

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-535036

(P2009-535036A)

(43) 公表日 平成21年10月1日(2009.10.1)

(51) Int.Cl.

C 12Q 1/68 (2006.01)

F 1

C 12Q 1/68

Z N A A

テーマコード(参考)

4 B O 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 92 頁)

(21) 出願番号	特願2009-507945 (P2009-507945)
(86) (22) 出願日	平成19年4月25日 (2007. 4. 25)
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月19日 (2008.12.19)
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/067421
(87) 國際公開番号	W02007/127801
(87) 國際公開日	平成19年11月8日 (2007.11.8)
(31) 優先権主張番号	60/795,520
(32) 優先日	平成18年4月26日 (2006. 4. 26)
(33) 優先権主張国	米国(US)

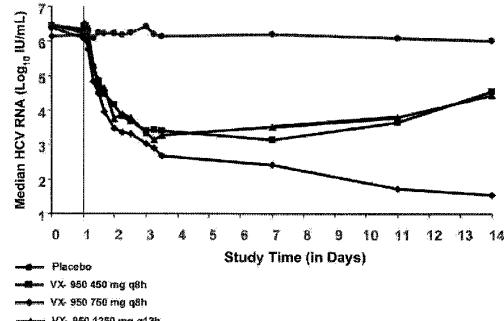
(71) 出願人	598032106 バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139-4242, ケンブリッジ, ウエーバリー ストリート 130 130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts 02139-4242, U.S.A. (74) 代理人
	100081422 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス感染症のバイオマーカー

(57) 【要約】

C型肝炎ウイルス感染症と関係する特徴的遺伝子セットを記載する。図1は、HCV感染患者におけるVX-950またはプラセボ対照処置後の時間(x軸)に対する中央値HCV RNAレベル(y軸)を示す線グラフを示す。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象を評価する方法であって、
対象において、下記の特徴：
ウイルス感染した個体と非感染個体間で、それぞれ差次的に発現される複数の遺伝子を含むこと、
対象における特徴的遺伝子セットの遺伝子それぞれの差次的発現が、約 15 % 以下の偽陽性を含む感染の予測であるように、十分な数の差次的に発現される遺伝子を含むこと、
を有する特徴的遺伝子セットの遺伝子の発現を評価する工程；および
対象由来の遺伝子セットそれぞれの発現と参照値を比較し、それにより対象を評価する工程、
10 を含む、方法。

【請求項 2】

該比較が、対象における発現と非感染参照値を比較する工程を含み、特徴的遺伝子セットのそれぞれの遺伝子の差次的発現が第一段階第一状態を示し、特徴的遺伝子セットのすべてではない遺伝子の差次的発現が第二状態を示す、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記第一状態が、感染または第一の感染可能性を含む、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記第二状態が、非感染または第二の感染可能性を含む、請求項 2 記載の方法。
20

【請求項 5】

前記参照値が、1名以上の非感染対象からの発現値である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

該比較が、対象における発現と感染参照値を比較する工程を含み、特徴的遺伝子セットの遺伝子それぞれの非差次的発現が第一状態を示し、特徴的遺伝子セットのすべてではない遺伝子の非差次的発現が第二状態を示す、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記第一状態が、感染または第一の感染可能性を含む、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

前記第二状態が、非感染または第二の感染可能性を含む、請求項 6 記載の方法。
30

【請求項 9】

前記参照値が、1名以上のウイルス感染対象からの発現値である、請求項 6 記載の方法。
。

【請求項 10】

対象由来の末梢血を評価する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

ウイルスプロテアーゼの阻害剤を対象に投与する前に評価を行う、請求項 1 記載の方法。
。

【請求項 12】

該阻害剤が、VX-950、SCH-503034、またはBILN-261（シルブレビル）である、請求項 11 記載の方法。
40

【請求項 13】

ウイルスプロテアーゼの阻害剤を対象に投与中または投与後に評価を行う、請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

該阻害剤が、VX-950、SCH-503034、またはBILN-261（シルブレビル）である、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

対象におけるインターフェロン感受性遺伝子（ISG）について、投与後の遺伝子発現レベルを決定して、投与後の決定値を与える工程；および
50

投与後の決定値と参照値を比較して、それにより対象を評価する工程、
を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 16】

前記参照値が、抗ウイルス処置剤の投与前の I S G の発現レベルである、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

特徴的遺伝子セットが、C型肝炎ウイルス（HCV）感染症と関係する複数の遺伝子を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 18】

特徴的遺伝子セットが、表 2 に列記した遺伝子の少なくとも約 10 % を含む、請求項 1 記載の方法。 10

【請求項 19】

特徴的遺伝子セットが、下記のカテゴリー：生物生理的過程；免疫応答；防御応答；生物刺激に対する応答；刺激に対する応答；ストレスに対する応答；害虫、病原菌または寄生虫に対する応答；または、ウイルスに対する応答、の 1 種以上からの遺伝子を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 20】

特徴的遺伝子セットが、1 種以上のインターフェロン感受性遺伝子（I S G）を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 21】

前記 I S G が、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFT12、IFT5、PLSCR1、IFT3、IFI35、IFTM1、IFTM3、IFI30、IFTM1、IFTM2、GIP2、OAS3、IFT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFT2A、PRSAD または IFTA からなる群から選択される、請求項 20 記載の方法。 20

【請求項 22】

特徴的遺伝子セットが、GIP2、OAS3、IFT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFT2A、PRSAD または IFTA の少なくとも 1 個を含む、請求項 20 記載の方法。

【請求項 23】

対象における HCV 感染の処置の有効性を評価する方法であって、
処置剤を投与し、

請求項 1 記載の評価を行い、

それにより、処置剤の有効性を評価することを含む、方法。 30

【請求項 24】

対象における HCV 感染の処置に用いるための薬剤の有効性を評価する方法であって、
対象において HCV 感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程；
対象において HCV 感染と関係する遺伝子発現の第二レベルを第二時点で決定する工程；
そして

遺伝子発現の第一および第二レベルを比較する工程（ここで、第一および第二時点間での持続した遺伝子発現レベルは、薬剤の有効性を示す。） 40

を含む、方法。

【請求項 25】

第一および第二の遺伝子発現レベルの比較が、1 種以上のインターフェロン感受性遺伝子（I S G）のレベルの比較を含む、請求項 24 記載の方法。

【請求項 26】

前記 I S G が、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFT12、IFT5、PLSCR1、IFT3、IFI35、IFTM1、IFTM3、IFI30、IFTM1、IFTM2、GIP2、OAS3、IFT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFT2A、PRSAD または IFTA からな

る群から選択される、請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

G I P 2、O A S 3、I F I T 3、M X 1、I F I L 4 4 L、P L S C R 1、I F I 2 7、I F I T 2 A、P R S A D または I F I T A の少なくとも 1 個の第一および第二レベルを比較する、請求項 25 記載の方法。

【請求項 28】

対象における H C V 感染の処置に用いるための薬剤の有効性を評価する方法であって、対象において H C V 感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程；対象において H C V 感染と関係する遺伝子発現の第二レベルを第二時点で決定する工程；そして

遺伝子発現の第一および第二レベルを、遺伝子発現の対照レベルと比較する工程（ここで、第二レベルと対照レベル間の相違が、第一レベルと対照レベル間の相違と比較して小さいときは、薬剤の有効性を示す。）

を含む、方法。

【請求項 29】

H C V 感染と関係する遺伝子発現が、表 2 に列記した複数の遺伝子について決定される、請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】

該複数の遺伝子が、表 2 に列記した遺伝子の少なくとも約 10 % を含む、請求項 29 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本発明は、2006年4月26日出願の、米国特許出願番号第 60 / 795520 号に優先権を主張する。その先願の内容を出典明示により本明細書の開示の一部と見なす（引用により本明細書に包含する）。

【0002】

技術分野

本発明は、C型肝炎ウイルス（H C V）感染症、より具体的には、H C V 感染の特徴的遺伝子セット（a signature set of genes）に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

C型肝炎ウイルス（“H C V”）による感染は、切実なヒトの医学的問題である。H C V は、世界的にヒト血清陽性率 3 % であると概算される、非 A 非 B 型肝炎のほとんどの場合の原因因子として認識されている（A. Alberti et al., “Natural History of Hepatitis C,” (1999) J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 17 - 24）。米国だけで 400 万人近くの人々が、感染しているかもしれない（M.J. Alter et al., “The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States,” (1994) Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437 - 455; M. J. Alter “Hepatitis C Virus Infection in the United States,” (1999) J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 88 - 91）。

【0004】

H C V への最初の暴露により、感染した個体の約 20 % のみが、臨床的急性肝炎を発症し、その他は、自然に感染を解消すると考えられる。しかしながら、症例の約 70 % において、該ウイルスは、数十年にわたって続く慢性感染を確立する（S. Iwarson, “The Natural Course of Chronic Hepatitis,” (1994) FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201 - 204; D. Lavanchy, “Global Surveillance and Control of Hepatitis C,” (1999) J. Viral He, 6, pp. 35 - 47）。これは、通常、肝炎の再発および漸進的悪化をもたらし、しばしば、肝硬変および肝細胞癌のようなより重度の疾患状態に至る（M.C. Kew, “He

10

20

30

40

50

patitis C and Hepatocellular Carcinoma", (1994) FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211 - 220; I. Saito et al., "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547 - 6549)。HCV感染者は、世界中で1億7000万名と概算される。次の十年で、現在感染している患者の大多数が感染から30年目に入り、C型肝炎が原因である死亡数は有意に増加すると予測される。残念なことに、慢性HCVの進行を遅らせるのに広く有効な処置は存在しない。

【発明の開示】

【0005】

概要

本発明者らは、遺伝子セット、例えば、HCV感染と関係する特徴的セットを同定した。本発明者らはまた、VX-950の抗ウイルス活性が、遺伝子発現の変化をもたらすこと、例えば、VX-950処置が、処置の14日後の遺伝子転写レベルを非感染対象で見られるレベルと酷似するように、特徴的セットの正常化をもたらすことも決定した。さらに本発明者らは、モニターされ、処置、例えばVX-950投与結果（所望により、処置の予測）と関連付けられ得る遺伝子、例えばインターフェロン感受性遺伝子（ISG）を含むベースライン遺伝子発現セットを確立した。

【0006】

一局面において、本開示は、対象（例えば、ウイルス感染、例えば、HCV感染を有する疑いのある対象）を、例えば、C型肝炎ウイルス（HCV）感染症（例えば、慢性HCV）の存在またはレベルについて評価する方法を特徴とする。該方法には、対象における特徴的遺伝子セットの遺伝子発現を評価する工程が含まれ、該特徴的セットは、下記の特徴：ウイルス感染した個体と非感染個体の間でそれぞれ差次的に発現された複数の遺伝子を含むこと、対象における特徴的遺伝子セットのそれぞれの（例えば、非感染参照と比較して）差次的発現が、約15、約10、約5、約2.5、または約1%未満の偽陽性（偽陽性とは、対象が感染していないとき、ウイルス感染したとして対象を同定することを意味する。）を含む感染の予測であるように、十分な数の差次的に発現された遺伝子を含むこと；を有し、そして、対象由来の遺伝子セットそれぞれの発現と参照値を比較し、それにより対象を評価する工程が含まれる。

【0007】

ある態様において、比較は、対象における発現と非感染参照値を比較することを含み、ここで、特徴的遺伝子セットの遺伝子の差次的発現が、第一状態、例えば、感染または第一の感染可能性を示し、特徴的遺伝子セットのすべてではない差次的発現が、第二状態、例えば非感染または第二の感染可能性を示す。

【0008】

ある態様において、参照値は、非感染対象の1名以上、例えば集団（cohort）からの発現値である。

【0009】

ある態様において、比較は、対象における発現と感染参照値を比較することを含み、ここで、特徴的遺伝子セットのそれぞれの遺伝子の非差次的（例えば、同じ）発現が、第一状態、例えば、感染または第一の感染可能性を示し、特徴的セットのすべてではない遺伝子の非差次的（例えば、同じ）発現が、第二状態、例えば、非感染または第二の感染可能性を示す。

【0010】

ある態様において、参照値は、ウイルス感染対象の1名以上、例えばある集団からの発現値である。

【0011】

ある態様において、対象からの末梢血を評価する。

【0012】

ある態様において、該評価を、ウイルスプロテアーゼ阻害剤を対象に投与する前に行う

10

20

30

40

50

。

【0013】

他の態様において、該評価を、ウイルスプロテアーゼ阻害剤を対象に投与中または投与後に行う（所望により、阻害剤を投与する前の評価と併用する）。

【0014】

ある態様において、該阻害剤は、VX-950、SCH-503034、またはBILN-261（シルプレビル）である。

【0015】

ある態様において、該方法は、投与後の遺伝子発現レベルを決定して、例えば、対象におけるインターフェロン感受性遺伝子（ISG）についてRNAまたはタンパク質レベルを決定して、投与後の決定値を与え；投与後の決定値と参照値（例えば、参照値は、抗ウイルス処置剤の投与前のISGの発現レベルであり得る。）を比較し、それにより、対象を評価する、例えば、対象が応答増大者（enhanced responder）であるか、または応答非増大者（non-enhanced responder）であるかを決定することを含む。10

【0016】

ある態様において、該方法は、投与前の遺伝子発現レベルを決定して、対象におけるインターフェロン感受性遺伝子（ISG）について、例えばRNAまたはタンパク質レベルを決定して、投与前の決定値を与え；投与前の決定値と参照値（例えば、参照値は、抗ウイルス処置剤の投与開始後のISGの発現レベルであり得る。）を比較し、それにより、対象を評価する、例えば、対象が応答増大者であるか、または応答非増大者であるかを決定することを含む。20

【0017】

ある態様において、特徴的遺伝子セットには、C型肝炎ウイルス（HCV）感染症（例えば、慢性感染症）と関係する複数の遺伝子が含まれる。ある態様において、特徴的遺伝子セットには、表2に列記する複数の遺伝子が含まれる。ある態様において、特徴的遺伝子セットには、表2に列記した遺伝子の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98または約99%が含まれる。30

【0018】

ある態様において、特徴的遺伝子セットには、例えば、下記のカテゴリー（例えば、オントロジーカテゴリー）：生物生理学的過程；免疫応答（例えば、IFIT2、IFIT3、IFIT4、IFIT5、IFI16、IFI27、IFI30、IFI35、IFI44、IFITM1、IFITM2、IFITM3、MX1）；防御応答（例えば、ITGB1）；生物刺激に対する応答（例えば、CCR1）；刺激に対する応答（例えば、OGG1）；ストレスに対する応答（例えば、CEBP/B）；害虫、病原菌または寄生虫に対する応答（例えば、IFI27）；または、ウイルスに対する応答（例えば、IRF7、PLSCR1）、のそれぞれの1種以上からの遺伝子が含まれる。ある態様において、特徴的遺伝子セットには、本明細書に記載の2、3、4、5、6、7、または8個の遺伝子オントロジーカテゴリーのそれぞれ由来の一つの遺伝子が含まれる。ある態様において、特徴的遺伝子セットには、本明細書に記載の2、3、4、5、6、7または8個の遺伝子オントロジーカテゴリーのそれぞれ由来の複数の遺伝子が含まれる。40

【0019】

ある態様において、特徴的遺伝子セットには、1種以上のインターフェロン感受性遺伝子（ISG）が含まれる。ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFI27、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSADまたはIFITAからなる群から選択される。ある態様において特徴的遺伝子セットには、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFIT2A、IFIT2、IFIT2A、PRSADまたはIFITAの少なくとも1、2、3

10

20

30

40

50

、4、5、6、7、8、9個またはすべてが含まれる。

【0020】

ある態様において、特徴的遺伝子セットには、少なくとも20、40、60、80、100、150または200遺伝子が含まれる。

【0021】

他の態様において、特徴的遺伝子セットには、20、40、60、80、100、150または200未満の遺伝子が含まれる。

【0022】

ある態様において、特徴的遺伝子セットには、表2に列記した遺伝子が含まれる。

ある態様において、特徴的遺伝子セットには、非感染対象においてよりも感染対象においてより高度に発現される、少なくとも10、20、30、40または50遺伝子が含まれる。10

【0023】

他の態様において、特徴的遺伝子セットには、感染対象においてよりも非感染対象においてより高度に発現される、少なくとも10、20、30、40または50遺伝子が含まれる。

【0024】

ある態様において、該方法は、対象を診断クラスに配置することを含む。

ある態様において、該方法は、処置のために対象を選択することを含む。

ある態様において、該方法は、対象、第三者支払人、保険会社、雇用者、雇用者が出資する健康保険、HMO、政府機関、医療機関、処置する医師、病院、薬剤を販売または供給する団体に該評価を提供することをさらに含む。20

【0025】

一局面において、本開示は、対象におけるHCV感染（例えば、慢性HCV）の処置の有効性を評価する方法を特徴とする。該方法は、処置剤を投与し；そして、本明細書に記載の評価を行い、それにより処置剤の有効性を評価することを含む。

【0026】

ある態様において、該方法は、対象におけるHCV感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約1、2、3、4または5日前である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは第二時点が、抗HCV治療剤の投与開始後である（例えば第二時点は、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後であるか、または、抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；そして、第一および第二レベルの遺伝子発現を比較する工程を含み、ここで、第一および第二時点での遺伝子発現の維持レベル（例えば、該レベルが、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約2%、または約1%未満相違する。）が、処置剤の有効性を示す。30

【0027】

ある態様において、第一および第二レベルの遺伝子発現の比較には、1種以上のインターフェロン感受性遺伝子（ISG）のレベルの比較が含まれる。ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSAまたはIFITAからなる群から選択される。ある好ましい態様において、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、PRSAまたはIFITAの少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9または全ての第一および第二レベルを比較する。40

【0028】

10

20

30

40

50

別の局面において、本開示は、対象におけるHCV感染（例えば、慢性HCV）の処置剤の有効性を評価する方法を特徴とする。該方法は、対象におけるHCV感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約1、2、3、4または5日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗HCV治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後であるか、または、抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；そして、第一および第二レベルの遺伝子発現を比較する工程を含み、ここで、第二レベルと対照レベルの相違が、第一レベルと対照レベルの相違より小さいとき、処置剤の有効性を示す。

10

【0029】

ある態様において、対照レベルは、非HCV感染対象または非感染対象の集団におけるレベルに相当する。

【0030】

別の局面において、本開示は、対象におけるHCV感染（例えば、慢性HCV）の処置において使用するための薬剤の有効性を評価する方法を特徴とする。該方法は、対象におけるHCV感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約1、2、3、4または5日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗HCV治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後であるか、または、抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；そして、第一および第二レベルの遺伝子発現を比較する工程を含み、ここで、第一および第二時点での遺伝子発現の維持レベル（例えば、該レベルが、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約2%、または約1%未満相違する。）が、処置剤の有効性を示す。

20

【0031】

ある態様において、第一および第二レベルの遺伝子発現の比較には、1種以上のインターフェロン感受性遺伝子（ISG）のレベルの比較が含まれる。ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSADまたはIFITAからなる群から選択される。ある好ましい態様において、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、PRSADまたはIFITAの少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9または全ての第一および第二レベルを比較する。

30

【0032】

別の局面において、本開示は、対象におけるHCV感染（例えば、慢性HCV）の処置において使用するための薬剤の有効性を評価する方法を特徴とする。該方法は、対象におけるHCV感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約1、2、3、4または5日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗HCV治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後であるか、または、抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；そして、第一および第二レベルの遺伝子発現を比較する工程を含み、ここで、第二レベルと対照

40

50

レベルの相違が、第一レベルと対照レベルの相違より小さいとき、処置剤の有効性を示す。

【0033】

ある態様において、HCV感染と関係する遺伝子発現を、表2に列記する複数の遺伝子について決定する。

【0034】

ある態様において、複数の遺伝子には、表2に列記した遺伝子の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%が含まれる。ある態様において、複数の遺伝子には、表2に列記した遺伝子が含まれる。

10

【0035】

ある態様において、複数の遺伝子には、例えば、下記のカテゴリー（例えば、オントロジーカテゴリー）：生物的生理的過程；免疫応答（例えば、IFIT2、IFIT3、IFIT4、IFIT5、IFI16、IFI27、IFI30、IFI35、IFI44、IFITM1、IFITM2、IFITM3、MX1）；防御応答（例えば、ITGB1）；生物刺激に対する応答（例えば、CCR1）；刺激に対する応答（例えば、OGG1）；ストレスに対する応答（例えば、CEBP/B）；害虫、病原菌または寄生虫に対する応答（例えば、IFI27）；または、ウイルスに対する応答（例えば、IRF7、PLSCR1）、のそれぞれの1種以上からの遺伝子が含まれる。ある態様において、複数の遺伝子には、本明細書に記載の2、3、4、5、6、7、または8個の遺伝子オントロジーカテゴリーのそれぞれ由来の一つの遺伝子が含まれる。ある態様において、複数の遺伝子には、本明細書に記載の2、3、4、5、6、7または8個の遺伝子オントロジーカテゴリーのそれぞれ由来の複数の遺伝子が含まれる。

20

【0036】

別の局面において、本開示は、対象におけるHCV感染（例えば、慢性HCV）の処置をモニターする方法であって、処置剤（例えば、本明細書に記載の処置剤）を投与し、本明細書に記載の評価を行い、それにより処置剤をモニターすることを含む方法を特徴とする。

【0037】

ある態様において、該方法は、対象におけるHCV感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約1、2、3、4または5日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗HCV治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後であるか、または、抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；第一および第二レベルの遺伝子発現を比較する工程；ならびに、遺伝子発現レベルが、第一と第二時点間で維持されているかどうか（例えば、該レベルが、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約2%、または約1%未満相違する。）を決定し、それにより処置剤をモニターする工程を含む。

30

【0038】

ある態様において、第一および第二の遺伝子発現レベルの比較には、1種以上のインターフェロン感受性遺伝子（ISG）のレベルの比較が含まれる。ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSADまたはIFITAからなる群から選択される。ある好ましい態様において、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、PRSADまたはIFITAの

40

50

少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または全ての第一および第二レベルを比較する。

【0039】

別の局面において、本開示は、対象における HCV 感染（例えば、慢性 HCV）のための処置剤をモニターする方法を特徴とする。該方法は、対象における HCV 感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗 HCV 治療剤（例えば、HCV プロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約 1、2、3、4 または 5 日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗 HCV 治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも 1、2、3、4、5 またはそれ以上の日後であるか、または、抗 HCV 治療剤の投与開始の 7、8、9、10、11、12、13、14 またはそれ以上の日後である。）；そして、第一および第二レベルの遺伝子発現と対照レベルの遺伝子転写を比較し、それにより処置剤をモニターする工程を含む。

10

【0040】

ある態様において、HCV 感染と関係する遺伝子発現を、表 2 に列記する複数の遺伝子について決定する。ある態様において、複数の遺伝子には、表 2 に列記した遺伝子の少なくとも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98、または約 99% が含まれる。ある態様において、複数の遺伝子には、表 2 に列記した遺伝子が含まれる。

20

【0041】

ある態様において、複数の遺伝子には、例えば、下記のカテゴリー（例えば、オントロジーカテゴリー）：生物的生理的過程；免疫応答（例えば、IFT12、IFT13、IFT14、IFT15、IFT16、IFT17、IFT130、IFT135、IFT144、IFT1TM1、IFT1TM2、IFT1TM3、MX1）；防御応答（例えば、ITGB1）；生物刺激に対する応答（例えば、CCR1）；刺激に対する応答（例えば、OGG1）；ストレスに対する応答（例えば、CEBP/B）；害虫、病原菌または寄生虫に対する応答（例えば、IFI27）；または、ウイルスに対する応答（例えば、IRF7、PLSCR1）、のそれぞれの 1 種以上からの遺伝子が含まれる。

30

【0042】

ある態様において、複数の遺伝子には、本明細書に記載の 2、3、4、5、6、7、または 8 個の遺伝子オントロジーカテゴリーのそれぞれ由来の一つの遺伝子が含まれる。

【0043】

一局面において、本開示は、対象における HCV 感染（例えば、慢性 HCV）の処置のための薬剤候補を評価する方法を特徴とする。該方法は、対象における HCV 感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗 HCV 治療剤（例えば、HCV プロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約 1、2、3、4 または 5 日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗 HCV 治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも 1、2、3、4、5 またはそれ以上の日後であるか、または、抗 HCV 治療剤の投与開始の 7、8、9、10、11、12、13、14 またはそれ以上の日後である。）；第一および第二レベルの遺伝子発現を比較する工程；ならびに、遺伝子発現レベルが、第一と第二時点間で維持されているかどうか（例えば、該レベルが、約 60%、約 50%、約 40%、約 30%、約 20%、約 10%、約 5%、約 2%、または約 1% 未満相違する。）を決定し、それにより薬剤候補を評価する工程を含む。

40

【0044】

ある態様において、第一および第二の遺伝子発現レベルの比較には、1 種以上のインターフェロン感受性遺伝子（ISG）のレベルの比較が含まれる。ある態様において、ISG は、IFT1T1、RSAD2、IFT1T2、IFI16、IFI44、IFT1T2、I

50

F I T 5、P L S C R 1、I F I T 3、I F I 3 5、I F I T M 1、I F I T M 3、I F I 3 0、I F I T M 1、I F I T M 2、G I P 2、O A S 3、I F I T 3、M X 1、I F I L 4 4 L、I F I 2 7、I F I T 2 A、P R S A D またはI F I T A からなる群から選択される。ある好ましい態様において、G I P 2、O A S 3、I F I T 3、M X 1、I F I L 4 4 L、P L S C R 1、I F I 2 7、I F I T 2 A、P R S A D またはI F I T A の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9または全ての第一および第二レベルを比較する。

【0045】

別の局面において、本開示は、対象におけるH C V 感染（例えば、慢性H C V）の処置のための薬剤候補を評価する方法を特徴とする。該方法は、対象におけるH C V 感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗H C V 治療剤（例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、例えば、V X - 9 5 0）の投与開始の約1、2、3、4または5日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗H C V 治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後であるか、または、抗H C V 治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；第一および第二レベルの遺伝子発現と対照レベルの遺伝子発現を比較する工程；ならびに、第二レベルと対照レベルの相違が、第一レベルと対照レベルの相違より小さいかどうかを決定し、それにより薬剤候補を評価する工程を含む。

10

20

【0046】

ある態様において、本開示は、H C V 感染と関係する遺伝子発現を、表2に列記した複数の遺伝子について決定することを特徴とする。ある態様において、複数の遺伝子には、表2に列記した遺伝子の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%または約99%が含まれる。ある態様において、複数の遺伝子には、表2に列記した遺伝子が含まれる。

30

【0047】

ある態様において、複数の遺伝子には、例えば、下記のカテゴリー（例えば、オントロジーカテゴリー）：生物的生理的過程；免疫応答（例えば、I F I T 2、I F I T 3、I F I T 4、I F I 5、I F I 1 6、I F I 2 7、I F I 3 0、I F I 3 5、I F I 4 4、I F I T M 1、I F I T M 2、I F I T M 3、M X 1）；防御応答（例えば、I T G B 1）；生物刺激に対する応答（例えば、C C R 1）；刺激に対する応答（例えば、O G G 1）；ストレスに対する応答（例えば、C E B P / B）；害虫、病原菌または寄生虫に対する応答（例えば、I F I 2 7）；または、ウイルスに対する応答（例えば、I R F 7、P L S C R 1）、のそれぞれの1種以上からの遺伝子が含まれる。ある態様において、複数の遺伝子には、本明細書に記載の2、3、4、5、6、7、または8個の遺伝子オントロジーカテゴリーのそれぞれ由来の一つの遺伝子が含まれる。

30

【0048】

別の局面において、本開示は、H C V 感染を有する対象について、プロテアーゼ阻害剤処置（例えば、V X - 9 5 0 処置）の期間を選択する方法を特徴とする。該方法は、患者が、応答増大者であるか、または応答非増大者であるかどうかを評価する工程；および、（1）対象が、第一期間の処置を選択する応答増大者であるかどうか、および（2）対象が、第二期間の処置を選択する応答非増大者であるかどうか（ここで、第一処置期間は、第二処置期間より短期間である。）、の少なくとも一方を行うことを含む。

40

【0049】

ある態様において、患者は、応答非増大者であり、5 2、4 8、3 6、2 4、1 8、1 2、1 0、8、4または2週間以上の処置期間が選択される。他の態様において、患者は、応答増大者であり、5 2、4 8、3 6、2 4、1 8、1 2、1 0、8、4または2週間以下の処置期間が選択される。

