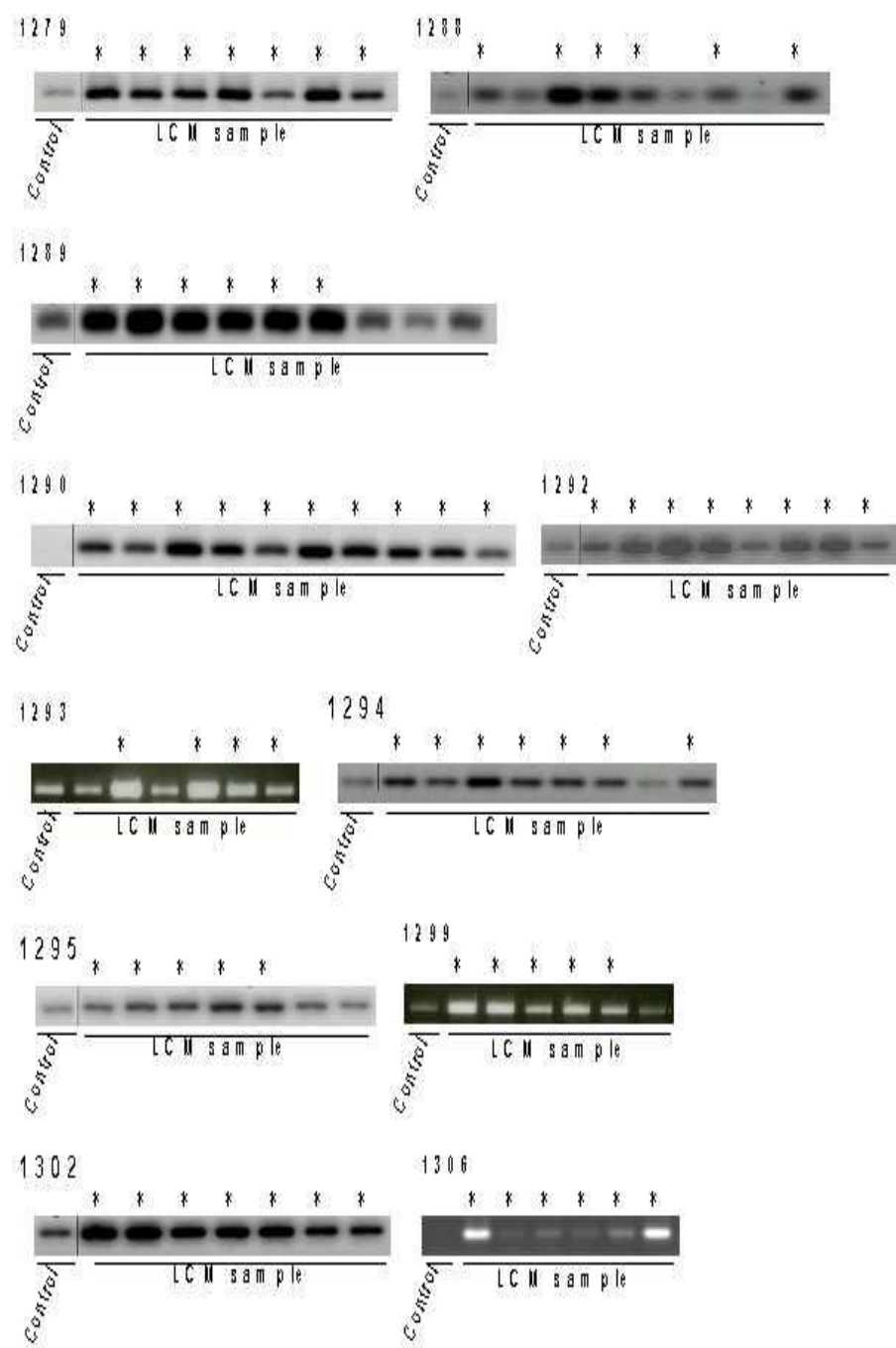
도면1-14



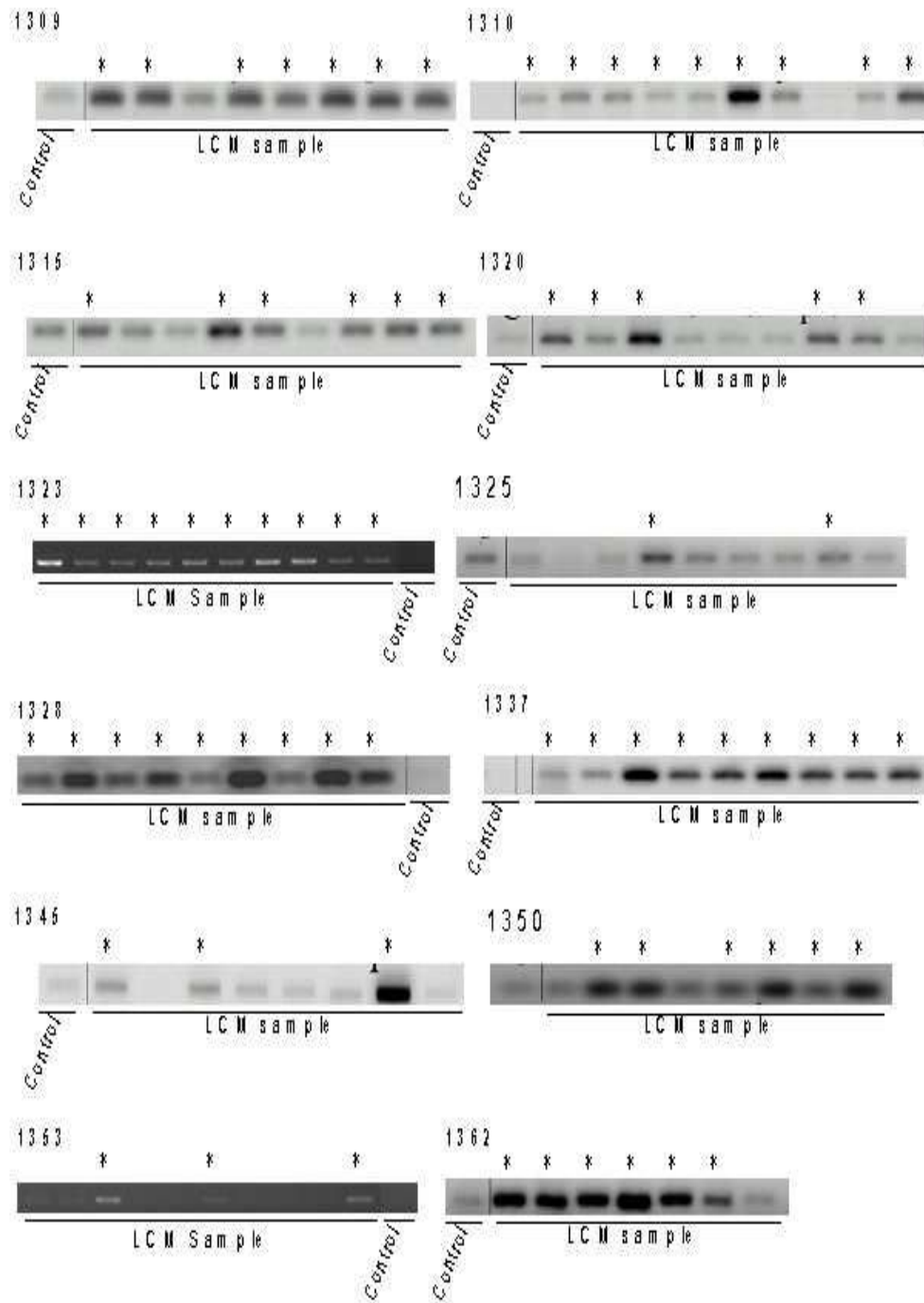
도면1-15



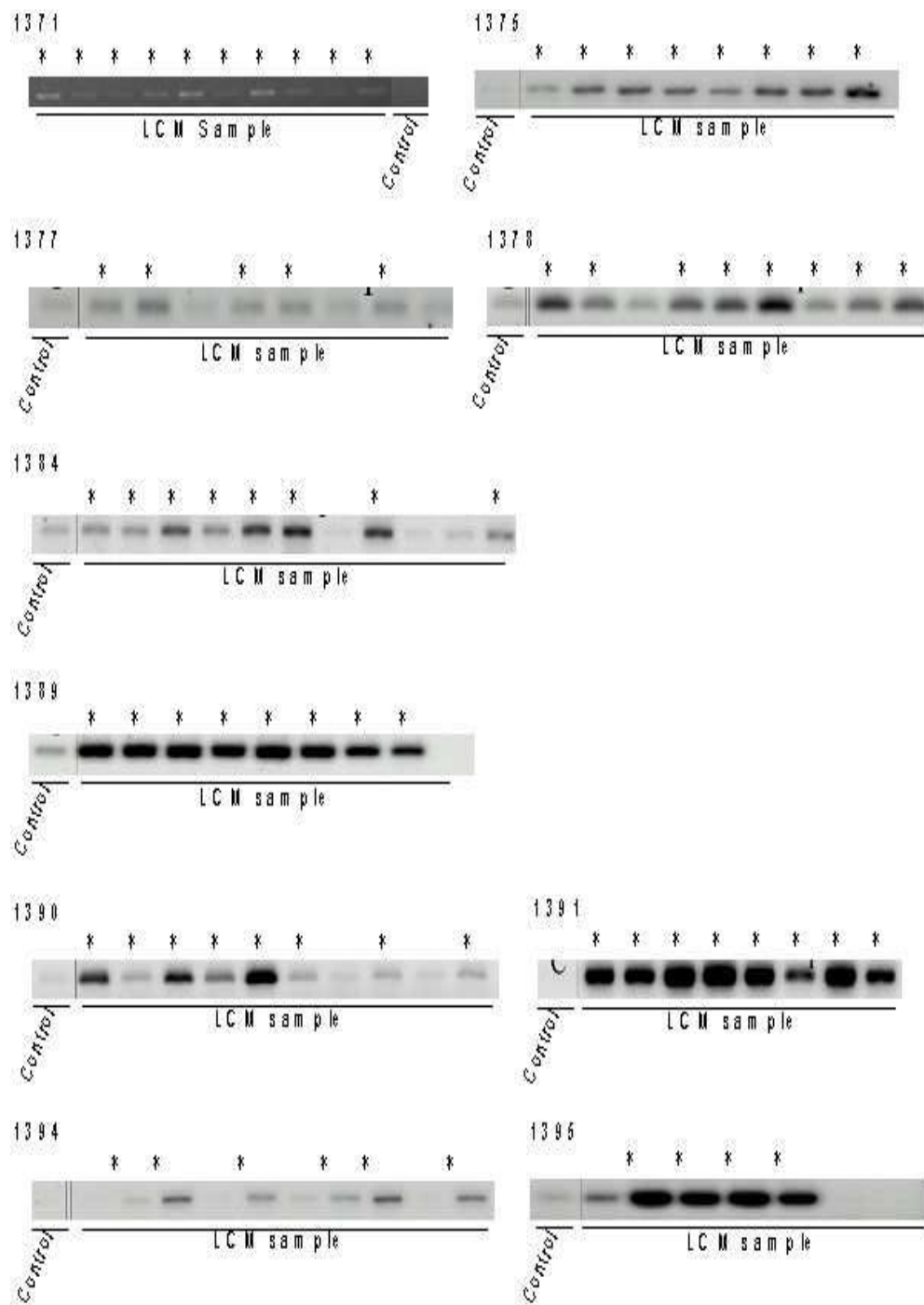
도면1-16



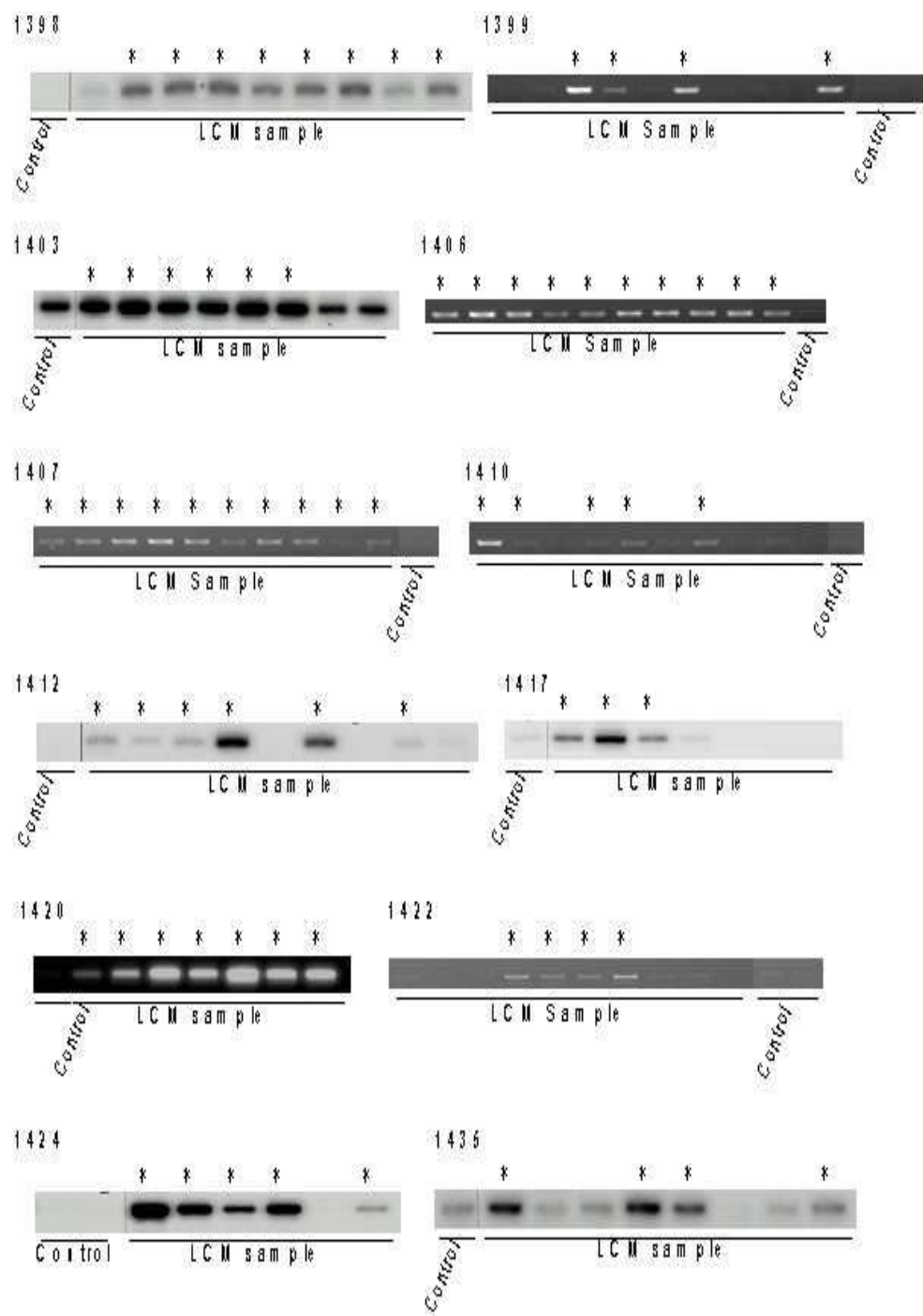
도면1-17



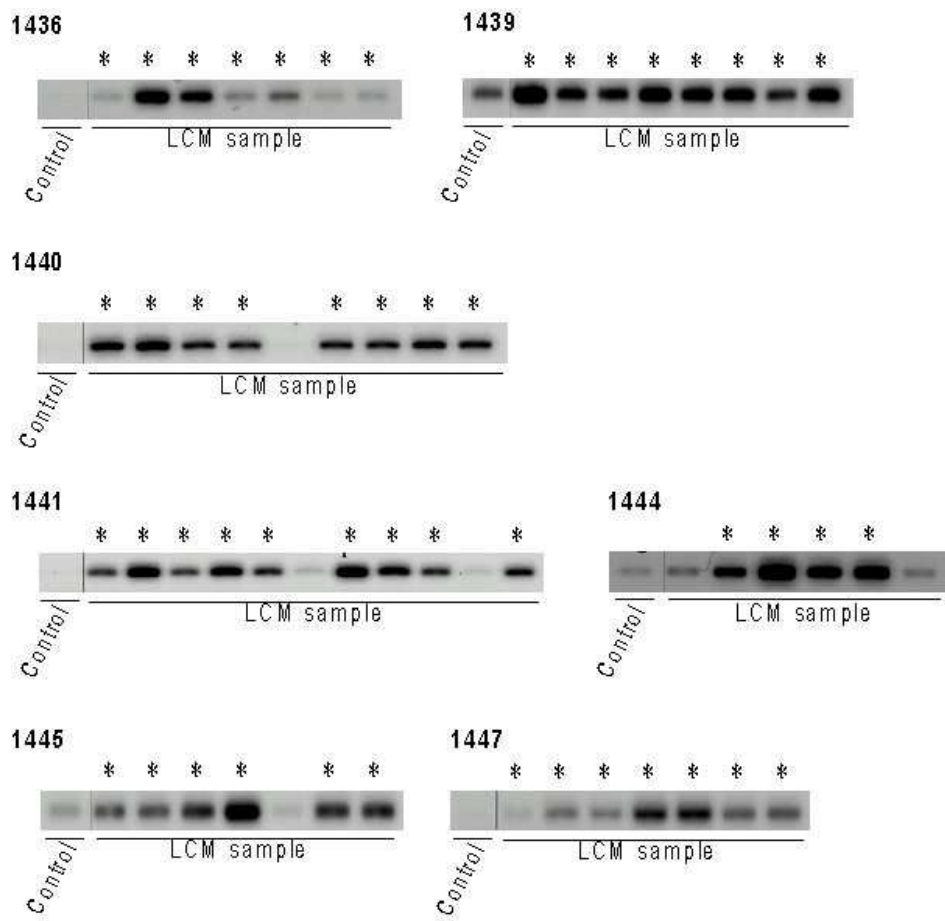
도면1-18



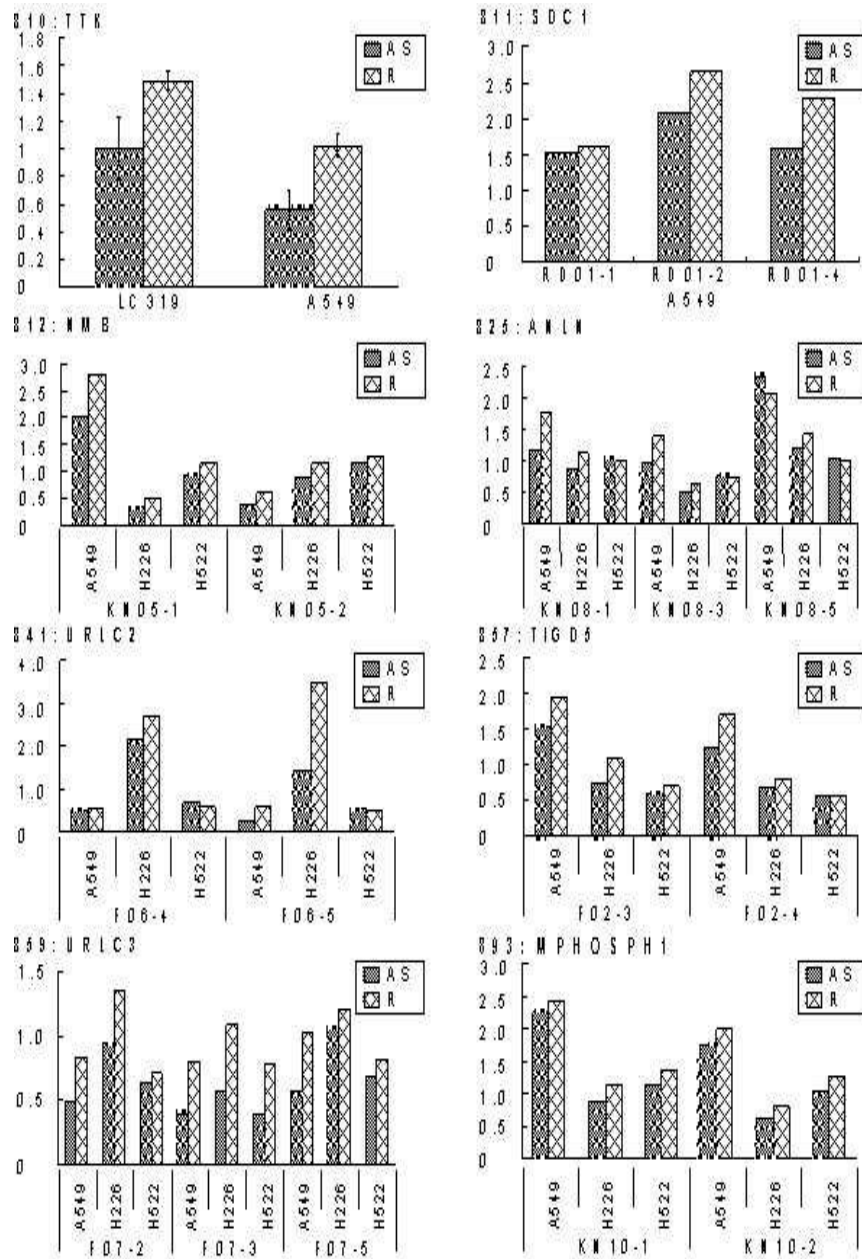
도면1-19



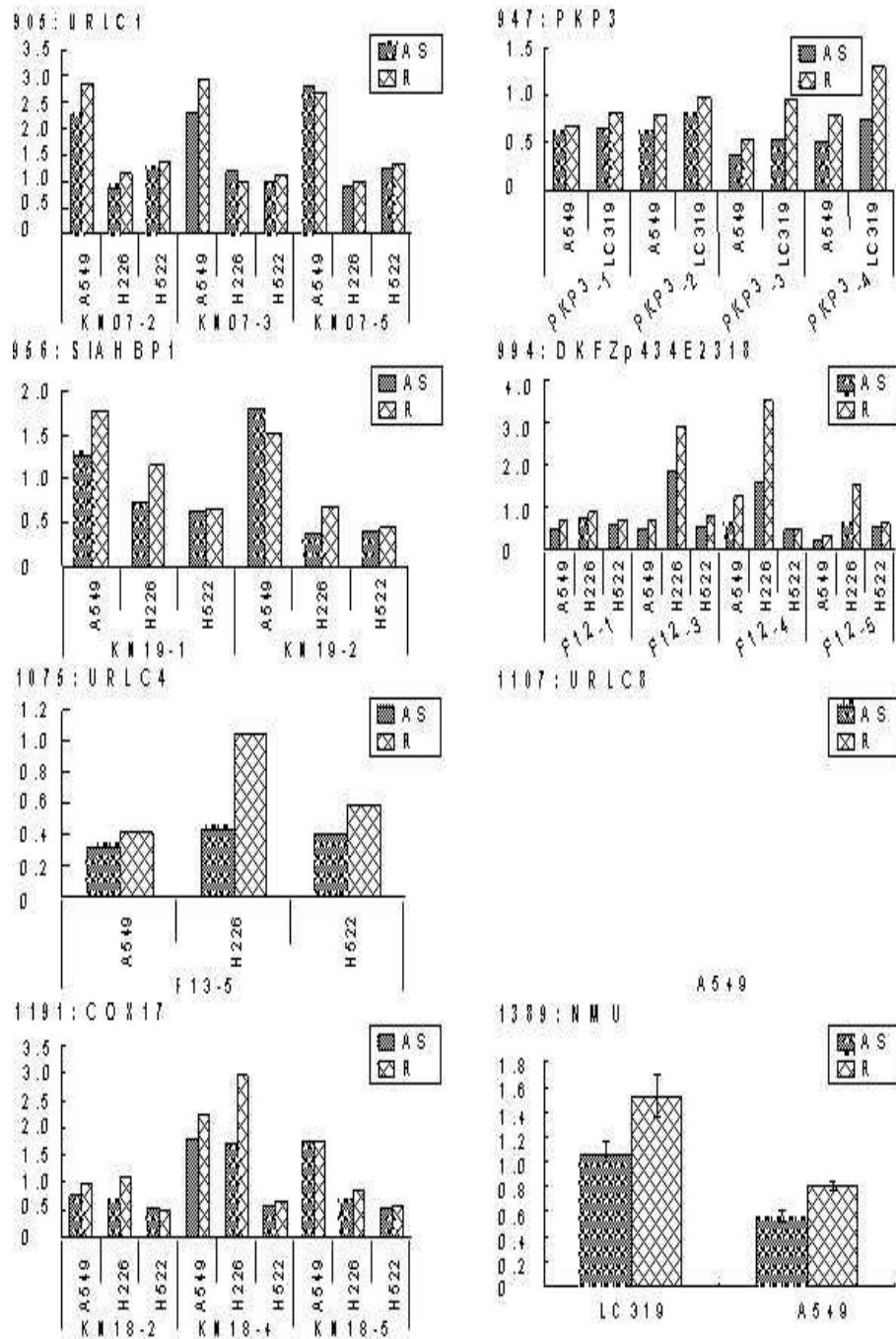
도면1-20



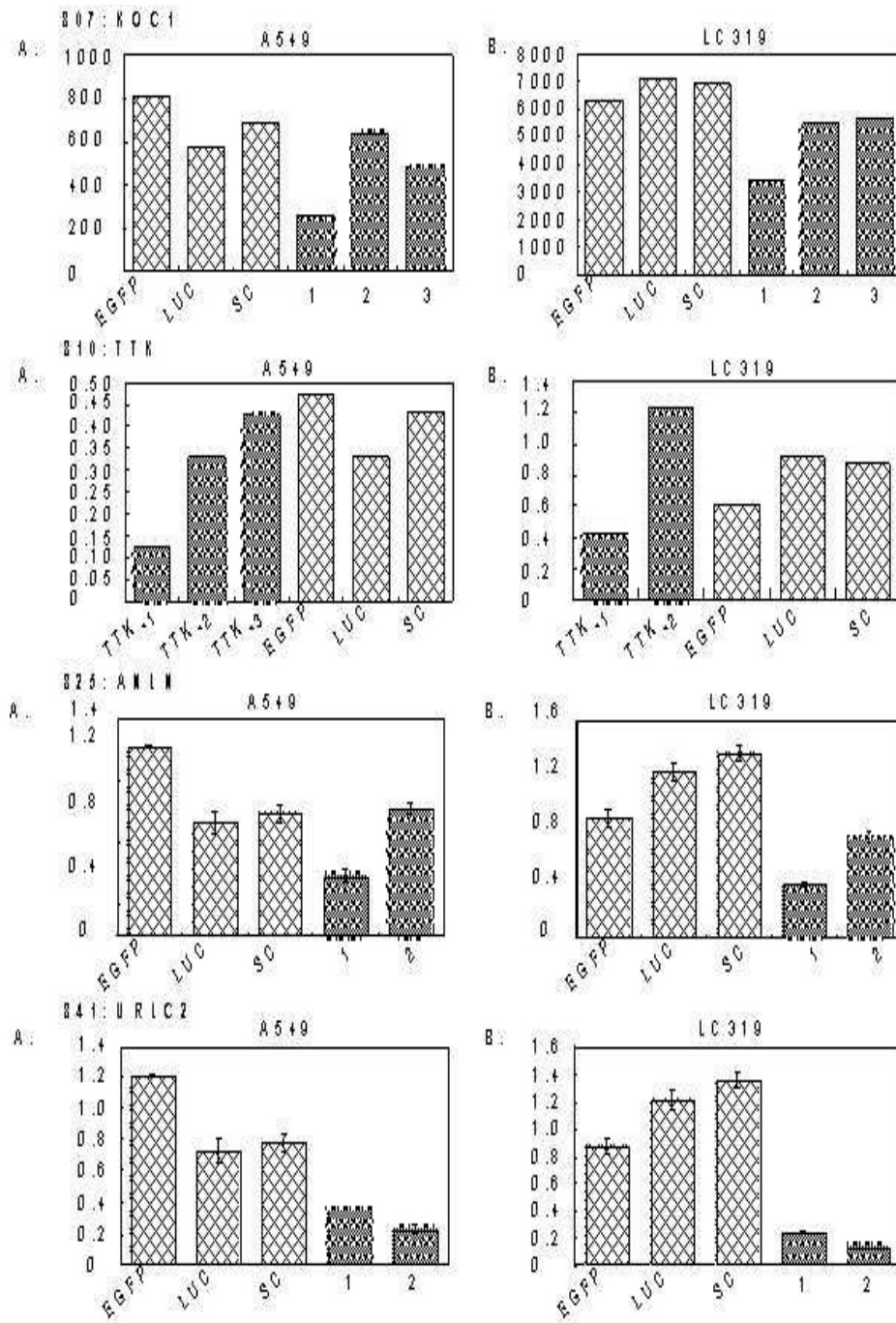
