

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	C 1 2 N 15/00	ZNA A 2 G 0 4 5
C 0 7 K 14/47		C 0 7 K 14/47	4 B 0 2 4
16/18		16/18	4 B 0 6 4
G 0 1 N 33/50		G 0 1 N 33/50	P 4 C 0 8 4
33/53		33/53	D 4 H 0 4 5
審査請求 未請求 請求項の数 25 O L (全 52数) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2000 - 131079(P2000 - 131079)	(71)出願人	396020800 科学技術振興事業団 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22)出願日	平成12年4月28日(2000.4.28)	(72)発明者	松島 綱治 千葉県松戸市松戸159 - 1 松戸第3住宅2 - 905
(31)優先権主張番号	特願平11 - 195103	(72)発明者	橋本 真一 東京都台東区谷中2 - 6 - 43
(32)優先日	平成11年7月8日(1999.7.8)	(72)発明者	鈴木 拓児 東京都大田区山王2 - 7 - 38 - 203
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	100093230 弁理士 西澤 利夫
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 L P S 活性化ヒト単球発現遺伝子群

(57)【要約】

【課題】 L P S 活性化ヒト単球で最も多く発現している遺伝子の集合体、c D N A 群、この遺伝子群に含まれる新規遺伝子群、並びにこれら遺伝子およびc D N A を特定するためのオリゴヌクレオチドの集合体を提供する。

【解決手段】 L P S 刺激したヒト単球で最も多く発現している5 0 遺伝子からなる遺伝子群であって、各遺伝子のc D N A は、ポリA領域に最も近い塩基配列5'-CAT G-3'に連続して配列番号1 - 5 0 の塩基配列をそれぞれ有することを特徴とするL P S 活性化ヒト単球発現遺伝子群、この遺伝子のc D N A 群、これら遺伝子群に含まれる新規遺伝子群、並びにこれら遺伝子およびc D N A を特定するためのオリゴヌクレオチド群。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 LPS 刺激したヒト単球で発現している遺伝子のうちで最も多く発現している上位 50 遺伝子からなり、各遺伝子の cDNA は、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 1 - 50 の塩基配列をそれぞれ有することを特徴とする LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群。

【請求項 2】 配列番号 1 の塩基配列を有する cDNA をコードする遺伝子の発現頻度が最も高く、残り 49 遺伝子の発現頻度順位が配列番号 2 - 50 の順番である請求項 1 の LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群。

【請求項 3】 請求項 1 の LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群を構成する各遺伝子の cDNA からなり、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 1 - 50 の塩基配列をそれぞれ有する cDNA またはその一部配列からなることを特徴とする LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子 cDNA 群。

【請求項 4】 請求項 1 の遺伝子群に含まれる新規遺伝子群であって、これらの遺伝子の cDNA はそれぞれ、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 4、6、12、18、21、29、32 および 44 の塩基配列を有することを特徴とする LPS 活性化ヒト単球発現新規遺伝子。

【請求項 5】 請求項 4 の LPS 活性化ヒト単球発現新規遺伝子が発現する新規タンパク質。

【請求項 6】 請求項 5 の新規タンパク質に対する抗体。

【請求項 7】 請求項 1 の遺伝子群に属する各遺伝子の発現に対するアンタゴニスト。

【請求項 8】 請求項 1 の遺伝子群に属する各遺伝子が発現するタンパク質の活性に対するアンタゴニスト。

【請求項 9】 塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 1 - 50 のそれぞれの塩基配列からなるオリゴヌクレオチド群。

【請求項 10】 ヒト単球と比較して、LPS 刺激したヒト単球でより多く発現している遺伝子のうちで最も多く発現している上位 131 遺伝子からなり、各遺伝子の cDNA は、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 51 - 181 の塩基配列をそれぞれ有することを特徴とする LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群。

【請求項 11】 配列番号 51 の塩基配列を有する cDNA をコードする遺伝子の発現頻度と、ヒト単球におけるこの遺伝子の発現頻度との差が最も大きく、残り 130 遺伝子の発現頻度の差の順位が、配列番号 52 - 181 の順番である請求項 10 の LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群。