50

【0050】

別の局面において、本開示は、対象におけるHCV感染（例えば、慢性HCV）のプロテアーゼ阻害剤処置（例えば、VX-950処置）期間を選択する方法を特徴とする。該方法は、対象におけるHCV感染と関係する遺伝子発現の第一レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約1、2、3、4または5日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗HCV治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後であるか、または、抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；そして、第一および第二レベルの遺伝子発現を比較し、遺伝子発現の維持レベル（例えば、レベルの相違が、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約2%、または約1%未満である。）が、第一期間の処置を選択中に存在するかどうか、および維持レベルが、第二期間の処置を選択中に存在しないかどうか（ここで、第一処置が、第二処置より短期間である。）を決定する工程を含む。

10

【0051】

ある態様において、第一期間は、52、48、36、24、18、12、10、8、4または2週間未満である。

20

ある態様において、第二期間は、52、48、36、24、18、12、10、8、4または2週間以上である。

【0052】

ある態様において、第一および第二の遺伝子発現レベルの比較には、1種以上のインターフェロン感受性遺伝子（ISG）のレベルの比較が含まれる。ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSAまたはIFITAからなる群から選択される。ある好ましい態様において、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、PRSAまたはIFITAの少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9または全ての第一および第二レベルを比較する。

30

【0053】

一局面において、本開示は、対象が抗ウイルス処置剤、例えば、抗HCV処置剤に対して応答増大者であるか、または応答非増大者であるかを決定する、対象を評価する方法を特徴とする。該方法は、所望により、ウイルスプロテアーゼの阻害剤、例えばVX-950を対象に投与すること；対象におけるインターフェロン感受性遺伝子（ISG）について、遺伝子発現レベルについて投与後の値を得て（例えばRNAまたはタンパク質レベルを決定すること）、投与後の値と参照値を比較し（例えば、参照値は、抗ウイルス処置剤の投与前のISGの発現レベルであり得る。）、それにより、対象が応答増大者であるか、または応答非増大者であるかどうかを決定して対象を評価することを含む。

40

【0054】

ある態様において、該方法は、対象をクラスに配置すること、要すれば、例えば、コンピューターで読み取り可能な記録に、該配置を記録することを含む。

ある態様において、該評価は、対象が応答増大者であることを決定することを含む。他の態様において、該評価は、対象が応答非増大者であることを決定することを含む。

【0055】

ある態様において、該評価は、対象についての決定（例えば、抗ウイルス剤（例えば、VX-950）を用いる処置期間についての決定、または処置剤を対象に投与すべきかどうかの決定など）を行うための情報を提供することを含む。

50

ある態様において、該方法は、対象を予め選択した処置剤について選択する工程をさら

に含む。

【 0 0 5 6 】

ある態様において、該方法は、対象におけるHCV感染（例えば、慢性HCV）の処置期間を選択する工程をさらに含む。

【 0 0 5 7 】

ある態様において、対象が応答増大者であるという決定は、より短い期間（例えば、応答非増大者に推奨される処置より短い処置期間か、または抗ウイルス治療剤、例えば、インターフェロンおよびリババリン（ribavarin）併用療法剤で現在使用しているよりも短い期間、例えば52、48、36または24週間）、処置剤が、対象に投与でき／するべきであり／され得／され、所望により、その適応が記録に入れられることを示す。 10

【 0 0 5 8 】

ある態様において、対象が応答非増大者であるという決定は、より短い処置期間（例えば、抗ウイルス治療剤、例えば、インターフェロンおよびリババリン併用療法剤で現在使用しているよりも短い期間、例えば52、48、36または24週間）が、対象について禁忌（counter-indication）であり、所望により、その適応禁忌が記録に入れられることを示す。 20

【 0 0 5 9 】

ある態様において、投与後の値と参照値との比較は、対象におけるISGの投与後のレベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤の投与開始の6、7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；対象におけるHCV感染と関係する遺伝子発現の参照値を第一時点より前の第二時点で決定する工程（例えば、第二時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えばVX-950）の投与開始の約1、2、3、4または5日前、または投与中である。）；そして、遺伝子発現の投与後レベルと遺伝子発現の参照値を比較する工程（ここで、投与後レベルと参照値間の遺伝子発現の維持レベル（例えば、レベルが、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約2%、または約1%以下相違する。）は、対象が応答増大者であることを示す。）を含む。 20

【 0 0 6 0 】

ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSAIDまたはIFITAからなる群から選択される。ある好ましい態様において、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、PRSAIDまたはIFITAの少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9または全ての第一および第二レベルを比較する。 30

【 0 0 6 1 】

別の局面において、本開示は、HCV感染（例えば、慢性HCV）を有する対象について処置効果を予測する方法を特徴とする。該方法は、対象が応答増大者であるかどうか（例えば、プロテアーゼ阻害剤を投与し、遺伝子発現（例えば、ISGについて）の投与後の値を決定し、投与後の値と参照値を比較することにより）を決定するために本明細書に記載の方法を用いることを含む（ここで、対象が応答増大者であるという決定は、好適な処置効果を予測する。）。ある態様において、対象は、ヒト、例えばウイルス障害（例えば、HCV）を有すると診断されたヒトである。障害は、慢性または急性であり得る。 40

【 0 0 6 2 】

ある態様において、ウイルスプロテアーゼ阻害剤を対象に投与し、例えば、ウイルスプロテアーゼの阻害剤（例えば、VX-950）は、HCVプロテアーゼ、例えばNS3/4Aプロテアーゼを阻害する。ある態様において、該阻害剤はVX-950、SCH-503034またはBILN-261（シルプレビル）である。

【 0 0 6 3 】

ある態様において、障害は、C型肝炎ウイルス感染症（例えば、遺伝子型1、2または3HCV感染）である。

【0064】

ある態様において、対象はヒト、例えば、HCV遺伝子型1、2または3を有すると診断されたヒト、前記処置剤によく応答する（例えば、成功裏に）か、または応答しない（例えば、失敗する）ヒト、以前に特定の処置剤を受容していたヒト、HCV感染の処置を未だ受けていないヒト、別のウイルス（例えば、B型肝炎および／またはHIV）に共感染していると診断されたヒトである。

【0065】

ある態様において、該方法は、投与後の値と参照値を比較することを含み、投与後の値が、参照値と所定の関係を有するかどうかを決定すること、例えば、投与後の値が、参照値と1、5、10、20、30、40または50%以下の相違であるかどうかを決定することを含む。 10

【0066】

ある態様において、ISGを評価する。ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSADまたはIFITAからなる群から選択される。ある態様において、ISGは、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、IFI44、IFIT2A、PRSADおよびIFITAからなる群から選択される。 20

【0067】

ある態様において、参照値は、第一時点での対象におけるインターフェロン感受性遺伝子（ISG）の遺伝子発現レベルである（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えばVX-950）の投与開始の1、2、3、4または5日前または投与中である。）。ある態様において、ISGの投与後の値は、第一時点の少なくとも1、2、3、4、5、もしくはそれ以上の日後、または抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14もしくはそれ以上の日後に対象に存在するレベルである。ある態様において、その後の投与後の値を決定し、その後の決定値は、投与後の値の1、2、3、4、5、6、7、8、9または10日後の対象に存在するISGのレベルである。ある態様において、投与後の値は、1個のISGの発現の関数である。ある態様において、投与後の値は、例えばIFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSADおよびIFITAからなる群から選択される、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または24個のISGの発現の関数である。ある態様において、投与後の値は、例えばGIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、PRSADおよびIFITAからなる群から選択される、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9または10個のISGの発現の関数である。ある態様において、投与後の値は、例えばIFIT1、RSAD2、IFI2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSADおよびIFITAからなる群から選択される、少なくとも2個であるが、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20または24個以下のISGの発現の関数である。ある態様において、投与後の値；患者から決定されるとき、参照値；および、決定されるとき、その後の投与後の値、の1個、2個またはすべてを、末梢血から決定する。ある態様において、参照値は、患者から決定されたレベル、および／または1名以上の他 30

40

50

の対象（例えば、集団）から決定されたレベルの関数であるレベル、の関数である。

【0068】

別の局面において、本開示は、HCV感染を有する対象に対するプロテアーゼ阻害剤（例えば、VX-950）を用いる処置コースについての支払いクラスを選択する方法を特徴とする。該方法は、患者が、応答増大者であるか、または応答非増大者であるかどうかの評価を与える（例えば、受け取る）こと；および、（1）該対象が、第一支払いクラスを選択する応答増大者であるかどうか、および（2）該対象が、第二の支払いクラスを選択する応答非増大者であるかどうか、の少なくとも一方を行うことを含む。

【0069】

ある態様において、患者の配置が第一クラスであり、該配置は、第一処置期間中の支払いを認定する。ある態様において、該患者は、応答増大者であり、52、48、36、24、18、12、10、8、4または2週間未満の処置期間を認定する。10

【0070】

ある態様において、患者の配置が第二クラスであり、該配置は、第二処置期間中の支払いを認定する。ある態様において、患者は、応答非増大者であり、52、48、36、24、18、12、10、8、4または2週間以上の処置期間を認定する。

【0071】

別の局面において、本開示は、HCV感染を有する対象に対するプロテアーゼ阻害剤（例えば、VX-950）を用いる処置コースについての支払いクラスを選択する方法を特徴とする。該方法は、対象におけるHCV感染と関係する遺伝子発現レベルを第一時点で決定する工程（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えば、VX-950）の投与開始の約1、2、3、4または5日前または投与中である。）；対象における遺伝子発現の第二レベルを第一時点後の第二時点で決定する工程、好ましくは、第二時点は、抗HCV治療剤の投与開始後である（例えば、第二時点は、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後であるか、または、抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）；そして、第一および第二レベルの遺伝子発現を比較し、遺伝子発現の維持レベル（例えば、レベルが、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約2%、または約1%未満相違する。）が、第一支払いクラスの選択を示すかどうか、および維持レベルが、第二支払いクラスの選択を示さないかどうかを決定する工程を含む。20

【0072】

ある態様において、患者の配置が第一クラスであり、該配置は、第一処置期間中の支払いを認定する。ある態様において、該患者は、応答増大者であり、52、48、36、24、18、12、10、8、4または2週間未満の処置期間を認定する。

【0073】

ある態様において、患者の配置が第二クラスであり、該配置は、第二処置期間中の支払いを認定する。ある態様において、患者は、応答非増大者であり、52、48、36、24、18、12、10、8、4または2週間以上の処置期間を認定する。

【0074】

ある態様において、1種以上のインターフェロン感受性遺伝子（ISG）の発現レベルを提供する。ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFIT16、IFIT44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFIT35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSAまたはIFITAからなる群から選択される。ある態様において、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、PRSAまたはIFITAの少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9または全ての発現レベルを提供する。40

【0075】

50

20

30

40

50

一局面において、本開示は、対象について決定する情報を提供するか、またはかかる決定をする方法を特徴とする。該方法は、対象の評価（該評価は、本明細書に記載の方法によりなされる。）を提供する（例えば、受け取ること）、例えば、所望によりウイルスプロテアーゼの阻害剤、例えばVX-950を対象に投与すること；対象におけるインターフェロン感受性遺伝子（ISG）についての遺伝子発現の投与後レベルを決定し、それにより、投与後の値を得ること；投与後レベルと参照値を比較し、それにより対象について決定するための情報を提供するか、またはかかる決定をすることを含む。

【0076】

ある態様において、該方法は、決定することを含む。

ある態様において、該方法はまた、別の団体と情報を連絡すること（例えば、コンピューター、コンパクトディスク、電話、ファクシミリ、電子メール、または手紙により）を含む。

10

【0077】

ある態様において、該決定は、支払いについて対象を選択し、該対象が応答増大者であるとき、第一コースについて、および、対象が応答非増大者であるとき、第二コースについて、支払うかまたは支払いを認可することを含む。

【0078】

ある態様において、該決定は、投与後の値が、第一の、参照値と予測された関係を有するとき、第一コースを選択すること、および投与後の値が、第二の、参照値と予測された関係を有するとき、第二コースを選択することを含む。

20

【0079】

ある態様において、該決定は、対象が応答増大者であるとき、第一コースを選択すること、および対象が応答非増大者であるとき、第二コースを選択することを含む。

【0080】

ある態様において、該対象は応答増大者であり、該手順のコースは、治療コースの許可である。ある態様において、治療コースは、他の同様の、応答非増大者である対象に供する期間よりも短く、例えば治療コースは、52、48、36、24、18、12、10、8、4または2週間未満である。

【0081】

ある態様において、該対象は応答増大者であり、該手順のコースは、第一クラスに対象を配置する。ある態様において、第一クラスへの配置は、対象に提供された処置について支払いを可能とし得る。ある態様において、支払いは、第一団体により第二団体へ行われる。ある態様において、第一団体は、患者（例えば、対象）以外である。ある態様において、第一団体は、第三の支払い人、保険会社、雇用者、雇用者が出資する健康保険、HMOまたは政府機関から選択される。ある態様において、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、政府機関、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。ある態様において、第一団体は保険会社であり、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、政府機関、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。ある態様において、第一団体は政府機関であり、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、保険会社、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。

30

【0082】

ある態様において、対象は、応答非増大者であり、該手順コースは、治療コースの許可である。ある態様において、治療コースは、他の同様の、応答増大者である対象に供する期間よりも長く、例えば治療コースが、52、48、36、24、18、12、10、8、4または2週間以上である。ある態様において、該対象は、応答非増大者であり、該手順は、第二クラスに対象を配置する。ある態様において、第二クラスへの配置は、患者（例えば、対象）に供した処置、例えば、予め選択した期間より長期の処置（例えば、応答増大者のための処置期間よりも長期）について支払いを可能とし得る。ある態様において、支払いは、第一団体により第二団体へ行われる。ある態様において、第一団体は、対象

40

50

以外である。ある態様において、第一団体は、第三の支払人、保険会社、雇用者、雇用者が出資する健康保険、HMOまたは政府機関から選択される。ある態様において、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、政府機関、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。ある態様において、第一団体は保険会社であり、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、政府機関、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。ある態様において、第一団体は政府機関であり、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、保険会社、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。

【0083】

ある態様において、該対象はヒト、例えば、ウイルス障害を有すると診断されたヒトである。10

ある態様において、ウイルスプロテアーゼ阻害剤は、HCVプロテアーゼ、例えば、NS3/4Aプロテアーゼを阻害する。

ある態様において、障害は、慢性または急性である。

【0084】

ある態様において、障害は、C型肝炎ウイルス感染症（例えば、遺伝子型1、2または3HCV感染）である。ある態様において、該対象は、ヒト、例えば、HCV遺伝子型1、2または3を有すると診断されたヒト、前記処置剤によく応答する（例えば、成功裏に）か、または応答しない（例えば、失敗する）ヒト、以前に特定の処置剤を受容していたヒト、HCV感染の処置を未だ受けていないヒト、別のウイルス（例えば、B型肝炎および/またはHIV）に共感染していると診断されたヒトである。20

【0085】

ある態様において、投与後レベルと参照値の比較は、投与後の値が、参照値と所定の関係を有するかどうかを決定すること、例えば、投与後の値が、参照値と1、5、10、20、30、40または50%以下の相違であるかどうかを決定することを含む。

【0086】

ある態様において、該阻害剤は、VX-950、SCH-503034、またはBILN-261（シリプレビル）である。

ある態様において、ISGは、IFIT1、RSAD2、IFIT2、IFI16、IFI44、IFIT2、IFIT5、PLSCR1、IFIT3、IFI35、IFITM1、IFITM3、IFI30、IFITM1、IFITM2、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、IFI27、IFIT2A、PRSADおよびIFTAからなる群から選択される。ある好ましい態様において、ISGは、GIP2、OAS3、IFIT3、MX1、IFIL44L、PLSCR1、IFI27、IFIT2A、PRSADおよびIFTAからなる群から選択される。30

【0087】

ある態様において、参照値は、第一時点での対象におけるインターフェロン感受性遺伝子（ISG）の遺伝子発現レベルである（例えば、第一時点は、抗HCV治療剤（例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、例えばVX-950）の投与開始の1、2、3、4または5日前または投与中である。）40

【0088】

ある態様において、ISGの投与後の値は、第一時点の少なくとも1、2、3、4、5、もしくはそれ以上の日後、または抗HCV治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14もしくはそれ以上の日後に対象に存在するレベルである。

【0089】

ある態様において、その後の投与後レベルを決定し、その後の決定値は、投与後の値の1、2、3、4、5、6、7、8、9または10日後の対象に存在するISGのレベルである。

【0090】

ある態様において、投与後の値は、1個のISGの発現の閾値である。ある態様におい50

て、投与後の値は、例えば I F I T 1、R S A D 2、I F I T 2、I F I 1 6、I F I 4 4、I F I T 2、I F I T 5、P L S C R 1、I F I T 3、I F I 3 5、I F I T M 1、I F I T M 3、I F I 3 0、I F I T M 1、I F I T M 2、G I P 2、O A S 3、I F I T 3、M X 1、I F I L 4 4 L、I F I 2 7、I F I T 2 A、P R S A D および I F I T A からなる群から選択される、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、または 24 個の I S G の発現の関数である。ある態様において、投与後の値は、例えば G I P 2、O A S 3、I F I T 3、M X 1、I F I L 4 4 L、P L S C R 1、I F I 2 7、I F I T 2 A、P R S A D および I F I T A からなる群から選択される、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の I S G の発現の関数である。ある態様において、投与後の値は、例えば I F I T 1、R S A D 2、I F I T 2、I F I 1 6、I F I 4 4、I F I T 2、I F I T 5、P L S C R 1、I F I T 3、I F I 3 5、I F I T M 1、I F I T M 3、I F I 3 0、I F I T M 1、I F I T M 2、G I P 2、O A S 3、I F I T 3、M X 1、I F I L 4 4 L、I F I 2 7、I F I T 2 A、P R S A D および I F I T A からなる群から選択される、少なくとも 2 個であるが、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20 または 24 個以下の I S G の発現の関数である。ある態様において、投与後の値は、少なくとも 2 個の I S G の発現の関数である（ここで、該値が、各 I S G と関係する内因性発現値である。）。

10

【0091】

ある態様において、投与後の値；患者から決定されるとき、参照値；および、決定されるとき、その後の投与後の値、の 1 個、2 個またはすべてを、末梢血から決定する。

20

【0092】

ある態様において、参照値は、患者から決定されたレベル、および / または 1 名以上の他の対象（例えば、集団）から決定されたレベルの関数であるレベル、の関数である。

【0093】

別の局面において、本開示は、H C V 感染を有する対象に対するプロテアーゼ阻害剤を用いる処置コースについての支払いクラスを選択する方法を特徴とする。該方法は、対象を、応答増大者であると同定し、選択した治療コース、例えば、対象が応答非増大者であると同定されたときよりも短い治療コース（例えば、5 2、4 8、3 6、2 4、1 8、1 2、1 0、8、4 または 2 週間未満）の支払いを承認し、行い、認可し、受領し、送金し、またはそれ以外を可能とする。

30

【0094】

別の局面において、本開示は、H C V 感染を有する対象に対するプロテアーゼ阻害剤を用いる処置コースの支払いクラスを選択する方法を特徴とする。該方法は、対象を応答非増大者であると同定し、選択した治療コース、例えば、対象が応答増大者であると同定されたときよりも長い治療コース（例えば、5 2、4 8、3 6、2 4、1 8、1 2、1 0、8、4 または 2 週間以上）の支払いを承認し、行い、認可し、受領し、送金し、またはそれ以外を可能とする。

【0095】

一局面において、本開示は、データの記録を作成する方法を特徴とする。該方法は、本明細書に記載の方法の結果を記録、例えば、コンピューターで読み取り可能な記録に入力する工程を含む。ある態様において、該記録は、ワールドワイドウェブ上で利用可能である。ある態様において、該記録は、第三団体の支払人、保険会社、雇用者、雇用者が出資する健康保険、H M O または政府機関、または医療機関、処置する医師、病院または薬剤を販売もしくは供給する団体により評価されるか、またはそれ以外に、本明細書に記載の方法に利用する。

40

【0096】

別の局面において、本開示は、データ記録（例えば、コンピューターで読み取り可能な記録）を特徴とし、ここで、記録には、本明細書に記載の方法の結果が含まれる。いくつかの態様において、該記録は、ワールドワイドウェブ上で利用可能である。ある態様において、該記録は、第三団体の支払人、保険会社、雇用者、雇用者が出資する健康保険、H

50

M O または政府機関、または医療機関、処置する医師、病院または薬剤を販売もしくは供給する団体により評価され、および／またはそれらに伝えられる。

【 0 0 9 7 】

一局面において、本開示は、データを供する方法を特徴とする。該方法は、支払いを提供し得るかどうかを決定するために、本明細書に記載のデータ、例えば、本明細書に記載の方法により作成されたデータを、記録、例えば、本明細書に記載の記録に供することを含む。ある態様において、該データは、コンピューター、コンパクトディスク、電話、ファクシミリ、電子メール、または手紙により提供される。ある態様において、該データは、第一団体により第二団体に提供される。ある態様において、第一団体は、対象、医療機関、処置する医師、H M O、病院、政府機関、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。ある態様において、第二団体は、第三の支払人、保険会社、雇用者、雇用者が出資する健康保険、H M Oまたは政府機関から選択される。ある態様において、第一団体は、対象、医療機関、処置する医師、H M O、病院、保険会社、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択され、第二団体は、政府機関である。ある態様において、第一団体は、対象、医療機関、処置する医師、H M O、病院、保険会社、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択され、第二団体は、保険会社である。

【 0 0 9 8 】

別の局面において、本開示は、本明細書に記載の特徴的遺伝子セットそれぞれ、例えば、ウイルス感染した個体と非感染個体間でそれぞれ差次的に発現される複数の遺伝子のそれぞれに対するプローブを有する特徴的プローブセットを特徴とし、特徴的遺伝子セットのそれぞれが、非感染参照と比較して差次的に発現されるとき、約 1 5、約 1 0、約 5、約 2 . 5、または約 1 % 未満の偽陽性を含む感染の予測であるように、十分な数の、差次的に発現される遺伝子を含む。

【 0 0 9 9 】

ある態様において、該特徴的プローブセットは、表 2 に列記した複数の遺伝子についてのプローブを含む。ある態様において、該特徴的プローブセットは、少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 または約 9 9 % の表 2 に列記した遺伝子についてのプローブを含む。ある態様において、該特徴的プローブセットは、表 2 に列記した遺伝子のプローブを含む。

【 0 1 0 0 】

ある態様において、該特徴的プローブセットは、例えば、下記のカテゴリー（例えば、オントロジーカテゴリー）：生物的生理的過程；免疫応答（例えば、I F I T 2、I F I T 3、I F I T 4、I F I 5、I F I 1 6、I F I 2 7、I F I 3 0、I F I 3 5、I F I 4 4、I F I T M 1、I F I T M 2、I F I T M 3、M X 1）；防御応答（例えば、I T G B 1）；生物刺激に対する応答（例えば、C C R 1）；刺激に対する応答（例えば、O G G 1）；ストレスに対する応答（例えば、C E B P / B）；害虫、病原菌または寄生虫に対する応答（例えば、I F I 2 7）；または、ウイルスに対する応答（例えば、I R F 7、P L S C R 1）、のそれぞれの 1 種以上からの遺伝子のプローブを含む。ある態様において、特徴的プローブセットは、2、3、4、5、6、7、または 8 個の遺伝子オントロジーカテゴリーのそれぞれ由来の一つの遺伝子のプローブを含む。

【 0 1 0 1 】

ある態様において、特徴的プローブセットは、1 種以上のインターフェロン感受性遺伝子（I S G）のプローブを含む。ある態様において、I S G は、I F I T 1、R S A D 2、I F I T 2、I F I 1 6、I F I 4 4、I F I T 2、I F I T 5、P L S C R 1、I F I T 3、I F I 3 5、I F I T M 1、I F I T M 3、I F I 3 0、I F I T M 1、I F I T M 2、G I P 2、O A S 3、I F I T 3、M X 1、I F I L 4 4 L、I F I 2 7、I F I T 2 A、P R S A D または I F I T A からなる群から選択される。ある好ましい態様において、特徴的プローブセットは、G I P 2、O A S 3、I F I T 3、M X 1、I F I L 4 4 L、P L S C R 1、I F I 2 7、I F I T 2 A、P R S A D および I F I T A の、少

10

20

30

40

50

なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または全てのプローブを含む。ある態様において、特徴的プローブセットは、少なくとも 20、40、60、80、100、150 または 200 個の遺伝子のプローブを含む。

【0102】

ある態様において、該特徴的プローブセットは、20、40、60、80、100、150 または 200 個未満の遺伝子のプローブを含む。

【0103】

別の局面において、本開示は、特徴的セットとして表される各遺伝子についてのリストおよび発現値を含む記録（例えば、コンピューターで読み取り可能な記録）を特徴とする。10 ある態様において、該記録は、各遺伝子についての 2 以上の値を含み、ここで、第一の値（例えば、処置前、例えば、第一の値は、抗 HCV 治療剤の投与開始の 1、2、3、4 または 5 日前、または投与中の第一時点得られる。）および第二の値（例えば、第二の値は、例えば、第一時点の少なくとも 1、2、3、4、5 またはそれ以上の日後、または抗 HCV 治療剤の投与開始の 7、8、9、10、11、12、13、14 またはそれ以上の日後の処置剤投与後に得られる。）は、各遺伝子について提供される。

【0104】

一局面において、本開示は、本明細書に記載の伝達方法を特徴とする。該方法は、第一団体が第二団体に、例えば、コンピューター、コンパクトディスク、電話、ファクシミリ、電子メールまたは手紙により記録を伝達することを含む。ある態様において、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、政府機関、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。ある態様において、第一団体は保険会社または政府機関であり、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、政府機関、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。ある態様において、第一団体は政府機関または保険会社であり、第二団体は、対象、医療機関、処置する医師、HMO、病院、保険会社、または薬剤を販売もしくは供給する団体から選択される。20

【0105】

別の局面において、本開示は、複数の空間的に区別できる領域を含むアレイを特徴とし、各領域は、本明細書に記載の特徴的遺伝子セット由来の遺伝子に特異的なプローブを有し、該アレイは、少なくとも 1 個の下記の特徴：

特徴的遺伝子セット以外の遺伝子に特異的なプローブの空間的に区別できる領域が存在するとき、特異的プローブの特徴的セットの空間的に区別できる領域は、該アレイの全特異的プローブの空間的に区別できる領域の少なくとも 10、20、30、50、75、80、90、99 % からなる；30

10、100、500、1,000、5,000 または 10,000 未満の、特徴的遺伝子セット以外の遺伝子に特異的なプローブの空間的に区別できる領域が、該アレイ上に存在する、

を有する。

【0106】

該アレイを、プロテアーゼ阻害剤、例えば V X - 950、S C H - 503034 または B I L N - 261（シリプレビル）を投与された対象由来の核酸と接触させる；または、該アレイを、HCV を有する対象由来の核酸と接触させる。40

【0107】

ある態様において、該アレイは、特徴的遺伝子セット由来の遺伝子に特異的なプローブを有する、デュプリケート、またはトリプリケートの 1、5、10、20 または全ての領域を含む。

【0108】

別の局面において、本開示は、データを提供する方法を特徴とする。該方法は、本明細書に記載の複数の空間的に区別できる領域を含むアレイを、対象（例えば、本明細書に記載の対象）由来の核酸サンプルと接触させてハイブリダーゼーションデータを得て、かかるデータを記録することを含む。50