도면2-1



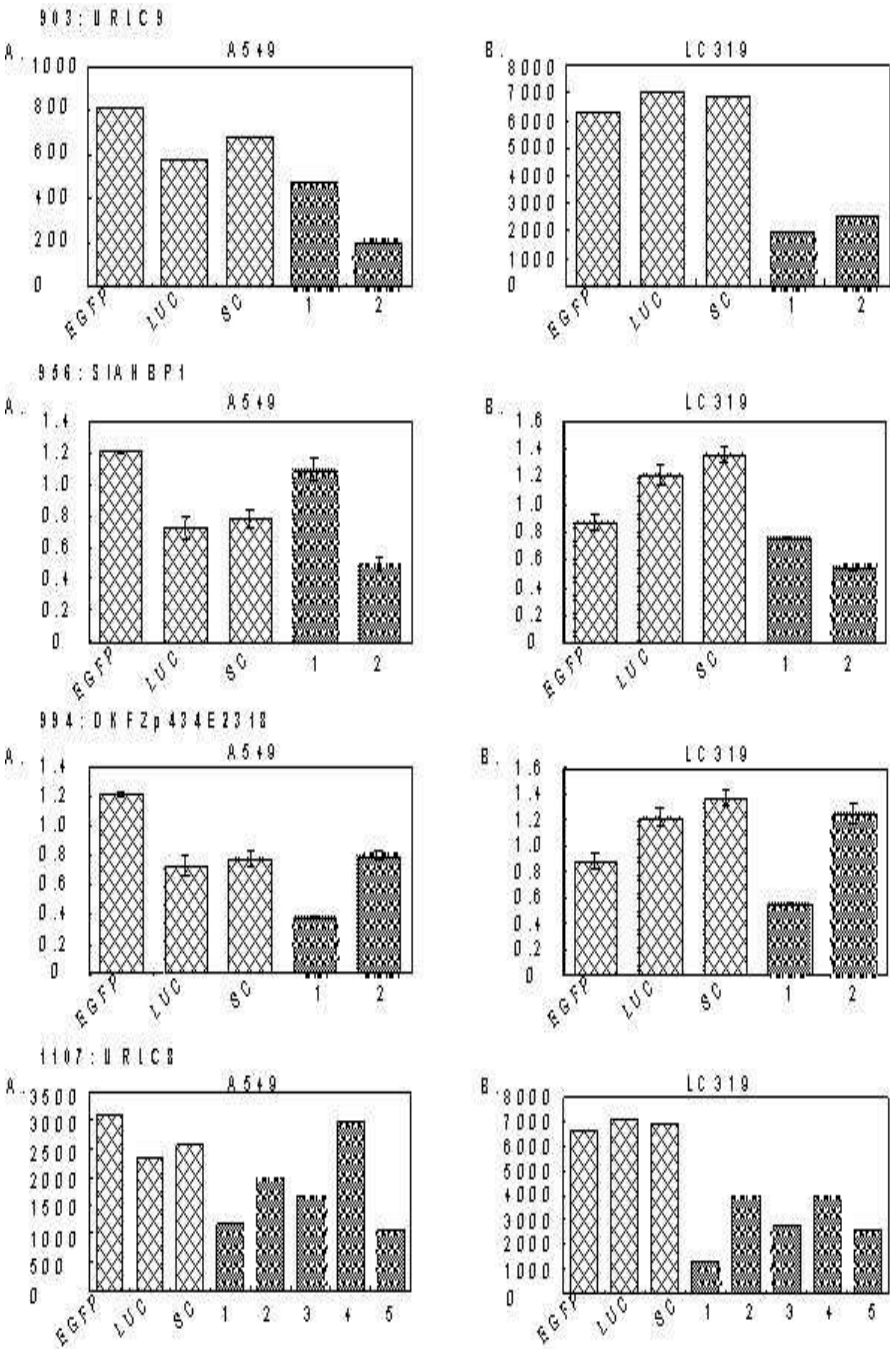
도면2-2



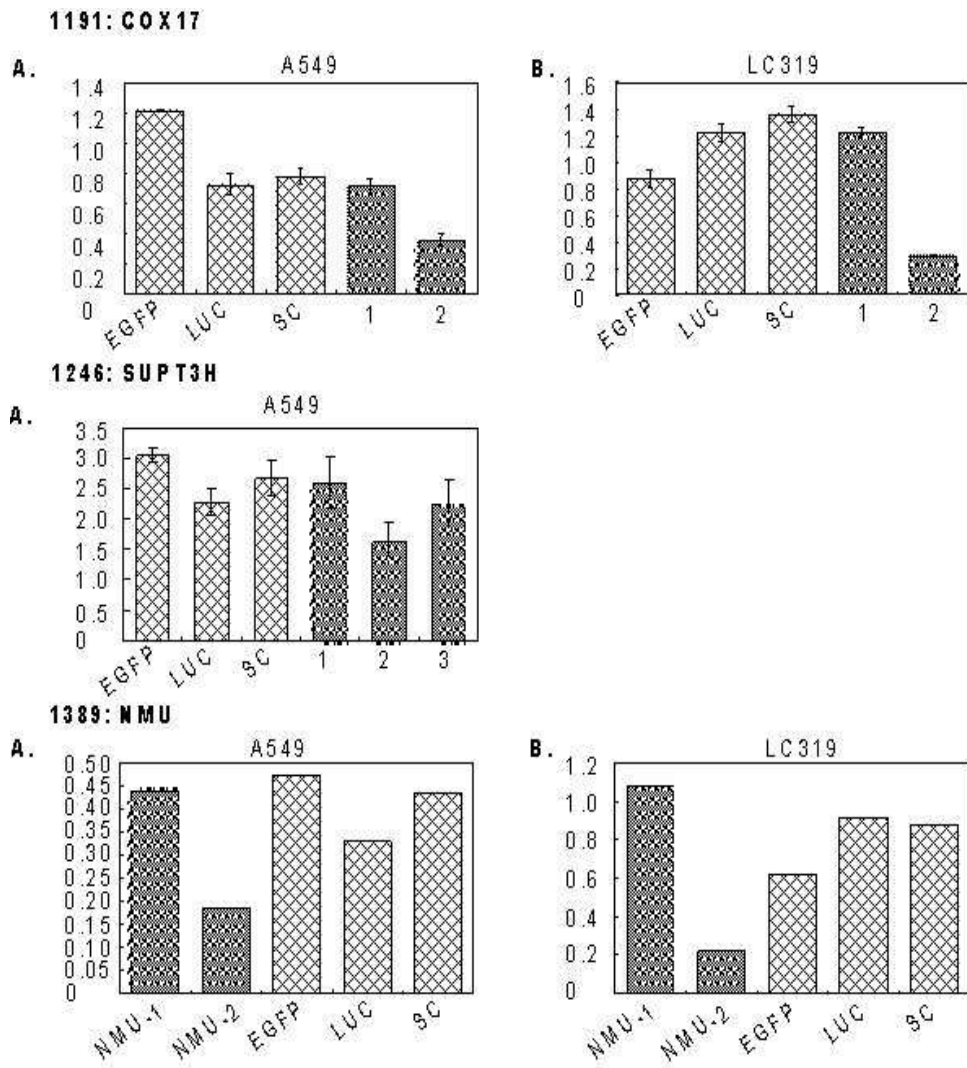
도면3-1



도면3-2



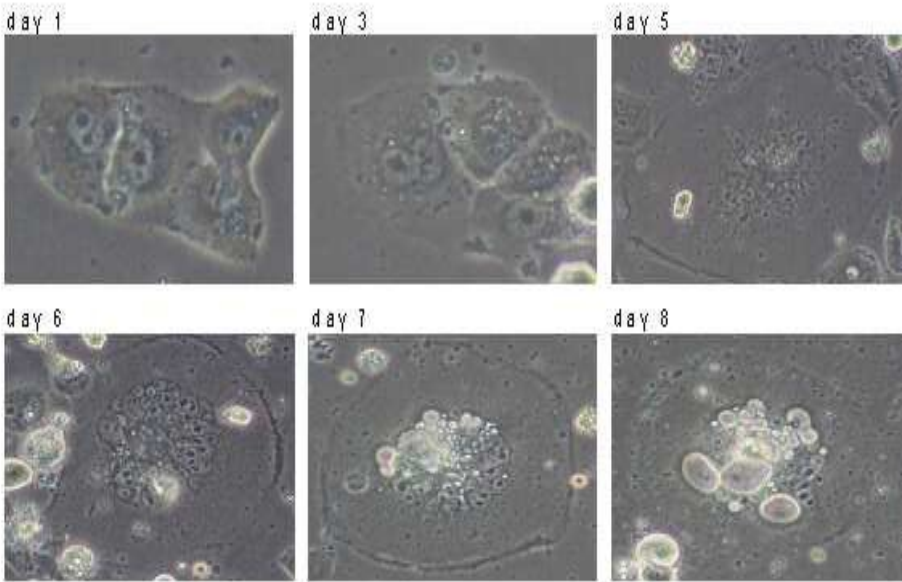
도면3-3



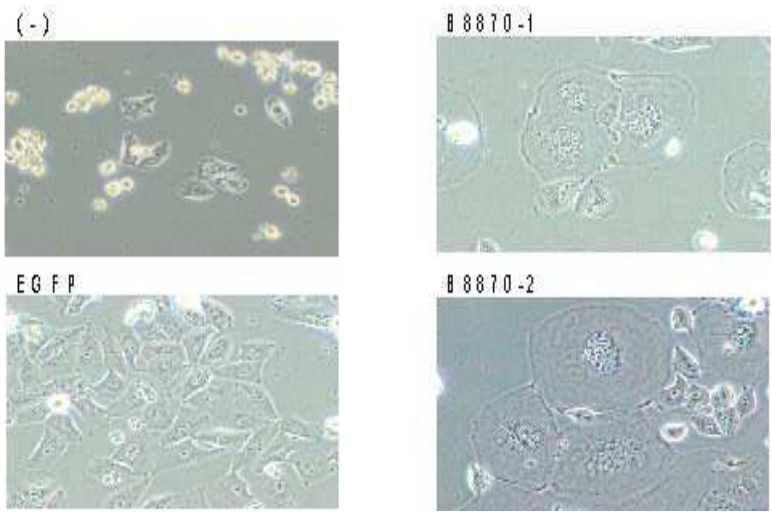
도면3-4

C. Time lapse imaging analysis

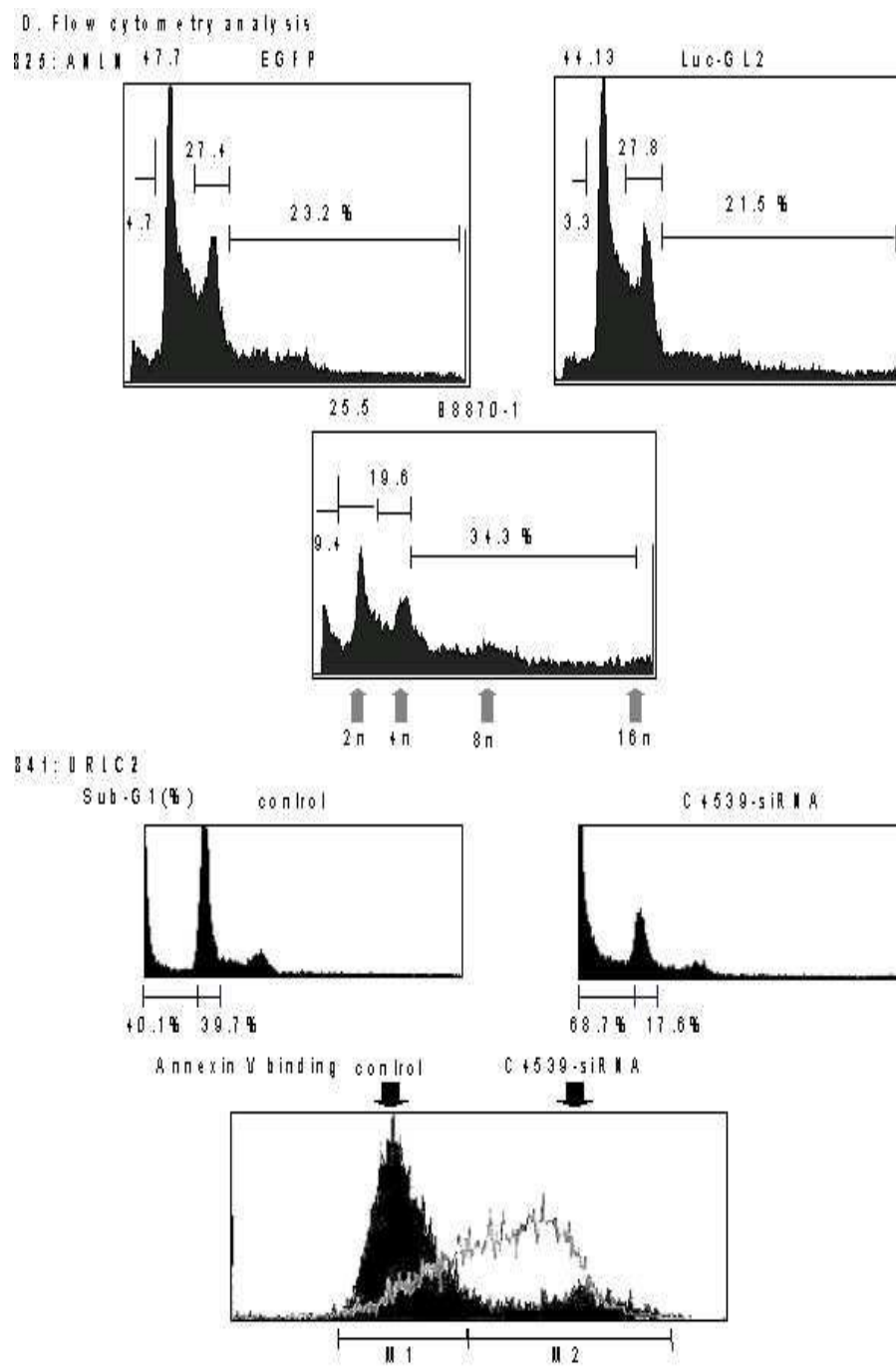
810: TTK



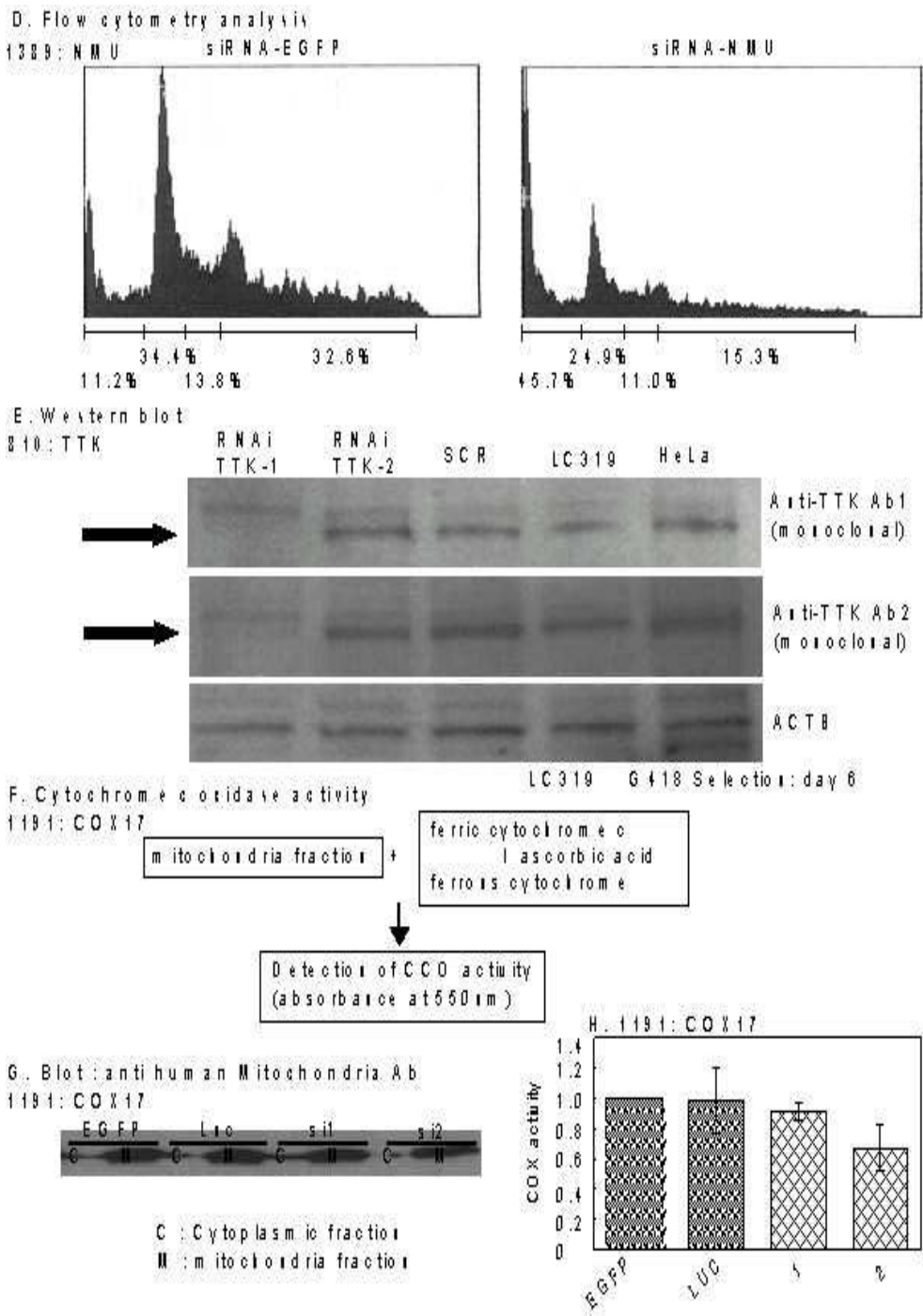
825: ANLN



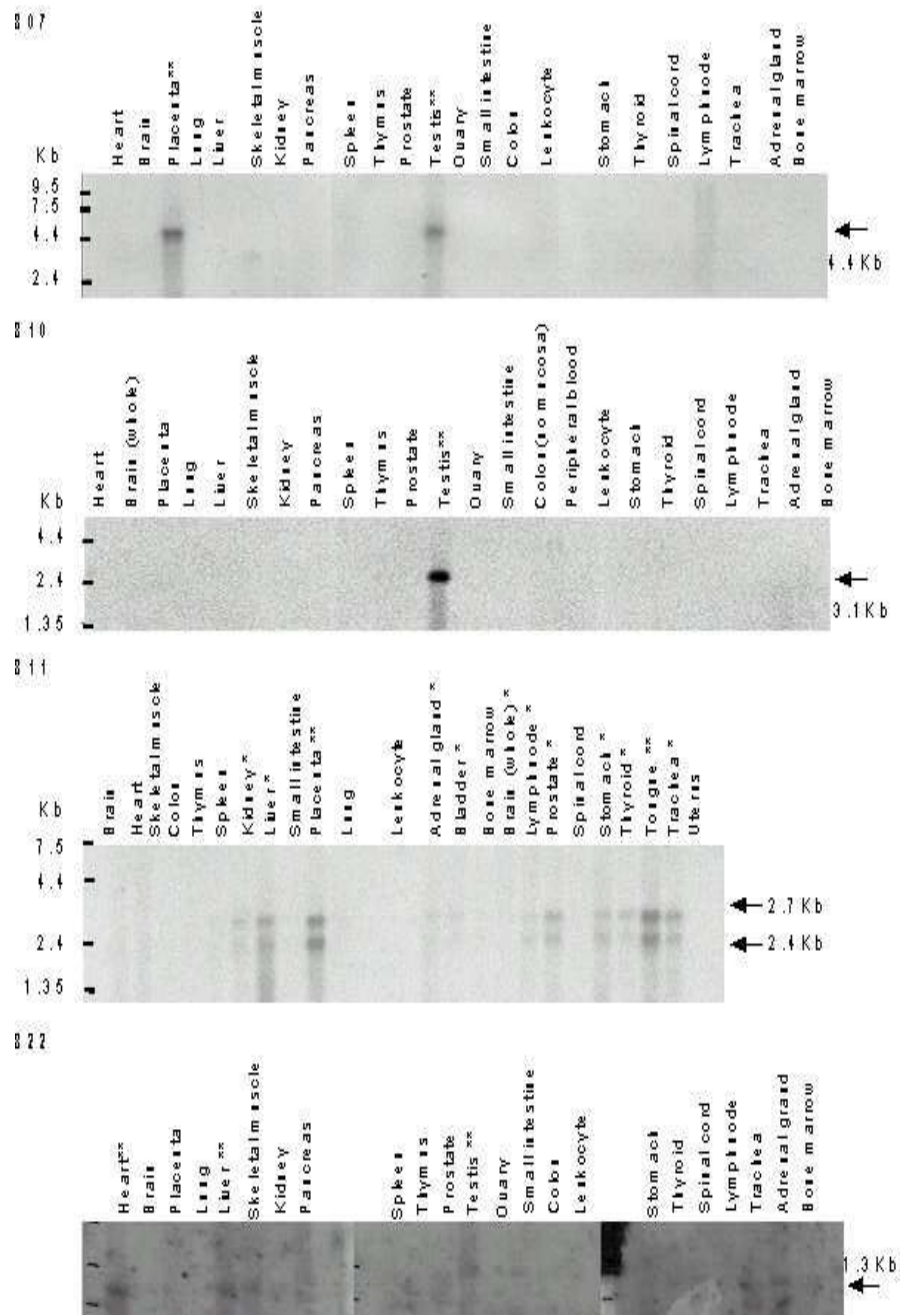
도면3-5