【請求項 12】 請求項 10 の LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子を構成する各遺伝子の cDNA からなり、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番

号 51 - 181 の塩基配列をそれぞれ有する cDNA、またはその一部配列からなることを特徴とする LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子 cDNA 群。

【請求項 13】 請求項 10 の遺伝子群に含まれる新規遺伝子群であって、各遺伝子の cDNA はそれぞれ、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 54、57、65 - 68、72、75、80、85、87、95、96、98、100、103、107 - 110、114 - 119、122、124 - 129、131、135 - 137、139、140、144 - 149、155 - 157、159、161、162、165、167、169、170、171、172 および 180 の塩基配列を有することを特徴とする LPS 活性化ヒト単球発現新規遺伝子群。

【請求項 14】 請求項 13 の LPS 活性化ヒト単球発現新規遺伝子群に属する各遺伝子が発現する新規タンパク質。

【請求項 15】 請求項 14 の新規タンパク質に対する抗体。

【請求項 16】 請求項 10 の遺伝子群に属する各遺伝子の発現に対するアンタゴニスト。

【請求項 17】 請求項 10 の遺伝子群に属する各遺伝子が発現するタンパク質の活性に対するアンタゴニスト。

【請求項 18】 塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 51 - 181 のそれぞれの塩基配列からなるオリゴヌクレオチド群。

【請求項 19】 ヒト単球と比較して、LPS 刺激したヒト単球でより少なく発現している遺伝子のうちで最も少なく発現している上位 135 遺伝子からなり、各遺伝子の cDNA は、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 182 - 316 の塩基配列をそれぞれ有することを特徴とする LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群。

【請求項 20】 配列番号 182 の塩基配列を有する cDNA をコードする遺伝子の発現頻度と、ヒト単球におけるこの遺伝子の発現頻度との差が最も大きく、残り 134 遺伝子の発現頻度の差の順位が、配列番号 183 - 316 の順番である請求項 19 の LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群。

【請求項 21】 請求項 19 の LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子を構成する各遺伝子の cDNA からなり、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 182 - 316 の塩基配列をそれぞれ有する cDNA、またはその一部配列からなることを特徴とする LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子 cDNA 群。

【請求項 22】 請求項 19 の遺伝子群に含まれる新規遺伝子群であって、各遺伝子の cDNA はそれぞれ、ポリ A 領域に最も近い塩基配列 5'-CATG-3' に連続して配列番号 182、185、187、195 - 198、20

0、202、204、205、207、210-212、217、218、221、227、230、232、240、242-244、246、253、255、258-260、262、263、265-270、272、273、280、284、288、289、291、および293-295の塩基配列を有することを特徴とするLPS活性化ヒト単球発現新規遺伝子群。

【請求項23】 請求項22のLPS活性化ヒト単球発現新規遺伝子群に属する各遺伝子が発現する新規タンパク質。

【請求項24】 請求23の新規タンパク質に対する抗体。

【請求項25】 塩基配列5'-CATG-3'に連続して配列番号182-316のそれぞれの塩基配列からなるオリゴヌクレオチド群。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この出願は、lipopolysaccharide (LPS) によって刺激したヒト単球 (以下、「LPS活性化ヒト単球」と記載する) で発現している遺伝子群に関するものである。さらに詳しくは、この出願は、LPS活性化ヒト単球において高度に発現している50遺伝子からなる遺伝子の集合体、ヒト単球と比較してLPS活性化ヒト単球で高度および低度に発現している各々131遺伝子および135遺伝子からなる遺伝子の集合体、これら遺伝子群それぞれのcDNA群、これら遺伝子群に含まれる新規遺伝子群、並びにこれら遺伝子およびcDNAを特定するためのオリゴヌクレオチドの集合体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】LPS (またはエンドトキシン: endotoxin) はグラム陰性菌の外膜成分であり、最も強力であり、しかもその特徴がよく理解されているグラム陰性菌成分である。LPSは、単球/マクロファージおよび好中球 (neutrophil) のレセプター複合体であるCD14とToll-like receptor (TLR) - 分子 (Nature 395:284, 1998; J. Exp. Med. 188:2091, 1998; Science 282:2085, 1998; J. Exp. Med. 189:615, 1999) 複合体に結合し、セカンドメッセンジャーおよびシグナル伝達経路を活性化40する。そして、これらのシグナルは次に、主にNFκBなどの転写因子を活性化。結果として、LPSは、サイトカインやケモカインの産生、アラキドン酸代謝産物の放出、病理反応に関係する活性酸素、一酸化窒素の生成など、ヒトの生体防御に関係する様々な細胞反応を誘導している (Ann. Intern. Med. 113:227, 1990; ibid. 115:457, 1991; Lancet 338:732, 1991; Annu. Rev. Immunol. 13:437, 1995; Molecular Medicine Today 123, 1999)。このような理由から、LPSによる単球の刺激は、ヒトの感染や炎症の基本的な現象として位置づ50