【0109】

ある態様において、該対象はHCV感染を有する。

ある態様において、該記録は、プロテアーゼ阻害剤、例えばVX-950を対象に投与する前に、対象からの核酸をハイブリダーゼーションして得られるデータを含む。

【0110】

ある態様において、該記録は、プロテアーゼ阻害剤、例えばVX-950を対象に投与した後に、対象由来の核酸をハイブリダーゼーションして得られるデータを含む。

ある態様において、該記録は、投与前と投与後データを比較する関数値を含む。

【0111】

別の局面において、応答非増大者と比較して、応答増大者における（例えば、VX-950の）投与前のISGの遺伝子発現比率の評価は、多くのISGについて、投与前の発現レベルが、応答非増大者のレベルと比較して上昇することを証明する（例えば、表5を参照）。故に、ISG、例えば表5に示されるISG（例えば、IFIT4、IFIT44L、RSAD2、IFIT2、IFIT3、IFIT16、IFIT44、IFIT5、PLSCR1）のレベルは、対象について決定され、対象におけるISGレベルの関数である値を作成し得る。次いで、対象についてのこの値を、参照値と比較し得る。例えば、対象の値と、応答増大者（または応答増大者の集団）からの値を比較し、対象の値が、この参照値と同じであるとき、これを、該対象がまた応答増大者であり得ることの予測に用い得る。対象の値と、応答非増大者（または応答非増大者の集団）からの値を比較し、対象の値が、この参照値と同じであるとき、これを、該対象が応答増大者ではないかもしれないことの予測に用い得る。応答増大者または応答非増大者としての分類の結果を、本明細書に記載する。

10

20

30

【0112】

本明細書で用いる用語“遺伝子発現”は、RNA（例えば、mRNA）レベル、cDNAレベル、およびタンパク質レベルのような、遺伝子発現のレベルの表示を意味する。本明細書で用いる用語“遺伝子転写物”は、特定の完全転写物、その特定のイソ型、スプライス変異体もしくは他の変異体、または多形に対応する（例えば、特異的な）部分の同定を可能にする、特定の遺伝子の完全転写またはその転写物の一部（例えば、オリゴヌクレオチド、例えばプローブ）である。故に、用語“遺伝子転写物”は、特定の遺伝子転写物のバイオマーカー、例えば、二次元アレイ、例えば遺伝子チップ上に存在し得るバイオマーカーも含む。

30

【0113】

本明細書で用いる用語“特定の遺伝子セット”は、ウイルス（例えば、HCV）に感染した対象と非感染対象間でそれぞれ差次的に発現される、複数の遺伝子転写物を意味し、特徴的遺伝子セットのそれぞれが、非感染参照（例えば、非感染個体または非感染個体の集団）と比較して差次的に発現されるとき、それが、感染が存在するかまたは存在しないことが決定される試験対象において感染の予測であるように、十分な数の差次的に発現される遺伝子を含む。該特徴的遺伝子セットは、約15%、約10%、約5%、約2.5%、または約1%未満の偽陽性を含む、感染（例えば、HCV感染）の存在の予測であり得る。該特徴的遺伝子セットは、偽発見率の限定（例えば、約10%、約5%、約2.5%または約1%以下）を設定され得る。

40

【0114】

本明細書に記載の通り、遺伝子発現は、例えば、RNAもしくはcDNAレベル、または所定の遺伝子転写物によりコード化されるポリペプチドのレベルをアッセイすることにより、測定可能である。

【0115】

本明細書で用いる“インターフェロン感受性遺伝子”（ISG）は、インターフェロンシグナル伝達によりその発現が影響を受ける、例えば、インターフェロンシグナル伝達が、ISGの発現の増加または減少をもたらし得る、遺伝子を意味する。例えば、ISGは、その5'上游領域にインターフェロンによる刺激応答配列（ISRE）を有し得る。

50

【0116】

本明細書で用いる用語“値”（例えば、決定した値、投与後の値、参照値）は、遺伝子転写物の発現レベルの関数である値を意味する。例えば、遺伝子についての値は、遺伝子の発現レベル（例えば、R N A またはタンパク質レベル）に基づき得る。該値は、測定した発現レベルと等しい必要はない。例えば、値への到達は、バックグラウンドレベルを引き算し、いくつかの決定した因子によりレベルを増幅し、対象の集団から平均レベルを決定し、そして／または、それ以外に値を調整することを伴い得る。

【0117】

用語“特徴的セットの正常化”は、対象の特徴が、参照（例えば、非H C V 感染対象または非H C V 感染対象の集団）の特徴と約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満異なることを示す。10

【0118】

本明細書で用いる“応答増大者”は、ウイルス価が、応答増大者において著しく迅速に低下するという意味で、抗ウイルス処置剤（例えば、抗ウイルスプロテアーゼ処置剤、例えばV X - 950）に対して“応答非増大者”と比較して著しく迅速に応答する対象を意味する。一態様において、応答増大者は、他の点では差異のない応答非増大者の約35%、約50%、約60%または約75%以下のウイルス価を有し得る（該値は、処置開始の14日後に、血液1m l当たりのウイルス（例えば、H C V）R N A の国際単位（I . U .）として測定され得る。）。例えば、応答増大者は、処置開始の14日後に35 I . U . のH C V R N A / m l 未満かまたは同程度を有し得、一方、“応答非増大者”は、処置開始の14日後に100 I . U . のH C V R N A / m l 以上または同程度を有し得る（例えば、値は、C O B A S A m p l i P r e p / C O B A S T A Q M A N（商標）H C V テスト（Roche Molecular Diagnostics）により測定される）。あるいは、応答増大者はまた、I S G 発現により同定され得る。ある態様において、例えば、I S G の第一および第二レベルを比較するとき、第一および第二時点間（例えば第一時点は、抗H C V 治療剤の投与開始前または投与開始の1、2、3、4または5日以内であり、第二時点は、抗H C V 治療剤の投与開始後、例えば、第一時点の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後、または抗H C V 治療剤の投与開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後である。）で遺伝子転写物のレベルを維持する（例えば、レベルは、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、約10%、約5%、約2%または約1%以下の相違である。）は、該対象が応答増大者であることを示し、例えば、応答増大者の処置期間は、応答非増大者の処置期間より短くてよいことを示す。2030

【0119】

本明細書に記載の特徴的セットを、対象の特定の群、例えば男性、女性、H C V 遺伝子型1、2もしくは3、特定の年齢群、種、上記処置剤（例えば、同一または異なる処置剤）に対してよく応答するかまたはあまり応答しない対象、特定の処置剤（例えば、同一または異なる処置剤）を以前に受容した対象、H C V 感染の何らかの処置を未だ受けていない対象、別のウイルス（例えば、B型肝炎および／またはH I V）が共感染していると診断され、かつ他のウイルスに対する処置を受け得るまたは受け得ない対象、アルコール性肝疾患を有する対象などについて評価し得る。40

【0120】

全ての引用した特許、特許出願および文献は、引用により本明細書中にその全内容を包含させる。抵触する場合、本出願は制限される。

【0121】

本発明の1以上の態様の詳細を、添付の図面および下記の詳細な説明で説明する。本発明の他の特徴、目的、および利点は、本明細書の記載、図面、および特許請求の範囲から明らかになり得る。

【0122】

図面の説明

図1は、V X - 950 またはプラセボ対照で処置後の、H C V 感染患者における時間（

10

20

30

40

50

\times 軸)に対する平均 HCV RNA レベル (y 軸) を示す線グラフである。

図 2 は、VX-950 を受容する患者と健康な対照の時間に対する遺伝子発現レベルの相関関係を示すグラフである。

【0123】

図 3A、3B、および 3C は、IFN 感受性遺伝子 (ISG) の維持レベルと血漿 HCV RNA レベルの低下の相関関係を示す。図 3A は、IFN により仲介される遺伝子発現レベル (14 日目 対 投与前) の割合を意味する。ISG の持続的発現レベルにおいて統計的に有意な差異がある。図 3B は、14 日目に HCV RNA 非検出であった 5 名の応答増大者 (左) における ISG の維持レベルを示す。図 3C は、Affymetrix の遺伝子チップ結果の定量的リアルタイム PCR 確認を示す。図 3B において、3 つの群それぞれについての特定の ISG の遺伝子発現調節を示す (上左パネルに、応答増大者の結果を示し、上右および下パネルに、応答非増大者の結果を示す)。

【0124】

詳細な説明

本発明者らは、慢性 HCV 感染と関係する特徴的遺伝子セットを同定した。特徴的セットの遺伝子の 1 種以上を、例えば、HCV 感染を診断するため、HCV を有する対象の処置結果を予測するため、処置レジメンを選択するため、所定の処置剤の投与量を選択するため、薬剤候補を評価するため、および / または、処置レジメンの期間を選択するため用い得る。特徴的セットの複数の遺伝子転写物の発現パターンまたはレベルは、所定の処置レジメンまたは結果予測と相関し得る。

【0125】

さらに、本発明者らは、発現レベルが HCV 感染により変化し得るインターフェロン感受性遺伝子 (ISG) を同定した。検出不可能な血漿 HCV 状態を達成した対象 (例えば、応答増大者) について、ISG の維持された発現が、例えば末梢血 (例えば、単核細胞) において観察された。故に、ISG のベースラインおよび / または維持された発現レベルは、処置結果の予測に用いられ得る。

【0126】

C型肝炎ウイルス感染症

C型肝炎 : C型肝炎は、肝臓のウイルス感染であり、肝硬変および肝臓癌を含む、急性肝炎および慢性肝疾患の主な原因である。HCV は、ウイルス (A、B、C、D および E) のうち 1 種であり、それらは共に、ウイルス性肝炎の大部分の原因となる。HCV は、フリビウイルスファミリーのエンベロープ型 RNA ウィルスであって、狭い宿主範囲を有することが明らかである。ヒトおよびチンパンジーは、感染しやすい種として唯一知られており、両種とも同じ疾患を発症する。該ウイルスの重要な特徴は、そのゲノムの相対的な変異性であり、それは、慢性感染を引き起こす高い傾向 (80%) に関連し得る。

【0127】

臨床症状の発現前の HCV 感染の潜伏期は、15ないし 150 日間の範囲である。急性感染において、最も一般的な症状は倦怠感および黄疸である。しかしながら、大部分の場合 (60%ないし 70%)、慢性感染を発症しても無症状である。HCV 感染の他の症状には、暗色尿、腹部痛、食欲不振、および恶心が含まれる。

【0128】

新規に感染した患者の約 80% が、慢性感染の発症に進行する。硬変は、慢性感染を有するヒトの約 10% ないし 20% が発症し、肝臓癌は、20ないし 30 年にわたって慢性感染を有するヒトの 1% ないし 5% が発症する。B 型肝炎ウイルス感染を有さない、肝臓癌を有する患者のほとんどが、HCV 感染の兆候を有する。C 型肝炎はまた、他の肝臓状態を合併するとき、原肝疾患の重篤度を悪化させる。特に、肝疾患は、アルコール性肝疾患および HCV 感染を有するヒトにおいてより急速に進行する。

【0129】

B 細胞、単球および樹状細胞は、HCV 粒子を取り込み、該粒子の分解が、末梢血細胞において遺伝子発現を活性化するウイルスタンパク質および dsRNA を放出する。血漿

H C V R N A の除去およびウイルス粒子の除去は、特徴的セットの正常化をもたらし得る。特徴的セットの 258 遺伝子の、差次的発現の持続、および正常化の欠如は、H C V R N A 、例えば、2 - 3 対数の血漿 H C V R N A の存在と相關する。

【 0130 】

診断 : H C V の診断テストを、ドナー血液および血漿のスクリーニングを介して感染を阻止し、臨床的診断を確立し、患者の医学的管理についてよりよい決定を行うために用いる。今日市販されている診断テストは、H C V 特異的抗体の検出のための酵素免疫吸着アッセイ (E I A) に基づく。E I A は、95% 以上の慢性的感染患者を検出可能であり、50% ないし 70% 程度の急性感染を検出可能である。

【 0131 】

個々の H C V 抗原と反応する抗体を同定する組み換え免疫プロットアッセイ (R I B A) は、陽性 E I A 結果の確認のための補足的テストとして用いられ得る。

【 0132 】

増幅法 (例えば、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) または分枝 D N A アッセイ) による H C V R N A のテストは、血清学的な結果の確認、ならびに抗ウイルス治療剤の有効性の評価のためにも利用し得る。陽性結果は、活動性感染の存在ならびに感染の拡大および / または慢性肝疾患の発症を示す。

【 0133 】

遺伝子型 : 6 個の公知の遺伝子型および 50 以上のサブタイプの H C V が存在し、遺伝子型情報は、C 型肝炎の疫学を定義するのに有用である。H C V の遺伝子型または血清型 (遺伝子型 - 特異的抗体) を知ることは、治療に関する推薦状の作成およびカウンセリングに役立つ。遺伝子型 2 および 3 を有する患者は、遺伝子型 1 を有する患者よりも、インターフェロンまたは インターフェロンとリバビリンの併用治療によよそ 3 倍応答する。さらに、併用療法を用いるとき、推奨される処置期間は、遺伝子型により変わる。遺伝子型 2 および 3 を有する患者に関して、24 週の併用療法コースが適当であり、遺伝子型 1 を有する患者に関して、48 週のコースが、しばしば推奨される。これらの理由により、H C V の遺伝子型を試験することは、しばしば臨床的に有用である。

【 0134 】

インターフェロン感受性遺伝子 (I S G)

インターフェロン (I F N) は、薬剤ならびに抗原的および機能的特性をもたらす、それらの細胞起源により I 型 (I F N - α 、 I F N - β 、 I F N - γ 、 I F N - δ) および I I 型 (I F N - ε) で示される、2 個の異なるタイプに分類される。インターフェロンは、特異的高親和性細胞膜受容体との相互作用後に多数の遺伝子の発現に影響を与える。これらの遺伝子の産物は、I F N によって、抗ウイルス性の増殖阻害または免疫調節活性を単独でまたは協調的に仲介する。全てではないがほとんどの I F N 感受性遺伝子に共通の特徴が、通常、該遺伝子の 5' 上流領域に存在する、I F N 応答性エンハンサーを構成する D N A 要素の存在である。インターフェロン刺激応答性要素 (I S R E) と称されるこの要素は、I F N 受容体により誘導されるシグナル伝達後に細胞質から核に移動する核因子 (複数可) に結合する。これらの因子の I S R E への結合は、I F N 感受性遺伝子からの R N A ポリメラーゼ I I により仲介される転写を刺激する事象の開始を示す。I F N に応じた細胞の性質および関連する遺伝子によって、誘導された転写は延長されるかまたは迅速に終了され得る。転写の迅速な終了は、ある場合には I F N により誘導されるタンパク質合成に依存し、また I S R E に結合する因子に関与する。I S G は、I F N の抗ウイルス効果の仲介に関与する。I S G は、抗原プロセッシングおよび提示、T 細胞活性化、リンパ球輸送、およびエフェクター機能に関与する遺伝子を含む、免疫細胞の機能に関与する遺伝子を含む。I S G は、ウイルス、例えば H C V に対する免疫を増強し得る。I S G の例は、表 5 に列記される。

【 0135 】

I S G の維持された発現は、血漿 H C V R N A を除去した対象において見出された。このことは、回復した内因性抗ウイルス防御およびインターフェロンの分泌を示し、残り

10

20

30

40

50

の HCV 感染肝細胞を排除するのに必要な、効果的免疫応答の再出現の兆候であり得る。獲得免疫に関する ISG および他の遺伝子の発現は、処置結果との可能性のある相関関係を確立し、その予測のためにモニターされ得る。さらに、ISG（例えば、表 5 に列記した ISG）を用いた遺伝子またはタンパク質治療を、単独で、または抗ウイルス（例えば、抗 HCV）治療の一部として用いることができ、例えば、ISG を用いた遺伝子またはタンパク質治療を、抗ウイルス剤、例えば HCV プロテアーゼ阻害剤、例えば VX-950、SCH-503034 または BILN-261（シルプレビル）と併用して用い得る。

【0136】

HCV の処置

10

インターフェロンのような抗ウイルス剤を、単独で、またはリバビリンとの併用で、慢性 C 型肝炎を有するヒトの処置に用いることができる。インターフェロン（または、ペグ化インターフェロン）（例えば、インターフェロン - ）単独での処置は、約 10% ないし 20% の患者に有効である。インターフェロン（または、ペグ化インターフェロン）とリバビリンの併用は、約 30% ないし 50% の患者に有効である。さらなる処置には、VX-950 の単独使用、またはインターフェロン（または、ペグ化インターフェロン）および / またはリババリン、または別の抗ウイルス剤もしくは免疫調節剤との併用使用が含まれる。

【0137】

HCV に対するワクチンは存在しない。研究は進歩しているが、HCV ゲノムの高度な変異性が、ワクチン開発を困難にしている。

20

【0138】

本明細書に記載の本発明は、HCV を有する対象の評価の一部として、および / または適当な処置レジメン、例えば VX-950 を単独、または本明細書に記載の別の薬剤もしくは別の治療（例えば、別の単剤療法または併用療法）との併用使用の選択において用いることができる。例えば、本明細書に記載の方法および試薬は、対象、例えば、応答増大者または応答非増大者として同定された対象のための処置レジメンを選択するために用いることができる。

【0139】

VX-950

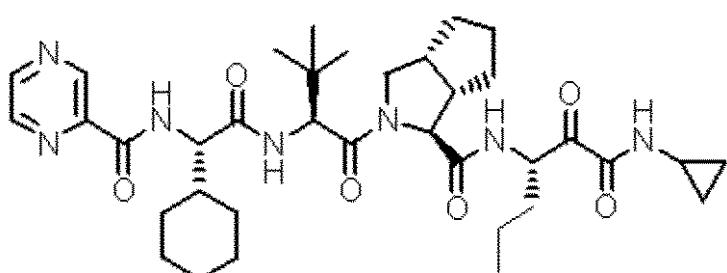
30

VX-950 は、定常状態で 3 nM の結合定数 (k_i^*)（および 8 nM の K_i ）を有する、競合的、可逆的なペプチド模倣性 HCV NS3 / 4A プロテアーゼ阻害剤であり、国際特許出願 WO 02 / 018369 に記載されている。

【0140】

VX-950 の構造は

【化 1】



40

VX-950

である。

【0141】

VX-950 は、高度に水に不溶性である。VX-950 は、当業者に公知の方法で製

50

造可能である（例えば、国際特許出願WO 02 / 18369およびWO 2005 / 123076；米国特許出願番号第11 / 147, 524号（2005年6月8日出願）を参照）。VX-950は、米国特許出願番号第60 / 764, 654（2006年2月2日出願）、同第60 / 784, 427号（2006年3月20日出願）、同第60 / 784, 428号（2006年3月20日出願）、同第60 / 784, 275号（2006年3月20日出願）、同第11 / 687, 716（2007年3月10日出願）、同第11 / 687, 779（2007年3月19日出願）、PCT出願番号PCT / US2007 / 061456（2007年2月1日出願）に記載の通り、錠剤に製剤され得る。

【0142】

VX-950によるNS3 / 4Aの阻害は、IFNシグナル伝達を修復し、肝細胞におけるウイルス複製を阻止し、TRIF / CARDIFの切断を可能にするため、IRF3の修復、RIG-1シグナル伝達、およびISGの転写は、肝細胞におけるIFN産生を含む、内因性抗ウイルス防御を活性化し得る。 10

【0143】

VX-950処置

VX-950単剤療法：1日当たり体重1kg当たり、約0.01ないし約100mg、好ましくは約10ないし約100mgのVX-950の投与量レベルが、HCV仲介疾患の予防および処置に有用である。ある態様において、1名当たり1日当たり、約0.4ないし約10g、例えば約1ないし約4g、好ましくは約2ないし約3.5gの投与量レベル（約70kgと計測されるヒトの平均サイズに基づく）が含まれる。典型的に、本発明の、および本発明による医薬組成物は、1日当たり約1ないし約5回、好ましくは1日当たり約1ないし約3回投与され得るか、あるいは持続注入により投与され得る。ある態様において、VX-950は、制御放出剤形を用いて投与される。ある態様において、これは、VX-950の比較的安定な血中レベルを供するのを補助し得る。 20

【0144】

ある態様において、アモルファスVX-950を投与する。アモルファスVX-950の用量は、標準用量、例えば、1日約1gないし約5g、より好ましくは1日約2gないし約4g、より好ましくは1日約2gないし約3g、例えば、1日約2.25gまたは約2.5gであり得る。例えば、約450mg、750mg、または1250mgの用量は、1日3回対象に投与され得る。1250mgの用量は、1日2回供され得る。例えば、約2.25g/日のアモルファスVX-950の用量は、例えば、約750mgを1日3回患者に投与することで投与され得る。かかる用量は、例えば3個の250mg用量を1日3回、または2個の375mg用量を1日3回投与され得る。ある態様において、250mg用量は、約700mg錠剤である。ある態様において、375mg用量は、約800mg錠剤である。別の例として、約2.5g/日のアモルファスVX-950の用量は、例えば、約1250mgを1日2回患者に投与することにより、投与され得る。別の例として、約1gないし約2g/日のアモルファスVX-950を患者に投与することができ、例えば、約1.35gのアモルファスVX-950は、例えば、約450mgを1日3回患者に投与することにより、投与され得る。アモルファスVX-950の用量は、例えば、スプレー乾燥分散体または錠剤（例えば、スプレー乾燥分散体中に、VX-950を含む錠剤）として投与され得る。 30

【0145】

ある態様において、本明細書に記載のVX-950の固体（例えば、スプレー乾燥）分散体は、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%またはそれ以上のVX-950（例えば、アモルファスVX-950）を含む。これらの分散体が、所定量の分散体に、より大量のVX-950を含み得る（例えば、VX-950のより高い重量パーセント）ため、同じ重量の固体分散体について、より大量的VX-950が医薬組成物中に含まれ得るため、その組成物中の活性成分の量が増大する。結果として、VX-950を受容する対象は、より少ない用量のVX-950を摂取 40

して、同量の薬剤を摂取することができる。例えば、750mg用量のVX-950を受容するため、対象は、3個の250mg用量の代わりに、本明細書に記載の固体分散体を含む2個の375mg用量のVX-950を摂取し得る。これは、同じ患者に対して改善または好ましい用量であり得る。別の例として、固体分散体中増大した量のアモルファスVX-950が、固定した総用量の医薬組成物にて対象に増大した用量のVX-950の投与を可能とし得る（例えば、標準サイズの錠剤は、より大量の（故に、大用量の）アモルファスVX-950を含み得る）。反対に、増大した量のアモルファスVX-950が、少ない総用量の医薬組成物にて対象に投与されるべき固定した投与量のアモルファスを可能とし得る（例えば、標準用量のアモルファスVX-950は、より少量錠剤で投与され得る）。

10

【0146】

ある態様において、アモルファスVX-950は、100%有効性または純度（例えば、有効性または純度は、少なくとも約90%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の有効性である。）ではなく、上記の用量の場合に、総量のVX-950よりむしろ患者に投与される有効量または純度のVX-950を意味する。これらの用量は、例えばさらに下記に記載の、単剤療法として、および/または併用療法の一部として、患者に投与され得る。

20

【0147】

かかる投与は、長期または救急治療として用い得る。活性成分の量は、単一投与量形を製造するために担体物質と合わせることができ、それは処置される対象および特定の投与方法によって変わり得る。典型的な製剤は、約5%ないし約95%の活性化合物（w/w）を包含し得る。好ましくは、かかる製剤は、約20%ないし約80%、約25%ないし約70%、約30%ないし約60%の活性化合物を包含する。

30

【0148】

本明細書に開示の組成物または方法が、VX-950および1種以上の付加的治療剤または予防剤の組合せを含むとき、化合物および付加的薬剤の両方は、約10ないし100%、より好ましくは約10ないし80%の単剤療法レジメンにおいて通常投与される投用量の投与量レベルで存在すべきである。

40

【0149】

患者の状態の改善により、本明細書に開示の維持量の化合物、組成物または組合せを、要すれば、投与することができる。その後、投与量もしくは投与回数、または両方を、症状の関数として、例えば、約1/2ないし1/4未満の投与量または投与回数に、改善した状態が、症状が所望のレベルに軽減したとき維持されるレベルに、低減することができ、処置を中断すべきである。しかしながら、患者は、疾患症状の再発により長期的に間欠的な処置を必要とし得る。

【0150】

特定の患者のための特定の等容量および処置レジメンは、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、併用剤、対象が受けた既治療の影響、ならびに処置する担当医の判断および処置すべき特定の疾患の重篤度を含む、様々な因子によって変わり得ることも理解されるべきである。活性成分の量もまた、組成物中の、特定の記載の化合物および付加的抗ウイルス剤の有無およびその性質によっても変わり得る。

50

【0151】

併用療法

2種以上の治療剤をHCV処置に用いることができる。

【0152】

ある態様において、HCV処置のための2個以上の薬剤を、それぞれを同時に、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14日またはそれ以上の日以内に投与でき、または所望により連続して投与することができる。併用療法におい

50

て、第一および第二剤のコースは、同一であってよいか、重複するが相違していいか、または連続していくよく、例えば第一剤のコースが得られ、次いで第二剤のコースが得られる。好ましい態様において、両剤の治療レベルは、治療の少なくとも一部に存在する。

【0153】

ある態様において、プロテアーゼ阻害剤、例えばVX-950を対象に投与し、ISG（例えば、本明細書に記載の1種以上のISG）発現を測定する。ある態様において、ISG発現を、プロテアーゼ阻害剤（第一時点）の投与開始前、または約1、2、3、4または5日以内、および／または第一時点の少なくとも1、2、3、4、5またはそれ以上の日後もしくはプロテアーゼ阻害剤の投与開始の少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後に測定し、所望により別の時点で測定する。ISG発現を2以上の時点で測定するとき、ISG発現のレベルを比較することができる。例えば、本明細書に記載の通り、ISGレベルが2つの時点で維持されるとき、対象を応答増大者として分類することができ；ISGレベルが維持されないとき、対象を応答非増大者であると分類可能である。対象の分類は、本明細書に記載の通り、処置レジメンの決定に用いられ得る。ISGレベルを1以上の時点で測定後、第二治療（例えば、プロテアーゼ阻害剤での第一治療を継続しながら）を、例えば、インターフェロン、リババリン、第二のプロテアーゼ阻害剤で、所望により開始することができるか、または本明細書に記載の他の治療剤を対象に投与することができる。該第二治療は、第一治療開始の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日以内に開始され得る。該第二治療は、第一治療の処置期間中継続され得るか、または第一治療に用いた期間よりも長期または短期であり得る。例えば、第二治療は、治療剤（例えば、ペグ化インターフェロンまたはリババリン）について既に公知の用量および期間で投与され得る。

【0154】

HCV感染の処置のために、単独または併用療法で（例えば、本明細書に記載の別の薬剤またはVX-950と共に）用いられ得る薬剤の例は、国際公開WO02/18369に記載される。本明細書に記載される特定の組合せ剤は、本明細書に記載の方法で併用され得る。本明細書に記載の方法および試薬は、対象、例えば、応答増大者または応答非増大者であるとして同定された対象のための処置レジメン（例えば、併用療法）を選択するために用いられ得る。

【0155】

VX-950併用療法：VX-950は、所望により、例えば、免疫調節剤；抗ウイルス剤；HCVプロテアーゼ阻害剤；HCV生活環の別の標的の阻害剤；内部リボソーム侵入の阻害剤；広域のウイルス阻害剤；シトクロムP-450阻害剤（複数可）；または、これらの組合せ、から選択される付加的薬剤を含む他の成分と共に投与され得る。

【0156】

従って、別の態様において、本発明は、本発明の何れかの形態のVX-950、何れかの固体分散体、または何れかの組合せ、CYP阻害剤、および別の抗ウイルス剤、好ましくは抗HCV剤と投与することを含む方法を提供する。かかる抗ウイルス剤には、免疫調節剤、例えば-、-、および-インターフェロン、ペグ化誘導体化インターフェロン-化合物、およびチモシン；他の抗ウイルス剤、例えばリバビリン、アマンタジン、およびテルビブジン；C型肝炎プロテアーゼの他の阻害剤（NS2-NS3阻害剤およびNS3/NS4A阻害剤）；ヘリカーゼ、ポリメラーゼおよびメタロプロテアーゼ阻害剤を含む、HCV生活環の他の標的の阻害剤；内部リボソーム侵入の阻害剤；広域のウイルス阻害剤、例えばIMPDH阻害剤（例えば、米国特許番号第5,807,876号、同第6,498,178号、同第6,344,465号、同第6,054,472号；国際出願WO97/40028、WO98/40381、WO00/56331の化合物、ならびにそのミコフェノール酸および誘導体、ならびにVX-497、VX-148、および／またはVX-944を含むが、これらに限定されない化合物）；または、上記の何れ