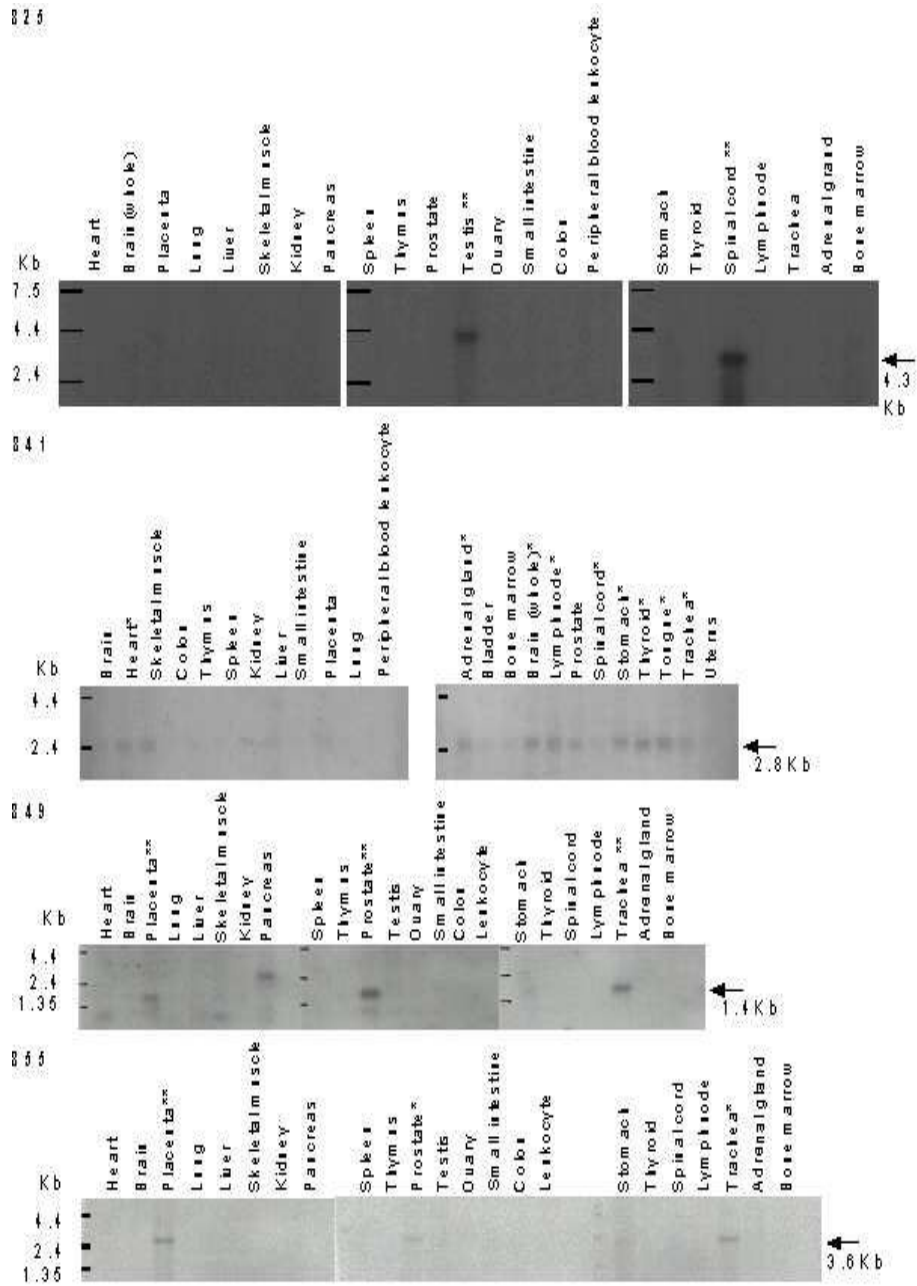
도면3-6



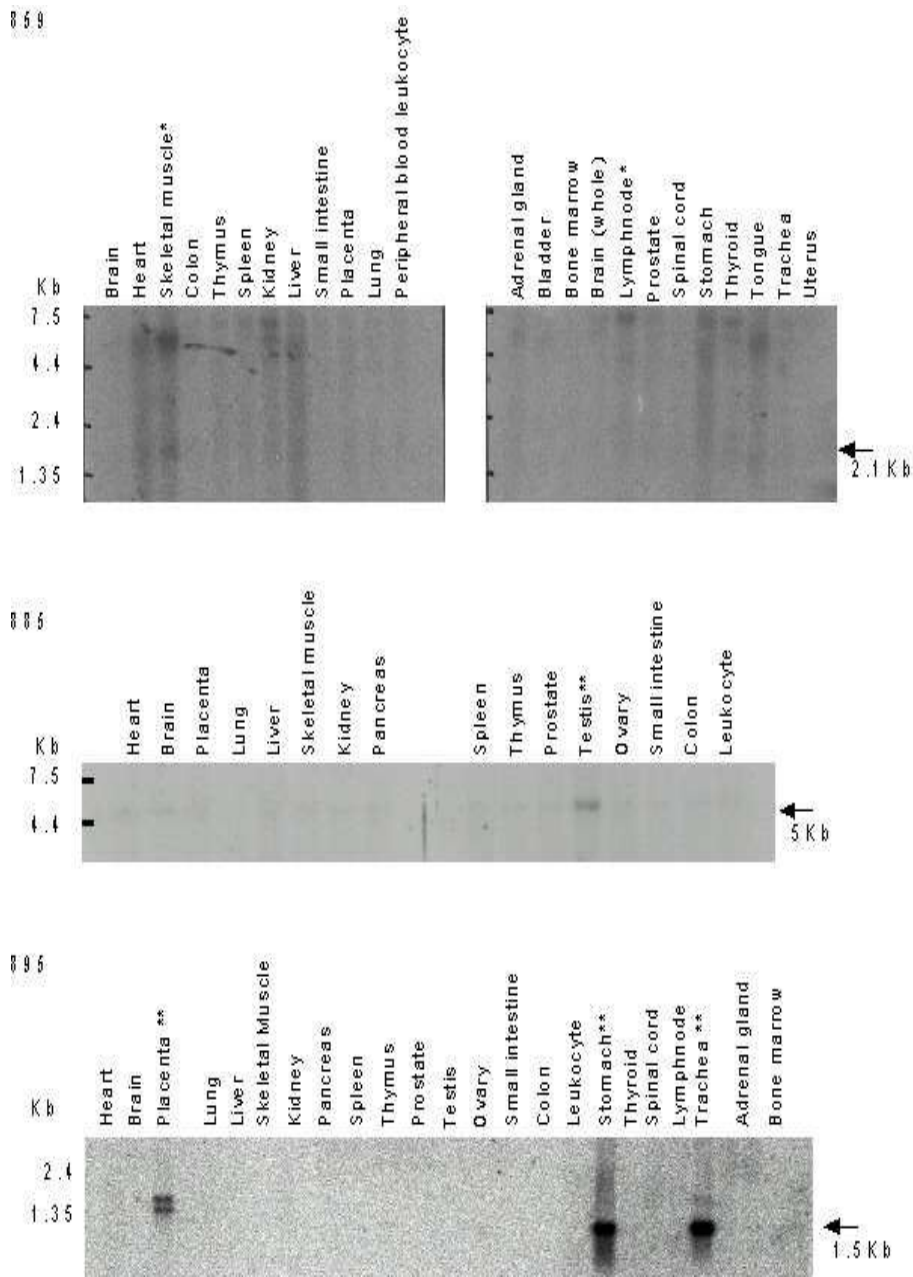
도면4-1



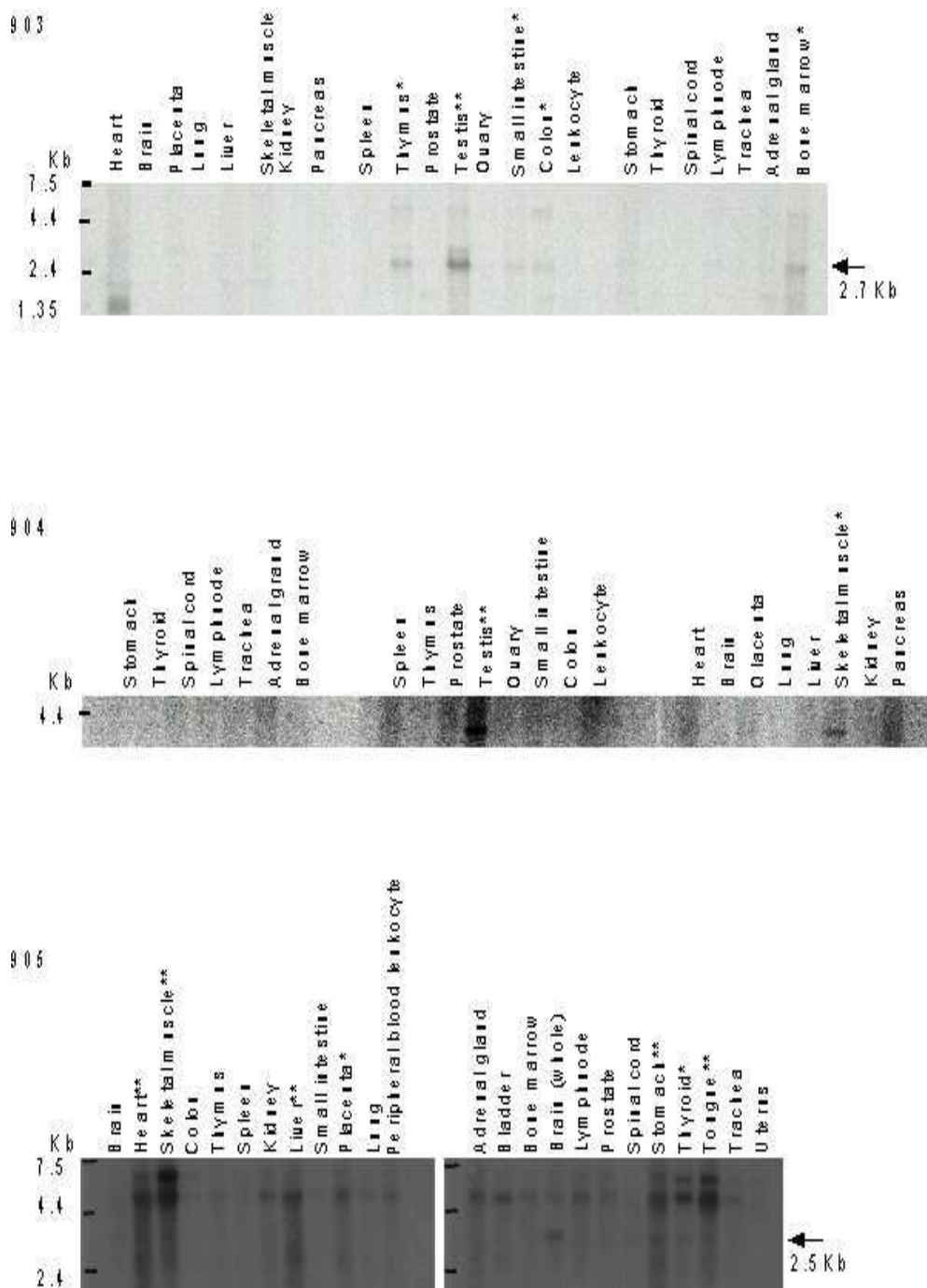
도면4-2



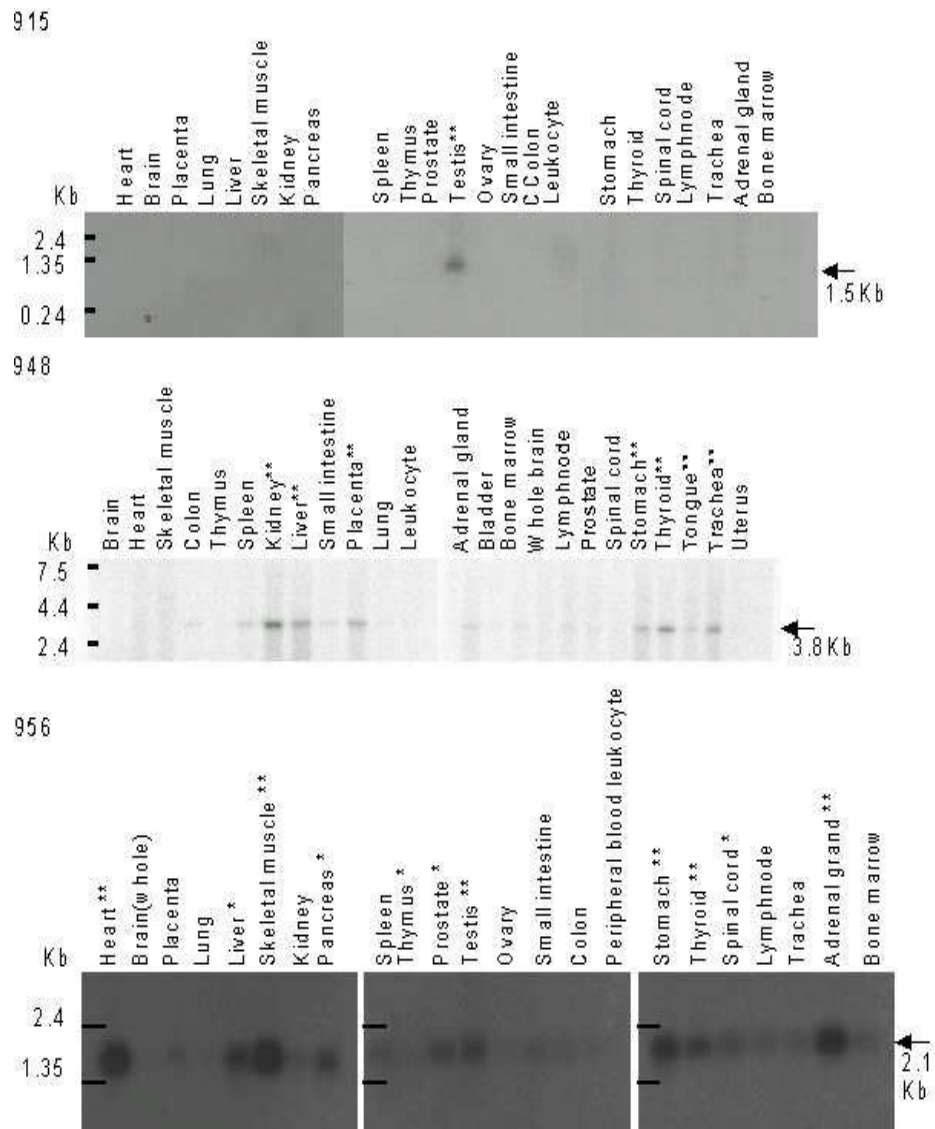
도면4-3



도면4-4

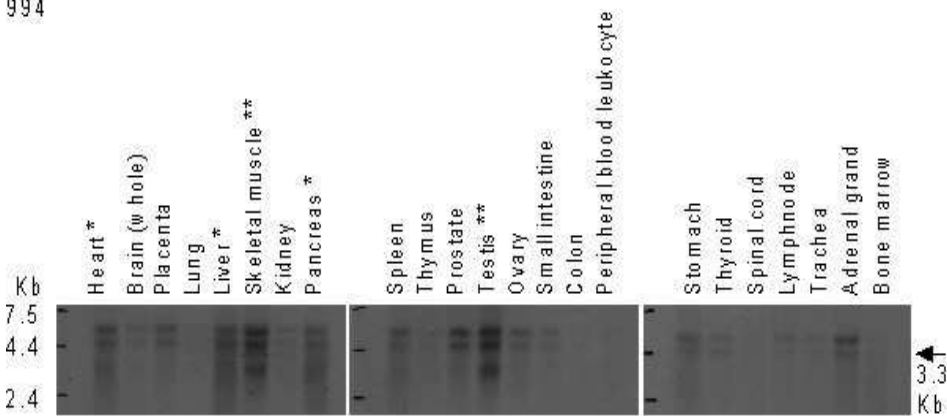


도면4-5

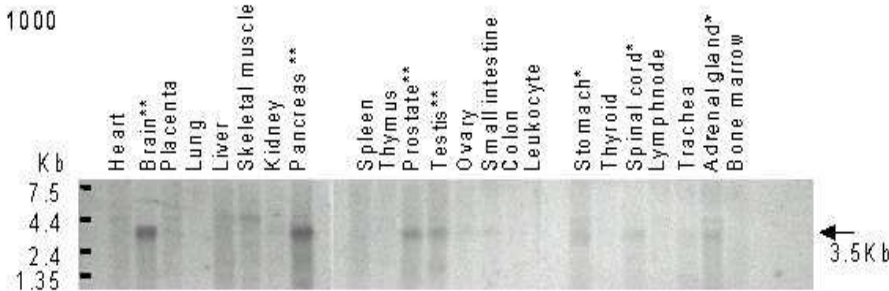


도면4-6

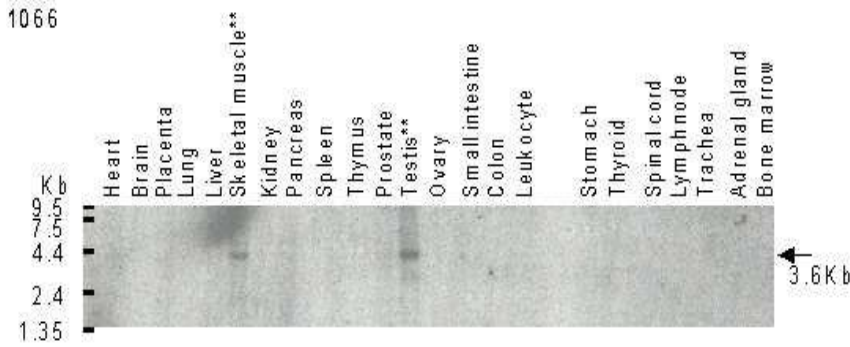
994



1000



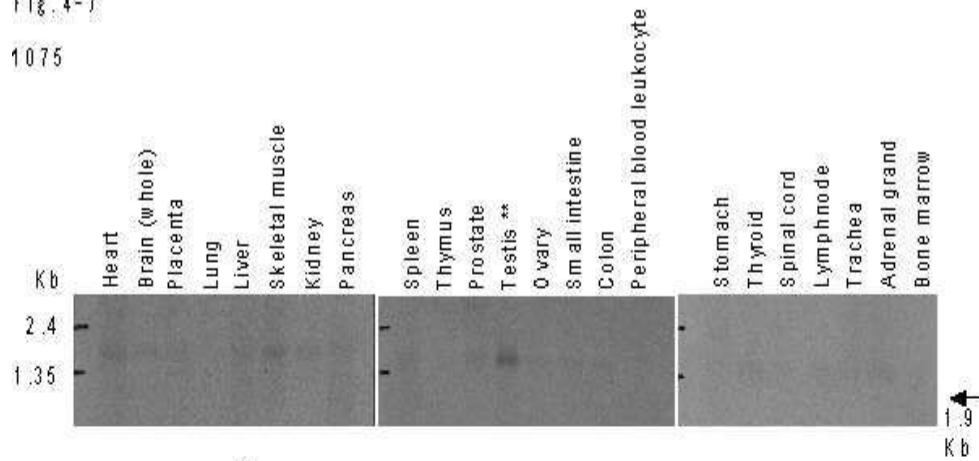