けされている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】LPS刺激によって発現する遺伝子については多く研究されているが、LPSによって刺激されたヒト単球の遺伝子発現パターンが、未刺激ヒト単球の遺伝子発現パターンとどのように異なるかについて包括的に検査した報告はない。

【0004】この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであって、LPS活性化ヒト単球で発現している遺伝子のうちで最も多く発現している遺伝子群を提供することを課題としている。

【0005】またこの出願は、この遺伝子群の各cDNAからなるcDNA群、遺伝子群に含まれている新規遺伝子群、並びに遺伝子群およびcDNA群を特定するためのオリゴヌクレオチド群を提供することを課題としてもいる。

【0006】さらにこの出願は、未刺激のヒト単球と比較してLPS活性化ヒト単球で発現頻度の高い遺伝子群および発現頻度の低い遺伝子群をそれぞれ提供することを課題としている。またこれらの遺伝子群について、それぞれcDNA群、新規遺伝子群およびオリゴヌクレオチド群を提供することを課題としてもいる。

【0007】

【課題を解決するための手段】この出願は、前記の課題を解決する発明として、LPS刺激したヒト単球で発現している遺伝子のうちで最も多く発現している上位50遺伝子からなり、各遺伝子のcDNAは、ポリA領域に最も近い塩基配列5'-CATG-3'に連続して配列番号1-50の塩基配列をそれぞれ有することを特徴とするLPS活性化ヒト単球発現遺伝子群 (請求項1) と、この遺伝子群の各cDNAからなるcDNA群 (請求項3)、この遺伝子群に含まれる新規遺伝子 (請求項4)、この新規遺伝子が発現する新規タンパク質 (請求項5)、この新規タンパク質に対する抗体 (請求項6)、前記請求項1の遺伝子群に属する各遺伝子の発現に対するアンタゴニスト (請求項7) および各遺伝子が発現するタンパク質の活性に対するアンタゴニスト (請求項8)、塩基配列5'-CATG-3'に連続して配列番号1-50のそれぞれの塩基配列からなるオリゴヌクレオチド群 (請求項9) を提供する。

【0008】また、この請求項1のLPS活性化ヒト単球発現遺伝子群においては、配列番号1の塩基配列を有するcDNAをコードする遺伝子の発現頻度が最も高く、残り49遺伝子の発現頻度順位が配列番号2-50の順番であること (請求項2) を好ましい態様としている。

【0009】この出願はまた、ヒト単球と比較して、LPS刺激したヒト単球でより多く発現している遺伝子のうちで最も多く発現している上位131遺伝子からなり、各遺伝子のcDNAは、ポリA領域に最も近い塩基

配列5'-CATG-3'に連続して配列番号51-181の塩基配列をそれぞれ有することを特徴とするLPS活性化ヒト単球発現遺伝子群(請求項10)と、この遺伝子群の各cDNAからなるcDNA群(請求項12)、この遺伝子群に含まれる新規遺伝子群(請求項13)、この新規遺伝子群に属する各遺伝子が発現する新規タンパク質(請求項14)、この新規タンパク質に対する抗体(請求項15)、前記請求項10の遺伝子群に属する各遺伝子の発現に対するアンタゴニスト(請求項16)および各遺伝子が発現するタンパク質の活性に対するアンタゴニスト(請求項17)、塩基配列5'-CATG-3'に連続して配列番号51-181のそれぞれの塩基配列からなるオリゴヌクレオチド群(請求項18)を提供する。