10

20

30

40

50

かの組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0157】

好みしい組合せ治療剤には、本明細書に記載のアモルファスVX-950製剤、およびインターフェロン-₁、例えば、ペグ化誘導体化インターフェロン-₁（例えば、ペグ化インターフェロン-アルファ-2a；例えば、PEGASYS（登録商標）、例えば、その標準用量で）が含まれる。例えば本明細書に記載の錠剤形中の、例えば、（例えば、上記の）アモルファスVX-950の用量、例えば、約2gないし約3g（例えば、2.5g、2.25g（例えば、750mgを1日3回））は、1日3回投与され得、ペグ化インターフェロン-アルファ-2aは、標準用量、例えば皮下投与により1週間に1回180μgで、例えば48または52週間、投与され得る。別の例として、VX-950は、ペグ化インターフェロン-アルファ-2およびリバビリンの両方と共に投与され得る。例えば、本明細書に記載の錠剤中、約2gないし約3g（例えば、約2.5g、約2.25g（例えば、750mgを1日3回））のアモルファスVX-950は、1日3回、180μgのペグ化インターフェロン-アルファ-2a（例えば、COPEGUS（登録商標）；ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CAにより市販される（1-ベータ-D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；the Merck Index, entry 8365, Twelfth Editionに記載の）を1000-1200mg/日、例えば48または52週間、遺伝子型1の患者に対して併用投与され得るか、または180μgのペグ化インターフェロン-アルファ-2aを1週間に1回+リバビリンを800mg/日、遺伝子型2または3C型肝炎の患者に対して併用投与され得る。

【0158】

VX-950と併用使用され得る他の薬剤には、様々な公表された米国特許出願に記載されるものが含まれる。これらの刊行物は、本発明の方法において、特に肝炎処置のためにVX-950と併用され得る化合物および方法のさらなる教示を提供する。本発明の方法および組成物と併用され得る、何れかのかかる方法および組成物が意図される。簡単には、それらの文献の開示内容は、文献番号の引用により言及される。かかる文献の例には、米国公開番号第20040058982号；同第20050192212号；同第20050080005号；同第20050062522号；同第20050020503号；同第20040229818号；同第20040229817号；同第20040224900号；同第20040186125号；同第20040171626号；同第20040110747号；同第20040072788号；同第20040067901号；同第20030191067号；同第20030187018号；同第20030186895号；同第20030181363号；同第20020147160号；同第20040082574号；同第20050192212号；同第20050187192号；同第20050187165号；同第20050049220号；および、同第20050222236号が含まれる。

【0159】

薬剤のさらなる例には、human Genome Sciencesにより市販されるALBUFERON（商標）（アルブミン-インターフェロン）；PEG-INTRON（登録商標）（Schering Corporation, Kenilworth, NJにより市販される、ペグ化インターフェロン-2b）；INTRON-A（登録商標）（VIRAFERON（登録商標）；Schering Corporation, Kenilworth, NJにより市販されるインターフェロン-2b）；REBETOL（登録商標）（Schering Corporation, Kenilworth, NJ）；COPEGUS（登録商標）（Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ）；PEGASYS（登録商標）（Hoffmann-La Roche, Nutley, NJにより市販されるペグ化インターフェロン-2a）；ROFERON（登録商標）（Hoffmann-La Roche, Nutley, NJにより市販される、組み換えインターフェロン-2a）；BEREFOR（登録商標）（Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CTにより市販されるインターフェロン-2）；SUMIFERON（登録商標）（Sumitomo, Japanにより市販される、Sumiferonのような

天然の インターフェロンの純粋な混合物) ; W E L L F E R O N (登録商標) (Glaxo Wellcome Ltd., Great Britainにより市販される、インターフェロン n 1) ; A L F E R O N (登録商標) (Interferon Sciencesにより作製され、Purdue Frederick Co., C Tにより市販される天然の インターフェロンの混合物) ; - インターフェロン ; 天然の インターフェロン 2 a ; 天然の インターフェロン 2 b ; ベグ化 インターフェロン 2 a または 2 b ; コンセンサス インターフェロン (Amgen, Inc., Newbury Park, CA) ; R E B E T R O N (登録商標) (Schering Plough、インターフェロン - 2 B + リバビリン) ; ベグ化インターフェロン (Reddy, K.R. et al. "Efficacy and Safety of Pegylated (40-kd) Interferon alpha-2a Compared with Interferon alpha-2a in Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C" (Hepatology, 33, pp. 433 - 438 (2001)) ; コンセンサス・インターフェロン (I N F E R G E N (登録商標)) (Kao, J.H., et al., "Efficacy of Consensus Interferon in the Treatment of Chronic Hepatitis" J. Gastroenterol. Hepatol. 15, pp. 1418 - 1423 (2000)) ; リンパ芽球様または“天然の”インターフェロン ; インターフェロン・tau (Clayette, P. et al., "IFN-tau, A New Interferon Type I with Antiretroviral activity" Pathol. Biol. (Paris) 47, pp. 553 - 559 (1999)) ; インターロイキン - 2 (Davis, G.L. et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103 - 112 (1999)) ; インターロイキン - 6 (Davis et al. "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease 19, pp. 103 - 112 (1999)) ; インターロイキン - 12 (Davis, G.L. et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103 - 112 (1999)) ; および、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増大する化合物 (Davis, G.L. et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103 - 112 (1999)) が含まれるが、これらに限定されない。また、二本鎖RNA、トブライマイシンのみまたは併用、およびイミキモド (3M Pharmaceuticals ; Sauder, D.N. "Immunomodulatory and Pharmacologic Properties of Imiquimod" J. Am. Acad. Dermatol., 43 p. S6 - 11 (2000)) を含むが、これらに限定されない、細胞におけるインターフェロンの合成を刺激する化合物 (Tazulakhova, E.B. et al., "Russian Experience in Screening, analysis, and Clinical Application of Novel Interferon Inducers" J. Interferon Cytokine Res., 21 pp. 65 - 73) が含まれる。さらに、既知のプロテアーゼ阻害剤 (例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤) は、本明細書に記載の方法を用いて適当に試験され得る。

【0160】

各薬剤は、別個の投与量形態に製剤され得る。あるいは、患者に投与される投与量形態の数を増大するため、各薬剤を何れかの組合せで一体として製剤することができる。例えば、VX-950は、1個の投与量形態に製剤されてよく、何らかの付加的薬剤は、一体として、または別の投与量形態で製剤され得る。VX-950は、例えば、さらなる薬剤の投与量の前、後、投与中に投与され得る。

【0161】

本発明の方法はまた、シトクロムP450モノオキシゲナーゼ (CYP) 阻害剤を投与する段階も含み得る。CYP阻害剤は、CYPにより阻害される化合物 (例えば、VX-950) の肝臓濃度の増大および/または血中レベルの増大に有用であり得る。

【0162】

(例えば、CYP阻害剤を投与することによる) 薬剤の薬物動態学を改善する利点は、当技術分野で広く受け入れられる。CYP阻害剤を投与することにより、本発明は、プロテアーゼ阻害剤、VX-950の低下した代謝を提供する。該プロテアーゼ阻害剤の薬物動態学は、それ故に改善される。薬剤の薬物動態学を改善する利点は、当技術分野で広く許容される。かかる改善は、プロテアーゼ阻害剤の増大した血中レベルをもたらし得る。HCV治療についてさらに重要なことには、該改善は、肝臓においてプロテアーゼ阻害剤の増大した濃度をもたらし得る。

10

20

30

40

50

【0163】

本発明の方法において、投与されるCYT阻害剤は、CYT阻害剤の不在における、このプロテアーゼ阻害剤の血中レベルと比較として、VX-950の血中レベルを増大するのに十分である。有利には、それ故に、本発明の方法においてさらに低用量のプロテアーゼ阻害剤を用い得る（プロテアーゼ阻害剤のみの投与と比較して）。

【0164】

従って、本発明の別の態様は、治療的有効量のVX-950およびシトクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害剤を患者に投与することを含む、VX-950を受容する患者におけるVX-950の血中レベルの増大または肝臓濃度の増大のための方法を提供する。

10

【0165】

C型肝炎に感染した患者の処置に加えて、本発明の方法は、C型肝炎に感染する可能性のある患者、例えば輸血を受け得る患者の予防に用い得る。従って、本発明の一態様は、患者に、a)本発明のVX-950の製剤または何らかの組合せ剤；および、所望により、b)シトクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害剤を投与することを含む、患者におけるC型肝炎ウイルス感染症の予防方法（例えば、予防的処置）を提供する。

11

【0166】

当技術分野の担当医により理解され得る通り、本発明の方法を、C型肝炎ウイルスに感染する可能性がある患者の予防的処置に用いるとき、該方法は、感染を処置し得る。故に、本発明の一態様は、VX-950または本発明の何らかの組合せ、ならびに所望により、シトクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害剤を提供し、ここで、該組合せ阻害剤は、患者におけるC型肝炎感染を処置または予防するための治療的有効量である。

20

【0167】

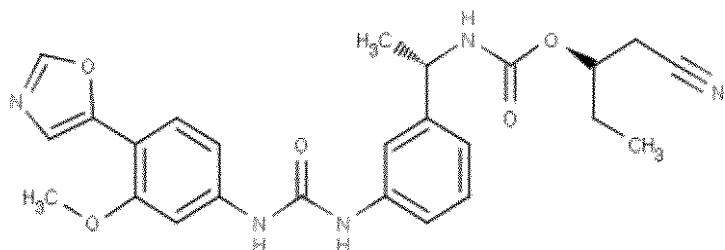
本発明の態様がCYT阻害剤を含むとき、VX-950の薬物動態学を改善する何らかのCYT阻害剤は、本発明の方法において用いられ得る。これらのCYT阻害剤には、リトナビル（国際出願WO94/14436）、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスボリン、クロメチアゾール、シメチジン、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、フルボキサミン、フルオキセチン、ネファゾドン、セルトラリン、インジナビル、ネルフィナビル、アンプレナビル、ホスアンプレナビル、サキナビル、ロピナビル、デラビルジン、エリスロマイシン、VX-944、およびVX-497が含まれるが、これらに限定されない。好ましいCYT阻害剤には、リトナビル、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスボリンおよびクロメチアゾールが含まれる。リトナビルの好ましい投与量形態に関して、米国特許第6,037,157、およびそこに引用される文献を：米国特許第5,484,801号、米国出願第08/402,690号、および国際出願WO95/07696およびWO95/09614を参照のこと。

30

【0168】

VX-944の構造は、下記の式：

【化2】



40

で示される。

【0169】

VX-497は、IMPDH阻害剤である。VX-497、ペグ化インターフェロン-

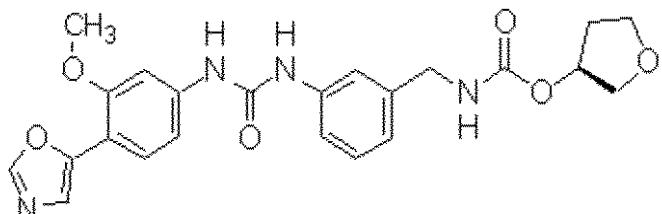
50

(IFN- α)、およびリバビリンの組合せは、現在、HCV処置のために臨床開発中である(W. Markland et al., (2000) *Antimicrobial & Antiviral Chemotherapy*, 44, p. 859; 米国特許番号第6,541,496号)。

【0170】

VX-497の構造は、下記の式：

【化3】



10

VX-497

で示される。

【0171】

シトクロムP450モノオキシゲナーゼ活性を阻害する化合物の能力を測定するための方法は、公知である(米国特許第6,037,157号およびYun, et al. (1993) *Drug Metabolism & Disposition*, vol. 21, pp. 403-407)。

20

【0172】

本発明に用いられるCYP阻害剤は、唯一のイソ酵素または2以上のイソ酵素の阻害剤であり得る。CYP阻害剤が2以上のイソ酵素を阻害するとき、該阻害剤は、1つのイソ酵素を他のイソ酵素よりも選択的に阻害し得る。何れかのかかるCYP阻害剤を、本発明の方法において用い得る。

【0173】

本発明の方法において、CYP阻害剤は、VX-950の製剤、または同一投与量形態または個別投与量形態の本発明の何れかの組成物と共に投与され得る。

【0174】

CYP阻害剤および該組合せ剤の他の成分が、個別投与量剤形で投与されるとき、各阻害剤は、ほぼ同時に投与され得る。あるいは、CYP阻害剤は、該組合せ剤の投与期間中いつでも投与され得る。すなわち、CYP阻害剤は、該組合せ剤の各成分の前、共に、または後に投与され得る。投与期間は、CYP阻害剤が、該組合せ剤の成分の、好ましくはVX-950の代謝に影響を与えるようにすべきである。例えば、VX-950を最初に投与するとき、CYP阻害剤は、VX-950が実質的に代謝され、かつ/または排出される前(例えば、VX-950の半減期以内)に投与されるべきである。

30

【0175】

核酸およびタンパク質分析

本明細書に記載の特徴的セットの遺伝子(または、それらにコードされるポリペプチド)は、HCVの診断、および/またはHCVを有する対象の処置結果の予測に用いられ得る。さらに、特徴的セットの1種以上の(または、全ての)薬剤(または、コードされるポリペプチド)のレベルは、処置レジメンの選択、所定の処置の投与量の選択、および/または処置レジメンの期間の選択に用いられ得る。例えば、2以上の時点(例えば、処置前、または処置開始の1、2、3、4または5日以内、および別の時点(複数可)、例えば、第一時点後の少なくとも1、2、3、4、5、またはそれ以上の日後もしくは処置開始の7、8、9、10、11、12、13、14またはそれ以上の日後)でのISGのレベルは、所定の治療剤(例えば、VX-950)に対する対象の応答の予測に用いられ得る。別の例として、複数の遺伝子の発現パターンまたはレベル(例えば、ISG(複数可))は、所定の処置レジメンまたは結果予測と相関し得る。

40

【0176】

50

遺伝子（例えば、本明細書に記載の特徴的セットの1以上の遺伝子の核酸および／またはコードされるタンパク質）（例えば、I S G）の発現を検出するため、および発現レベルを検出するための多数の方法は、当業者に利用可能である。該方法には、核酸検出のためのハイブリダーゼーションに基づく方法（例えば、P C Rまたはノーザンプロット）、およびタンパク質検出のための抗体に基づく方法（例えば、ウェスタンプロット、ラジオイムノアッセイ（R I A）、またはE L I S A）が含まれる。

【0177】

該特徴的セットの遺伝子の発現レベルは、当技術分野で公知の核酸またはハイブリダーゼーションまたは増幅技術を用いて（例えば、P C Rまたはノーザンプロットを用いて）決定され得る。サンプル中の（例えば、C型肝炎を有する対象由来の）発現レベルを、参考または対照レベル（例えば、健康な対象中のレベル）と定量または定性的に比較し得る。

10

【0178】

アレイは、特に、サンプル、例えば、対象、例えばC型肝炎を有する対象由来のサンプルを特徴付けるための分子ツールとして有用である。例えば、本明細書に記載の特徴的セットの遺伝子（複数可）についてプローブを含む、複数の遺伝子について（または、複数のタンパク質について）のキャプチャープローブを有するアレイを、本明細書に記載の方法に用い得る。本明細書に記載の特量的セットの核酸および／またはコードされるタンパク質の鹹化した発現は、サンプル、例えば対象由来のサンプルを評価するため、例えば、処置（例えば、V X - 9 5 0での処置）に対する対象の応答を予測するために用いられ得る。

20

【0179】

アレイは、基質上に多くのアドレス、例えば存在場所（locatable site）を有し得る。特徴的なアレイは、様々な形式の、下記の非制限的例示で構成され得る。基質は、不透明、半透明、または透明であり得る。前記アドレスは、一次元、例えば、直線アレイ；二次元、例えば、平面アレイ；または、三次元、例えば三次元アレイで、基質上に配置され得る。固体基質は、何れかの好都合な形状または形式、例えば正方形、長方形、卵形、または円形であり得る。

20

【0180】

アレイは、様々な方法、例えば、フォトリソグラフィー法（例えば、米国特許番号第5,143,854号；同第5,510,270号；および、同第5,527,681号）、機械的方法（例えば、米国特許番号第5,384,261号に記載の指向フロー法（directed-flow method））、ピンに基づく方法（例えば、米国特許番号第5,288,514号に記載の通り）、ならびにビーズに基づく技術（例えばP C T U S / 93 / 04145に記載の通り）により製造され得る。

30

【0181】

該キャプチャープローブは、一本鎖核酸、二本鎖核酸（例えば、ハイブリダイゼーション前または中に変性される）、または一本鎖領域および二本鎖領域を有する核酸であり得る。好ましくは、該キャプチャープローブは、一本鎖である。該キャプチャープローブは、様々な基準により選択され得、好ましくは、最適化パラメーターを有するコンピュータープログラムにより設計され得る。該キャプチャープローブは、遺伝子の配列リッチ（例えば、非ホモポリマー）領域にハイブリダイズするように選択され得る。キャプチャープローブのT_mは、相補性領域および長さの慎重な選択により最適化され得る。理想的には、該アレイ上の全てのキャプチャープローブのT_mは同じであり、例えば互いに20、10、5、3または2以内である。

40

【0182】

単離した核酸は、好ましくは、例えばゲノムD N Aを除くためのD N a s e処理およびオリゴ-d T結合固体基質とのハイブリダイゼーション（例えば、Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Yの現行プロトコールに記載の通り）を含む常套方法により単離され得るm R N Aである。該基質を洗浄し、m R N Aを溶出する。

50

【0183】

単離したmRNAを、逆転写し、および所望により、例えばRT-PCRにより（例えば米国特許番号第4,683,202号に記載の通りに）増幅し得る。核酸は、例えばPCR（米国特許番号第4,683,196号および第同4,683,202号）；ローリングサークル型増幅法（“RCA”米国特許番号第5,714,320号）、等温のRNA増幅法またはNASBA（米国特許番号第5,130,238号；同第5,409,818号；および、同第5,554,517号）、および鎖置換増幅法（米国特許番号第5,455,166号）からの増幅産物であり得る。該核酸は、例えば標識ヌクレオチドの挿入により、増幅中に標識され得る。好ましい標識の例には、蛍光標識、例えば、赤色-蛍光色素C_y5(Amersham)または緑色-蛍光色素C_y3(Amersham)、および例えば米国特許番号第4,277,437号に記載の化学発光標識が含まれる。あるいは、該核酸は、ビオチンで標識され、標識したストレプトアビジン、例えばストレプトアビジン-フィコエリトリン(Molecular Probes)とのハイブリダイゼーション後に検出され得る。

10

【0184】

標識した核酸は、前記アレイと接触され得る。さらに、対照核酸または参照核酸を、同じアレイと接触させ得る。該対照核酸または参照核酸は、サンプル核酸以外の標識で、例えば、異なる最大発光を有するもので標識され得る。標識された核酸は、ハイブリッダライゼーション条件下でアレイと接触され得る。該アレイを洗浄し、次いで該アレイの各アドレスで蛍光を検出して画像化し得る。対照およびサンプル核酸の発現レベルを、互いに、または参照値と比較し得る。

20

【0185】

特徴的セットの遺伝子によりコードされるポリペプチドの発現レベルを、ポリペプチドに特異的な抗体を用いて（例えば、ウェスタンプロットまたはELISAを用いて）決定できる。サンプルにおける（例えば、C型肝炎を有する患者由来の）該ポリペプチドレベルを、参照または対照レベル（例えば、健康な対照のレベル）と定量的または定性的に比較できる。

20

【0186】

さらに、本明細書に記載の特徴的セットの複数の遺伝子転写物のような、複数タンパク質の発現レベルを、それぞれのポリペプチドに対する抗体キャプチャープローブを有するポリペプチドアレイを用いて同時に時速に決定できる。ポリペプチドに特異的な抗体を、当技術分野で一般的に公知の通りに製造できる。本明細書に記載の遺伝子転写物（例えば、ISG）のポリペプチドレベルを、対象由来の生物学的サンプル（例えば、血液、血清または血漿）において測定できる。

30

【0187】

タンパク質をニトロセルロース膜上にスポットする低密度（96ウェルフォーマット）タンパク質アレイが開発されている(Ge(2000) Nucleic Acids Res. 28, e3, I-VII)。抗体スクリーニングに使用される高密度タンパク質アレイ（222×222mm以内に100,000サンプル）を、ポリビニリデンジフルオライド(PVDF)上にタンパク質をスポットすることにより形成した(Lueking et al. (1999) Anal. Biochem. 270:103-111)。例えば、Mendoza et al. (1999). Biotechniques 27:778-788; MacBeath and Schreiber (2000) Science 289:1760-1763; and De Wildt et al. (2000) Nature Biotech. 18:989-994も参照のこと。これらの当業者に公知の方法および別法は、サンプル中の多数のポリペプチド（例えば、特徴的セットの遺伝子転写物によりコードされる）を検出するための抗体アレイを作製するために用いられ得る。該サンプルを標識し、例えばビオチニル化し、次いでストレプトアビジン結合蛍光標識で検出することができる。次いで、該アレイを、各アドレスでの結合を測定するためにスキャンし得る。サンプル中の結合量を、対照または参照結合量と比較し得る。

40

【0188】

本発明の核酸およびポリペプチドアレイを、様々な出願に用いることができる。例えば、該アレイを、対象からのサンプル（例えば、肝臓生検からの末梢血または組織）を分析

50

するために用い得る。該サンプルを、予め得られたデータ、例えば、公知の臨床材料、他の患者サンプル、健康な（非感染）対象、または対象の集団から得られたデータと比較する。さらに、該アレイを、細胞培養サンプルを特徴付けるために、例えば、パラメーターの変更後、例えば、抗 H C V 治療剤、例えば V X - 9 5 0 を患者に投与後の細胞状態を決定するために用いることができる。

【 0 1 8 9 】

発現データを、データベース、例えば、S Q L データベース（例えば、OracleまたはSybase database environments）のような関係データベースに保存し得る。該データベースは、複数の表を有し得る。例えば、発現の生データを、1つの表に保存することができ、ここで、各カラムは、アクセスすべき1つの遺伝子（例えば、特徴的セットの遺伝子転写物）、例えば、1つのアドレスまたは1つのアレイであり、各列は、サンプルに対応する。別の表は、識別子およびサンプル情報、例えば、用いたアレイのバッチ番号、データ、および他の品質管理情報を保存できる。

10

【 0 1 9 0 】

アレイにおける遺伝子発現分析から得られた発現プロファイルは、Golub et al. ((1999) Science 286:531) に記載の通り、様々な状態のサンプルおよび／または細胞を比較するのに使用され得る。一様において、本明細書に記載の遺伝子転写物についての発現（例えば、m R N A 発現またはタンパク質発現）情報は、例えば参照値、例えば健康な対象からの対照値との比較により、評価される。参照値はまた、例えば、対象の集団、例えば、年齢および性別の合致する対象、例えば正常な対象、またはH C V、例えば特定のH C V 遺伝子型を有するか、もしくは特定のH C V 治療を受けている対象についての参考値を提供するために、統計的分析からも得ら得る。特定の参考（例えば、リスク関連集団についての参考）または通常の集団の統計的類似性は、対象、例えば、H C V を有すると診断された対象に対する評価（例えば、処置結果の予測）を提供するために用いられ得る。

20

【 0 1 9 1 】

処置に適する対象はまた、特徴的セットの遺伝子転写物の発現および／または活性についても評価され得る。対象は、特定の遺伝子転写物の発現および／または活性が、参考、例えば参考値、例えば正常と関係のある参考値と比較して上昇するとき、処置（例えば、V X - 9 5 0 投与）に適すると同定され得る。

30

【 0 1 9 2 】

本明細書に記載の薬剤（例えば、V X - 9 5 0 ）または他の処置剤を投与される対象は、本明細書に記載の遺伝子（複数可）の発現および／または活性について記載の通り評価され得る。該対象は、複数時点で、例えば治療コース中、例えば治療レジメン中、および／または該レジメンの開始前、の複数時点で評価され得る。該対象の処置は、対象がどの程度治療に応答するかによって変更され得る。例えば、遺伝子の発現または活性の変化（例えば、特徴的セットの正常化）は、反応性の兆候であり得る。

【 0 1 9 3 】

薬剤によりもたらされる特定の効果は、（例えば、未処置対象、対照対象、または他の参考と比較して）統計的に有意な相違を示し得る（例えば、P 値 < 0 . 0 5 または 0 . 0 2 ）。統計的有意性は、何らかの当業者に公知の方法により決定できる。統計的試験の例には、スチューデントの T 検定、マン・ホイットニーの U ノンパラメトリック検定、およびウィルコクソンのノンパラメトリック統計的検定が含まれる。いくつかの統計的に重要な関係は、0 . 0 5 または 0 . 0 2 未満の P 値を有する。

40

【 0 1 9 4 】

遺伝物質の評価方法

遺伝情報を提供するための遺伝物質を評価する多数の方法がある。これらの方法を、特徴的セットの遺伝子を含む遺伝子座を評価するために用い得る。該方法は、例えば、遺伝子のコーディングまたは非コーディング領域、例えば、調節領域（例えば、プロモーター、非翻訳領域またはイントロンをコードする領域など）中の、1個以上のヌクレオチドを評価するために用いられ得る。

50

【0195】

核酸サンプルは、生物物理学的技術（例えば、ハイブリダーゼーション、電気泳動法など）、シークエンシング、酵素に基づく技術、およびそれらの組合せを用いて分析できる。例えば、サンプル核酸と核酸マイクロアレイのハイブリダイゼーションは、mRNA集団中の配列および遺伝的多形を評価するために用いられ得る。他のハイブリダーゼーションに基づく技術には、配列特異的プライマー結合（例えば、PCRまたはLCR）；DNA、例えばゲノムDNAのサザン分析；RNA、例えばmRNAのノーザン分析；蛍光プローブに基づく技術（例えば、Beaudet et al. (2001) *Genome Res.* 11(4):600 - 608を参照）；および、アレル特異的增幅法が含まれる。酵素的技術には、制限酵素消化法；シークエンシング；および、一塩基伸張法（SBE）が含まれる。これらおよび他の技術は、当業者によく知られている。

10

【0196】

電気泳動技術には、キャピラリー電気泳動法および一本鎖DNA高次構造多形（SSCP）検出法が含まれる（例えば、Myers et al. (1985) *Nature* 313:495 - 8 およびGanguly (2002) *Hum Mutat.* 19(4):334 - 42を参照）。他の生物物理学的方法には、変性高压液体クロマトグラフィー（DHP LC）が含まれる。

【0197】

一態様において、選択的PCR増幅によるアレル特異的增幅技術は、遺伝情報を得るために用いられ得る。特異的增幅のためのプライマーとして用いたオリゴヌクレオチドは、分子の中心に興味のある変異をもたらし得る（增幅が、ディファレンシャル・ハイブリダーゼーションによるため）（Gibbs et al. (1989) *Nucl. Acids Res.* 17:2437 - 2448）か、または一プライマーの3'末端にて、適当な条件下で、ミスマッチがポリメラーゼ伸張を阻止または低下し得る（Prossner (1993) *Tibtech* 11:238）。さらに、切断に基づく検出をもたらすために、変異の領域中に制限部位を導入し得る（Gasparini et al. (1992) *Mol. Cell Probes* 6:1）。別の態様において、増幅は、増幅のためにTaqリガーゼを用いて行われ得る（Barany (1991) *Proc.Natl. Acad. Sci USA* 88:189）。かかる場合において、ライゲーションは、5'配列の3'末端での完全一致が、増幅の存在または不存在を探索することにより、特定部位での公知の変異の存在を検出可能にするときのみ、起こり得る。

20

【0198】

配列を検出するための酵素的方法には、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR；Saiki, et al. (1985) *Science* 230:1350 - 1354）およびリガーゼ連鎖反応（LCR；Wu. et al. (1989) *Genomics* 4:560 - 569; Barringer et al. (1990), *Gene* 1989:117 - 122; F. Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988:189 - 193）；転写に基づく方法は、核酸を増幅するためのRNAポリメラーゼによるRNA合成を利用する（米国特許番号第6,066,457号；同第6,132,997号；および、同第5,716,785号；Sarkar et al., (1989) *Science* 244:331 - 34; Stofler et al., (1988) *Science* 239:491）；NASBA（米国特許番号第5,130,238号；同第5,409,818号；および、同第5,554,517号）；ローリングサークル型増幅法（RCA；米国特許番号第5,854,033号および同第6,143,495号）および鎖置換増幅法（SDA；米国特許番号第5,455,166号および同第5,624,825号）のような増幅に基づく方法が含まれる。増幅法は、他の技術と併用され得る。