1066



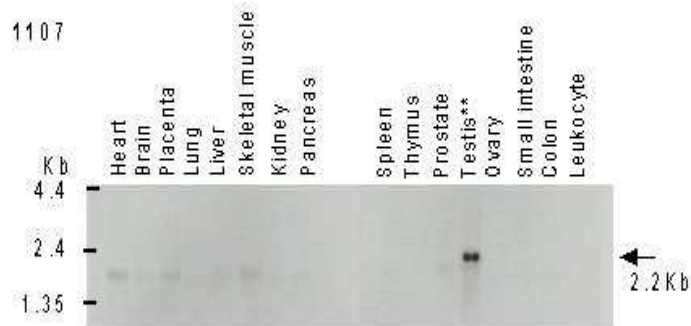
도면4-7

Fig. 4-7

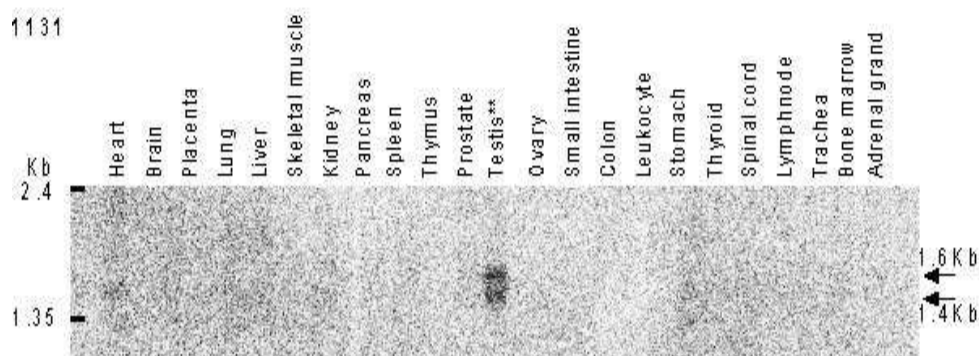
1075



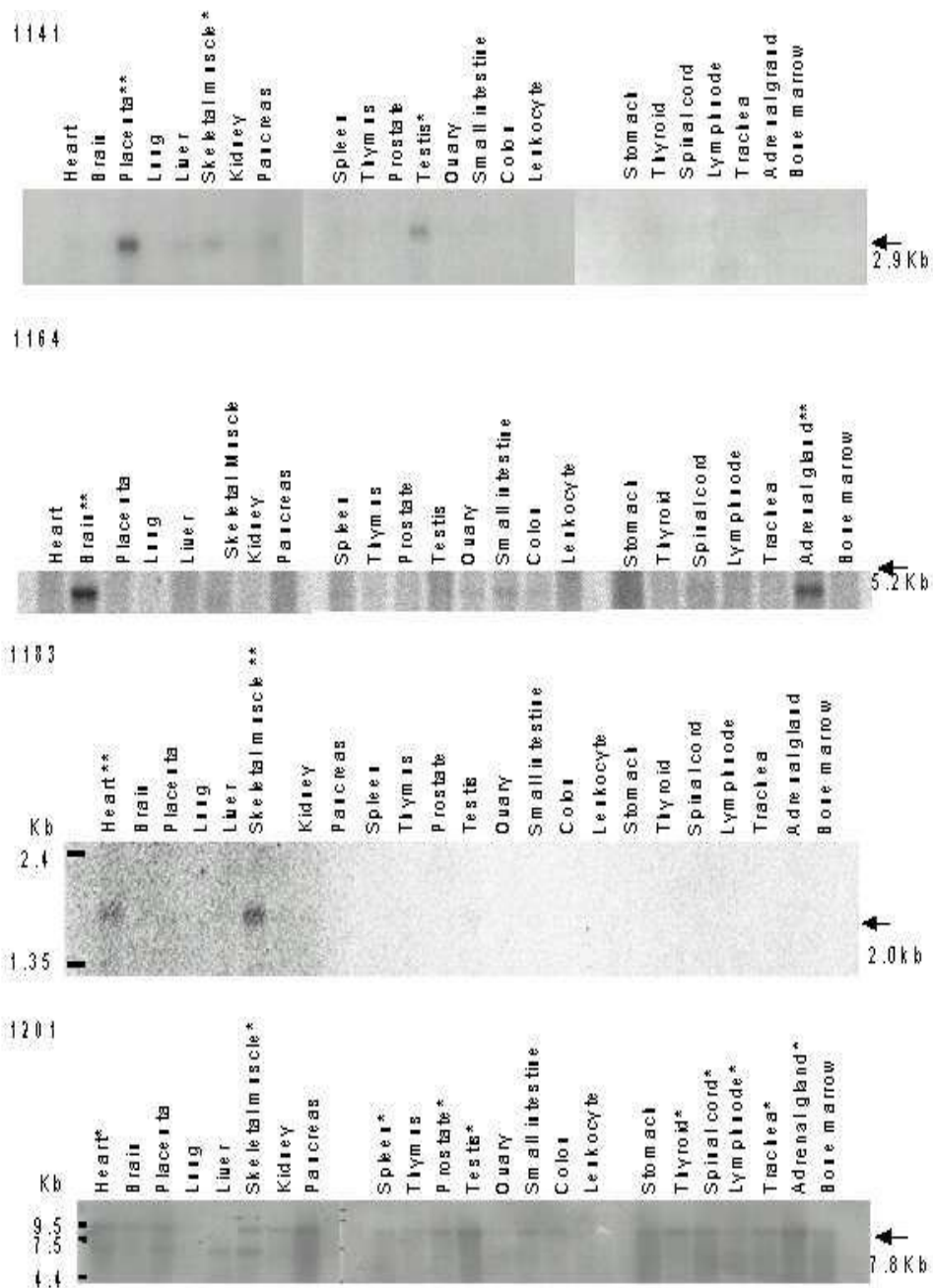
1107



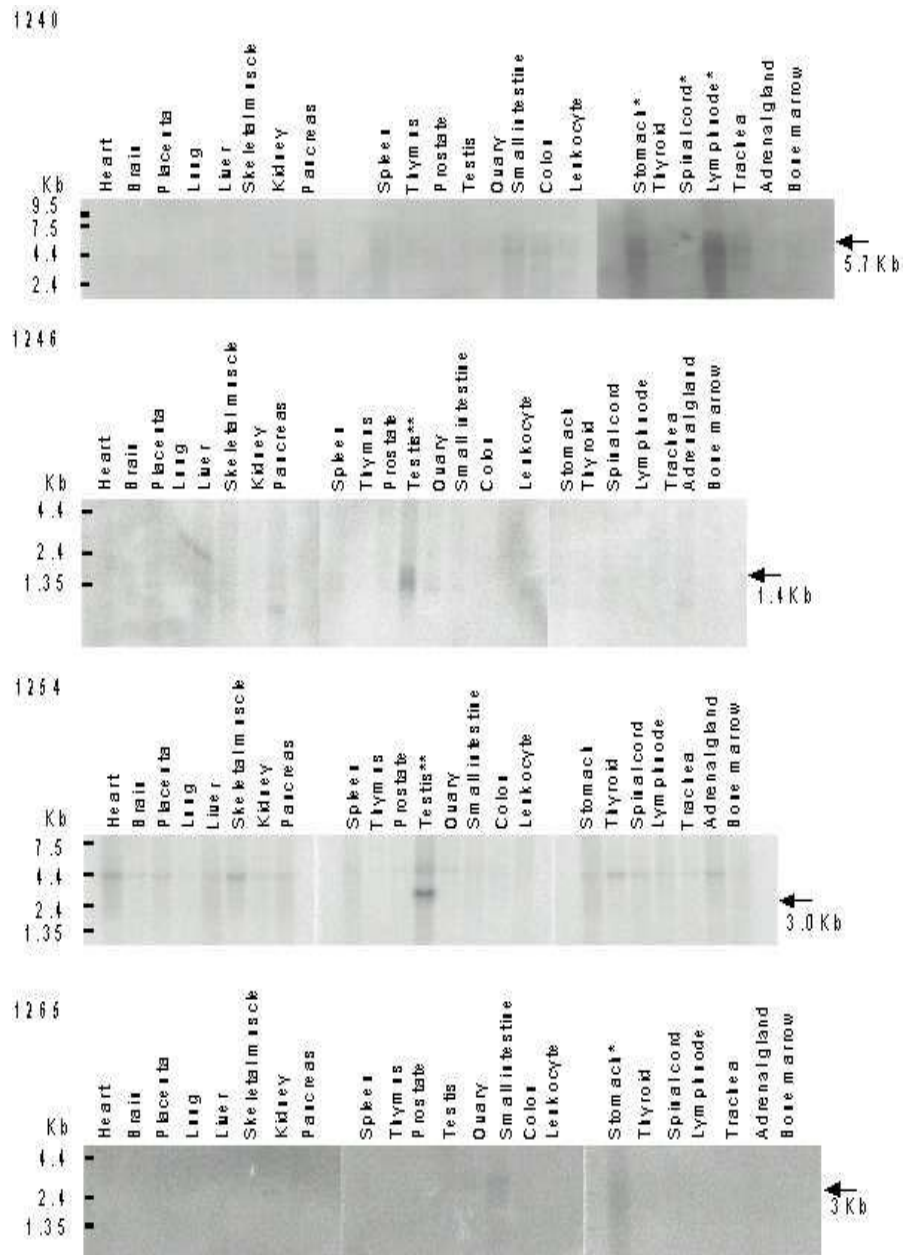
1131



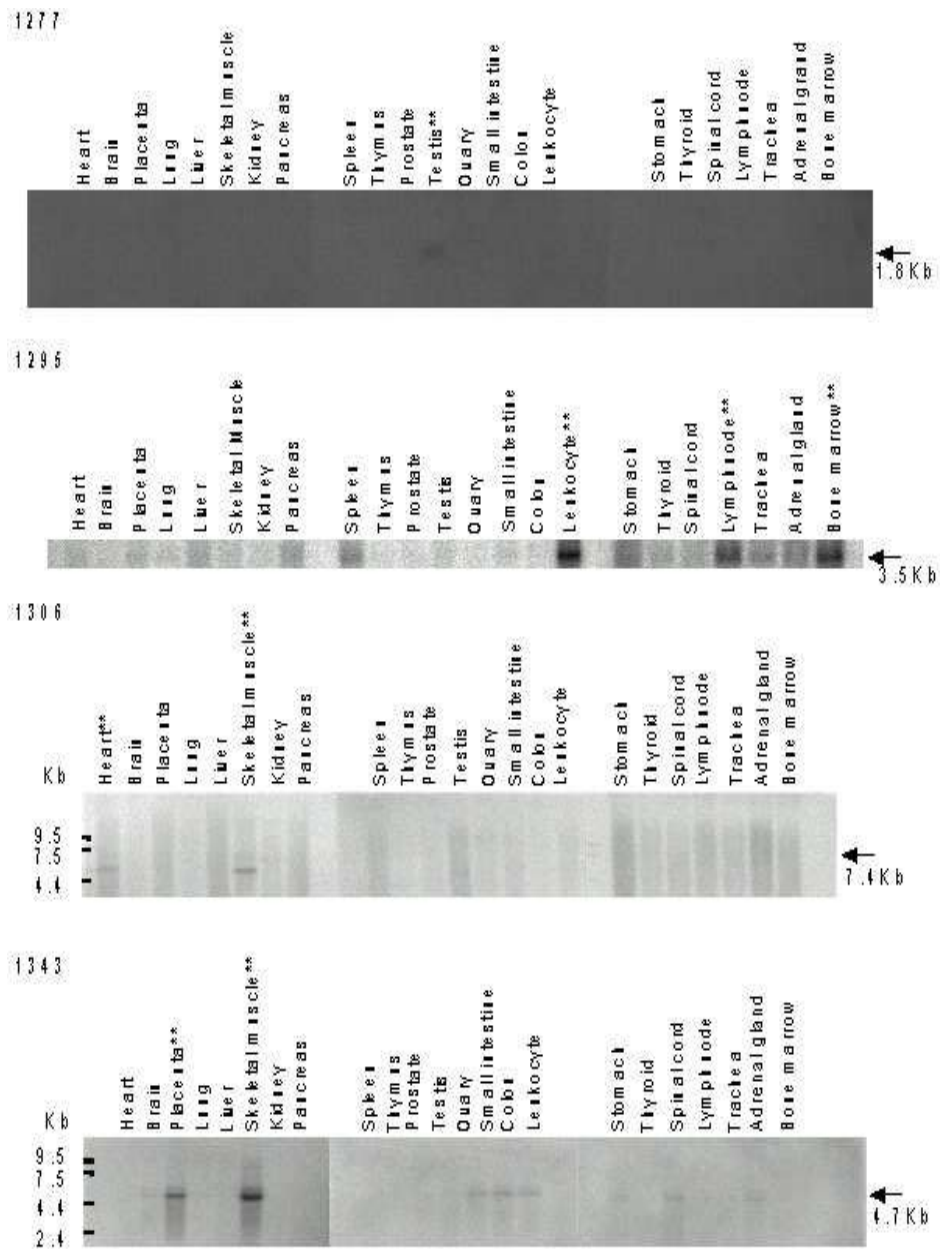
도면4-8



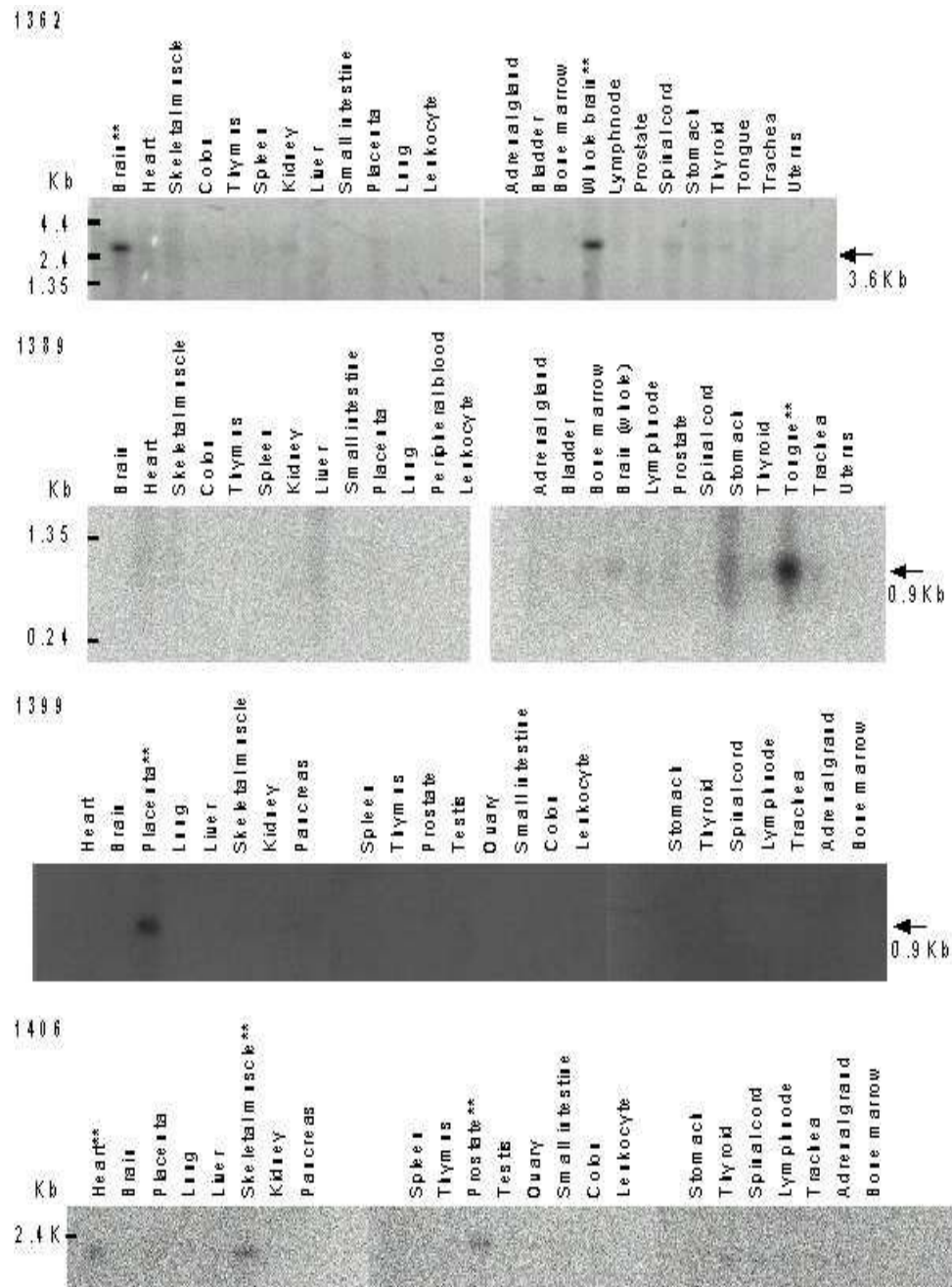
도면4-9



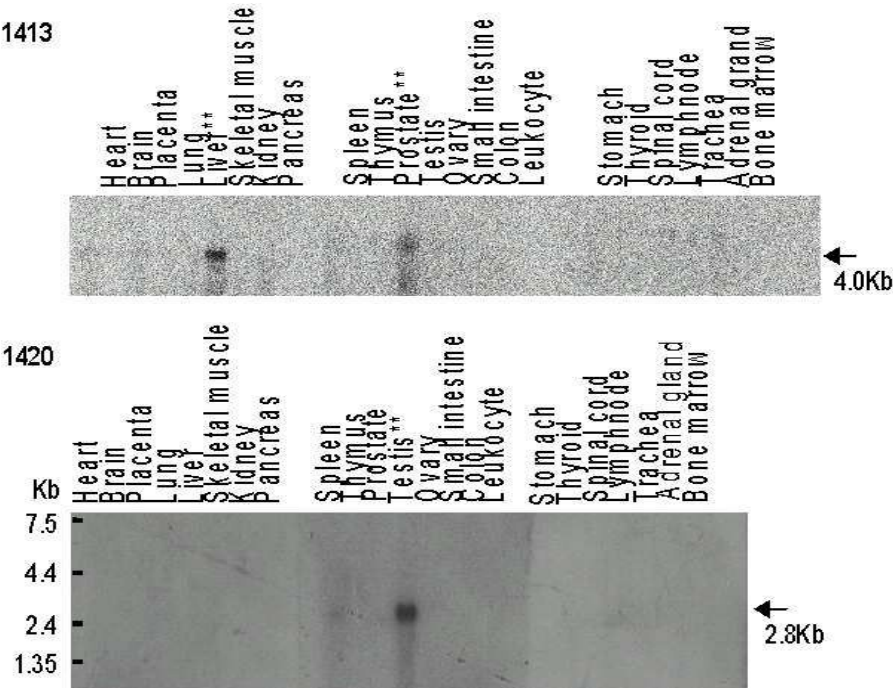
도면4-10



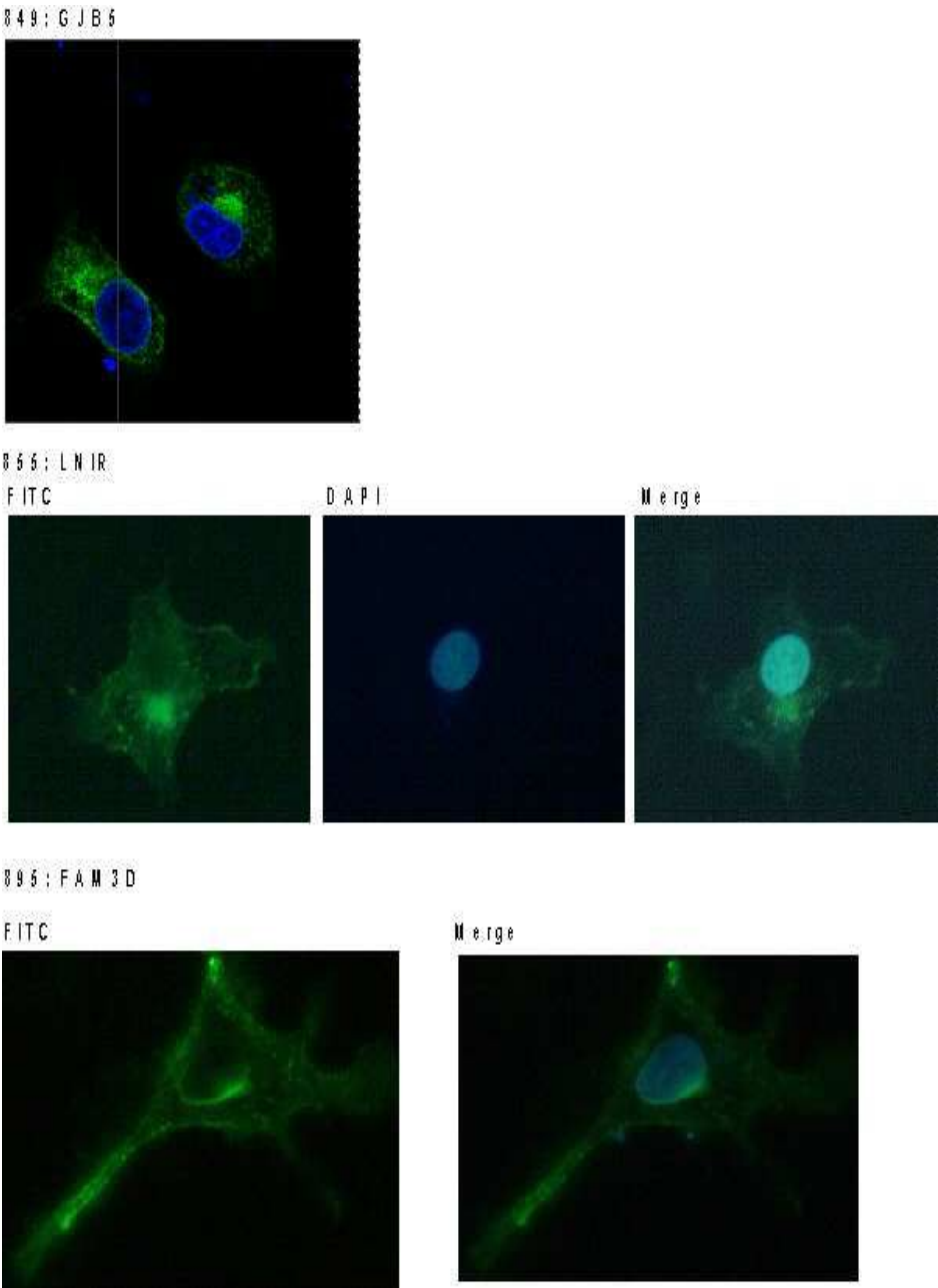