40

【0199】

他の酵素的方法には、ポリメラーゼ、例えばDNAポリメラーゼを用いるシークエンシングおよび一塩基伸張技術のようなその変法が含まれる。例えば、米国特許番号第6,294,336号；同第6,013,431号；および、同第5,952,174号を参照。

【0200】

蛍光に基づく検出はまた、核酸多形を検出するためにも用いられ得る。例えば、異なる終了配列d_nT_Pを、異なる蛍光色素で標識することができる。プライマーは、多形の

50

近くに、または直接隣接してアニールされ得て、多形部位のヌクレオチドは、挿入される蛍光色素のタイプ（例えば、“色”）により検出され得る。

【0201】

マイクロアレイのハイブリダーゼーションはまた、SNPを含む多形の検出にも用いられ得る。例えば、オリゴヌクレオチドを含む様々な位置での多形ヌクレオチドを含む、異なるオリゴヌクレオチドのセットは、核酸アレイ上に位置付けられ得る。位置関数としてのハイブリダイゼーションの範囲および他のアレルに特異的なオリゴヌクレオチドとのハイブリダーゼーションは、特定の多形が存在するかどうかを決定するために用いられ得る。例えば、米国特許番号第6,066,454号を参照。

【0202】

一実施態様において、ハイブリダイゼーションプローブは、二本鎖形成を不安定にし、アッセイを感受性にする1個以上のさらなるミスマッチを包含し得る。該ミスマッチは、目的の位置に直接隣接するか、または目的の位置の10、7、5、4、3または2個のヌクレオチド以内であり得る。ハイブリダイゼーションプローブはまた、特定のT_m、例えば45-60、55-65、または60-75を有するように選択され得る。多重アッセイにおいて、T_m値は、互いに5、3、または2以内で選択され得る。

【0203】

特定の遺伝子座（例えば、遺伝子転写物の遺伝子座）の核酸を、例えば増幅およびシークエンシング、または増幅、クローニングおよびシークエンシングにより、直接配列決定することも可能である。ハイスループット自動化（例えば、キャピラリーまたはマイクロチップに基づく）シークエンシング装置を用い得る。さらに他の態様において、興味のあるタンパク質の配列を、その遺伝子配列を推測するために分析する。タンパク質配列の分析方法には、タンパク質シークエンシング、質量分析、配列／エピトープ特異的免疫グロブリン法、およびプロテアーゼ消化法が含まれる。

【0204】

キットおよび試薬

本明細書に記載の転写の特徴的セットの1種以上の遺伝子転写物は、キットの構成成分または試薬、例えば、診断キットまたは診断試薬として用いられ得る。例えば、本明細書に記載の1種以上の遺伝子（または本明細書に記載の1種以上の特徴的セット）に対応する核酸（または、その相補体）（例えば、オリゴヌクレオチド、例えばプローブ）は、サンプル（例えば、対象、例えばHCV感染について評価される対象由来）が、遺伝子発現のレベルを決定するためにハイブリダイズされる核酸アレイのメンバーであり得る。例えば、本明細書に記載の特徴的セットは、例えば標準的プロトコールを用いて、例えば384ウェルプレート形式に用いるために、TACMAN（登録商標）遺伝子発現アッセイ（Applied Biosystems）（例えば、カスタムTACMAN（登録商標）アッセイ）のためのアレイ上に供され得る。対象サンプル（例えば、末梢血）の診断的評価を、例えば医院、病院検査室、または契約した研究所で行い得る。

【0205】

該核酸は、完全長遺伝子転写物（またはその相補体）、または転写物の断片（またはその相補体）（例えば、オリゴヌクレオチド、例えばプローブ）を含み得、それは、選択したハイブリダイゼーション条件下でサンプル中核酸相補体（または該核酸）と特異的に結合するのを可能にする。次いで、レベルを対照または参照値と比較し得る。該対照または参照値は、キットのパーソンであり得るか、あるいは、該キットは、参照情報が配置されるワールドワイドウェブアドレスを含み得る。あるいは、本明細書に記載の1種以上の遺伝子に対応する核酸（または、その相補体）は、本明細書に記載の遺伝子転写物の存在およびレベルを検出するために用いられ得る試薬（例えば、診断用試薬）として供され得る。例えば、核酸（または、その相補体）は、検出可能な標識を用いて標識され、サンプル由来の核酸とハイブリダイズされ得る。次いで、ハイブリダイゼーションのレベルを、参照値と比較し得る。参照値は、試薬と共に提供され得るか、あるいは、試薬は、参照情報が配置されるサイトのワールドワイドウェブアドレスを含み得る。

【0206】

同様に、本明細書に記載の遺伝子に対応するポリペプチドは、試薬またはキットの構成成分として用いられ得る。該ポリペプチドは、完全長ポリペプチドまたはその断片であり得、それは、該断片が由来する、または他に該タンパク質の特異的同定を可能にするタンパク質に特異的である、抗体またはリガンド（例えば、受容体リガンドまたは結合パートナーまたはその断片）への特異的結合を可能にする。別の態様において、遺伝子転写物によりコードされる1種以上のポリペプチドに特異的な抗体（無傷の、および／または完全長の免疫グロブリンタイプIgA、IgG（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）、IgE、IgD、IgM（ならびに、そのサブタイプ）、および抗体断片、例えば、一本鎖抗体、Fab断片、F(ab')2断片、Fd断片、Fv断片、ならびにdAb断片を含む）は、該ポリペプチドの検出のための試薬またはキットの構成成分であり得る。例えば、サンプルは、抗体とその抗原の結合を可能にする条件下で該抗体と接触され、次いで、結合の存在および／または量を検出され得る（例えば、ELISAより）。何れかのキットは、所望によりその使用のための説明書（例えば、処置結果を予測するため、または処置レジメンを選択するためのキットの使用方法など）を含んでいてよいか、または指示書が供されるリンクにワールドワイドウェブアドレスを含み得る。試薬はまた、それらの使用のための指示書（例えば、処置結果を予測するため、または処置レジメンを選択するための試薬の使用方など）と共に供され得るか、または指示書が供されるリンクにワールドワイドウェブアドレスを含み得る。

10

【0207】

20

例として、対象由来のサンプル中、本明細書に記載の複数の遺伝子（例えば、特徴的セット）の発現パターンは、参照、例えば特定の治療（例えば、VX-950投与）に対して応答増大者または応答非増大者、または非感染対象由来の同じ遺伝子の発現パターンと比較され得る。該比較により、対象のサンプルが、応答増大者として遺伝子転写物の同じかまたは類似の発現パターンを有するとき、該対象が所定の治療にもよく応答し得るという予測が可能である。パターンまたは発現が同じかまたは類似であるかどうかは、当技術分野の知識を基に当業者により決定され得、所望により統計的方法が包含され得る。

【0208】

30

例えば、HCV診断、HCVを有する対象の処置結果の予測（例えば、対象が、特定の治療剤を投与されるとき）、処置レジメンの選択（例えば、単剤療法または併用治療）、所定の処置剤の投与量の選択、および／または処置レジメンの期間の選択のために、該キットおよび試薬を用い得る。

【0209】

40

付加的使用法

一方法において、対象の遺伝子発現レベルについての情報、例えば、本明細書に記載の特徴的セット（例えば、HCV感染の特徴的セットの評価結果）を、（例えば、通信、例えば電子通信）により第三団体、例えば、病院、診療所、政府機、補償機関または保険会社（例えば、生命保険会社）に提供する。例えば、医療処置の選択、医療処置に対する支払い、補償機関による支払い、またはサービスもしくは保険に要する費用は、該情報の関数であり得る。例えば、第三団体は、情報を受け取り、情報の少なくとも一部を基に決定を行い、そして所望により情報を伝達するか、または情報を基に手順、支払い、支払い度の選択を行う。

【0210】

50

一態様において、保険料（例えば、生命または医療）は、例えば本明細書に記載の特徴的セット、例えばHCV感染の特徴的セットの1種以上の遺伝子発現レベルについての情報の関数として評価される。例えば、本明細書に記載の特徴的セットの遺伝子が、被保険候補者（または、保険を探している候補者）と参照値（例えば、非HCV感染ヒト）間で差次的に発現されるとき、保険料は、増額され得る（例えば、任意の割合により）。別の例として、ISG（複数可）のレベルが、HCV感染した被保険候補者またはHCV感染した保険を探している候補者において、ウイルスプロテアーゼ阻害剤（例えば、VX-9

50

50)での処置後に(本明細書に記載の通り)維持されるとき、保険料は減額され得る。保険料はまた、遺伝子発現レベル、例えば、本明細書に記載の特徴的セット(例えば、HCV感染の特徴的セット)の評価結果によって見積もられ得る。例えば、保険料は、リスクを分散するために、例えば、遺伝子発現レベルの関数、例えば、本明細書に記載の特徴的セット(例えば、HCV感染の特徴的セット)の評価結果として、評価され得る。別の例において、保険料は、応答増大者または応答非増大者である対象から得られた保険数理データの関数として評価される。

【0211】

遺伝子発現レベルについての情報、例えば、本明細書に記載の特徴的セットの評価結果(例えば、HCV感染の特徴的セット)を、例えば生命保険の査定過程に用い得る。該情報を、対象についてのプロファイルに取り入れ得る。プロファイルにおける他の情報には、例えば、生年月日、性別、配偶者の有無、銀行情報、クレジット情報、子供の有無などが含まれ得る。保険契約は、プロファイルにおける情報の1個以上の他の項目と共に、遺伝子発現レベルの情報の関数として、例えば、本明細書に記載の特徴的セット(例えば、HCV感染の特徴的セット)の評価結果として推奨され得る。保険料またはリスク評価はまた、特徴的セットの情報の関数として評価され得る。一実施態様において、ポイントは、応答増大者または応答非増大者の基準を与える。

【0212】

一態様において、遺伝子発現レベルについての情報、例えば本明細書に記載の特徴的セット(例えば、HCV感染の特徴的セット)の評価結果は、資金支払機関が、対象に供されたサービスまたは処置に対する支払いを承認するかどうかを決定する(または、本明細書に記載の別の決定をする)関数によって分析される。例えば、本明細書に記載の特徴的セットの分析結果は、より長期の処置コースが必要であることを示唆する、対象が応答非増大者であることを示し、故に、対象に供されるサービスまたは処置(例えば、長期間の抗HCV治療、例えばVX-950治療)に対する支払いの承認を示すか、またはもたらす結果を与える。例えば団体、例えば病院、介護機関、政府機関、または保険会社もしくは支払いをする他の機関、または医療費補償機関は、本明細書に記載の結果を、団体、例えば対象患者以外の団体が、患者に提供されるサービス(例えば、特定の単剤療法または併用治療、および/または任意の期間の治療)または処置に対して支払うかどうかを決定するために用い得る。例えば、第一の機関、例えば保険会社は、患者に対して、または患者に代わって金銭的支払いを提供するかどうか、例えば患者に提供したサービスまたは処置に対して、第三団体、例えば商品またはサービスの製造供給元、病院、医者、または他の介護者に弁済するかどうか、を決定するために本明細書に記載の方法の結果を用い得る。例えば、第一機関、例えば保険会社は、保険プランまたはプログラム、例えば、健康保険または生命保険プランまたはプログラムを個人に継続する、中止する、登録するかどうかを決定するために、本明細書に記載の方法の結果を用い得る。

【実施例】

【0213】

実施例

実験は、一部において、臨床サンプルにおける慢性HCV感染と関係する遺伝子転写物の最小セットを同定し、遺伝子をモニターし、処置結果と関連付けることを含み得る末梢血におけるベースライン遺伝子発現データセット(例えば、特徴的セット)を確立し、VX-950の抗ウイルス活性が、血漿中のウイルス排除と一致して末梢血細胞における遺伝子発現の変化をもたらすかどうかを決定することにより行われる。

【0214】

健康対象およびHCV対象由来のベースライン末梢血サンプルの比較は、HCV感染(5%偽発見率)と関係する258個の遺伝子(特徴的セット)のロバストな、統計的に有意なセットを同定した。HCV感染患者における一部の発現変化は、かなりの大きさ(2倍ないし5倍)があって、以前に宿主の抗ウイルス応答と関係を示された遺伝子の制御を反映していた。VX-950の14日間の投与後、これらの遺伝子の発現は、VX-95

10

20

30

40

50

0が特徴的セットを正常化し、HCV血漿ウイルス負荷（例えば、750mg VX-950の対象への投与）において中央値4.4-ログ低下をもたらしたことを見しておらず、健康な対象で見られるレベルに対して正常化する傾向があった。VX-950投与中の末梢血におけるインターフェロン感受性遺伝子（ISG）の維持レベルは、増大した抗ウイルス応答と関連付けられた。

【0215】

理論にとらわれることなく、VX-950によるNS3/4Aの阻害が、IFNシグナル伝達を回復し、肝細胞におけるウイルス複製を阻止し、そしてTRIF/CARDIFの切断を阻止し、故に、肝細胞におけるIFNの産生を含む内因性抗ウイルス防御を活性化する、IRF3およびRIG-1シグナル伝達ならびにISGの転写回復することが明らかである。さらに、HCV RNAの血漿排除に関して、B細胞、単球、および樹状細胞が、HCV粒子を取り込んで分解し、そして、分解が末梢血細胞において遺伝子発現を活性化するウイルスタンパク質およびdsRNAを放出すると考えられている。血漿HCV RNAの排除およびウイルス粒子の除去は、遺伝子発現特性の正常化をもたらし得る。対照的に、遺伝子発現は、2-3ログの血漿HCV RNAの存在において持続する（例えば、正常化は起こらない）。最終的に、血漿HCV RNA排除を示し得る対象におけるISGの持続的発現が、内因性抗ウイルス防御およびインターフェロン分泌を回復したことが明らかである。ISGの持続的発現は、残りのHCV感染肝細胞を排除するのに必須の有効な免疫応答の再出現の兆候であり得る。故に、獲得免疫と関係するISGおよび他の遺伝子の発現は、処置結果との可能性のある相関関係を証明するためにモニタされ得る。

10

20

30

40

【0216】

実施例1：材料および方法

本明細書に記載の実験には、4つのパネル、それぞれがプラセボ、VX-950の450mgを8時間毎、または750mgを8時間毎、または1250mgを12時間毎に5日間投与した6名の健康な対象、ならびにプラセボ（6名の対象）、VX-950の450mg（10名の対象）を8時間毎、または750mg（8名の対象）を8時間毎、または1250mg（10名の対象）を12時間毎に14日間投与したHCVを有する対象の4つのパネルを含む。

【0217】

RNA単離：末梢全血（2.5ml）を健康な対象から投与前および投与5日前に集め、HCV対象から投与前、投与7日目、14日目および投与終了後に集めた。全RNAを、標準的なPAXGENE BLOOD RNA（商標）チューブおよびプロトコール（Qiagen）を用いて単離した。グロビン転写は、GLOBINCLEAR（商標）ヒトグロビンmRNA除去キット（Ambion）を用いて低減させた。

【0218】

転写分析：転写分析を、グロビン低減後にAffymetrix U133 v2.0遺伝子アレイを用いて行った。RNAを、標準的プロトコールを用いて製造し、AffymetrixヒトゲノムU133+2.0アレイにハイブリダイズした。

【0219】

データ分析：データを、Bioconductor、ソフトウェアを用いて、主にゲノムデータの分析および理解のためのRプログラミング言語（Bioconductor.org）を基に処理した。データを、RMA（ロバスト性複数アレイ）での正常化において、プローブのGC含量を用いてプローブレベルで正常化する、BioconductorのGCRMAパッケージを用いて予め処理した。

【0220】

統計的に有意な差次的に発現される遺伝子は、5%の偽発見率を有するSAMアルゴリズム（Significance Analysis of Microarrays）を用いて同定された。

【0221】

クラスタリング：次いで、統計的に有意な差次的に発現される遺伝子を、2個のグループ

50

間で区別され得る最小セットを同定するために、Bioconductor “ heatmap ” 関数を用いて遺伝子および対象の両方の階層的（集合（agglomerative））クラスタリングに付した。

【0222】

実施例2：HCV感染対象の統計的データ

慢性HCV感染を有する対象の研究には、プラセボを受容した6名の対象、VX-950を450mg、8時間毎投与された10名の対象、VX-950を750mg、8時間毎投与された8名の対象、ならびにVX-950を1250mg、12時間毎投与された10名の対象が含まれる。対象の統計的データは、750mg投与グループに女性が多く含まれたことを除いて、グループ間で同程度であった。VX-950を受容した28名中5名の対象のみが、HCVのための処置を以前に受けていなかった。該対象の統計的データを表1に示す。

【0223】

【表1】

表1：対象の統計的データ：

	placebo (n=6)	450 mg q8h (n=10)	750 mg q8h (n=8)	1250 mg q12h (n=10)
男性／女性	3/3	8/2	3/5	8/2
年齢の中央値（yrs）	53	47	52	44
体重の中央値（kg）	77.2	78.5	75.0	70.0
未処置	2	1	1	3
中央値				
HCV RNA (\log_{10})*	6.38	6.45	6.13	6.48
平均値				
HCV RNA (\log_{10})*	6.28	6.54	6.18	6.46

*：HCV RNAレベルは、COBAS AmpliPrep/COBAS TAQMAN (商標)HCV検定(Roche Molecular Diagnostics)により決定された。

【0224】

実施例3：VX-950処置は、HCVウイルス量を低下する

HCV感染対象におけるHCVウイルス量を、実施例2に記載のグループそれぞれにおいて試験した。図1に示す通り、プラセボの対象は、ウイルス量に顕著な変化を有さず（白丸）、全てのVX-950投与対象は、最初の>2-10gのウイルス量低下を有した。全ての投与グループは、最初の2-3日間にRNAレベルの著しい低下を示した。3日間の最初の著しい低下後、より低速のRNA減少が、750mg投与グループで観察され（ひし形）、平均HCV RNAが、14日間の終了時に依然低下していた。このアッセイにおいて、450mg（四角）および1250mg（三角）投与グループについて、RNAレベルが、大体安定しており、再び増加の傾向を有していた。

【0225】

実施例4：HCV感染の特徴的セット

階層的クラスタリング分析は、慢性HCV感染と関係する特徴的セットを明らかにした。投与前の時点での、健康な対象とHCV感染対象間で差次的に発現される遺伝子の比較は、HCV感染の特徴的セットを明らかにした。この特徴的セットは、慢性HCV感染と関係する258遺伝子からなる（FDR<5%）。258の特徴的セットは、ベースライン、すなわちVX-950投与前に同定された。さらに、VX-950投与中、HCV感染患者における発現レベルは、実施例5に記載の通りに健康なレベルに対して決定した。

【0226】

AffymetrixプローブセットID番号、遺伝子記号、遺伝子の説明、GO（遺伝子オントロジー）生物学的過程、GO分子機能、およびGO細胞成分を含む、258遺伝子の完全

10

20

30

40

50

なリストを、表2に提供する。

【表2】

表2:HCV特徴的セットの遺伝子

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
1557961_s_at	—	—	—	—	—
227353_at	—	—	—	—	—
228412_at	—	全長C dnaクローン ホモサピエンス(ヒ ト)の胎児脳の Cs0Df004Yg03	—	—	—
228549_at	—	—	—	—	—
228758_at	—	仮定的Loc389185	—	—	—
232253_at	—	Ak128682により支 持される仮定的遺伝 子	—	—	—
238768_at	—	仮定的Loc388969	—	—	—
204567_s_at	ABCG1	ATP-結合カセッ ト,サブファミリー G(白色),メンバー1	脂質輸送//コレ ステロール代謝 //ホルモン刺激 の検出//有機物 質に対する応答 //コレステロー ル恒常性//輸送 //脂質輸送//輸 送	スクレオチド結合//Atp結合 //L-トリプトファン輸送体活 性//プリンスクレオチド輸送 体活性//ペーミアーゼ活性// ATPアーゼ活性//ATPア ーゼ活性,基質の膜貫移動を 伴う//タンパク質二量体化活 性//Atp結合//スクレオシド- トリホスファターゼ活性//A TPアーゼ活性,基質の膜貫 移動を伴う//ATPアーゼ活 性,基質の膜貫移動を伴う	膜画分//小胞 体//ゴルジ層 //膜//膜全体 //原形質膜全 体
213017_at	ABHD9	Abヒドロラーゼド メイン含有3	—	触媒活性//ヒドロラーゼ活性	—
202923_s_at	ACBD9	アシル-Coエンザイ ムA結合ドメイン含 有3	ステロイド生合 成//細胞内タン パク質輸送//脂 質生合成	アシル-Coa結合//タンパク質 担体活性	ミトコンドリ ア//ゴルジ層 //膜

10

20

30

40

【表3】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
201786_s_at	ADAR	アデノシンデアミナーゼ,Rna特異的	Mmaプロセシング///Rnaエディティング//抗菌性体液応答(脊椎動物)///塩基変換または置換エディティング///Rnaプロセシング	Dna結合//二本鎖Rna結合//二本鎖Rnaアデノシンデアミナーゼ活性//ヒドロラーゼ活性//金属イオン結合//二本鎖Rnaアデノシンデアミナーゼ活性//Rna結合//二本鎖Rnaアデノシンデアミナーゼ活性//アデノシンデアミナーゼ活性//亜鉛イオン結合//二本鎖Rnaアデノシンデアミナーゼ活性	核//細胞質//細胞内//核
239171_at	ADD3	Adducin3(ガンマ)	—	細胞骨格の構造的成分//カルモジュリン結合	細胞骨格//膜//膜
202912_at	ADM	アドレノメデュリン	Camp生合成//プロゲステロン生合成//シグナル伝達//細胞-細胞シグナリング//妊娠//排出//循環//創傷に対する応答	ホルモン活性//受容体結合	細胞外スペース//可溶性画分//細胞外領域
200849_s_at	AHCYL 1	S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ様1	一炭素化合物代謝	アデノシルホモシステイナーゼ活性//ヒドロラーゼ活性	—
225555_x_at	AKP	オーロラキナーゼA相互作用タンパク質1	有糸分裂の負の制御//タンパク質分解の正の制御	タンパク質結合	核//核

10

20

30

40

【表4】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
222715_s_at	AP1GB P1	Ap1ガンマサブユニット結合タンパク質1	細胞内タンパク質輸送//エンドサイトーシス//輸送//タンパク質輸送	カルシウムイオン結合	ゴルジ層//膜//Ap-1アダプター複合体//細胞質//ゴルジ体
209870_s_at	APBA2	アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合,ファミリーA,メンバー2(X11-様)	神経系発生//タンパク質輸送//輸送	タンパク質結合//タンパク質結合//タンパク質結合	--
226520_s_at	APLP2	アミロイドベータ(A4)前駆体-様タンパク質2	G-タンパク質共役受容体タンパク質シグナル伝達経路	Dna結合//セリン型エンドペプチダーゼ阻害剤活性//タンパク質結合//Dna結合//エンドペプチダーゼ阻害剤活性//結合	核//膜全体//核//膜全体
221653_x_at	APOL2	Apoリボタンパク質L,2	脂質代謝//脂質輸送//急性期反応//発生//コレステロール代謝//リボタンパク質代謝//輸送	受容体結合//高比重リボタンパク質結合//脂質結合//脂質結合	細胞外領域//細胞内
225707_at	ARL6IP 6	Adp-リボシリ化-様因子6相互作用タンパク質6	--	--	--

10

20

30

【0227】

【表5】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
209824_s_at	ARNTL	アリール炭化水素受容体核輸送体-様	転写の制御,Dna依存性//シグナル伝達因子活性//Dna結合//転写制御因子活性//受容体活性	転写因子活性//シグナル伝達因子活性//Dna結合//転写制御因子活性//受容体活性	核
208836_at	ATP1B3	ATPアーゼ, Na^+/K^+ 輸送ベータ3ポリペプチド	輸送//カリウムイオン輸送//ナトリウムイオン輸送	ナトリウム:カリウム-交換ATPアーゼ活性	ナトリウム:カリウム-交換ATPアーゼ複合体//膜//膜全体
214149_s_at	ATP6V0E	ATPアーゼ, H^+ 輸送,リソソーム9Kda,V0サブユニットE	イオン輸送//Atp合成共役型プロトン輸送//プロトン輸送//水素輸送//プロトン輸送	輸送体活性//ヒドロラーゼ活性//水素輸送Atpシンターゼ活性,循環機序//水素輸送ATPアーゼ活性,循環機序	膜画分//プロトン輸送2部門ATPアーゼ複合体//膜全体
236307_at	BACH2	BtbおよびCnc相同意性1,塩基性ロイシンジッパー転写因子2	転写//転写の制御,Dna依存性	Dna結合//タンパク質結合	核

10

20

30

【表6】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
203140_at	BCL6	B細胞CIVリンパ腫6(亜鉛フィンガータンパク質51)//B細胞CIVリンパ腫6(亜鉛フィンガータンパク質51)	RnaポリメラーゼIIプロモーターからの転写の負の制御//転写//転写の制御,Dna依存性//炎症性応応//細胞増殖の正の制御//転写の制御,Dna依存性	転写因子活性//タンパク質結合//亜鉛イオン結合//金属イオン結合//核酸結合//Dna結合//タンパク質結合	メディエータ複合体//核
228617_at	BIRC4B_P	Xiap関連因子-1	—	亜鉛イオン結合	—
243509_at	BTG1	B細胞転写座遺伝子1,抗増殖性	精子細胞発生//細胞増殖の負の制御//細胞運動//細胞成長の負の制御//アポトーシスの制御//酵素活性の正の制御//転写の制御//内皮細胞分化の正の制御//前芽細胞分化の正の制御//血管形成の正の制御	転写補因子活性//キナーゼ結合//タンパク質結合//酵素結合	核//核//細胞質
203944_x_at	BTN2A1	ブチロフィリン,サブファミリー2,メンバーA1	脂質代謝	—	膜全体//原形質膜全体
205298_s_at	BTN2A2	ブチロフィリン,サブファミリー2,メンバーA2	—	—	膜全体
201457_x_at	BUB3	ベンゾイミダゾールS3相同体(酵母)により制御されていないBub3出芽	有糸分裂//纺锤体チェックポイント//細胞増殖//有糸分裂チェックポイント	—	動原体//核

10

20

30

40

【表7】

Affymetrix プローブセ ットID番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過 程	GO分子機能	GO細胞成分
222464_s_at	C10orf119	染色体10オープンリー ディングフレーム119	—	—	—
219471_at	C13orf18	染色体13オープンリー ディングフレーム18	—	タンパク質ホスファターゼ 阻害剤活性	—
222458_s_at	C1orf108	染色体1オープンリーデ ィングフレーム108	—	—	—
212003_at	C1orf144	染色体1オープンリーデ ィングフレーム144	—	—	—
217835_x_at	C20orf24	染色体20オープンリー ディングフレーム24	—	—	—
216032_s_at	C20orf47	染色体20オープンリー ディングフレーム47	—	—	膜全体
223145_s_at	C6orf166	染色体6オープンリーデ ィングフレーム166	—	—	—
243271_at	C7orf6	ステライルαモチーフド メイン含有9様	—	—	—
207181_s_at	CASP7	カスパーゼ7,アポトーシ ス関連システインペプチ ダーゼ	タンパク質分 解//アポトー シスプログラ ム//アポトー シス//アポト ーシス	タンパク質結合//ペプチダ ーゼ活性//システイン型ペ プチダーゼ活性//カスパー ゼ活性//システイン型ペプ チダーゼ活性//ヒドロラー ゼ活性	細胞質
				ロドプシン様受容体活性// 受容体活性//タンパク質結 合//C-Cケモカイン受容体活 性//シグナル伝達因子活性 //G-タンパク質共役受容体 活性//ケモカイン受容体活 性	原形質膜// 原形質膜全 体//膜//原形 質膜全体