도면4-11



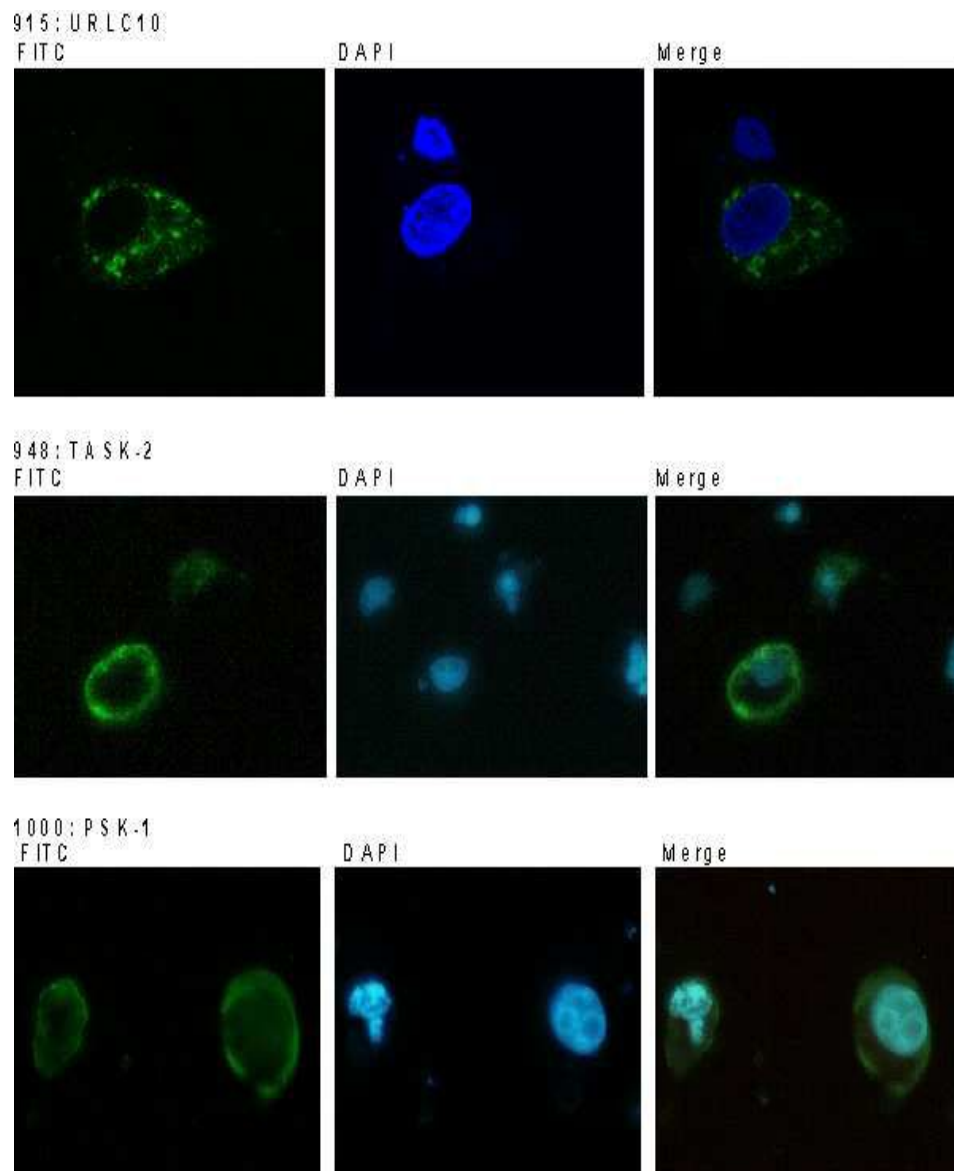
도면4-12



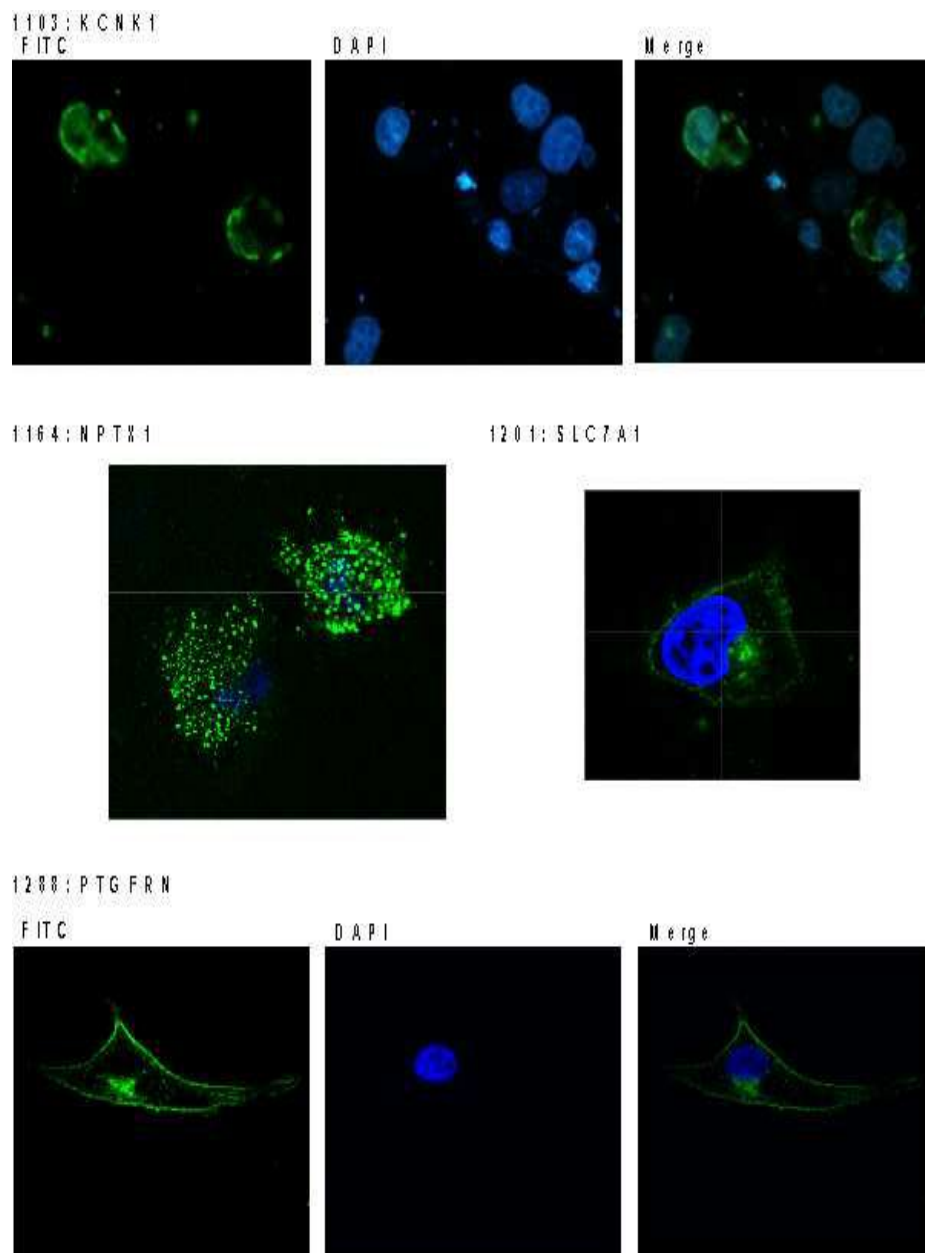
도면5-1



도면5-2

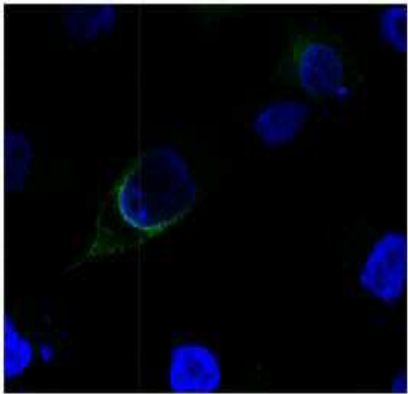


도면5-3

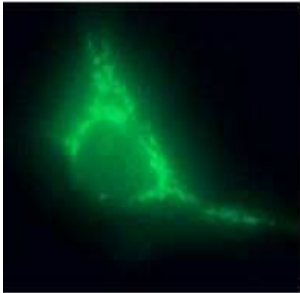


도면5-4

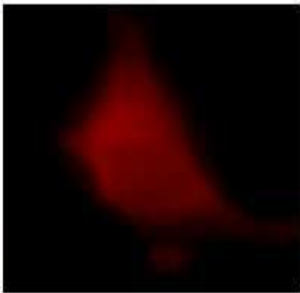
1295: ADAMS
A. Subcellular localization



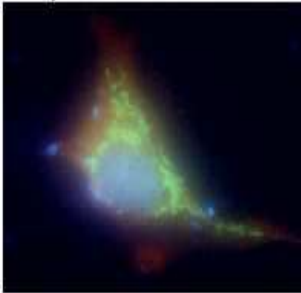
1389: NMU
A. Subcellular localization
FITC