10

20

30

40

【0228】

【表8】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
206098_at	CCR1	ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 1	走化性//炎症性反応//細胞接着 //Gタンパク質シグナリング、 環状ヌクレオチドセカンドメ ッセンジャーを伴う//細胞質 カルシウムイオン濃度の上昇 //細胞-細胞シグナリング//サ イトカインおよびケモカイン により仲介されるシグナル伝 達経路//シグナル伝達//Gタン パク質共役受容体タンパク質 シグナル伝達経路//走化性//免 疫反応//細胞表面受容体関連 シグナル伝達//創傷に対する 応答		
203547_at	CD4	CD4抗原 (P55)//CD4抗原 (P55)	免疫反応//細胞接着//貫膜受 容体タンパク質チロシンキナ ーゼシグナル伝達経路//T細胞 分化//T細胞選択//インターロ イキン-2生合成の正の制御// 免疫反応//シグナル伝達//細 胞表面受容体関連シグナル伝 達//酵素関連受容体タンパク 質シグナル伝達経路	貫膜受容体活性// コレセプター活性// MhcクラスIIタン パク質結合//タン パク質結合//亜鉛 イオン結合//受容 体活性//コレセプ ター活性//受容体 活性	原形質膜//膜全体 //T細胞受容体複合 体//原形質膜//膜

10

20

30

【表9】

Affymetrix プローブセットID 番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
209287_s_at	CDC42EP3	Cdc42エフェクタータンパク質(Rho Gtp アーゼ結合)3	細胞形の制御	—	細胞骨格
212501_at	CEBPB	Ccaat/エンハンサー結合タンパク質(C/Ebp),ベータ	転写//転写の制御,Dna依存性//RnaポリメラーゼII//プロモーターからの転写//急性期反応//炎症性反応//免疫反応	転写因子活性//Dna結合	核//核
205212_s_at	CENTB1	センタウリン,ベータ1	細胞内シグナリングカスケード//Gtpアーゼ活性の制御//シグナル伝達	ホスホリバーゼC活性//Gtpアーゼアクティベーター活性//金属イオン結合//亜鉛イオン結合	—
205212_s_at	CENTB1	センタウリン,ベータ1	細胞内シグナリングカスケード//Gtpアーゼ活性の制御//シグナル伝達	ホスホリバーゼC活性//Gtpアーゼアクティベーター活性//金属イオン結合//亜鉛イオン結合	—
234562_x_at	CKLFSF8	ケモカイン-様因子スーパーファミリー8	走化性//知覚	サイトカイン活性	細胞外スペース//膜//膜全体
206207_at	CLC	シャルコー・ライデン結晶タンパク質//シャルコー・ライデン	リン脂質代謝//発生//脂質異化//抗菌性//体液応答(脊椎)	リゾホスホリバーゼ活性//セリンエステラーゼ活性//糖結合//	—

10

20

30

40

【表10】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
202160_at	CREB BP	Creb結合タンパク 質(ルビンスタイン- タイマー症候群)	低酸素症に対する応答 //転写の制御,Dna依存 性//タンパク質複合体 凝集//シグナル伝達// 恒常性//転写//転写の 制御,Dna依存性//転写 の制御//シグナル伝達 //転写の制御	転写因子活性//転写コア クティベーター活性//ヒ ストンアセチルトランス フェラーゼ活性//シグナ ル伝達因子活性//タンパ ク質結合//亜鉛イオン結 合//トランスフェラーゼ 活性//金属イオン結合// タンパク質結合//転写補 因子活性//転写コアクテ ィベーター活性//タンパ ク質結合//転写コアクテ ィベーター活性	核//細胞質//核
212180_at	CRKL	V-Crk肉腫ウイルス Ct10癌遺伝子相同 体(鳥類)様	タンパク質アミノ酸リ ン酸化//細胞運動性// 細胞内シグナリングカ スケード//Jnkカスケ ード//Rasタンパク質 シグナル伝達//細胞内 シグナリングカスケー ド	タンパク質-デロシンキナ ーゼ活性//Sh3/Sh2アダ プター活性//タンパク質 結合//シグナル伝達因子 活性	—
214743_at	CUTL1	Cut-様1,Ccaat置換 タンパク質(ショウ ジョウバエ)	RnaポリメラーゼIIプロ モーターからの負の転 写制御//転写//発生// 転写の制御,Dna依存性 //発生//Rnaポリメラ ーゼIIプロモーターか らの転写の制御	転写因子活性//Rnaポリ メラーゼII転写因子活性 //Dna結合	核

10

20

30

40

【0229】

【表11】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
214743_at	CUTL1	Cut-様1,Ccaat置換タンパク質(ショウジョウバエ)	RnaポリメラーゼIIプロモーターからの負の転写制御//転写//発生//転写の制御,Dna依存性//発生//RnaポリメラーゼIIプロモーターからの転写の制御	転写因子活性//RnaポリメラーゼII転写因子活性//Dna結合	核
209164_s_at	CYB561	シトクロムB-561	電子輸送/構造//有機物代謝物およびエネルギーの産生	シトクロム-B5レダクターゼ活性//鉄イオン結合//金属イオン結合	原形質膜全体//膜全体
221903_s_at	CYLD	円柱腫(Turban腫瘍症候群)	ユビキチン依存性タンパク質異化//ユビキチンサイクル//細胞周期//細胞周期進行の負の制御//ユビキチン依存性タンパク質異化	システイン型エンドペプチダーゼ活性//ユビキチンデオエステラーゼ活性//ペプチダーゼ活性//システイン型ペプチダーゼ活性//ヒドロラーゼ活性	細胞骨格
200794_x_at	DAZAP2	Daz関連タンパク質2	—	—	—
209782_s_at	DBP	アルブミンプロモーター(アルブミンD-Box)結合タンパク質のD部位	転写//転写の制御 From RnaポリメラーゼII プロモーター//周期的過程//転写の制御,Dna依存性	Dna結合//RnaポリメラーゼII転写因子活性	核

10

20

30

40

【表12】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
224009_x_at	DHRS9	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ(Sdrファミリー)メンバーア-9	アンドロゲン代謝//プロゲステロン代謝//9-シス-レチノイン酸合成//代謝//上皮性細胞分化//レチノール代謝//アンドロゲン代謝//上皮性細胞分化//レチノール代謝//9-シス-レチノイン酸合成	アルコールデヒドロゲナーゼ活性//レチノールデヒドロゲナーゼ活性//3-アルファ(17-ベータ)-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(Nad ⁺)活性//オキシドレダクターゼ活性//ラセマーゼおよびエピメラーゼ活性//アルコールデヒドロゲナーゼ活性//レチノールデヒドロゲナーゼ活性//3-アルファ(17-ベータ)-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(Nad ⁺)活性	ミクロソーム//小胞体膜全体//膜//ミクロソーム//小胞体膜全体
208810_at	DNAJB6	Dnaj(Hsp40)相同体,サブファミリーB,メンバー6	タンパク質フォールディング//変性タンパク質に対する応答	熱ショックタンパク質結合//変性タンパク質結合	—
209186_x_at	DR1	転写1の下方制御,Tbp結合(負の補因子2)	RnaポリメラーゼIIプロモーターからの負の転写の制御//転写//転写の制御,Dna依存性	Dna結合//転写コルプレッサー活性//転写因子結合//Dna結合	核
225415_at	DTX3L	デルタx3様(ショウジョウバエ)	タンパク質ユビキチン化	ユビキチン-タンパク質リガーゼ活性//亜鉛イオン結合//金属イオン結合	ユビキチンリガーゼ複合体
208891_at	DUSP6	二重特異性ホスファターゼ6	細胞周期進行の制御//Mapk活性の不活性化//タンパク質アミノ酸脱リン酸化//タンパク質アミノ酸脱リン酸化	タンパク質セリン/スレオニンホスファターゼ活性//タンパク質デロシンホスファターゼ活性//ヒドロラーゼ活性//Mapkキナーゼホスファターゼ活性//ホスホタンパク質ホスファターゼ活性//タンパク質チロシン/セリン/スレオニンホスファターゼ活性	可溶性画分//細胞質
212830_at	EGFL5	Egf-様ドメイン複合体5	—	構造的分子活性//カルシウムイオン結合	膜全体

10

20

30

40

【表13】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子 記号	遺伝子の 説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
221497_x_at	EGLN1	Egl Nine相 同体1(線 虫)	タンパク質代謝	鉄イオン結合//オキシドレダクターゼ活性//オキシドレダクターゼ活性、 單一ドナーによる、酸素分子の取り込み、2原子の酸素の取り込み//オキシドレダクターゼ活性、一对のドナーによる酸素分子の取り込みまたは還元、一ドナーとしての2-オキソグルタル酸、および両ドナーへの酸素のそれぞれの一原子の取り込み//L-アスコルビン酸結合//金属イオン結合//亜鉛イオン結合	細胞質
214805_at	EF4A1	真核翻訳 開始因子 4A, イソ型 1	タンパク質生合 成	ヌクレオチド結合//Dna結合//Rna 結合//翻訳開始イオン因子活性//タ ンパク質結合//Atp結合//ATP-依 存性ヘリカーゼ活性//ヒドロラーゼ 活性//核糖結合//ヘリカーゼ活性	--
213579_s_at	EP300	E1A結合 タンパク 質P300	反応To底酸素症 //転写の制 御,Dna依存性// アポトーシス// 細胞周期//シグ ナル伝達//神経 系発生//恒常性// 転写の制御//転 写//転写の制御	転写因子活性//転写コアクティベー ター活性//ヒストンアセチルトラン スフェラーゼ活性//タンパク質C末端 結合//亜鉛イオン結合//トランス フェラーゼ活性//金属イオン結合// タンパク質結合//転写因子結合 //Dna結合//転写補因子活性//転写 コアクティベーター活性//タンパク 質結合//転写コアクティベーター活 性	核//核
229966_at	EWSR1	ユーラ グ肉腫切 断点領域1	転写//転写の制 御,Dna依存性	ヌクレオチド結合//Rna結合//カル モジュリン結合//亜鉛イオン結合// 金属イオン結合//核糖結合//Rna結 合//Dna結合//転写因子活性	核

10

20

30

40

【0230】

【表14】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学 的過程	GO分子機能	GO細胞 成分
215206_at	EXT1	Exostoses(複合 体)1	骨格発生// グルコサミ ノグルカン 生合成//細 胞周期//シ グナル伝達 ///ペラン 硫酸プロテ オグリカン 生合成//細 胞周期進行 の負の制御	トランスフェラーゼ活性,グリ コシル基転移//グルクロノシリ -N-アセチルグルコサミニル-ブ ロテオグリカン4-アルファ-N- アセチルグルコサミニルトラン スフェラーゼ活性//N-アセチル グルコサミニル-プロテオグリ カン4ベータ-グルクロノシリ トランスフェラーゼ活性//トラン スフェラーゼ活性//N-アセチ ルグルコサミニル-プロテオグ リカン4ベータ-グルクロノシ ルトランスフェラーゼ活性	小胞体 膜//ゴ ルジ層 //膜//膜 全体// 小胞体 膜全体 //小胞 体//膜 全体// 小胞体 //ゴル ジ体
224840_at	FKBP5	FK506結合タンパ ク質5	タンパク質 フォールデ ィング//タ ンパク質フ ォールディ ング	ペプチジル-プロリルリスト ランスイソメラーゼ活性 //FK506結合//イソメラーゼ活 性//変性タンパク質結合//タン パク質結合//結合	核
218999_at	FLJ11000	仮定的タンパク 質FLJ11000	—	—	—
218035_s_at	FLJ20273	Rna-結合タンパ ク質	—	ヌクレオチド結合//核酸結合 //Rna結合	—
219717_at	FLJ20280	仮定的タンパク 質FLJ20280	—	—	—
222751_at	FLJ22313	仮定的タンパク 質FLJ22313	タンパク質 修飾	—	—
219359_at	FLJ22635	仮定的タンパク 質FLJ22635	—	—	—
230012_at	FLJ34790	仮定的タンパク 質FLJ34790	—	—	—
211074_at	FOLR1	Folate受容体	受容体仲介	受容体活性//葉酸結合//受容体	膜画分

10

20

30

40

50

【表15】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝 子記 号	遺伝子の統明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO構成成分
209189_at	FOS	V-Fos Fbj マウス骨肉腫ウイルス性癌遺伝子相同体	Dnaメチル化// RnaポリメラーゼIIプロモーターからの転写の制御//炎症性反応//転写の制御,Dna依存性	Dna結合//特異的RnaポリメラーゼII転写因子活性	核//核
228188_at	FOSL 2	Fos-様抗原2	RnaポリメラーゼIIプロモーターからの転写の制御//細胞死//転写の制御,Dna依存性	転写因子活性//Dna結合	核//核
200959_at	FUS	融合(悪性間筋肉腫のT(12;16)に関与)	免疫反応	スクレオチド結合 //Dna結合//Rna結合 //タンパク質結合//亜鉛イオン結合//金属イオン結合//核糖結合 //Rna結合//腫瘍壞死因子受容体結合	核//核//膜
205483_s_at	G1P2	インターフェロン,アルファ-誘導タンパク質(クローン IF-15K)	タンパク質修飾//免疫反応//細胞-細胞シグナリング	タンパク質結合	細胞外スペース//細胞質
204415_at	G1P3	インターフェロン,アルファ-誘導タンパク質(クローン IF-6-16)	免疫反応//ペスト、病原菌または寄生虫に対する応答//免疫反応	—	膜全体
212804_s_at	GAPV D1	Gtpアーゼ活性化タンパク質およびVps9ドメインs1	—	—	—
209604_s_at	GATA 3	Gata結合タンパク質3	転写//転写の制御,Dna依存性// RnaポリメラーゼIIプロモーターからの転写//防御反応//音の知覚//形態形成	転写因子活性//金属イオン結合//Dna結合 //転写因子活性//亜鉛イオン結合//Dna結合	核
235574_at	GBP4	グアニル酸結合タンパク質4	免疫反応	Gtpアーゼ活性//Gtp結合//スクレオチド結合	—

10

20

30

40

【表16】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子 記号	遺伝子の表現 型	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
203925_at	GCLM	グルタミン酸 -システイン リガーゼ,修飾 サブユニット	システイン代謝//グルタチ オン合成	グルタミン酸-システ インリガーゼ活性// オキシドレダクター 活性//リガーゼ活 性	—
202615_at	GNAQ	グアニヌク レオチド結合 タンパク質(G タンパク 質),Qポリペ プチド	タンパク質アミノ酸Adp-リ ボシル化//シグナル伝達 //Gタンパク質共役受容体 タンパク質シグナル伝達経 路//ホスホリパーゼC活性化 //血液凝固	ヌクレオチド結合 //Gtpアーゼ活性//シ グナル伝達因子活性 //Gtp結合//グアニル ヌクレオチド結合	細胞質//ヘテロ三量 体Gタンパク質複合 体//原形質膜
220404_at	GPR97	Gタンパク質- 共役受容体97	シグナル伝達//Neuroペプチ ドシグナル伝達経路//Gタ ンパク質共役受容体タンパ ク質シグナル伝達経路	受容体活性//Gタン パク質共役受容体活 性//シグナル伝達因 子活性	膜//膜全体//膜全体
211630_s_at	GSS	グルタチオン 合成酵素//グ ルタチオン合 成酵素	アミノ酸代謝//グルタチオ ン合成//酸化的ストレス に対する応答//神経系発生	ヌクレオチド結合// グルタチオンシンタ ーゼ活性//Atp結合// リガーゼ活性//グル タチオンシンターゼ 活性	—
204805_s_at	H1FX	H1ヒストンフ ァミリー,メン バーX	ヌクレオソーム凝集//染色 体形成および生合成(真核生 物)//ヌクレオソーム凝集	Dna結合//Dna結合	ヌクレオソーム//核 //染色体//ヌクレオ ソーム
214500_at	H2AFY	H2Aヒストン ファミリー,メ ンバーY	ヌクレオソーム凝集//染色 体形成And生合成(真核生 物)//遺伝子量補正//(ヌクレ オソーム凝集	Dna結合//Dna結合	ヌクレオソーム//核 //染色体//バー小体 //ヌクレオソーム

10

20

30

40

【0231】

【表17】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
201007_at	HADHB	ヒドロキシアシル-コエンザイムAデヒドロゲナーゼ/ β -ケトアシル-コエンザイムAデオラーゼ/エノイル-コエンザイムAヒドラターゼ(三官能性タンパク質),ペータサブユニット	脂質代謝//脂質代謝//脂質代謝ベータ酸化//脂質代合成	3-ヒドロキシアシル-Coaデヒドロゲナーゼ活性//アセチル-CoaC-アシルトランスフェラーゼ活性//エノイル-Coaヒドラターゼ活性//アシルトランスフェラーゼ活性//アセチル-CoaC-アシルトランスフェラーゼ活性//触媒活性	ミトコンドリア膜//ミトコンドリア
217937_s_at	HDAC7A	ヒストン脱アセチルアーゼ7A	細胞周期進行の制御//塗写/塗写の制御,Dna依存性//炎症性反応//神経系発生//クロマチン修飾//E細胞分化//構文筋発生の負の制御//クロマチン修飾//E細胞活性	ヒストン脱アセチルアーゼ活性//塗写因子結合//特異的塗写抑制活性//ヒドロラーゼ活性//タンパク質結合	ヒストン脱アセチルアーゼ複合体//核//細胞質//核
219863_at	HERC5	HectドメインおよびRld5	サイクリン依存性タンパク質キナーゼ活性の制御//ユビキチン周期//タンパク質修飾	ユビキチン-タンパク質リガーゼ活性//リガーゼ活性	細胞内

10

20

30

【表18】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過 程	GO分子機能	GO細胞成分
202814_s_at	HEXIM1	ヘキサメチレンビス-アセトアミド誘導1	RnaポリメラーゼIIプロモーターカからの負の転写制御//サイクリン依存性タンパク質キナーゼ活性の負の制御	タンパク質結合//サイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤活性//転写抑制活性//Shrna結合	核//細胞質
204689_at	HHEX	血管新生において発現されるホメオボックス	転写の制御,Dna依存性//発生//抗菌性 体液応答(脊椎動物)//発生//転写の制御	転写因子活性//Dna結合 //転写因子活性//Dna結合	核//核
1558561_at	HM13	組織適合性(微量)13	—	タンパク質結合//ペプチダーゼ活性//D-アラニル-D-アラニンエンドペプチダーゼ活性//ヒドロラーゼ活性	小胞体//膜全体
200014_s_at	HNRPC	異種核内リボ核タンパク質C(C1/C2)/異種核内リボ核タンパク質C(C1/C2)	Rnaスプライシング	ヌクレオチド結合//Rna結合//核糖結合//Rna結合	異種核内リボ核タンパク質複合体//核//リボ核タンパク質複合体//核
214918_at	HNRPK	異種核内リボ核タンパク質M	—	ヌクレオチド結合//Rna結合//貫膜受容体活性//核糖結合//受容体活性	膜画分//核//原形質膜//原形質膜全体//リボ核タンパク質複合体

10

20

30

40

【表19】

Affymetrix プローブセッ HD番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞 成分
231271_x_at	HSCARG	Hscargタンパク質	窒素利用の制御	転写抑制活性	—
202581_at	HSPA1B	熱ショック70kDaタンパ ク質1B	Mrna異化//タンパク質フォ ールディング//変性タンパク 質に対する応答//タンパク 質生合成//翻訳伸張//変性タ ンパク質に対する応答	スクレオチド結合//Atp 結合//変性タンパク質結 合//タンパク質結合//翻 訳伸張因子活性//Gtp結 合	核//細胞 質//細胞 質
212493_s_at	HYPB	ハンデンチン相互作用タ ンパク質B	—	—	—
202439_s_at	IDS	イズロン酸-2-スルファタ ーゼ(ハンター症候群)	代謝//グルコサミノグルカ ン代謝	イズロン酸-2-スルファ ターゼ活性//硫酸エステ ルヒドロラーゼ活性//ヒ ドロラーゼ活性//イズロ ン酸-2-スルファターゼ 活性	リソソーム//リソ ソーム
218611_at	IER5	前初期反応5	—	—	—
202411_at	IFI27	インターフェロン、アルフ マー誘導タンパク質27	免疫反応//ペスト、病原菌 または寄生虫に対する応答	—	膜全体// 膜全体
204439_at	IFI44L	インターフェロン誘導タ ンパク質44様	—	—	—
203153_at	IFT1	テトラトリコペプチドリ ピート1を有するинтера フェロン誘導タンパク質// テトラトリコペプチドリ ピート1を有するинтера フェロン誘導タンパク質	免疫反応	結合	細胞質
217502_at	IFT2	テトラトリコペプチドリ ピート2を有するинтера フェロン誘導タンパク質	免疫反応	結合	—
229450_at	IFT3	テトラトリコペプチドリ ピート3を有するинтера フェロン誘導タンパク質	免疫反応	結合	—

10

20

30

40

【0232】

【表20】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子 記号	遺伝子の統説	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
203595_s_at	IFIT5	テトラトリコペプ チドリピート5を有 するインターフェ ロン誘導タンパク 質	免疫反応	結合	—
201642_at	IFNGR2	インターフェロン ガンマ受容体(イン ターフェロンガン マトランスデュー サー1)	細胞表面受容体関 連シグナル伝達// ウイルスに対する 応答///病原菌に対 する応答	受容体活性//赤血球生成促進 因子/インターフェロン-クラス (D200-ドメイン)サイトカイン 受容体活性//インターフェロ ン-ガンマ受容体活性	原形質膜全 体//膜//膜全 体
203126_at	IMPA2	イノシトール (Myo)-1(Or4)-モノ ホスファターゼ2	ホスフェート代謝 //シグナル伝達	マグネシウムイオン結合//イ ノシトール-1(Or4)-モノホスフ アターゼ活性//ヒドロラーゼ 活性//イノシトールまたはホ スファデジルイノシトールホ スファターゼ活性//イノシト ール-1(Or4)-モノホスファター ゼ活性//金属イオン結合	—
203275_at	IRF2	インターフェロン 制御因子2	RnaポリメラーゼII プロモーターから の負の転写抑制// 転写//転写の制 御,Dna依存性//免 疫反応//細胞増殖	転写因子活性//Rnaポリメラー ゼII転写因子活性//Dna結合	核

10

20

30

【表21】

Affymetrix プローブセッ ND番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
208436_s_at	IRF7	インターフェロ ン制御因子7	RnaポリメラーゼIIプロモーターか らの負の転写制御//転写//転写の制 御,Dna依存性//RnaポリメラーゼII プロモーターからの転写開始//炎 症性反応//Dna損傷刺激に対する応 答//ウイルスに対する応答//宿主免 疫反応の受動的ウイルス誘導//宿 主免疫反応のウイルス誘導//ウイ ルスに対する応答//負の転写制御	転写因子活性//特 異的Rnaポリメラ ーゼII転写因子活性 //Dna結合//Rnaポ リメラーゼII転写因 子活性//Dna結合// 転写抑制活性	核//細胞質// 核//核
203882_at	ISGF3G	インターフェロ ン制御転写因子 3,ガンマ48kda	転写//転写の制御,Dna依存性// RnaポリメラーゼIIプロモーターか らの転写//免疫反応//細胞表面受容 体関連シグナル伝達//ウイルスに に対する応答//タンパク質ユビキチ ン活性	転写因子活性//ユ ビキチン-タンパク 質リガーゼ活性// 亜鉛イオン結合// 金属イオン結合 //Dna結合//転写因 子活性	ユビキチン リガーゼ複 合体//核//細 胞質//核
1553530_a_at	ITGB1	インテグリンベ ータ1(フィプロ ネクチン受容体, ベータポリペプ チド抗原 Mdf2,Msk12を含 むCd29)	細胞防御反応//細胞接着//同種細胞 接着//細胞-マトリクス接着//イン テグリン仲介シグナル伝達経路// 発生	受容体活性//タン パク質結合//タン パク質結合//タン パク質ヘテロ二量 体化活性//タンパ ク質自己結合	インテグリ ン複合体// インテグリ ン複合体// 膜全体
209907_s_at	ITSN2	Intersectin2	エンドサイトーシス	Sh3Sh2アダプタ ー活性//カルシウ ムイオン結合//タ ンパク質結合	--

10

20

30

40

【表22】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
223412_at	KBTBD7	Kelchリピートおよび Btb(Poz)ドメイン含有7	--	タンパク質結合	--
227847_at	KCNE3	カリウム電位依存性チャネ ル,Ish関連ファミリー,メン バー3	イオン輸送//カリウ ムイオン輸送//輸送	電位依存性カリウムチャネル活性 //カリウムイオン結合//イオンチャ ネル活性//電位依存性イオンチャ ネル活性	電位依存性カリ ウムチャネル複 合体//膜//膜全 体
200617_at	KIAA0152	Kiaa0152	--	--	膜全体
226808_at	KIAA0543	マウスSco-Spondinの可能 性のある相同体	転写の制御,Dna依存 性//細胞接着	核糖結合//タンパク質二量体化活 性	細胞内
229001_at	KIAA1443	Kiaa1443	転写の制御,Dna依存 性	転写因子活性	核
233893_s_at	KIAA1530	Kiaa1530タンパク質	--	--	--
231956_at	KIAA1618	Kiaa1618	--	触媒活性	--
226720_at	KIAA1935	Kiaa1935タンパク質	--	メチルトランスフェラーゼ活性// トランスフェラーゼ活性	--
219371_s_at	KLF2	Kruppel様因子2(肺)	転写//転写の制 御,Dna依存性	転写因子活性//亜鉛イオン結合// 転写アクティベーター活性//金属 イオン結合//核糖結合//Dna結合	核//核
1555832_s_at	KLF6	Kruppel様因子6	転写//転写の制 御,Dna依存性//細 胞分化//転写の制 御,Dna依存性//細胞 成長	Dna結合//亜鉛イオン結合//転写al アクティベーター活性//金属イオ ン結合//核糖結合	核//核
210313_at	LILRA4	白血球免疫グロブリン-様受 容体,サブファミリーA(Tm ドメインを有する),メンバ ー4	免疫反応	受容体活性	膜全体
215838_at	LILRA5	白血球免疫グロブリン-様受 容体,サブファミリーA(Tm ドメインを有する),メンバ ー5	--	--	--

【0 2 3 3】

10

20

30

40

【表23】

Affymetrix プローブセットID番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能
200704_at	UTAF	リボ多糖類誘導Trf因子	転写// RnaポリメラーゼIIプロモーターからの転写の制御// NF-Kappabキナーゼ/NF-Kappabカスケードの正の制御// 転写の制御,Dna依存性	RnaポリメラーゼII転写因子活性//シグナル伝達因子活性
220036_s_at	LMBR1L	Limb領域1相同体(マウス)様	—	受容体活性
226375_at	LMTK2	キツネザルデロシンキナーゼ2	タンパク質アミノ酸リン酸化//タンパク質アミノ酸自己リン酸化//タンパク質アミノ酸リン酸化//タンパク質アミノ酸リン酸化//タンパク質アミノ酸自己リン酸化	タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ活性//タンパク質ホスファターゼ阻害剤活性//タンパク質結合//Atp結合//スクレオチド結合//タンパク質キナーゼ活性//タンパク質-デロシンキナーゼ活性//Atp結合//キナーゼ活性//トランスフェラーゼ活性//タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ活性//タンパク質ホスファターゼ阻害剤活性//Atp結合
226702_at	LOC129607	仮定的タンパク質Loc129607	Dtop生合成//Dtp生合成	チミジル酸キナーゼ活性//Atp結合//キナーゼ活性
224990_at	LOC201895	仮定的タンパク質Loc201895	—	タンパク質結合
226640_at	LOC221955	Kccr13L	脂質代謝	トリアルギリセロールリバーゼ活性
225794_s_at	LOC91689	AI449243により支持される仮定的遺伝子	—	—
228320_x_at	LOC92558	仮定的タンパク質Loc92558	—	—

10

20

30

40

【表24】

Affymetrix プローブセット ID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
204692_at	LRCH4	ロイシンに富むリピートおよびカルボニン相同体y(Ch)ドメイン含有4	神経系発生	--	--
223552_at	LRRC4	ロイシンに富むリピート含有4	--	--	膜全体
205859_at	LY86	リンパ球抗原86	アポトーシス//炎症性反応//体液性免疫反応//シグナル伝達//細胞増殖//免疫反応	シグナル伝達因子活性	原形質膜
226748_at	LYSMD2	Lysm,推定的ペプチドグリカン結合ドメイン含有2	細胞壁異化	--	--
207922_s_at	MAEA	マクロファージ赤芽球付着体	アポトーシス//細胞接着//発生	--	膜画分//原形質膜全体
204970_s_at	MAFG	V-Maf小胞型性線維肉腫癌遺伝子相同体G(鳥類)	転写//転写の制御,Dna依存性//RnaポリメラーゼIIプロモーターからの転写	転写因子活性//Dna結合	クロマチン//核
228582_x_at	MALAT1	転写開始点癌腫写物1(ノンコーディングRna)	--	--	--
232333_at	MAML2	Mastermind-様2(ショウジョウバエ)	転写//転写の制御,Dna依存性//ノッティシグナル伝達経路//RnaポリメラーゼIIプロモーターからの正の転写の制御//ノッティシグナル伝達経路	転写コアクティベーター活性//触媒活性//タンパク質結合//CAMP反応要素結合タンパク質結合	核//核