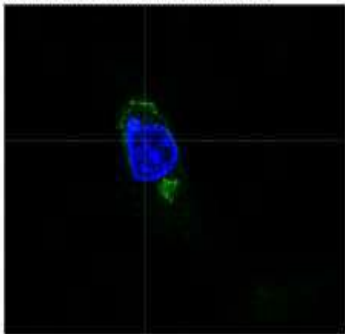
Anti-Golgi



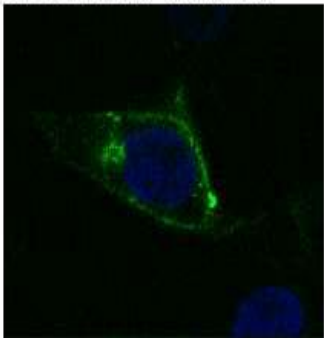
Merge



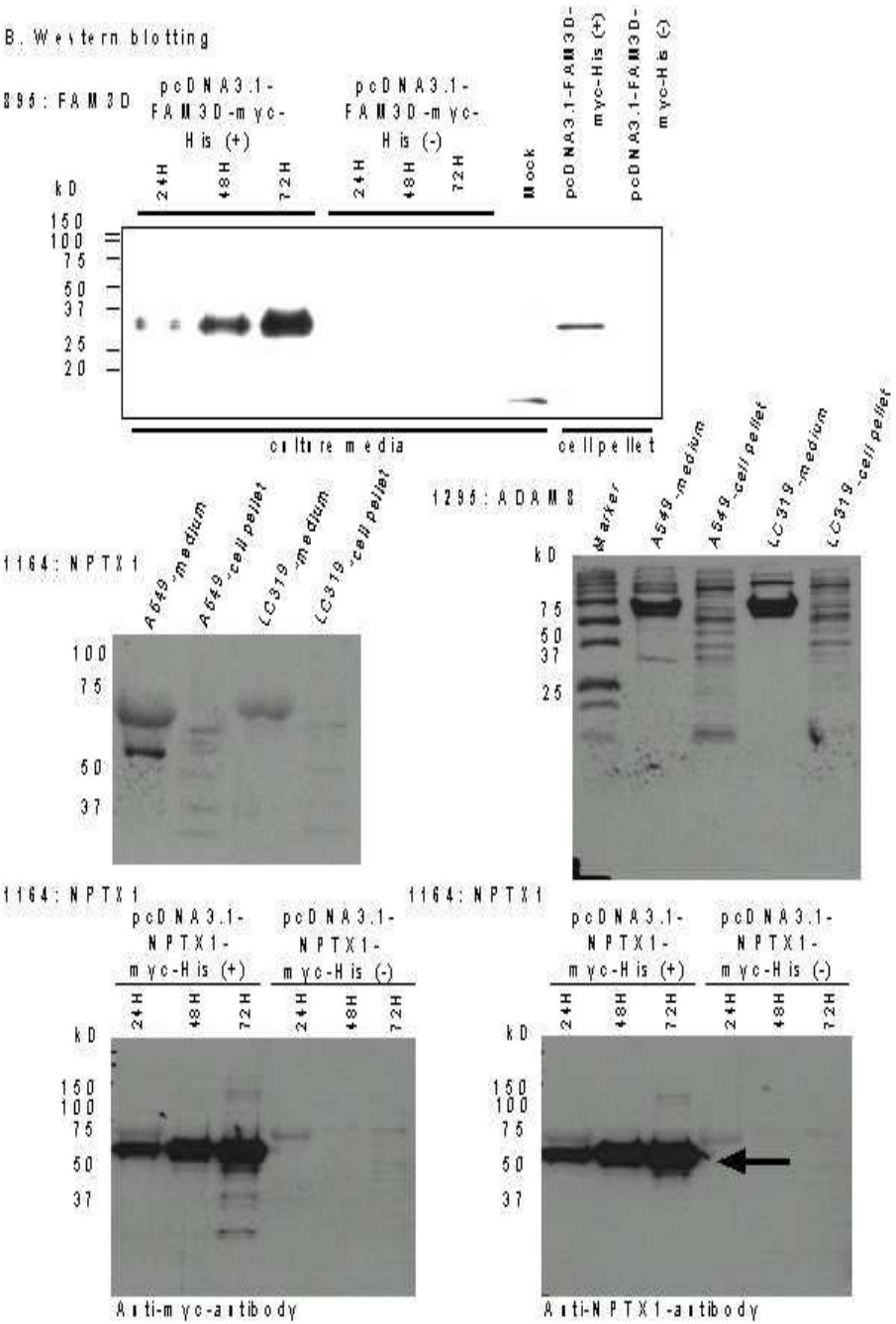
1420: CHDOL
A. Subcellular localization



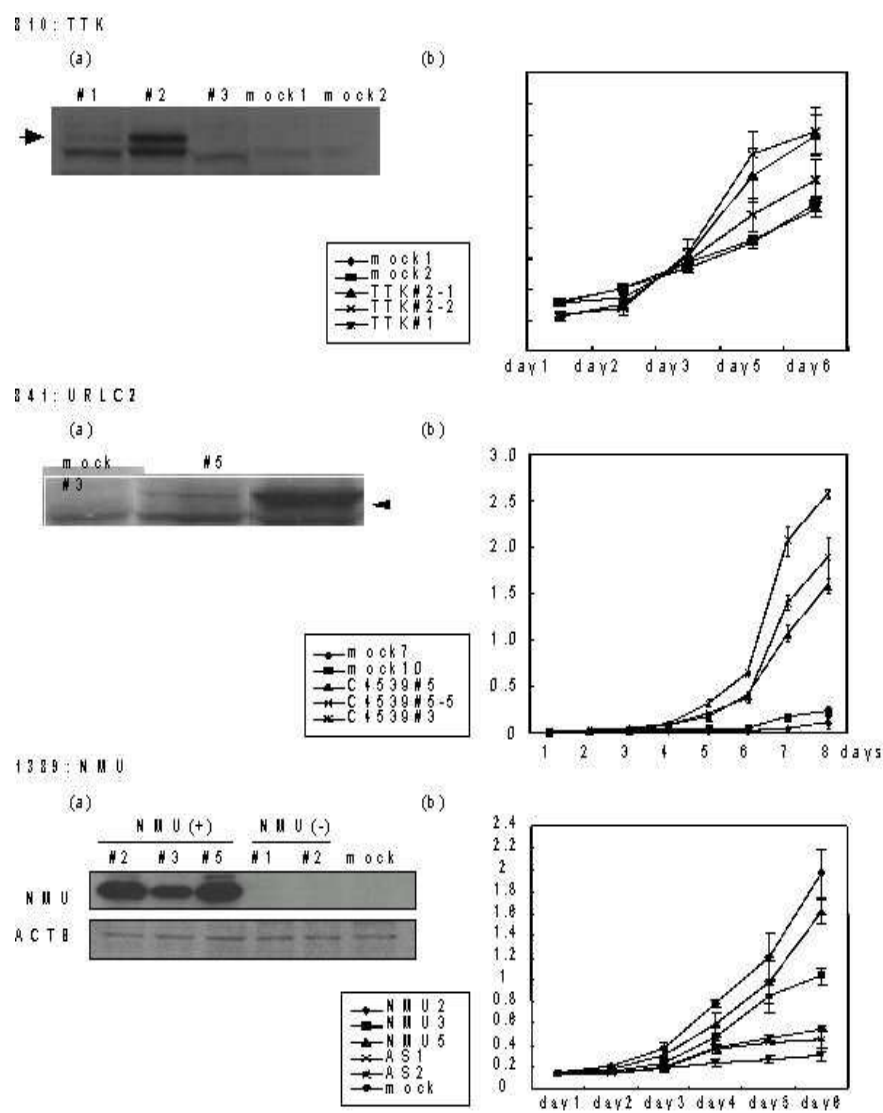
1441: HSNQV
A. Subcellular localization



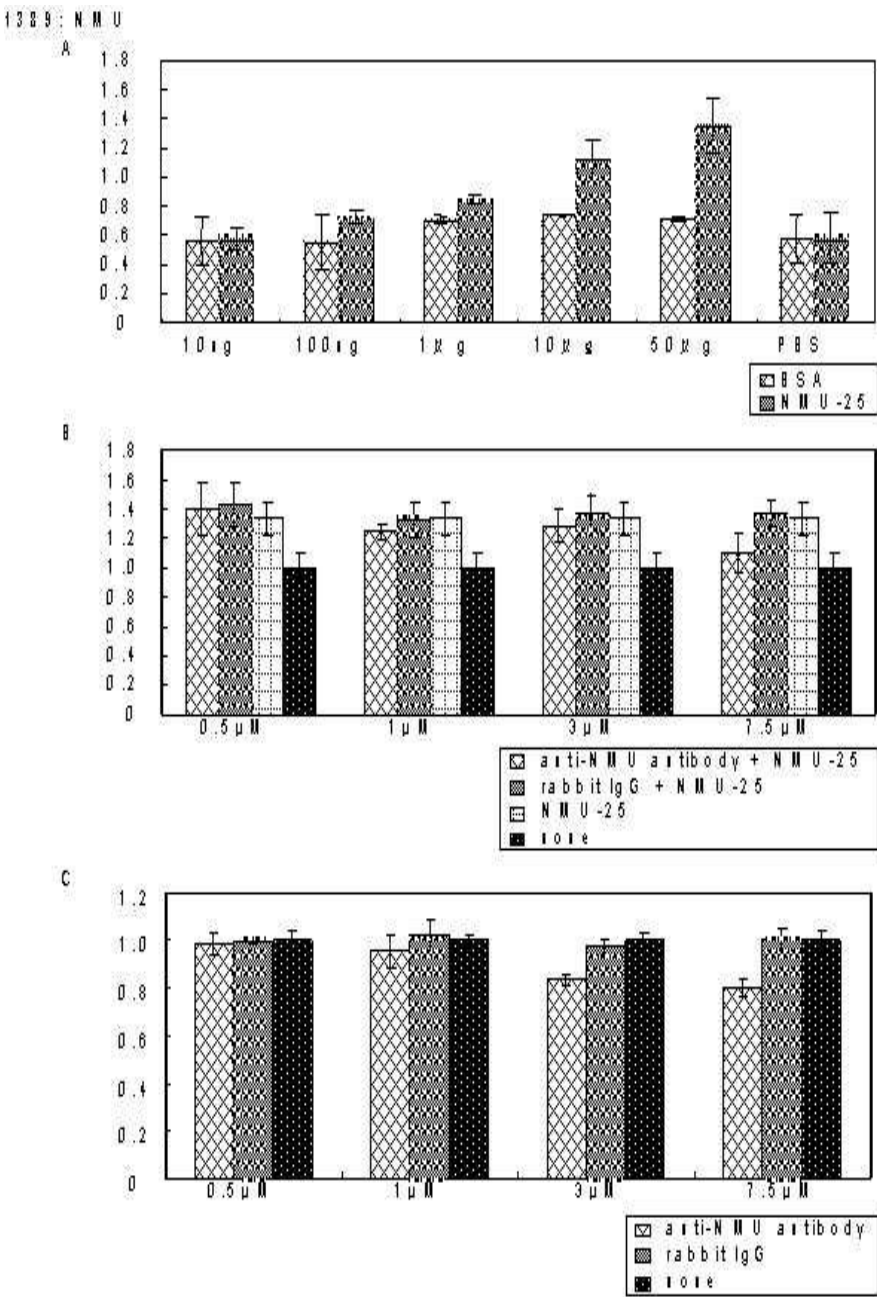
도면5-5



도면6

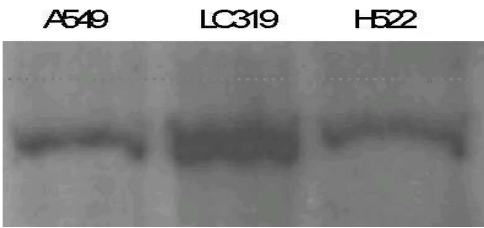


도면7

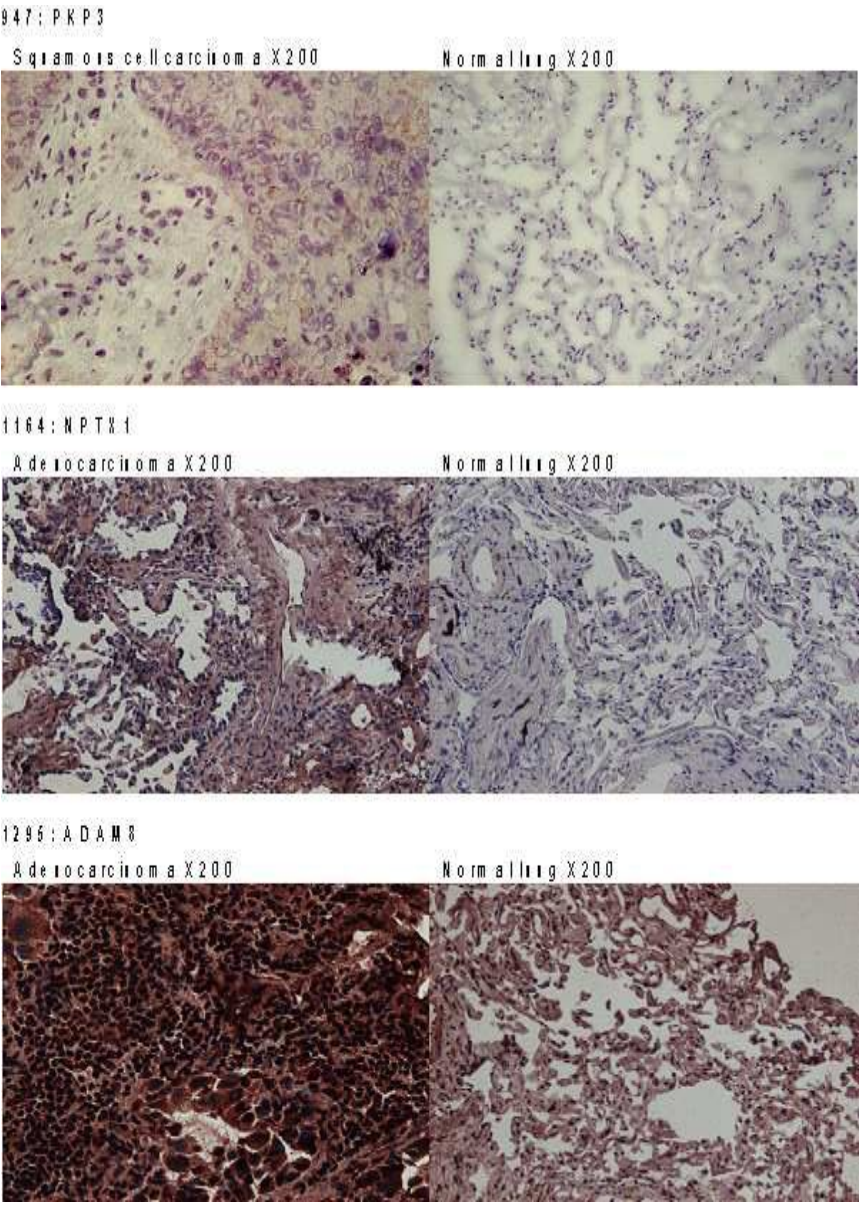


도면8

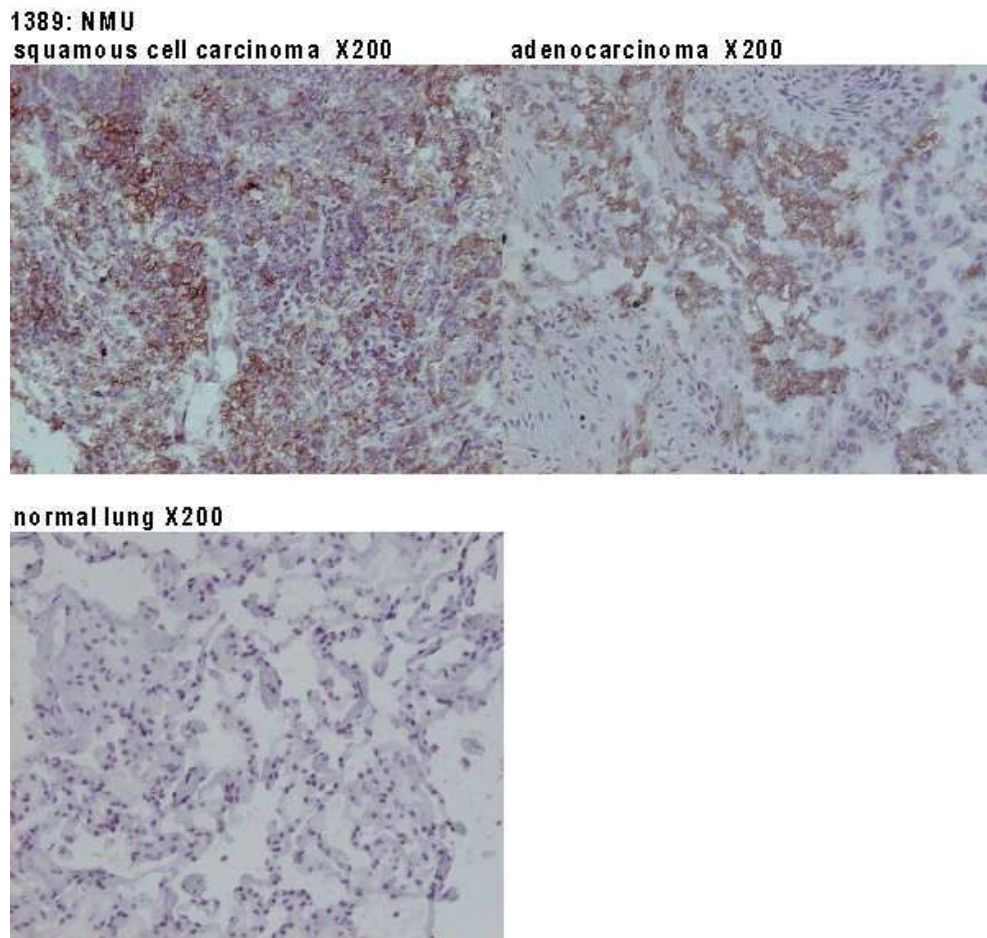
810: TTK



도면9-1



도면9-2



서열 목록

- <110> ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.
JAPAN AS REPRESENTED BY THE PRESIDENT OF THE UNIVERSITY OF TOKYO
- <120> METHOD FOR DIAGNOSING NON-SMALL CELL LUNG CANCERS
- <130> ONC-A0212Y2P
- <150> US 60/414,673
<151> 2002-09-30
- <150> US 60/451,374
<151> 2003-02-28
- <150> US 60/466,100

<151> 2003-04-28

<160> 552

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 2235

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ggcacgaggc ggcggaggcg gcggcggcgg cggcgatggc agcggaccct gagcgagctt 60

gagggtcgg acccagctcc ctcccgcaa accttgggcg gatccggcgc tgcggcccca 120

gctcgctcgg ctctgctcc ctccccggc gctgcctggg cggaggcaga ggcagaggcc 180

cgggctggcc gccctgctcg tgccccagct cggccccgga cggccccgct gctgtgcaga 240

gaggaggccg agtcggtagt gaaaagagaa tactgaagaa taggatctca agatgagtaa 300

aaagcccca aatcgccctg gaatcacttt tgagattggg gctcgtttgg aggcactgga 360

ctacttaca aaatggtatc catcacgaat tgaaaaaatt gactatgagg agggcaagat 420

gttggccat tttgagcgt ggagtcacg ttatgatgag tggatttact gggatagcaa 480

tagattgca ccccttgaga gaccagcact aagaaaagaa gggctaaaag atgaggaaga 540

tttctttgat tttaaagctg gagaagaagt tctggctcgt tggacagact gtcgctatta 600

ccctgccaag attgaagcaa ttaacaaaga aggaacattt acagttcagt tttatgatgg 660

agtaattcgt tgtttaaaaa gaatgcacat taaagccatg cccgaggatg ctaaggggca 720

ggtgaaatcc cagcatccac taagctggtg ttgtcctatc gaccagctg gatcgtgtaa 780

ccagtctatg ggaagtgagg attggatagc tttagtcaaa gcagctgctg cagctgcagc 840

caagaacaaa acagggagta aacctgaac cagcgctaac agcaataaag ataaggataa	900
agatgagaga aagtggttta aagtacctic aaagaaggag gaaacttcaa ctgtatagc	960
cacaccagac gtagagaaga aggaagatct gcctacatct agtgaacat ttggacttca	1020
tgtagagaac gticcaaaga tggcttttcc acagccagag agcacattat caaacaagag	1080
gaaaaataat caaggcaact cgtttcaggc aaagagagct cgacttaaca agattactgg	1140
tttgttgga tccaaagctg ttggggttga tgggtctgaa aaaaaggaag actacaatga	1200
aacagctcca atgctggagc aggcgatttc acctaaacct caaagtcaga aaaaaaatga	1260
agctgacatt agcagttctg ccaacactca gaaacctgca ctgttatect caactttgtc	1320
ttcaggaag gctcgcagca agaaatgcaa acatgaatct ggagattctt ctgggtgtat	1380
aaaacccct aaatcaccac ttccccaga attaatacaa gtcgaggatt tgacgttgt	1440
atctcagctt tcttcttcag tgataaataa aactagtcct ccacagcctg tgaatcccc	1500
tagaccttc aagcatagtg agcggagaag aagatctcag cgtttagcca cttacccat	1560
gcctgatgat tctgtagaaa aggtttcttc tccctctcca gccactgatg ggaaagtatt	1620
ctccatcagt tctcaaaatc agcaagaatc ttcagtacca gaggtgcctg atgttcaca	1680
tttgccactt gagaagctgg gacctgtct cctcttgac ttaagtcgtg gttcagaagt	1740
tacagaccg gtagcctcag attcctctta ccgtaatgaa tgtcccaggg cagaaaaaga	1800
ggatacacag atgcttccaa atccttcttc caaagcaata gctgatggaa gaggagctcc	1860
agcagcagca ggaatatcga aaacagaaaa aaaagtgaaa ttggaagaca aaagctcaac	1920
agcatttggc atcaggagtt gggatttctc agcactgcta atgaagatcc cctcttatag	1980
tccaataagc ttatcaggac ttccagagtc atgacatgaa cagtttaatt gaacccatcc	2040

actctgggca ggtgactgga atagctgatt aaaacataaa tgctgctttt aggttaacca 2100

caaaggaaca atcaggatc agtcgtgatt gctaaagtat tcacttttat ctttttagta 2160

agagaaaaga aaaagataag gaaagaagag agaagagaga caaagatcac tacagaccaa 2220

aacagaagaa gaaga 2235

<210> 2
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 Met Ser Lys Lys Pro Pro Asn Arg Pro Gly Ile Thr Phe Glu Ile Gly
 1 5 10 15

Ala Arg Leu Glu Ala Leu Asp Tyr Leu Gln Lys Trp Tyr Pro Ser Arg
 20 25 30

Ile Glu Lys Ile Asp Tyr Glu Glu Gly Lys Met Leu Val His Phe Glu
 35 40 45

Arg Trp Ser His Arg Tyr Asp Glu Trp Ile Tyr Trp Asp Ser Asn Arg
 50 55 60

Leu Arg Pro Leu Glu Arg Pro Ala Leu Arg Lys Glu Gly Leu Lys Asp
 65 70 75 80

Glu Glu Asp Phe Phe Asp Phe Lys Ala Gly Glu Glu Val Leu Ala Arg
 85 90 95

Trp Thr Asp Cys Arg Tyr Tyr Pro Ala Lys Ile Glu Ala Ile Asn Lys
 100 105 110

Glu Gly Thr Phe Thr Val Gln Phe Tyr Asp Gly Val Ile Arg Cys Leu
 115 120 125

Lys Arg Met His Ile Lys Ala Met Pro Glu Asp Ala Lys Gly Gln Val
 130 135 140

Lys Ser Gln His Pro Leu Ser Trp Cys Cys Pro Ile Asp Pro Ala Gly
145 150 155 160

Ser Cys Asn Gln Ser Met Gly Ser Glu Asp Trp Ile Ala Leu Val Lys
165 170 175

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Lys Asn Lys Thr Gly Ser Lys Pro Arg
180 185 190

Thr Ser Ala Asn Ser Asn Lys Asp Lys Asp Lys Asp Glu Arg Lys Trp
195 200 205

Phe Lys Val Pro Ser Lys Lys Glu Glu Thr Ser Thr Cys Ile Ala Thr
210 215 220

Pro Asp Val Glu Lys Lys Glu Asp Leu Pro Thr Ser Ser Glu Thr Phe
225 230 235 240

Gly Leu His Val Glu Asn Val Pro Lys Met Val Phe Pro Gln Pro Glu
245 250 255

Ser Thr Leu Ser Asn Lys Arg Lys Asn Asn Gln Gly Asn Ser Phe Gln
260 265 270

Ala Lys Arg Ala Arg Leu Asn Lys Ile Thr Gly Leu Leu Ala Ser Lys
275 280 285

Ala Val Gly Val Asp Gly Ala Glu Lys Lys Glu Asp Tyr Asn Glu Thr
290 295 300

Ala Pro Met Leu Glu Gln Ala Ile Ser Pro Lys Pro Gln Ser Gln Lys
305 310 315 320

Lys Asn Glu Ala Asp Ile Ser Ser Ser Ala Asn Thr Gln Lys Pro Ala
325 330 335

Leu Leu Ser Ser Thr Leu Ser Ser Gly Lys Ala Arg Ser Lys Lys Cys
340 345 350

Lys His Glu Ser Gly Asp Ser Ser Gly Cys Ile Lys Pro Pro Lys Ser
355 360 365

Pro Leu Ser Pro Glu Leu Ile Gln Val Glu Asp Leu Thr Leu Val Ser
370 375 380

Gln Leu Ser Ser Ser Val Ile Asn Lys Thr Ser Pro Pro Gln Pro Val
385 390 395 400

Asn Pro Pro Arg Pro Phe Lys His Ser Glu Arg Arg Arg Arg Ser Gln
405 410 415

Arg Leu Ala Thr Leu Pro Met Pro Asp Asp Ser Val Glu Lys Val Ser
420 425 430

Ser Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Lys Val Phe Ser Ile Ser Ser Gln
435 440 445

Asn Gln Gln Glu Ser Ser Val Pro Glu Val Pro Asp Val Ala His Leu
450 455 460

Pro Leu Glu Lys Leu Gly Pro Cys Leu Pro Leu Asp Leu Ser Arg Gly
465 470 475 480

Ser Glu Val Thr Ala Pro Val Ala Ser Asp Ser Ser Tyr Arg Asn Glu
485 490 495

Cys Pro Arg Ala Glu Lys Glu Asp Thr Gln Met Leu Pro Asn Pro Ser
500 505 510

Ser Lys Ala Ile Ala Asp Gly Arg Gly Ala Pro Ala Ala Ala Gly Ile
515 520 525

Ser Lys Thr Glu Lys Lys Val Lys Leu Glu Asp Lys Ser Ser Thr Ala
530 535 540

Phe Gly Ile Arg Ser Trp Asp Phe Ser Ala Leu Leu Met Lys Ile Pro
545 550 555 560

Ser Tyr Ser Pro Ile Ser Leu Ser Gly Leu Pro Glu Ser
565 570

<210> 3

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 3

taaatggctt caggagactt cag

23

<210> 4

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 4

ggttttaaat gcagctccta tgtg

24

<210> 5

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 5

atggaatccg aggatttaag tggcagagaa ttga

34

<210> 6

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 6

tttttttccc cttttttttt caaaagtctt ggaggat

37

<210> 7
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 7
 gcttcctcct ggaaattgac 20

<210> 8
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 8
 tctactgtac agggaaaaac cca 23

<210> 9
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 9
 agtcgtggtt cagaagttac agc 23

<210> 10
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 10
tctcttacca aatgctgttg agc 23

<210> 11
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 11
catctggcat ttctgctctc tat 23

<210> 12
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 12
ctcagggaag ggagaataaa agaac 25

<210> 13
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 13
gaagtatcaa aactccgctg tca 23

<210> 14

<211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 14
 atgctgagta gacatgcaga tga 23

<210> 15
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 15
 cggatgcta atgaagatgg aga 23

<210> 16
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 16
 cacagggtat cagcaactgt gta 23

<210> 17
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 17
agaagtatct gagccctga tg 22

<210> 18
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 18
gtctaacctc ccagctgttc c 21

<210> 19
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 19
gctgcgtagc ttacagactt agc 23

<210> 20
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 20
aaggcgttta aagtgatag gtg 23

<210> 21
<211> 23

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 21
gtttgcaacc aggagataca aag 23

<210> 22
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 22
gctgtgaggt acaacaaatc aca 23

<210> 23
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 23
cctcctttcc ctagagactc aat 23

<210> 24
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 24
agaagcaaca gcaagaccac tac 23

<210> 25
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 25
ttgcctatga aagataggtc ctg 23

<210> 26
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 26
gttttaatgc ccagatagca cag 23

<210> 27
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 27
aggagaagtt ggaggtggaa a 21

<210> 28
<211> 23
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 28

cagatgaaag atccaaattc caa

23

<210> 29

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 29

tccacgactt cttattctcc ttg

23

<210> 30

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 30

catttctttt agggactggg gta

23

<210> 31

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 31

gagaaactga agtcccagga aat 23

<210> 32
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 32
 ctgatacttc cattcgcttc aac 23

<210> 33
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 33
 agctaagcca tgaggtaggg 20

<210> 34
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 34
 cgcatgtgtg ttcttctatg a 21

<210> 35
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 35
ccaagacagg cagagtaggt aaa 23

<210> 36
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 36
cattttcatt gtgatcagcc ag 22

<210> 37
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 37
tgtatggggg attacctaca cac 23

<210> 38
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 38

aaaggagcac aacaaacatg c 21

<210> 39
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 39
tgtccaagga gtctgaagtt ctc 23

<210> 40
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 40
cttgccacca tacctttatt ctg 23

<210> 41
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 41
cgagagagta ggagttgagg tga 23

<210> 42
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 42
cagaaatcca gcagatttca gac 23

<210> 43
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 43
gaacaggtgg ctgtgttcct 20

<210> 44
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 44
atagaatcaa gtggtgtgct tcg 23

<210> 45
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 45

ctgagacttt gagtccttgg gag 23

<210> 46
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 46
ttctcattt ctctcagtaa ccg 23

<210> 47
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 47
aacaatgcaa agtagtgctc ctc 23

<210> 48
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 48
gctgaacttc tttatgctct tcg 23

<210> 49
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 49
acctttgatt ttagactgag ggc 23

<210> 50
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 50
acactgggtt gtgtgttatt tcc 23

<210> 51
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 51
atgagcctct catccatgtc ttt 23

<210> 52
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 52

agtaagagtc tgcctgagac acg 23

<210> 53
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 53
 agaaaatggg ggtgcaagta g 21

<210> 54
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 54
 taaccaaatt aacacgtgct gg 22

<210> 55
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 55
 agaaaagttg gagaagatga ggg 23

<210> 56
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 56
gccacctctg tgagagagtc taa 23

<210> 57
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 57
agaactagtg tgaccccacc c 21

<210> 58
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 58
gcttgccctt tcccttagta gg 22

<210> 59
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 59

agggaaatga agacaggaga act 23

<210> 60
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 60
gagacacggc ttaagaagtt ttg 23

<210> 61
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 61
gcttgtaaag tcctcgaaa gtt 23

<210> 62
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 62
atctcaactc tgcacatct ggt 23

<210> 63
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 63
ataagagaaa tattggccat cg 22

<210> 64
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 64
gcaagcgtaa gagactgggtt tta 23

<210> 65
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 65
caaattattag gtggagccaa cac 23

<210> 66
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 66

tagatcacct tggcaaagaa cac 23

<210> 67
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 67
 acacacagag aggaggaagt ct 22

<210> 68
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 68
 gagtctttat ggagctgtgt ca 22

<210> 69
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 69
 caggccaagt gattttaatg g 21

<210> 70
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 70
caatacagga tgcaagttcc aa 22

<210> 71
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 71
acagcccaga cacaacaaa tac 23

<210> 72
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 72
acccatttct ctccacagac 20

<210> 73
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 73

tacagggccag gatagaaaca etc 23

<210> 74
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 74
 gttcaaatat tgaaagggcc ac 22

<210> 75
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 75
 agttatgggt tcctgtgtgc tta 23

<210> 76
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 76
 aaaggcctgt tcacaagcta agt 23

<210> 77
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 77
ctcgtgaagc ctcagatgtc c 21

<210> 78
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 78
ctccaccgaa aagaccatt c 21

<210> 79
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 79
agcgtacacc ctctgcattt g 21

<210> 80
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 80

tttgctgtat ggtatgtact caagg 25

<210> 81
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 81
cagaagagag aggagagaac acg 23

<210> 82
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 82
gaggttatct ctgatgaac caa 23

<210> 83
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 83
cttgaagaag aacttcaga cga 23

<210> 84
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 84
aatgttctaa agatgagagg ggg 23

<210> 85
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 85
aggaggctgc tggtacaaat act 23

<210> 86
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 86
gcaggaaata cagcaggaac ata 23

<210> 87
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 87

attcattctg gaccaaagat cc 22

<210> 88
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 88
tctactgtgg acaagaagcc tgt 23

<210> 89
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 89
gtgatctctt caaggtcaac tgc 23

<210> 90
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 90
ccagatgaga tgataaggca aag 23

<210> 91
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 91
 attcgctact gcaatttaga gg 22

<210> 92
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 92
 gtttaatgca acaggtgaca acg 23

<210> 93
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 93
 cacttggatt ccttgcttgt tac 23

<210> 94
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 94

gggaaaaagt atgcaacact cag 23

<210> 95
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 95
 aggcgatgac ctgaaggtac tg 22

<210> 96
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 96
 caataggcca gcaatctcaa ta 22

<210> 97
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 97
 aggttctgat ccgtttccat atc 23

<210> 98
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 98
atctttacat cctcagtgtt ggc 23

<210> 99
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 99
gaagacaaat ggtgtccaca aa 22

<210> 100
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 100
ccactggaag ttttcttcgt aca 23

<210> 101
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 101

ttcgtttctct cctctcctct ctt 23

<210> 102
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 102
ggcagcagta caacaatcta agc 23

<210> 103
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 103
cagcacagag taggtgaaca cag 23

<210> 104
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 104
cctcagtaca ttttcaaccc atc 23

<210> 105
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 105
aggatgatga ggatgactga aga 23

<210> 106
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 106
gaatgggcct ctatctggta tct 23

<210> 107
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 107
tgtgtctcat ctgtgaactg ctt 23

<210> 108
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 108

ttcgtgttac ggtatatacct gct 23

<210> 109
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 109
cttctgttcc gtaaactcct tga 23

<210> 110
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 110
caattgtgta ctccaaaccc aa 22

<210> 111
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 111
gcccttccaa cttgtcctta ac 22

<210> 112
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 112
gcctctttat tcccatctcc tta 23

<210> 113
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 113
gaacagatca ctggtttacc tcg 23

<210> 114
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 114
atctttcagt aacagacctc ccc 23

<210> 115
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 115

acaagatggc tagctcaaaa gtg 23

<210> 116
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 116
caacacgtgg tggttctaattt 22

<210> 117
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 117
atgcaggacg gtaacttctt gc 22

<210> 118
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 118
tgggccagg aagtcctctt t 21

<210> 119
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 119
cccaacatgt gaagacagtg at 22

<210> 120
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 120
cctgtccacc tcatgtttta ttg 23

<210> 121
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 121
gctgaagtgt acgaccagga g 21

<210> 122
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 122

cacctttatc cgcaactgtag g 21

<210> 123
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 123
aaagctgatg aggacagacc ag 22

<210> 124
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 124
ggcagaggca caatcatttt ag 22

<210> 125
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 125
gaagagaatg caggtgttga gtt 23

<210> 126
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 126
gtccacagca ttcataaaac agg 23

<210> 127
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 127
ctcctcagtg tccacacttc aa 22

<210> 128
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 128
gttacttgca gccaaaagca g 21

<210> 129
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 129

agtctctcct tttcagacat ccc 23

<210> 130
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 130
tccataaagt cagaccagca gtt 23

<210> 131
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 131
ccttctggga ggacagactt t 21

<210> 132
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 132
tttctcttca ttagacttgg cctct 25

<210> 133
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 133
aacctagcct cccttcaaac tta 23

<210> 134
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 134
gagacaggat ggaaaaatct gtg 23

<210> 135
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 135
cctttcctga cccttttagt ctt 23

<210> 136
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 136

caaatcctgt atttctcaca ggc 23

<210> 137
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 137
 gaaaaaggag agcatcttgg act 23

<210> 138
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 138
 aaaggaaaat gcttcggtc c 21

<210> 139
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 139
 taatgtagga tgacaggtc tcc 23

<210> 140
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 140
ccaattgtat aaaggtcttt ccc 23

<210> 141
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 141
aggacaacgt cagctctcct g 21

<210> 142
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 142
tccactattc cacccacagt aac 23

<210> 143
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 143

gaccgagagt ccagcatttt t 21

<210> 144
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 144
 actgaacaga gcagacagaa acc 23

<210> 145
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 145
 ctgctgttat tacccattc aag 23

<210> 146
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 146
 gtgagtgaca gatggcaatt aca 23

<210> 147
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 147
ctcgggtaga attgatgac aac 23

<210> 148
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 148
gctggtaaag caggtgtaa aga 23

<210> 149
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 149
ccctgacaac atcaactggt c 21

<210> 150
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 150

gtccaccttc gcttttatgt agt 23

<210> 151
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 151
ctctctgccc aatgataagg ag 22

<210> 152
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 152
gaaactttct ctctcactg ctc 23

<210> 153
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 153
cagaagtttt gaggactgaa ctg 23

<210> 154
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 154
ccgacctacc ttccctagaa at 22

<210> 155
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 155
ggggttttga aggatgtgta ctt 23

<210> 156
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 156
tatgaggcca ttctgcacat ta 22

<210> 157
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 157

gggagtatga agtttccatc tg 22

<210> 158
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 158
ggatgctggt ttatttactg tagg 24

<210> 159
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 159
aatatggaat ccctaccac agt 23

<210> 160
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 160
tttgacttca caacttcac gg 22

<210> 161
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 161
gaggccattt tagttctgag gtt 23

<210> 162
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 162
ctttactgca tatggattct ggg 23

<210> 163
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 163
tcaacctcaa gttaaaggaa cg 22

<210> 164
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 164

agggaaaagt agagacaaat ggg 23

<210> 165
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 165
tctaggcaaa gtggaagtca aag 23

<210> 166
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 166
ctcctagaga aatgggttgg att 23

<210> 167
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 167
atacactgaa tgtggaagaa ccg 23

<210> 168
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 168
gggcacacaa ttcatgtag tct 23

<210> 169
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 169
agacattgca taccagtct cat 23

<210> 170
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 170
cctttacttc cttcacttta agcc 24

<210> 171
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 171

gtaacaaacg ccaccttaca ctc 23

<210> 172
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 172
 ttctgttctt gcaactgagt cct 23

<210> 173
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 173
 acctccagta aaagtttctt ccg 23

<210> 174
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 174
 gtaaattcag cttcaaacc tgg 23

<210> 175
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 175
cattgagcct tctctgatca etc 23

<210> 176
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 176
gcactgttac agatagtctg ggg 23

<210> 177
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 177
tatcagtaac tgctccgtgt tca 23

<210> 178
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 178

ggtctgtcat tgaccaaac atc 23

<210> 179
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 179
tcctgaataa aggcctagta ccc 23

<210> 180
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 180
aaaccagaat ccaacactac cct 23

<210> 181
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 181
gagccctctc cacatttcta ttt 23

<210> 182
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 182
acactgaaac gtgatgggta act 23

<210> 183
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 183
gacatgagtc cgaacaact acc 23

<210> 184
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 184
atgagactgt accaaatgat ggc 23

<210> 185
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 185

tgatacctgg aggccttatct gag 23

<210> 186
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 186
 gactcagtag ccagttgaag gaa 23

<210> 187
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 187
 tcttgcaggt ctggctatct tag 23

<210> 188
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 188
 tatatttaag gagcaccct tcc 23

<210> 189
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 189
acaagcaagt gcattttcag tc 22

<210> 190
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 190
gaacagggtg gccattaaca caa 23

<210> 191
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 191
tctatcatcg acgtctacca caa 23

<210> 192
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 192

gctactcttt gtggctttct tca 23

<210> 193
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 193
gcatgatcat agacgtcttt tcc 23

<210> 194
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 194
gatgaactca ctgaagtcca cct 23

<210> 195
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 195
tctccaggac aagatcaagg a 21

<210> 196
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 196
gttttatttc cagcatgttc cc 22

<210> 197
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 197
agagctgac aagttcatgt gtg 23

<210> 198
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 198
acatagcaag ttcgagtttc tgc 23

<210> 199
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 199

gagctggagg taggaataca ggt 23

<210> 200
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 200
caatagtttg gcttggtgta agg 23

<210> 201
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 201
ctcctctgca tgcacttaac ttt 23

<210> 202
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 202
gagagttaa tgtgtggga agg 23

<210> 203
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 203
ccgggcaata aagtaactct tg 22

<210> 204
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 204
gtatttgtct gtatgcctac atctg 25

<210> 205
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 205
tctgcgtatc ttgagtgtt aca 23

<210> 206
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 206

acagagatgt ggtggtgcta gtt 23

<210> 207
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 207
 agcagaggat cagagctttc ttt 23

<210> 208
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 208
 agaaaaggtg tgaacagagt tgc 23

<210> 209
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 209
 agagccatag aaactgctcc tct 23

<210> 210
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 210
cataactgca tagacagcac gtc 23

<210> 211
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 211
tacctgctct atgtgggtgc t 21

<210> 212
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 212
cctcagaact ctcagtttat tcctg 25

<210> 213
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 213

ataagccaca gagacaaacc aga 23

<210> 214
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 214
 gggaggttat tttcacagaa cac 23

<210> 215
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 215
 gaggctcctgt ctctctgccac ac 22

<210> 216
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 216
 taatatataca ggggtcaacc gag 23

<210> 217
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 217
 gtcata_gctg tgcctgggt c 21

<210> 218
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 218
 ctattttatc cccatggcag agt 23

<210> 219
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 219
 cagatattct gtatgctgga ggg 23

<210> 220
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 220

ccatctcaga agggctttat ttc 23

<210> 221
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 221
gatttcata cttcgggaga aac 23

<210> 222
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 222
tatcagatgc cacacatagc aga 23

<210> 223
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 223
atggaacaaa gaagctgtga cc 22

<210> 224
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 224
gggtacatgc aaaccagtac ac 22

<210> 225
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 225
tgaacagttt gctggtcttg 20

<210> 226
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 226
aatgtcaggt tggggagtta 20

<210> 227
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 227

ttctggacag acggagagac tac 23

<210> 228
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 228
agtgatgaca tacccttgt tc 22

<210> 229
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 229
caagacttct cagatccttg gg 22

<210> 230
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 230
actcatgt ggaagtgttc ctt 23

<210> 231
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 231
tcaagcaata tgaagtaggg ctc 23

<210> 232
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 232
aacacaaatg tcccgtagaa gtc 23

<210> 233
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 233
ctgcctctta ctggtcacag ttt 23

<210> 234
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 234

tgactttcttt gaagtgaagg ct 22

<210> 235
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 235
ccctagtttt ttagctgtc gaa 23

<210> 236
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 236
gatcacatgc caagaacaca at 22

<210> 237
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 237
ctacgtacct gggtgcctat atc 23

<210> 238
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 238
gtcctcttat aaggtcact ccc 23

<210> 239
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 239
gatgttagag actccttcac cca 23

<210> 240
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 240
cggatttctt aacacatctt gcc 23

<210> 241
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 241

gtgtctgcgt atctacctga acg 23

<210> 242
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 242
ataactctgt cttcgtgagc tgg 23

<210> 243
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 243
gtatttggct tactgtccca aac 23

<210> 244
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 244
ctaggaagaa atcatgctgg gtt 23

<210> 245
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 245
cagtttgagc aagcaaaaga tg 22

<210> 246
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 246
cggatatccc taatctattc cca 23