10

20

30

40

【表25】

Affymetrix プローブセッ ND番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
232726_at	MAML3	Mastermind-様 3(ショウジョウバ エ)	転写//転写の制 御,Dna依存性//ノ ットシングナル伝達 経路// Rnaポリメ ラーゼIIプロモタ ーからの正の転写 の制御	転写コアクティベーター活 性	核
208785_s_at	MAP1LC3B	微小管-関連タン パク質1軽鎖3ペー タ	ユビキチン周期// 自食作用	タンパク質結合	微小管//膜//自己 食空胞//オル ガネラ膜//空胞
203837_at	MAP3K5	マイトージェン- 活性タンパク質キ ナーゼキナーゼキ ナーゼ5	Map3kカスケード ///タンパク質アミ ノ酸リン酸化//ア ボトーシス//スト レスに対する応答 ///Jnk活性の活性化 ///細胞外シグナル によるアポトーシ スの誘導	ヌクレオチド結合//マグネ シウムイオン結合//タンパ ク質セリン/スレオニンキナ ーゼ活性//Mapキナーゼキナ ーゼキナーゼ活性//タンパ ク質-デロシンキナーゼ活性 //Atp結合//トランスフェラ ーゼ活性//タンパク質自己 結合//タンパク質結合//タン パク質キナーゼ活性//キナ ーゼ活性//金属イオン結合	—
1552264_a_at	MAPK1	マイトージェン- 活性タンパク質キ ナーゼ1	タンパク質アミノ 酸リン酸化//アボ トーシス誘導//走 化性//ストレスに 対する応答//細胞 周期//シグナル伝 達//シナプス伝達	ヌクレオチド結合//タンパ ク質セリン/スレオニンキナ ーゼ活性//Mapキナーゼ活性 //タンパク質-デロシンキナ ーゼ活性//Atp結合//トラン スフェラーゼ活性//タンパ ク質キナーゼ活性//Mapキナ ーゼ活性//キナーゼ活性	—
211574_s_at	MCP	膜補因子タンパク 質(Cd46,栄養芽細 胞-リンパ球交差 反応性抗原)	免疫反応//補体活 性化,古典的経路// 先天的免疫反応// 補体活性化	受容体活性	原形質膜//原形 質膜全体//膜全 体

10

20

30

40

【0 2 3 4】

【表26】

Affymetrix プローブセッ HD番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分	
225742_at	MDM4	Mdm4,形質転換 3T3細胞 二重微小4,P53結 合タンパク質(マ ウス)	RnaポリメラーゼIIプ ロモーターからの負 の転写制御//タンパ ク質複合体凝集//ア ポトーシス//細胞增 殖//細胞増殖の負の 制御//タンパク質ユ ビキチン化//タンパ ク質異化の負の制御 //G0からG1への移行 //タンパク質安定化	ユビキチン-タンパク質 リガーゼ活性//タンパ ク質結合//亜鉛イオン 結合//金属イオン結合 //亜鉛イオン結合	ユビキチンリ ガーゼ複合体 //核	10
223264_at	MESDC1	中胚葉発生候補1	—	—	—	20
206622_at	MGAM	Maltアーゼ-グル コアミラーゼ(ア ルファーグルコ シダーゼ)	炭水化物代謝//デン プン異化	グルカン1,4-アルファ ーグルコシダーゼ活性 //ヒドロラーゼ活性, O-グリコシル化合物の 加水分解//アルファ- グルコシダーゼ活性// 触媒活性//ヒドロラ ーゼ活性//ヒドロラーゼ 活性,グリコシル結合 への作用//触媒活性	膜全体	30
225568_at	MGC14141	仮定的タンパク 質Mgc14141	—	—	—	
221756_at	MGC17330	Hgf遺伝子//Hgf 遺伝子	—	—	—	
244716_x_at	MGC23244	仮定的タンパク 質Mgc23244	—	—	—	40

【表27】

Affymetrix プローブセッ HD番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的 過程	GO分子機能	GO細胞成分
225995_x_at	MGC52000	Oxyorf1関連タンパク質	—	—	—
201298_s_at	MOBK1B	Mob1,Mps-結合キナーゼア クティベーター様1B(酵母)	—	金属イオン結合// 亜鉛イオン結合	—
222555_s_at	MRPL44	ミトコンドリアリボソームタ ンパク質L44	Rnaプロセシ ング	二本鎖Rna結合//リ ボソームの構造的 成分//エンドヌク レアーゼ活性//リ ボヌクレアーゼII 活性//ヒドロラー ゼ活性//Rna結合// ヌクレアーゼ活性	ミトコンド リア//リボ 核タンパク 質複合体// 細胞内
232724_at	MS4A6A	膜貫通4ドメインs,サブファ ミリーA,メンバー6A	シグナル伝達	受容体活性	膜全体
218773_s_at	MSRB2	メチオニンスルホキシドレダ クターゼB2	タンパク質 Repair	タンパク質-メチオ ニン-R-オキシドレ ダクターゼ活性// 転写因子活性//亜 鉛イオン結合//オ キシドレダクター ゼ活性	ミトコンド リア
216336_x_at	MT1K	メタロデオネイン1M	—	銅イオン結合//カ ドミウムイオン結 合//金属イオン結 合	—
202086_at	MX1	Myxovirus(インフルエンザウ イルス)耐性1,インターフェロ ン-誘導タンパク質P78(マウ ス)//ミキソウイルス(インフ ルエンザウイルス)耐性1,イン ターフェロン-誘導タンパク質 P78(マウス)	アポトーシス 誘導//免疫反 応//シグナル 伝達//ウイル スに対する応 答//防御反応	ヌクレオチド結合 //Gtpアーゼ活性 //Gtp結合//Gdp結 合//Gtpアーゼ活性	細胞質

10

20

30

40

【表28】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
204994_at	MX2	Myxovirus(インフ ルエンザウイル ス)耐性2(マウス)	免疫反応//ウイル スに対する応答// 防御反応	ヌクレオチド結合//Gtp アーゼ活性//Gtp結合 //Gtpアーゼ活性	核//細胞質
203360_s_at	MYCBP	C-Myc結合タンパ ク質	転写//転写の制 御,Dna依存性	転写コアクティベーター 活性//タンパク質結合	核//ミトコ ンドリア// 細胞質//核 //細胞質
220319_s_at	MYLP	ミオシン制膜酵 素相互作用タンパク 質	細胞運動性//神経 系発生//タンパク 質ユビキチンatイ オン//ユビキチン 周期//タンパク質 ユビキチン化	ユビキチン-タンパク質 リガーゼ活性//細胞骨格 タンパク質結合//亜鉛イ オン結合//リガーゼ活性 //金属イオン結合//タン パク質結合//ユビキチン -タンパク質リガーゼ活 性//結合//細胞骨格タン パク質結合	ユビキチン リガーゼ複 合体//細胞 質//細胞骨 格//膜//細 胞内
1567013_at	NFE2L2	核因子(赤血球由 来2)-様2	転写//転写の制 御,Dna依存性// RnaポリメラーゼII プロモーターから の転写	転写因子活性//Dna結合 //セリン型エンドペプチ ダーゼ阻害剤活性	核
203574_at	NFIL3	核因子,インター ロイキン3制御	転写の制御,Dna依 存性// Rnaポリメ ラーゼIIプロモー ターからの転写// 免疫反応	Dna結合//Dna結合//転 写因子活性//転写コルプ レッサー活性	核//核
217830_s_at	NSFL1C	Nsf1(P97)補因子 (P47)	—	脂質結合	核//ゴルジ 層
222424_s_at	NUCKS1	核カゼインキナーゼ およびサイクリン 依存性キナーゼ 基質1	—	キナーゼ活性	核

【表29】

Affymetrix プローブセ ットID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
211973_at	NUDT3	Nudix(ヌクレオシドジホスフェート関連部分X)型モチーフ3	細胞内シグナリングカスケード//細胞-細胞シグナリング//シアデノシンポリホスフェート異化//カルシウム介在シグナリング//環状ヌクレオチド仲介シグナリング//核からのRna輸送の制御//細胞内輸送	マグネシウムイオン結合//ジホスホイノシトール-ポリホスフェートジホスファターゼ活性//ヒドロラーゼ活性//ジホスホイノシトール-ポリホスフェートジホスファターゼ活性	細胞内
204972_at	OAS2	2'-5'-オリゴアデニル酸シンセターゼ 2,69/71Kda	核糖塩基,ヌクレオシド,ヌクレオチドおよび核酸代謝//免疫反応	Rna結合//Atp結合//トランスフェラーゼ活性//Nucleotidylトランスクフェラーゼ活性//核酸結合	ミクロソーム//膜
218400_at	OAS3	2'-5'-オリゴアデニル酸シンセターゼ 3,100Kda	核糖塩基,ヌクレオシド,ヌクレオチドおよび核酸代謝//免疫反応	Rna結合//Atp結合//トランスフェラーゼ活性//ヌクレオチドトランスクフェラーゼ活性//核酸結合	ミクロソーム
205660_at	OASL	2'-5'-オリゴアデニル酸シンセターゼ様	タンパク質修飾//免疫反応	Dna結合//二本鎖Rna結合//Atp結合//トランスフェラーゼ活性//甲状腺ホルモン受容体結合//核糖結合//Rna結合	核//細胞質
201599_at	OAT	オルニチンアミノトランスフェラーゼ(脳回転状萎縮)	アミノ酸代謝//オルニチン代謝//視覚	オルニチン-オキソ酸アミノ基転移酵素活性//トランスフェラーゼ活性//ピリドキサールホスフェート結合//オルニチン-オキソ酸アミノ基転移酵素活性//アミノ基転移酵素活性	ミトコンドリアマトリクス//ミトコンドリア//ミトコンドリア

10

20

30

40

【表30】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
205760_s_at	OGG1	8-オキソグア ニンDnaグリ コシラーゼ	炭水化物代謝//Bア ーゼ除去修復 //Dna修復//Bアーゼ 除去修復//Dna 損傷刺激に対する 応答//Dna修復	損傷Dna結合//エンドヌクレア ーゼ活性//プリン特異的酸化 塩基損傷DnaN-グリコシラ ーゼ活性//ヒドロラーゼ活性,グ リコシル結合への作用//Lyア ーゼ活性//Dna結合//触媒活性 //Dna-(アプリンまたはアピリ ミジン部位)リアーゼ活性//プ リン特異的酸化//塩基損傷 DnaN-グリコシラーゼ活性//ヒ ドロラーゼ活性//プリン特異 的酸化//塩基損傷DnaN-グリコ シラーゼ活性	核質//ミト コンドリア //核
207091_at	P2RX7	プリン受容体 P2X,リガンド -依存性イオン チャネル,7	イオン輸送//シグ ナル伝達//輸送//輸 送	受容体活性//ATP- GatedCatイオンチャネル活性 //イオンチャネル活性//Atp結 合//受容体活性	IntegralTo原 形質膜//膜// 膜全体
218809_at	PANK2	パントテン酸 キナーゼ2(ハ レルフォルデ ン-スペツツ症 候群)	コエンザイムA生合 成	ヌクレオチド結合//パントテ ン酸キナーゼ活性//Atp結合// トランスフェラーゼ活性//キ ナーゼ活性	—
223220_s_at	PARP9	ポリ(Adp-リ ボース)ポリメ ラーゼファミ リー,メンバー 9	タンパク質アミノ 酸Adp-リボシル化 //細胞移動	Nad+Adp-リボシルトランスフ ェラーゼ活性	核//核

10

20

30

40

【表31】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
203708_at	PDE4B	ホスホジエステ ラーゼ4B,Camp- 特異的(ホスホジ エステラーゼE4 ダウンス相同体, ショウジョウバ エ)	シグナル伝達	Camp-特異的ホスホジエス テラーゼ活性//ヒドロラー ゼ活性//触媒活性//3',5'-環状 ヌクレオチドホスホジエス テラーゼ活性	可溶性画分 //不溶性画 分
207668_x_at	PDIA6	タンパク質ジス ルフィドイソメ ラーゼファミリ ーA,メンバー6	電子輸送//タンパク 質Folding	タンパク質ジスルフィドイ ソメラーゼ活性//電子輸送 体活性//イソメラーゼ活性// タンパク質ジスルフィドイ ソメラーゼ活性	小胞体
202464_s_at	PFKFB3	6-ホスホフルク ト-2-キナーゼ/フ ルクトース-2,6- ビホスファター ゼ3	フルクトース2,6-ビ スホスフェート代 謝//フルクトース -2,6-ビスホスフェート代 謝//代謝	ヌクレオチド結合//触媒活 性//6-ホスホフルクト-2-キ ナーゼ活性//フルクトース -2,6-ビスホスフェート-2-ホ スファターゼ活性//Atp結合 //キナーゼ活性//トランスク エラーゼ活性//ヒドロラー ゼ活性//6-ホスホフルクト-2- キナーゼ活性	—
218517_at	PHF17	Phdフィンガータ ンパク質17	転写の制御,Dna依 存性//アポトーシス //ストレスに対する 応答//細胞成長の負 の制御//アポトーシ ス//ストレスに対す る応答//細胞成長の 負の制御	タンパク質結合//亜鉛イオ ン結合//タンパク質結合//タ ンパク質結合	核//細胞質// 核//細胞質
203278_s_at	PHF21A	Phdフィンガータ ンパク質21A	転写の制御,Dna依 存性//転写	タンパク質結合//亜鉛イオ ン結合//Dna結合//ヘリカ ーゼ活性//金属イオン結合	—

【0236】

10

20

30

40

【表32】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
203691_at	PI3	ペプチダーゼ阻 害剤3,皮膚由来 (Skalp)/ペプチ ダーゼ阻害剤3,皮 膚由来(Skalp)	接合	セリン型エンドペプチダ ーゼ阻害剤活性//タンパ ク質結合//エンドペプチ ダーゼ阻害剤活性//セリ ン型エンドペプチダーゼ 阻害剤活性//エンドペプ チダーゼ阻害剤活性	細胞外マトリ クス(後生動 物)//細胞外領 域
210845_s_at	PLAUR	プラスミノーゲ ン活性化因子,ウ ロキナーゼ受容 体	細胞運動性//走化 性//細胞表面受容 体関連シグナル伝 達//血液凝固//タ ンパク質分解の制 御//シグナル伝達 //血液凝固	タンパク質結合//U-プラ スミノーゲン活性化因子 受容体活性//受容体活性 //プラスミノーゲン活 性化因子受容体活性//受 容体活性//受容体活性// キナーゼ活性	原形質膜//細胞 表面//膜全体// 膜から外側//膜
202430_s_at	PLSCR1	リン脂質スクラ ンブラーーゼ1	ウイルスに対する 応答//リン脂質ス クランブリング// 血小板活性化	カルシウムイオン結合// リン脂質スクランブラー ーゼ活性//カルシウムイオ ン結合	原形質膜//膜全 体

10

20

30

【表33】

Affymetrix プローブセ ンタID番号	遺伝子記 号	遺伝子の意味	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
200695_at	PPP2R1A	タンパク質ホスファ ター2(Formerly2A), 制御サブユニット A(Pr65),アルファイ ン型	細胞周期進行の制御// Mapk活性 の不活性化// Dna複製の制御 //翻訳の制御//タンパク質複合 体凝集//タンパク質アミノ酸脱 リン酸化//セラミド代謝//アポ トーシス誘導//Rnaスプライシ ング//有機基質に対する応答// セカンドメッセンジャー仲介シ グナリング//Wnt受容体シグナ ル伝達路の制御//細胞接着の 制御//細胞成長の負の制御//増 殖の制御//Stat3タンパク質の チロシンリン酸化の負の制御// 転写の制御//細胞分化の制御	抗原結合//ホス ホタンパク質ホ スファターゼ活性 //タンパク質 結合//タンパク 質ホスファター ゼType2A型 活性//ヒドロラ ーゼ活性//タン パク質ヘテロ二 量体化活性//結 合	タンパク質 ホスファタ ーゼ2A型複 合体//可溶 性画分//核// ミトコンド リア//細胞 質//微小管 細胞骨格// 膜
201859_at	PRG1	プロテオグリカン1, 分泌顆粒	—	—	—
201762_s_at	PSME2	プロテアソーム (Prosome/Macropain) アクティベーターサ ブユニット2(Pa28ベ ータ)	免疫反応	プロテアソーム アクティベーター活性	プロテアソ ーム複合体 (真核生物)// プロテアソ ームアクテ ィベーター 複合体//細 胞質//タン パク質複合 体

10

20

30

【表34】

Affymetrix プローブセ ン ND番号	遺伝子 記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
201433_s_at	PTDSS1	ホスファチジルセリ ンシンターゼ1	ホスファチジルセリン 生合成//リン脂質生合成	トランスフェラーゼ活 性	膜全体
200730_s_at	PTP4A1	タンパク質チロシン ホスファターゼIva 型,メンバー1	タンパク質アミノ酸脱 リン酸化//細胞周期//発 生	タンパク質チロシンホ スファターゼ活性//ヒ ドロラーゼ活性//ホス ホタンパク質ホスファ ターゼ活性	小胞体//膜
208616_s_at	PTP4A2	タンパク質チロシン ホスファターゼIva 型,メンバー2	タンパク質アミノ酸De リン酸化	Prenylatedタンパク質チ ロシンホスファターゼ 活性//ヒドロラーゼ活 性//ホスホタンパク質 ホスファターゼ活性// タンパク質チロシンホ スファターゼ活性	膜
205174_s_at	QPCT	グルタミニルペプ チドシクロトランス フェラーゼ(グルタ ミニルシクラーゼ)	タンパク質修飾//タンパ ク質分解	ペプチダーゼ活性//ア シリトランスフェラ ゼ活性//グルタミニル ペプチドシクロトラン スフェラーゼ活性//ト ランスフェラーゼ活性	—
209514_s_at	RAB27A	Rab27A,メンバー Ras癌遺伝子ファミ リー	細胞内タンパク質輸送// 低分子量Gtpアーゼ仲介 シグナル伝達//タンパク 質輸送	ヌクレオチド結合//Gtp アーゼ活性//Gtp結合	—
221808_at	RAB9A	Rab9A,メンバー Ras癌遺伝子ファミ リー	細胞内タンパク質輸送// 低分子量Gtpアーゼ仲介 シグナル伝達//輸送//タ ンパク質輸送	ヌクレオチド結合//Gtp アーゼ活性//Gtp結合	ゴルジ層// リソソーム //後期エン ドソーム
202100_at	RALB	V-Ralサル白血病ウ イルス癌遺伝子相同 B(Ras関連Gtp結合 タンパク質)	細胞内タンパク質輸送// シグナル伝達//低分子量 Gtpアーゼ仲介シグナル 伝達	ヌクレオチド結合//Gtp 結合//Gtp結合	—

10

20

30

40

【表35】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
244674_at	RBM6	Rna結合モチ ーフタンパク 質6	Rnaプロセシング	ヌクレオチド結合//Dna結合 //Rna結合//核糖結合//Rna結 合	核//細胞内//核
217775_s_at	RDH11	レチノールデ ヒドロゲナー ゼ11(全トラ ンスおよびβ- シス)	代謝//レチノール 代謝//光受容体維 持//視覚	レチノールデヒドロゲナーゼ 活性//オキシドレダクターゼ 活性	細胞内//小胞体// 膜全体
229285_at	RNASEL	リボヌクレア ーゼL(2',5'-オ リゴイソアデ ニレート合成 酵素依存性)	Mmaプロセシング //タンパク質セリン/ スレオニンキナーゼ活性//Atp 結合//ヒドロラーゼ活性//エン ドリボヌクレアーゼ活性、5'-ホ スホモノエステル産生//金属 イオン結合//ヌクレオチド結 合//タンパク質キナーゼ活性// キナーゼ活性//トランスク <small>エ</small> ラーゼ活性	—	—
225414_at	RNF149	リングフィン ガータンパク 質149	タンパク質分解// タンパク質ユビキ チン化	ユビキチン-タンパク質リガー ゼ活性//トペチダーゼ活性//亜 鉛イオン結合	ユビキチンリガ ーゼ複合体
224947_at	RNF26	Ringフィンガ ータンパク質 26	タンパク質ユビキ チン化	ユビキチン-タンパク質リガー ゼ活性//亜鉛イオン結合//金属 イオン結合//亜鉛イオン結合	ユビキチンリガ ーゼ複合体//核
219035_s_at	RNF34	リングフィン ガータンパク 質34	アボトーシス//タ ンパク質ユビキチ ンatイオン//ユビキ チンサイクル	ユビキチン-タンパク質リガー ゼ活性//亜鉛イオン結合//金属 イオン結合	ユビキチンリガ ーゼ複合体//核// 膜
211976_at	RPL35	リボソームタ ンパク質L35	タンパク質合成 //タンパク質合成	Mma結合//リボソームの構造 的成分//リボソームの構造的 成分	核//リボソーム// 細胞質リボソ ム大サブユニッ ト(真核生物)//細 胞内//リボ核タ ンパク質複合体

10

20

30

40

【表36】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
213797_at	RSAD2	ラジカルS-ア デノシルメチ オニンドマイ ン含有2	--	触媒活性//鉄イ オン結合	--
210968_s_at	RTN4	レティキュロ ン4	抗アポトーシスの負の制御// 軸 索伸張の負の制御//アポトーシ スの制御//アポトーシス	タンパク質結合	核膜//小胞 体//膜全体// 小胞体膜全 体//小胞体
222986_s_at	SCOTIN	Scotin	I-Kappabキナーゼの正の制御 /Nf-Kappabカスケード	シグナル伝達因 子活性	核
202228_s_at	SDFR1	間質細胞特異 因子受容体1	--	受容体型性	膜
209206_at	SEC22L1	Sec22ビヒーク ル輸送タンパ ク質-様1(酵母)	ERからゴルジへの輸送//タンパ ク質輸送//ビヒークル-仲介輸送 //輸送//ERからゴルジへの輸送	--	小胞体膜// ゴルジ層// 膜全体//小 胞体
201582_at	SEC23B	Sec23相同体 B(酵母)	細胞内タンパク質輸送//ERから ゴルジへの輸送//ビヒークル-仲 介輸送//輸送//タンパク質輸送	タンパク質結合	小胞体//ゴ ルジ層//膜 //CopIIビヒ ークルコー ト

10

20

30

【表37】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
212268_at	SERPINB1	セルビンペプ チダーゼ阻害 剤,クロード B(オボアルブ ミン),メンバ ー1	—	セリン型エンドペプチダ ーゼ阻害剤活性//エンド ペプチダーゼ阻害剤活性 //セリン型エンドペプチ ダーゼ阻害剤活性	細胞質
208313_s_at	SF1	スプライシング 因子1	スプライセオソーム凝 集//転写//転写の制 御,Dna依存性//核Mma スプライシング,Maス プライセオソーム //Mmaプロセシング	RnaポリメラーゼII転写因 子活性//転写コルプレッ サー活性//Rna結合//金属 イオン結合//核糖結合 //Rna結合//亜鉛イオン結 合//核糖結合//金属イオン 結合	スプライセオ ソーム複合体 //リボソーム// 核//核
226056_at	SIPA1L2	シグナル誘導 増殖関連1様2	—	Gtpアーゼアクティベータ ー活性//タンパク質結合	—
203761_at	SLA	Src-様アダプ ター//Src-様 アダプター	細胞内シグナリングカ スケード	Sh3/Sh2アダプター活性	—
205896_at	SLC22A4	溶質担体ファ ミリー22(有 機カチオン輸 送体),メンバ ー4	イオン輸送//ナトリウ ムイオン輸送//体液分 泌//有機カチオン輸送 //輸送	ヌクレオチド結合//Atp結 合//有機カチオン運搬活 性//イオン輸送体活性//輸 送体活性//ナトリウムイ オン結合//ヌクレオチド 結合//輸送体活性	原形質膜//原 形質膜全体// 膜全体
218749_s_at	SLC24A6	溶質担体ファ ミリー24(ナ トリウム/カ リウム/カル シウム交換 体),メンバー6	—	—	膜全体

10

20

30

40

【0238】

【表38】

アノム名	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
アノム名 プローブセシ HID番号					
202497_x_at	SLC2A3	溶質担体ファミリー -2(促進グルコ ス輸送体).メンバ ー3	炭水化物代謝//炭水化物輸 送//グルコース輸送//輸送 //発生//精子形成//細胞分 化	輸送体活性//輸送体活性//グル コース輸送体活性//グルコース輸 送体活性	膜画分//膜//膜全体//膜全体
235013_at	SLC31A1	溶質担体ファミリー -31(銅輸送体).メ ンバー1	イオン輸送//銅イオン輸送 //銅イオン輸送//輸送	銅イオン輸送体活性//銅イオン輸 送体活性//銅イオン結合	原形質膜全体//膜全体
225176_s_at	SLC44A2	溶質担体ファミリー -44.メンバー2	輸送//Kappabキナーゼ の正の制御/NF-Kappabカス ケード	シグナル伝達因子活性	膜全体
209131_s_at	SNAP23	シナプトソーム関 連タンパク 質,23kDa	輸送//タンパク質輸送//ゴ ルジ後輸送//ヒークルタ ーゲティング//膜融合	T-スヌア活性	膜//シナプトソーム//原形質膜
208821_at	SNRPB	核内低分子リボ核 タンパク質ポリベ チドBおよびB1	Mrnaプロセッシング//Rnaス プライシング//核Mrnaスフ ライシング.スプライセオ ソームを介する	Rna結合//タンパク質結合	スプライセオソーム複合体//核内 低分子リボ核タンパク質複合体// 核内低分子リボ核タンパク質複合 体//核//リボ核タンパク質複合体// 核内低分子リボ核タンパク質複合 体
221561_at	SDAT1	ステロールロ-アシ ルトランスフェラ ーゼ(アシリル-コエ ンザイムA:コレス テロールアシリルト ランスフェラーゼ)1	脂質代謝//循環//ステロイ ド代謝//コレステロール代 謝//コレステロール代謝	ステロールロ-アシリルトランスフェ ラーゼ活性//アシリルトランスフェ ラーゼ活性//アシリルトランスフェ ラーゼ活性//トランスフェラーゼ 活性	小胞体//膜//膜全体//小胞体
208012_x_at	SP110	Sp110核小体タン パク質	転写//転写の制御,Dna依存 性//電子輸送	Dna結合//赤血球生成促進因子// ンターフェロン-クラス(IFN-ド メイン)サイトカイン受容体シグ ナル伝達因子活性//タンパク質結 合//亜鉛イオン結合//金属イオン 結合//Dna結合//電子輸送体活性	核//核

10

20

30

40

【表39】

Affymetrix プローブセッ ND番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
221769_at	SPSB3	Spla/リアノジン受容体ドメインおよびSocsボックス含有3	細胞内シグナリングカスケード	—	—
217995_at	SQRDL	キノン硫化物レダクターゼ-様(酵母)	—	オキシドレダクターゼ活性	ミトコンドリア
201247_at	SREBF2	ステロール制御要素結合転写因子2	RnaポリメラーゼIIプロモーターからの転写の制御//脂質代謝//ステロイド代謝//コレステロール代謝//転写//転写の制御,Dna依存性//脂質代謝//転写の制御	Dna結合//RnaポリメラーゼII転写因子活性//タンパク質結合//転写制御因子活性	核//小胞体//ゴルジ層//膜全体
208921_s_at	SRI	Sorcin	活動電位の制御//津波送//鉄イオンの細胞内封鎖//横紋筋収縮の制御//心臓発生//前腕発生//心臓収縮速度の制御	受容体結合//カルシウムチャネル調節活性//カルシウムイオン結合	細胞質
210190_at	STX11	シンタキシン11	細胞内タンパク質輸送//膜融合//津波送//タンパク質輸送	Snap受容体活性//タンパク質輸送体活性	ゴルジ層//膜