<210> 247
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 247
gacagtatag ctgcccttgc tc 22

<210> 248
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 248

aagcagtggg gtagagtcag aac 23

<210> 249
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 249
 acagaagaag ctacctcagg tgt 23

<210> 250
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 250
 ctagcggaag acaattcaga ac 22

<210> 251
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 251
 taaccttgat agaagaacct tgg 23

<210> 252
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 252
gcaaatgaga caaaattggg ac 22

<210> 253
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 253
atctccactc tacggccttt tac 23

<210> 254
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 254
taatgactta aacaccagca cgg 23

<210> 255
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 255

gtgtttctcct aatcccagaa cct 23

<210> 256
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 256
 aagagttgtg gcctattacc tcc 23

<210> 257
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 257
 tggctctact aagagaatgc agc 23

<210> 258
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 258
 agccattagg aaaaagagca gag 23

<210> 259
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 259
gactgctata ctccaactct ggg 23

<210> 260
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 260
gccaaagaca tggtttagtc atac 24

<210> 261
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 261
aactgagct ttaatggctg aag 23

<210> 262
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 262

tccacagtga cctgacacaa tag 23

<210> 263
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 263
gtcctcattc cctttctggt cc 22

<210> 264
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 264
ctgttttctt tcaacctgca ctc 23

<210> 265
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 265
aagagaggcc agaaactgag c 21

<210> 266
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 266
aactagcagc tttattgccc ttc 23

<210> 267
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 267
gtggacatct aattgaggcc 20

<210> 268
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 268
gaagatcttc cactagtaat att 23

<210> 269
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 269

cagaggactc tgatgaagaa agc 23

<210> 270
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 270
tttccacaaa cgctaagaga ac 22

<210> 271
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 271
atgtctgctc cgtgagtgct t 21

<210> 272
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 272
gcaaatccta ctttcaactg cac 23

<210> 273
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 273
gccttaaagc tggacacaga ag 22

<210> 274
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 274
ctccagacac cattgcttaa atc 23

<210> 275
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 275
agactttaaa atcccacctg gac 23

<210> 276
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 276

caccagcct tctctttatt ttc 23

<210> 277
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 277
 aggggattct ggaactgaat g 21

<210> 278
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 278
 ttataccgag gagatgggaa agt 23

<210> 279
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 279
 gttgcagtac caatccttc ttg 23

<210> 280
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 280
gtcctatggt aatttcacc aagc 24

<210> 281
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 281
tatccagagg gtgtccctga c 21

<210> 282
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 282
gttctttaat gacagttcaa gggg 24

<210> 283
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 283

atcggatcga tattacacag ca 22

<210> 284
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 284
cccatcaggg aaacaaagat ta 22

<210> 285
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 285
tgcattctgta acttcaggag gat 23

<210> 286
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 286
tccatcaact tacctatcga tgc 23

<210> 287
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 287
aaacctacga acgccttttc tac 23

<210> 288
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 288
ggtatcacag gagcaccaat aaa 23

<210> 289
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 289
ctttctgttg cttcccagt aga 23

<210> 290
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 290

ttgatacatt acactggtgg cag 23

<210> 291
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 291
acccacagaa ctgggagtga g 21

<210> 292
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 292
attttactgc agaaacgggt tg 22

<210> 293
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 293
gatggggaaa ctatgactaa tgac 24

<210> 294
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 294
ggatatcaata aagcccagat attcc 25

<210> 295
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 295
ttagtggatc tggctcttct tgt 23

<210> 296
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 296
caggcacatc acagttgtca c 21

<210> 297
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 297

gatttgaac ttggaaggag tg 22

<210> 298
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 298
acttcagtca cccaaaacaa cag 23

<210> 299
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 299
cgggaggatt gtaagatact gtg 23

<210> 300
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 300
acttctcatg agttcagcct cag 23

<210> 301
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 301
gtgagtattc ctccgttagc tt 22

<210> 302
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 302
cagggagaag agaaaacatc ac 22

<210> 303
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 303
agctgaagct gactgtgtct 20

<210> 304
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 304

aggcacagac ggtattgttg tag 23

<210> 305
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 305
gactttcaaa caaccagtg tct 23

<210> 306
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 306
ctctagccag cttcttcctc ac 22

<210> 307
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 307
ggtcttcata cgctgtactt gct 23

<210> 308
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 308
tatgccttca ctgatccacc tac 23

<210> 309
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 309
tcctgtggaa atagaactgt cgt 23

<210> 310
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 310
cacaaagttc aaggaagcag tct 23

<210> 311
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 311

aaggttctct accgcctcaa gt 22

<210> 312
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 312
ctgaacacac cgtggcttta t 21

<210> 313
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 313
aagaagccac cactattcct ctc 23

<210> 314
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 314
cctgaaggac tgaaaaggtc ata 23

<210> 315
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 315
cctgtctcca aaggaaaaac aa 22

<210> 316
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 316
ctcagtttca tcaagtcctt tgc 23

<210> 317
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 317
agcgaggaga actcttgaaa tc 22

<210> 318
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 318

gtgtcccacc atagaaaact tc 22

<210> 319
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 319
gaagccagcc tactccttct tac 23

<210> 320
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 320
tagcattcac agagcaggag att 23

<210> 321
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 321
catatgtgga ggtgctgtgt aaa 23

<210> 322
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 322
gtctacagtt agacagggaa gcc 23

<210> 323
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 323
gacagctctt ggatccctat ttt 23

<210> 324
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 324
agagtgaact tgcattgtt cct 23

<210> 325
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 325

gtgtgtgtac gtgtctccag gt 22

<210> 326
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 326
cagacaagat agctgactct ccc 23

<210> 327
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 327
gaagtctggg ggtgttggtc t 21

<210> 328
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 328
ataaagactt gtctagactc cactggg 27

<210> 329
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 329
gaacagtgtt tggctctggaa tgt 23

<210> 330
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 330
ggatatgaga aaggaaggca agt 23

<210> 331
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 331
atcgtgagca tcacagaga ag 22

<210> 332
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 332

agacacacag acaaacatgc aga 23

<210> 333
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 333
 gcactacca gacatcttcg ag 22

<210> 334
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 334
 tgggtggcaa gtctaattta ttc 23

<210> 335
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 335
 gatccgaaga aactggctac tg 22

<210> 336
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 336
 aggtcctgct ctctttgtcc tat 23

<210> 337
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 337
 gagtcttccc cattttcagt cat 23

<210> 338
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 338
 ctacatttat gtggcagcaa gg 22

<210> 339
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 339

ctttggctta ttacagagc tgg 23

<210> 340
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 340
aggaggctaa aggcaatgaa tag 23

<210> 341
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 341
gagtcttgaa gctctgttg gtg 23

<210> 342
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 342
aacatcctga cagtcacca cat 23

<210> 343
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 343
agtgtctgca accttgcttt aac 23

<210> 344
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 344
agtcagggc ataaaccta aac 23

<210> 345
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 345
atgtgtgtgt gttcatcttc cag 23

<210> 346
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 346

atccattttc tcacaagcag tg 22

<210> 347
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 347
ggggaatata taccctctgt ggc 23

<210> 348
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 348
aaaaacaact gaggtgatgg gt 22

<210> 349
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 349
atgaaggaca gcaaccagtt c 21

<210> 350
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 350
caatgctggt ttattcccca t 21

<210> 351
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 351
gtgaaaaagt ggaatgcagt agc 23

<210> 352
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 352
ttaggtaaca gcagggaag tca 23

<210> 353
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 353

cagtcctgtg actcaactca a 21

<210> 354
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 354
 cgagtttcac ctcagctctt ct 22

<210> 355
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 355
 ggatgtagca atctccacca gt 22

<210> 356
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 356
 gttcaaacac tcactgaaga gcc 23

<210> 357
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 357
ctccactcgc tcttccaaca c 21

<210> 358
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 358
ctttttacct tcgtgcacct tt 22

<210> 359
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 359
gacagcaaag tcttgactcc ttc 23

<210> 360
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 360

aaagtggctg ggagtaaggt atc 23

<210> 361
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 361
agggcacaca ttcattttg ta 22

<210> 362
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 362
gttaccaaag acagacacat tgg 23

<210> 363
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 363
ctcagcaaga gaagaaccgt tta 23

<210> 364
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 364
ccacttagaa atcgatagc tcc 23

<210> 365
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 365
taccgaagtc agaaagactc tgc 23

<210> 366
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 366
ggtggccttc tctcaaatt agt 23

<210> 367
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 367

cgctgataat attcctcgtc cta 23

<210> 368
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 368
agtttttaga gtttcagggg gtc 23

<210> 369
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 369
ctccctaggg gtagactctt ctg 23

<210> 370
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 370
gagactaggc ctcttttctg gat 23

<210> 371
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 371
ttccagctat tcttcagatg ctc 23

<210> 372
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 372
tatatggcag gtttgtgtgt ctg 23

<210> 373
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 373
atgctgcaa cagagagctg 20

<210> 374
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 374

aatgaaccct gctgaccttc 20

<210> 375
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 375
tgagtctcct cttggtgatt ctg 23

<210> 376
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 376
ggaagagcaa agagagcttc atc 23

<210> 377
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 377
gtcaagtcc aaacagcact c 21

<210> 378
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 378
acatacacag ggacgtgta aac 23

<210> 379
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 379
tcctagggga ctcttgagct tag 23

<210> 380
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 380
ataaataggt acccgtgagc cc 22

<210> 381
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 381

tatgtgctac ccacaacacc tc 22

<210> 382
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 382
gtttgagagg aacaaccagg ag 22

<210> 383
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 383
agtcttggtt tacctgtggt gac 23

<210> 384
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 384
aaaacaaaac cccagaaacc c 21

<210> 385
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 385
gggactactg tgttttgctg ttc 23

<210> 386
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 386
tgaggtcata gatttcaagg cac 23

<210> 387
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 387
taatagtacc agccatcgct cag 23

<210> 388
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 388

atcctacggc tttattgaca cct 23

<210> 389
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 389
 cagccagttc tcagacactt agg 23

<210> 390
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 390
 gtactcgagc catctggcct t 21

<210> 391
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 391
 acttttgtgg tgtccccaag ta 22

<210> 392
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 392
ctgtgtaccc tttaaccatt cct 23

<210> 393
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 393
actagagaaa tgaggggcgt atc 23

<210> 394
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 394
atctctaacc aaacatcgta gcg 23

<210> 395
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 395

ctgaggcagc tttatttcct aca 23

<210> 396
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 396
actggtgggg ttacataacc ttt 23

<210> 397
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 397
ggtagtgaaa tatggacaaa ggaca 25

<210> 398
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 398
acttctgccca tgctgtcttt tt 22

<210> 399
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 399
acaaagagga gaaggctgac ct 22

<210> 400
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 400
ctcctcgctg ggtagaacta act 23

<210> 401
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 401
ggaaggaaag gaactacgaa atc 23

<210> 402
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 402

gttaaaagga gcacaggac ata 23

<210> 403
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 403
ctccttactt gtggatcaa atg 23

<210> 404
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 404
atgtgctaga attacagccc tga 23

<210> 405
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 405
aggagctgag tgtgttagag gtg 23

<210> 406
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 406
ataaacctgg atgctgacgc tc 22

<210> 407
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 407
agacctaagt ctggaacaga gcc 23

<210> 408
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 408
ctacagcact catttgaaa agg 23

<210> 409
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 409

ttggtcctcc tctgtttcat aga 23

<210> 410
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 410
gcttctcccc agttacaaga gac 23

<210> 411
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 411
gtactgaagg acctgccaag g 21

<210> 412
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 412
gggaaagcca gctttattga gta 23

<210> 413
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 413
agttttggat gactctgctc aag 23

<210> 414
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 414
ggcatttacg agcattatct gac 23

<210> 415
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 415
cagtttcagt cccaggtcat act 23

<210> 416
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 416

ggcataactct ttggtgagaa atg 23

<210> 417
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 417
ctaccctgaa gggaagaaa ag 22

<210> 418
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 418
aacacaccct acatccaagg tc 22

<210> 419
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 419
cttcagagga aatctcccag tc 22

<210> 420
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 420
ggcgttatct cgtgtactc gt 22

<210> 421
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 421
aaagctgaat acagaaggca ctg 23

<210> 422
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 422
tttactgaca ggtggtgaaa ggt 23

<210> 423
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 423

taaatcctcg gattccat 18

<210> 424
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 424
 taccttaggc tcctaaat 18

<210> 425
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 425
 cgccgcgcgc ctcattgct 18

<210> 426
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 426
 tcgtactccg cgccgcgc 18

<210> 427

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 427
 cggccgcact caccggca 18

<210> 428
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 428
 acggccactc acgccggc 18

<210> 429
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 429
 acgactgctt gaaagagg 18

<210> 430
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>	
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400> 430	
ggagaaagtt cgtcagca	18
<210> 431	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400> 431	
agtgactcg gatcttgct	19
<210> 432	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400> 432	
tcgttctagg ctcacgtga	19
<210> 433	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	

<400> 433
gcctcctgta ctggattt 18

<210> 434
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 434
tttaggtcat gtcctccg 18

<210> 435
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 435
ttgactgggtt tcttatgt 18

<210> 436
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 436
tgtattcttt ggtcagtt 18

<210> 437
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 437
 ctccgtaaac ggatccat 18

<210> 438
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 438
 tacctaggca aatgcctc 18

<210> 439
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 439
 cggatccatc gccccagg 18

<210> 440
 <211> 18

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 440
ggaccccgct acctaggc 18

<210> 441
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 441
accaaagacg catcatca 18

<210> 442
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 442
actactacgc agaaacca 18

<210> 443
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 443
ccctcgattc ctccgagt 18

<210> 444
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 444
tgagcctcct tagtcgcc 18

<210> 445
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 445
aactgccaca cagtagta 18

<210> 446
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 446
atgatgacac accgtcaa 18

<210> 447
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 447
atcctcgctg tccagggc 18

<210> 448
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 448
cgggacctgt cgctccta 18

<210> 449
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 449
cgtccaggtg cagccact 18

<210> 450
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 450
 tcaccgacgt ggacctgc 18

<210> 451
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 451
 gttccattc aagaacat 18

<210> 452
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 452
 tacaagaact tacccttg 18

<210> 453
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 453
 catgagtgat ggtggctc 18

<210> 454
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 454
 ctcggtggta gtgagtac 18

<210> 455
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 455
 cctctcccat ggettcaa 18

<210> 456
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense

method		
<400>	456	
aacttcggt	a	18
ccctctcc		
<210>	457	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	457	
ggacaggaac	a	18
caatgtac		
<210>	458	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	458	
catgtaacca	a	18
aggacagg		
<210>	459	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	459	

acaataacaat gtgacaag 18

<210> 460
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 460
gaacagtgtgta acataaca 18

<210> 461
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 461
agattccatt ctgcaaac 18

<210> 462
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 462
caaacgtctt accttaga 18

<210> 463

<211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 463
 gattaaaatt agattccat 19

<210> 464
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 464
 taccttagat taaaattag 19

<210> 465
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 465
 catcttgaga tcctattc 18

<210> 466
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	466 cttatcctag agttctac	18
<210>	467	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	467 tgggggcttt ttactcat	18
<210>	468	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	468 tactcatttt tcgggggt	18
<210>	469	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	

<400> 469
aggtacttta aaccatt 18

<210> 470
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 470
ttcaccaaat ttcattga 18

<210> 471
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 471
aggagccatg gcgctcgg 18

<210> 472
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 472
ggctcgcggt accgagga 18

<210> 473
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 473
 gcaatccatg gctgtggc 18

<210> 474
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 474
 cggtgtcggc acctaacg 18

<210> 475
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 475
 aataattacc ttgtatta 18

<210> 476
 <211> 18

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 476
tacctaacgt ttctatct 18

<210> 477
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 477
gaagttaccg tctgcat 18

<210> 478
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 478
tacgtcctgc cattgaag 18

<210> 479
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 479
gcaggaagtt accgtcct 18

<210> 480
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 480
tcctgccatt gaaggacg 18

<210> 481
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 481
gttggtgagc acagctat 18

<210> 482
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 482
tatcgacacg agttgttg 18

<210> 483
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 483
gaagtcctcc ttccgata 18

<210> 484
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 484
atagccttcc tcctgaag 18

<210> 485
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 485
ccgtcgccat cttgcgtc 18

<210> 486
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 486
 ctgcgttcta ccgtgcc 18

<210> 487
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 487
 tatggtcgcc gtcgcat 18

<210> 488
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 488
 taccgctgcc gctggtat 18

<210> 489
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense
 method

<400> 489
 ggactgcatg gtggagat 18

<210> 490
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense
 method

<400> 490
 tagagtggt acgtcagg 18

<210> 491
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense
 method

<400> 491
 catggtggag atggcgac 18

<210> 492
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense

method		
<400> 492		
cagcggtaga ggtgtac	18	
<210> 493		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method		
<400> 493		
agcagggctg cagaatgg	18	
<210> 494		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method		
<400> 494		
ggtaagacgt cgggacga	18	
<210> 495		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method		
<400> 495		

tgctcttgaa gtcgggac 18

<210> 496
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 496
 cagggatgaa gttctcgt 18

<210> 497
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 497
 gcagttgaga tgattatt 18

<210> 498
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 498
 ttattagtag agttgacg 18

<210> 499

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 499
 caaaatcatt tcctctc 18

<210> 500
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 500
 ctctctcttt actaaaac 18

<210> 501
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 501
 cgggccacca tcacggaa 18

<210> 502
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 502
 aaggcactac caccgggc 18

<210> 503
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 503
 acgattcatt gctgcctt 18

<210> 504
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 504
 ttccgctggt acttagca 18

<210> 505
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 505
acacaagaca cgattcat 18

<210> 506
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 506
tacttagcac agaacaca 18

<210> 507
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 507
atccactctt ccgttcat 18

<210> 508
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 508
tacttgctt ctcaccta 18

<210> 509
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 509
 agccgccatc tccacagt 18

<210> 510
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 510
 tgacacctct accgccga 18

<210> 511
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 511
 cttgttcattg aacatctct 19

<210> 512
 <211> 19

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 512
tctctacaag tacttggtc 19

<210> 513
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 513
tggcaggagg gttcttgt 18

<210> 514
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 514
tacttggttct tgggagga 18

<210> 515
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 515
caggcctacc tggcagga 18

<210> 516
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 516
aggacggtcc atccggac 18

<210> 517
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 517
accgcttacg gttggctg 18

<210> 518
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 518
gtcggttggc attcgcca 18

<210> 519
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 519
tctgaagaaa atagatca 18

<210> 520
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 520
actagataaa agaagtct 18

<210> 521
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 521
gtcaaccaga cccggcat 18

<210> 522
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 522
 tacggcccag accaactg 18

<210> 523
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 523
 tctcctttct cgatcata 18

<210> 524
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 524
 atagtagctc tttctctt 18

<210> 525
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense
 method

<400> 525
 attccttggtg ggcctcaa 18

<210> 526
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense
 method

<400> 526
 aactccgggt gttcctta 18

<210> 527
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense
 method

<400> 527
 cccatgcgag ctgcgcc 17

<210> 528
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense

method		
<400>	528	
ccgcgtcgag cgtaccc		17
<210>	529	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	529	
agtgataaac agaaagcg		18
<210>	530	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	530	
gcgaaagaca aatagtga		18
<210>	531	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method	
<400>	531	

tatcctcgac ttgactt 18

<210> 532
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized S-oligonucleotide sequence for antisense method

<400> 532
ttcagtttca gctcctat 18

<210> 533
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 533
ggaccaagct agacaagca 19

<210> 534
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 534
acagtgttcc gctaagtga 19

<210> 535
<211> 19
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 535

ccagttgagt cgacatctg

19

<210> 536

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 536

gcagcagata ccatcagtg

19

<210> 537

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 537

cgcagctgcg aagtgttgta

20

<210> 538

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 538

gatacgaaag cagctgcga 19

<210> 539
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 539
 gagcgattca tcttcatca 19

<210> 540
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 540
 ctgcaattga ggctccttc 19

<210> 541
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 541
 gagtgtgctg gtgaagcag 19

<210> 542
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 542
gatcaagtcc tgcacactg 19

<210> 543
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 543
cgtgctagca gctgcgtgt 19

<210> 544
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 544
tgaggtgctc agcacagtg 19

<210> 545
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 545

cggaggatct catgaccac 19

<210> 546
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 546
 gattcgcatc ctgccatcg 19

<210> 547
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 547
 cagtattcgg acatagagg 19

<210> 548
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 548
 caccaagtac tgcttgtgc 19

<210> 549
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 549
ggagaagaac actgtggac 19

<210> 550
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 550
gacaaattga gtggcagca 19

<210> 551
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 551
gagattcaga gtggacgaa 19

<210> 552
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Artificially synthesized oligonucleotide sequence for RNAi

<400> 552
gagagcaatg aggatgact 19