10

20

30

【表40】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成 分
208831_x_at	SUPT6H	Ty6相同体のサブ レッサー(酵母)	核酸塩基,ヌクレオ シド,ヌクレオチド および核酸代謝//ウ ロマチンリモデリン グ//転写の制御,Dna 依存性//細胞内シグ ナリングカスケード //転写//転写の制 御,Dna依存性	転写因子活性//Rna結合 //ヒドロラーゼ活性,エス テル結合への作用	核//核
229723_at	TAGAP	T細胞活性化Gtp アーゼ活性タンパ ク質	--	グアニル-ヌクレオチド 交換因子活性	—
202307_s_at	TAP1	輸送体1,ATP- 結合カセット,サ ブファミリー B(Mdr/Tap)	輸送//オリゴペプチ ド輸送//免疫反応// タンパク質輸送//ペ プチド輸送	ヌクレオチド結合//輸送 体活性//Atp結合//オリゴ ペプチド輸送体活性//A TPアーゼ活性//ATP アーゼ活性,基質の膜貫 移動を伴う//タンパク質 ヘテロ二量体化活性//ヌ クレオシドートリホスフ アターゼ活性	小胞体// 膜全体// 膜全体

10

20

30

【0239】

【表41】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
201174_s_at	TERF2I P	テロメア反復結合 因子2相互作用タ ンパク質	テロメラーゼ依存性テロ メア維持//転写の制御// テロメア維持//転写//転 写の制御,Dna依存性	テロメアDna結合//Dna結 合//受容体活性	核染色体//染色 体,テロメア領域 //核//染色体
205016_at	TGFA	トランスフォーミ ング増殖因子,アル ファ	細胞周期進行の制御//細 胞-細胞シグナリング/// 細胞増殖//細胞増殖	タンパク質-テロシンキナ ーゼ活性//シグナル伝達 因子活性//上皮細胞増殖 因子受容体活性化リガン ド活性//タンパク質結合// 増殖因子活性	細胞外スペース //可溶性画分//原 形質膜//原形質 膜全体//膜全体
230651_at	THOC2	Tho複合体2	核Mmaスプライシング, スプライセオソーム仲介 //核からのMma輸送//輸 送//Mrnaプロセシング	Rna結合	核
242617_at	TMED8	貫膜Emp24タンパ ク質輸送ドメイン 含有8	細胞内タンパク質輸送	タンパク質担体活性	膜
217795_s_at	TMEM4 3	貫膜タンパク質43	—	—	膜全体
200620_at	TMEM5 9	貫膜タンパク質59	—	—	膜全体
203639_s_at	TNK2	チロシンキナーゼ, 非受容体,2	タンパク質アミノ酸リン 酸化//細胞骨格形成およ び生合成//低分子量Gtp アーゼ仲介シグナル伝達	スクレオチド結合//タン パク質セリン/スレオニン キナーゼ活性//貫膜貫通 タンパク質チロシンキナ ーゼ活性//Gtpアーゼ阻害 剤活性//タンパク質結合 //Atp結合//トランスフェ ラーゼ活性//タンパク質 キナーゼ活性//タンパク 質-チロシンキナーゼ活性 //キナーゼ活性	細胞質

10

20

30

40

【表42】

Affymetrix プローブセッ ND番号	遺伝子記 号	遺伝子の説 明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
221507_at	TNPO2	トランスポー ーチン2(イ ンポーチン 3,カリオフ ェリンベー タ2B)	核へのタンパク質取り 込み、ドッキング//タン パク質輸送//輸送	結合//核局在配列結合//タンパ ク質輸送体活性	核//核膜孔//細胞質 //核//細胞質
237895_at	TNRC6B	トリヌクレ オチド反復 含有6B	細胞内タンパク質輸送 //低分子量Gtpアーゼ 仲介シグナル伝達//タ ンパク質輸送	ヌクレオチド結合//Gtp結合	—
217914_at	TPCN1	二孔セグメ ントチャネ ル1	輸送//イオン輸送//Cat イオン輸送	イオンチャネル活性//カチオ ンチャネル活性//カルシウム イオン結合	膜//膜全体
221571_at	TRAF3	Tnf受容体 関連因子3	アポトーシス誘導//シ グナル伝達//タンパク 質ユビキチンatイオン //アポトーシスの制御 //アポトーシス//シグ ナル伝達	ユビキチン-タンパク質リガ ゼ活性//シグナル伝達因子活 性//タンパク質結合//亜鉛イオ ン結合//金属イオン結合//受容 体活性	ユビキチンリガ ゼ複合体
216749_at	TRERF1	転写制御因 子1	ステロイド生合成//コ レステロール異化//発 生//恒常性//転写の制 御//正の転写の制 御,Dna依存性//ホルモ ン生合成の制御	転写因子活性//転写因子結合// 亜鉛イオン結合//Dna屈曲活性 //RnaポリメラーゼI転写メデ ィエーター活性//リガンド依 存性核受容体転写コアクティ ベーター活性//金属イオン結 合//核類縁結合//Dna結合	核//核
203148_s_at	TRIM14	3要素モデ ーフ-含有 14	コンパートメント特性	タンパク質結合//亜鉛イオン 結合//金属イオン結合	細胞質//細胞内
210705_s_at	TRIM5	3要素モデ ーフ-含有5	タンパク質ユビキチン 化//ユビキチンサイク ル	ユビキチン-タンパク質リガ ゼ活性//亜鉛イオン結合//リガ ーゼ活性//金属イオン結合	ユビキチンリガ ゼ複合体//細胞内

10

20

30

40

【表43】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の説明	GO生物学的過程	GO分子機能	GO細胞成分
220558_x_at	TSPAN32	テトラスパニン32	細胞-細胞シグナ リング	-	膜全体//膜全体
1557073_s_at	TTBK2	Tauデューブリン キナーゼ2	タンパク質アミノ 酸リン酸化	スクレオチド結合//タ ンパク質キナーゼ活性 //Atp結合//キナーゼ 活性//トランスフェラ ーゼ活性//構造分子活 性	中間膜フィラメン ト
202335_s_at	UBE2B	ユビキチン結合酵 素E2B(Rad6相 同体)	Dna修復//ユビキ チンサイクル//タ ンパク質修飾 //Dna損傷刺激に 対する応答	ユビキチン-タンパク 質リガーゼ活性//ユビ キチン-様活性化酵素 活性//リガーゼ活性	核//膜
200668_s_at	UBE2D3	ユビキチン結合酵 素E2D3(Ubc4/5相 同体 酵母)	ユビキチンサイク ル//タンパク質修 飾	ユビキチン-タンパク 質リガーゼ活性//タン パク質結合//ユビキチ ン-様活性化酵素活性 //リガーゼ活性	-
215737_x_at	USF2	上流転写因子 2,C-Fos相互作用	転写の制御,Dna 依存性//転写//転 写の制御	転写因子活性//Rnaポ リメラーゼI転写因子 活性//Dna結合//転写 制御因子活性	核
201557_at	VAMP2	ビヒークル-関連膜 タンパク質2(シナ プトブレビン2)	ビヒークル-仲介 輸送	-	膜全体//シナプト ソーム//シナプス

10

20

30

【0240】

【表44】

Affymetrix プローブセッ トID番号	遺伝子記 号	遺伝子の翻訳 物	GO生物学的過 程	GO分子機能	GO細胞成分
204264_s_at	VDR	ビタミンD(1,25-ジヒ ドロキシビタミン D3)受容体	転写//転写の 制御,Dna依存 性//シグナル 伝達//負の転 写の制御	転写因子活性//ステロイド ホルモン受容体活性//タン パク質結合//ビタミンD3受 容体活性//金属イオン結合 //Dna結合//タンパク質結合 //Dna結合//受容体活性//リ ガンド依存性核受容体活性 //亜鉛イオン結合//Dna結合	核
217234_s_at	VIL2	ピリン2(エズリン)	細胞骨格固定 //細胞形の制 御	構造分子活性//細胞骨格タ ンパク質結合//タンパク質 結合//結合	細胞質//細胞骨 格//微絨毛//膜// アクチンフィラ メント//皮質細 胞骨格
1562955_at	WDFY1	Wd反復オヨビFyve ドメイン含有1	--	ホスファチジルイノシトー ル結合//亜鉛イオン結合//金 属イオン結合//亜鉛イオン 結合	核//初期エンド ソーム//細胞質
208743_s_at	YWHAZ	チロシン3モノオキ シゲナーゼトリプト ファン5-モノオキシ ゲナーゼ活性化タン パク質,ベータポリペ プチド	--	モノオキシゲナーゼ活性// タンパク質ドメイン特異的 結合//タンパク質結合//タン パク質結合	--
217741_s_at	ZA20D2	亜鉛フィンガー,A20 ドメイン含有2	--	Dna結合//亜鉛イオン結合// 金属イオン結合	--
222357_at	ZBTB20	亜鉛フィンガーおよ びBtbドメイン含有 20	転写//転写の 制御,Dna依存 性	Dna結合//タンパク質結合// 亜鉛イオン結合//金属イオ ン結合	核
219062_s_at	ZCCHC2	亜鉛フィンガー,Cchc ドメイン含有2	--	糖鎖結合//金属イオン結合// 亜鉛イオン結合	--

10

20

30

40

【0241】

ウイルス応答、細胞防御、および免疫応答遺伝子と関係する多数の遺伝子が同定された。
特徴的セットの遺伝子の代表的リストを、表3に提供する。

【0242】

【表45】

表3：慢性HCV感染の特徴的セットの代表的遺伝子：

プローブセットID	遺伝子記号	遺伝子名	GO生物学的過程
201642_at	IFNGR2	インターフェロンγ受容体2	ウイルスへの応答
202086_at	MX1	Myxovirus(インフルエンザウイルス)耐性1	ウイルスへの応答
202430_s_at	PLSCR1	リン脂質スクランブラー1	ウイルスへの応答
203882_at	ISGF3G	インターフェロンにより刺激される転写因子3, ガンマ 48Kda	ウイルスへの応答
204994_at	MX2	Myxovirus(インフルエンザウイルス)耐性2	ウイルスへの応答
208436_s_at	IRF7	インターフェロン制御因子7	宿主免疫反応のウイルス誘導 ウイルスへの応答
1553530_a_at	ITGB1	インテグリン、β1(フィブロネクチン受容体、ペータポリペプチド、抗原 Mdf2, Msk12 を含む Cd29)	細胞防御応答
プローブセットID	遺伝子記号	遺伝子名	GO生物学的過程
1553530_a_at	ITGB1	インテグリン、β1(フィブロネクチン受容体、ペータポリペプチド、抗原 Mdf2, Msk12 を含む Cd29)	細胞防御応答
1555832_s_at	KLFG6	Kruppel様因子6	B細胞分化 転写の制御 DNA-依存性
200969_at	FUS	Fusion(悪性脂肪肉腫においてT(12;16)に関与する)	免疫応答
201762_s_at	PSME2	プロテアソーム(Prosome, Macropain)活性化サブユニット2(Pa28ペータ)	免疫応答
201786_s_at	ADAR	アデノシン・デアミナーゼ、RNA特異的	抗菌性体液応答 (脊椎動物)
202086_at	MX1	Myxovirus(インフルエンザウイルス)耐性1 インターフェロン誘導性タンパク質P78(マウス) Myxovirus(インフルエンザウイルス)耐性1 インターフェロン誘導性タンパク質P78(マウス)	免疫応答 ウイルスへの応答

GO = 遺伝子オントロジー

【0243】

実施例5：VX-950は、14日間の処置期間で特徴的セットを正常化する

VX-950投与により健康な対象レベルに対して正常化する、遺伝子発現レベルにおいて観察され得る傾向があった。デルタ発現レベルを、 10^g_{10} スケールを示した各患者(14日目 対 0日目)についてのインターフェロン(IFN)感受性遺伝子(ISG)発現レベルの平均比として計算した。デルタウイルス量を、 10^g_{10} スケールを示した各患者(0日目 対 14日目)についてのウイルス量の比として計算した。健康な対象レベルとの相関関係を、5日間のVX-950投与後の健康な対象について、ならびにVX-950投与前、投与の7、14および28日後のHCV感染患者について決定した。結果を図2に示す。

【0244】

実施例6：HCV感染は、宿主の抗ウイルス遺伝子カテゴリーの遺伝子に富む

HCV感染対象において、遺伝子発現分析は、ウイルス感染に対する宿主応答に関係した遺伝子オントロジー(GO)カテゴリーの顕著な過剰発現を明らかにした(表4)。また、観察により、公知のインターフェロン感受性遺伝子(ISG)が顕著に濃縮していた($p < 10^{-6}$) (ここで、p値は、その機能的カテゴリー中の遺伝子濃縮が無作為である蓋然性を示す。)

【0245】

10

20

30

40

【表46】

表4：特徴的セットは、宿主抗ウイルスGOカテゴリーに富む：

遺伝子オントロジー・カテゴリー	p 値	#変化した遺伝子	#遺伝子チップ上の遺伝子	
免疫応答	3.4×10^{-7}	30	566	
生物刺激に対する応答	4.1×10^{-8}	36	705	
刺激に対する応答	7.7×10^{-8}	50	1230	
防御応答	7.5×10^{-7}	31	620	10
ペスト、病原菌または寄生生物に対する応答	1.3×10^{-4}	19	378	
ストレスに対する応答	1.0×10^{-5}	31	701	
ウイルスに対する応答	4.5×10^{-4}	6	51	

【0246】

宿主免疫応答機能および他の重要な生物学的機能にマップされる特徴的セットの他の遺伝子は、宿主の抗ウイルス防御機構に関係した。例えば、機能についてマップされる遺伝子は、生物生理学的过程；免疫応答；防御応答；生物刺激に対する応答；外部刺激に対する応答；刺激に対する応答；外部生物刺激に対する応答；ストレスに対する応答；害虫、病原菌または寄生虫に対する応答；ウイルスに対する応答と関係した。

20

【0247】

実施例7：IFN感受性遺伝子の投与前発現レベルは、血漿HCV RNAレベルの低下と相関する

表5は、VX-950投与前の、応答増大者と応答非増大者間のIFN感受性遺伝子（ISG）発現レベルの比を示す（該比は、応答非増大者の発現レベルを超える応答増大者の発現レベルである）。投与前のこれらの遺伝子の発現レベルは、血漿HCV RNA減少と関係がある。

【0248】

【表47】

表5：増大した応答者と他とのISGレベルの比

Affymetrix プローブセット ID	遺伝名	遺伝子記号	GO 生物学的過程 の説明	比
203153_at	チトラトリコベプチド反復配列1を有するインターフェロン誘導タンパク質	IFIT1	免疫応答	8.57
204439_at	インターフェロン誘導タンパク質44様	IFI44L	免疫応答	4.17
213797_at	ラジカルリニアテノシルメチオニンドメイン含有2	RSAD2	免疫応答	4.11
226757_at	チトラトリコベプチド反復配列2を有するインターフェロン誘導タンパク質	IFIT2	免疫応答	3.48
204747_at	チトラトリコベプチド反復配列3を有するインターフェロン誘導タンパク質	IFIT3	免疫応答	2.91
206332_s_at	インターフェロン、ガンマ誘導タンパク質16	IFI16	免疫応答 転写のDNA依存的制御	2.79
208986_x_at	インターフェロン、ガンマ誘導タンパク質16	IFI16	免疫応答 転写のDNA依存的制御	2.75
214453_s_at	インターフェロン誘導タンパク質44	IFI44	免疫応答	2.73
217502_at	チトラトリコベプチド反復配列2を有するインターフェロン誘導タンパク質	IFIT2	免疫応答	2.73
203595_s_at	チトラトリコベプチド反復配列5を有するインターフェロン誘導タンパク質	IFIT5	免疫応答	2.68
229450_at	チトラトリコベプチド反復配列3を有するインターフェロン誘導タンパク質	IFIT3	免疫応答	2.46
208965_s_at	インターフェロン、ガンマ誘導タンパク質16	IFI16	免疫応答 転写のDNA依存的制御	2.45
203596_s_at	チトラトリコベプチド反復配列5を有するインターフェロン誘導タンパク質	IFIT5	免疫応答	1.69
202446_s_at	リン脂質スクランブラーゼ1	PLSCR1	ウイルスに対する応答 リン脂質スクランブリング	1.42
202086_at	Myxovirus(インフルエンザウイルス)耐性1	MX1	免疫応答 シグナル伝達	1.39
202411_at	インターフェロン、アルファ誘導タンパク質27	IFI27	免疫応答	1.16
209417_s_at	インターフェロン誘導タンパク質35	IFI35	免疫応答	1.11
201601_x_at	インターフェロン誘導膜貫通タンパク質1(9-27)	IFITM1	免疫応答 細胞増殖の負の制御	1.01
212203_x_at	インターフェロン誘導膜貫通タンパク質3(1-80)	IFITM3	免疫応答	1.01
201422_at	インターフェロン、ガンマ誘導タンパク質30	IFI30	免疫応答	0.93
214022_s_at	インターフェロン誘導膜貫通タンパク質1(9-27)	IFITM1	免疫応答 細胞増殖の負の制御	0.93
201315_x_at	インターフェロン誘導膜貫通タンパク質2(1-80)	IFITM2	免疫応答	0.82

【0249】

実施例8：インターフェロン感受性遺伝子の維持レベルは、血漿HCV RNAレベルの減少と相関する

選択したインターフェロン感受性遺伝子（ISG）の発現レベルを、HCV感染した応答増大者および応答非増大者における、VX-950投与前および投与の14日後に試験した。ISG発現レベル（14日目（d14）対投与前（d0））の平均比率を図3Aに示す。2つのグループ間のISGの維持レベルには統計的に有意な差異があり、応答増大者は、ISG発現レベルを維持していた。各グループ内の外れ値の遺伝子を列記する。故に、14日以内において、ベースラインとISGの14日目の発現レベルの比較は、可能性のあるVX-950投与結果の予測を可能にする。

【0250】

図3Bは、5名の応答増大者（左）および16名の応答非増大者の、発現レベル変化およびHCVウイルス量変化の14日目と0日目の比較を示す。14日目にHCV RNAを検出不可能な、該5名の応答増大者は、IFN感受性遺伝子（ISG）レベルを維持しており、その発現レベルはほとんど変化を示さなかった。

【0251】

図3Cは、Affymetrix遺伝子チップ結果の定量的リアルタイムPCRによる確認を示す。3Bにおける各グループの特定のISGの遺伝子発現調節を示す（上左パネルは、応答増大者の結果を示し、上右パネルおよび下パネルは、応答非増大者の結果を示す）。全体的な傾向は、遺伝子チッププロファイリングデータを裏付ける。また、応答増大者と応答非増大者の、個々の遺伝子発現レベルの相違（例えば、GIP2、PLSCR）もある。

【0252】

これらの結果により、VX-950投与期間中の、末梢血中のインターフェロン誘導遺伝子の維持レベルは、最適な抗ウイルス応答と関係することが明らかである。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 3 】**実施例 9：特定の H C V サブグループの特徴的セット**

表 2 に示す特徴的セットは、無管理のクラスタリング法を用いて先駆的偏見なしに慢性的に感染した H C V 対象集団から得られた。選択したグループの特徴的セットは、本明細書に記載の技術に基づいて準備され得る。例えば、特徴的セットは、H C V 感染対象の任意のサブグループ、例えば：男性、女性、H C V 遺伝子型 1、2 もしくは 3、特定の年齢群、種、以前の処置に対してよく応答したか、またはあまり応答しなかった対象、以前に特定の処置を受けた対象、H C V 感染の処置を未だ受けていない対象、別のウイルス（例えば、B 型肝炎および / または H I V ）の共感染と診断された対象などから形成され得る。

10

【 0 2 5 4 】

かかる分析により得られた情報は、本明細書に記載の通りに利用可能である。

【 0 2 5 5 】

本明細書の多くの態様が記載されが、様々な修飾が、本発明の精神および範囲を逸脱することなく行われ得ることが、理解され得る。従って、他の態様は、特許請求の範囲内である。

【 図面の簡単な説明 】**【 0 2 5 6 】**

【図 1】図 1 は、V X - 9 5 0 またはプラセボ対照で処置後の、H C V 感染患者における時間（x 軸）に対する平均 H C V R N A レベル（y 軸）を示す線グラフである。

20

【図 2】図 2 は、V X - 9 5 0 を受容する患者と健康な対照の時間に対する遺伝子発現レベルの相関関係を示すグラフである。

【図 3】図 3 A、3 B、および 3 C は、I F N 感受性遺伝子（I S G）の維持レベルと血漿 H C V R N A レベルの低下の相関関係を示す。図 3 A は、I F N により仲介される遺伝子発現レベル（14 日目 対 投与前）の割合を意味する。I S G の持続的発現レベルにおいて統計的に有意な差異がある。図 3 B は、14 日目に H C V R N A 非検出であった 5 名の応答増大者（左）における I S G の維持レベルを示す。図 3 C は、A f f y m e t r i x の遺伝子チップ結果の定量的リアルタイム P C R 確認を示す。図 3 B において、3 つの群それについての特定の I S G の遺伝子発現調節を示す（上左パネルに、応答増大者の結果を示し、上右および下パネルに、応答非増大者の結果を示す。

30

【図1】

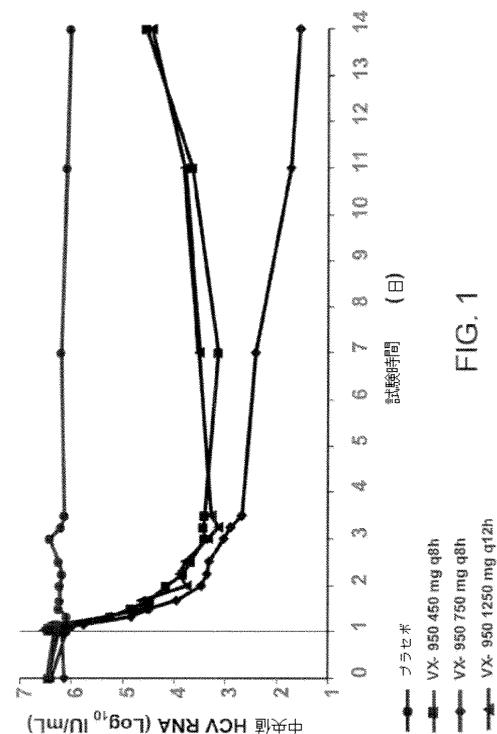


FIG. 1

【図2】

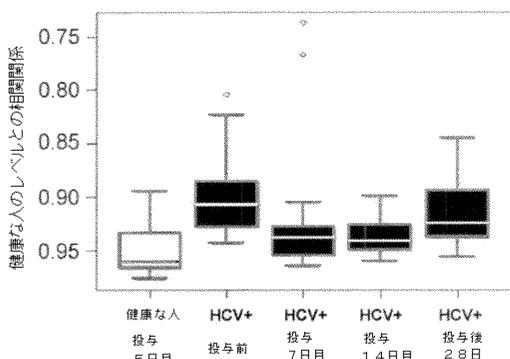


FIG. 2

【図3A】

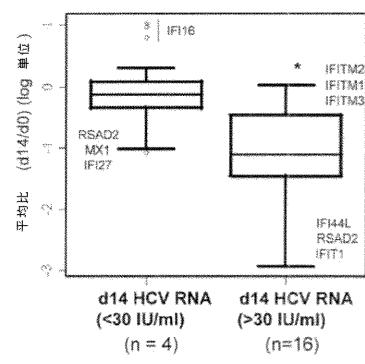


FIG. 3A

【図3B】

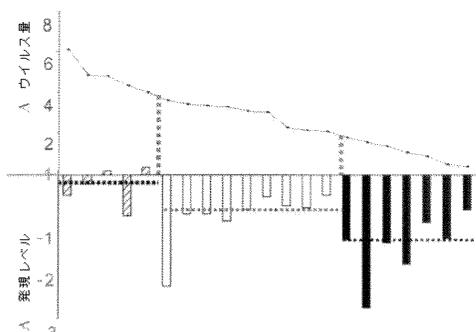


FIG. 3B

【図3C】

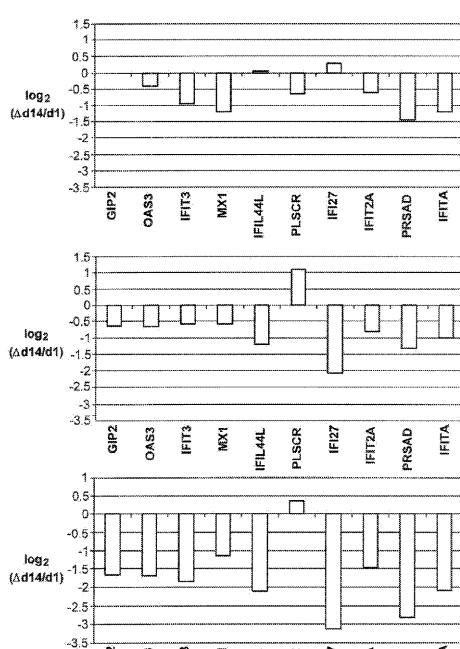
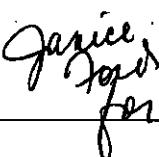


FIG. 3C

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/67421									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C12Q 1/68(2006.01);C12M 1/34(2006.01);A61K 49/00(2006.01) C07H 21/04(2006.01) USPC: 435/6,287.2;424/9.2;536/23.5 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/6,287.2;424/9.2;536/23.5											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2005/0282179 A1 (MARTIN et al) 22 December 2005 (22.12.2005), see entire reference, particularly Figure 4, paragraphs 26 and 30, Table 1.</td> <td>1-10,15-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2004/0229817 A1 (DUGGAL et al) 18 November 2004 (18.11.2004), see entire reference, particularly paragraphs 1 and 266.</td> <td>11-14</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2005/0282179 A1 (MARTIN et al) 22 December 2005 (22.12.2005), see entire reference, particularly Figure 4, paragraphs 26 and 30, Table 1.	1-10,15-30	Y	US 2004/0229817 A1 (DUGGAL et al) 18 November 2004 (18.11.2004), see entire reference, particularly paragraphs 1 and 266.	11-14
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	US 2005/0282179 A1 (MARTIN et al) 22 December 2005 (22.12.2005), see entire reference, particularly Figure 4, paragraphs 26 and 30, Table 1.	1-10,15-30									
Y	US 2004/0229817 A1 (DUGGAL et al) 18 November 2004 (18.11.2004), see entire reference, particularly paragraphs 1 and 266.	11-14									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.									
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the international search 17 June 2008 (17.06.2008)	Date of mailing of the international search report 08 JUL 2008										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Diana B. Johannsen Telephone No. 571/272-1600 										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US07/67421

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
Medline, Biosis, Lifesci, Scisearch, Embase, USPT, PGPB, DWPI
search terms: HCV, hepatitis C, microarray, genechip, array, biochip, chip, express####, vx-950, sch-503034, biln-261, telaprevir,
boceprevir, ciluprevir; inventors' names

フロントページの続き

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

(74)代理人 100101454
弁理士 山田 阜二
(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(72)発明者 ラビ・ケイ・ラマチャンドラン
アメリカ合衆国 01718マサチューセッツ州アクトン、グレイト・エルム・ウェイ 425番
(72)発明者 マシュー・ダブリュー・ハーディング
アメリカ合衆国 01720マサチューセッツ州アクトン、チエスナット・ストリート 4番
(72)発明者 ポール・アール・キャロン
アメリカ合衆国 02148マサチューセッツ州モールデン、メイプル・ストリート 85番
(72)発明者 マーティン・シー・ボットフィールド
アメリカ合衆国 02115マサチューセッツ州ボストン、マールバーロウ・ストリート 363番
(72)発明者 ブライアン・ジェイ・ヘアー
アメリカ合衆国 02474マサチューセッツ州アーリントン、ナンバー 502、ハミルトン・ロード 34番
(72)発明者 ラジ・バンダル
アメリカ合衆国 02148マサチューセッツ州モールデン、プロスパー・ストリート 57番
(72)発明者 ケビン・エム・ケリハー
アメリカ合衆国 02171マサチューセッツ州クインシー、アトランティック・ストリート 195番
(72)発明者 キャサリン・エヌ・コーネル
アメリカ合衆国 02472マサチューセッツ州ウォータータウン、フランシス・ストリート 24番
F ターム(参考) 4B063 QA18 QA19 QQ02 QQ03 QQ42 QQ53 QR08 QR32 QR42 QR50
QR55 QR62 QR72 QR77 QS25 QS28 QS34 QS36 QX02