【0010】また、この請求項10のLPS活性化ヒト単球発現遺伝子群においては、配列番号51の塩基配列を有するcDNAをコードする遺伝子の発現頻度と、ヒト単球におけるこの遺伝子の発現頻度との差が最も大きく、残り130遺伝子の発現頻度の差の順位が、配列番号52-181の順番であること(請求項11)を好ましい態様としている。

【0011】さらにこの出願は、ヒト単球と比較して、LPS刺激したヒト単球でより少なく発現している遺伝子のうちで最も少なく発現している上位135遺伝子からなり、各遺伝子のcDNAは、ポリA領域に最も近い塩基配列5'-CATG-3'に連続して配列番号182-316の塩基配列をそれぞれ有することを特徴とするLPS活性化ヒト単球発現遺伝子群(請求項19)と、この遺伝子群の各cDNAからなるcDNA群(請求項21)、この遺伝子群に含まれる新規遺伝子群(請求項22)、この新規遺伝子群に属する各遺伝子が発現する新規タンパク質(請求項23)、この新規タンパク質に対する抗体(請求項24)、塩基配列5'-CATG-3'に連続して配列番号182-316のそれぞれの塩基配列からなるオリゴヌクレオチド群(請求項25)を提供する。

【0012】また、この請求項19のLPS活性化ヒト単球発現遺伝子群においては、配列番号182の塩基配列を有するcDNAをコードする遺伝子の発現頻度と、ヒト単球におけるこの遺伝子の発現頻度との差が最も大きく、残り134遺伝子の発現頻度の差の順位が、配列番号183-316の順番であること(請求項20)を好ましい態様としている。

【0013】この出願の前記発明によって提供される各遺伝子群は、塩基配列5'-CATG-3'に連続して配列番号1-316のTag配列によって特定される遺伝子の各集合体であるが、これらの14bpからなる遺伝子情報はそれぞれの遺伝子の全長を同定するのに十分な情報であり、クローニング、タンパク質発現とそれらの機能解析をとおして、例えば、ヒト感染症や炎症疾患の診断、モニタリングおよび予後の判定に有用である。また、cDNA群やオリゴヌクレオチド群はこのような診断等のためのマ

イクロアレイやDNAチップ等の材料として有用である。さらに、新規遺伝子群は、ヒト感染症や炎症疾患の成因に関与する可能性が高いことから、これらの各遺伝子がコードするタンパク質、その抗体、アンタゴニストおよびアゴニストは薬剤開発の材料として有用である。

【0014】

【発明の実施の形態】この出願の請求項1、10および19の各遺伝子群は、LPS活性化ヒト単球で発現している各々異なった種類の遺伝子集合体であり、これらは公知のSAGE: Serial Analysis of Gene Expression法(Science 276:1268, 1997; Cell 88:243, 1997; Science 270:484, 1995; Nature 389:300, 1997; 米国特許第5,695,937号)によって特定されたものである。このSAGE法は、任意の細胞で発現している遺伝子から調製したcDNAのそれぞれについて、個々を特徴づける10塩基対のDNA配列(Tag)を決定する方法である。また、得られた全てのTagから個々のTagの割合を算出することによって、各遺伝子の発現頻度(コピー数)を決定することもできる。これまでに、このSAGE法を用いて、以下の遺伝子発現が分析されている。G2 arrest in colorectal cancer irradiation(Molecular Cell 1:3-11, 1997); Oleate medium and Pip2q regulation(18th International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology s107:58, 1997); Rat embryo fibroblast cells(Oncogene 15:1079-1085, 1997); p53 expression(Nature 389:300, 1997); Yeast genome(Cell 88:243, 1997); Gastrointestinal tumors(Science 276:1268, 1997)。また、この出願の発明者等は、ヒト単球およびヒトマクロファージで最も多く発現している遺伝子群並びにヒト単球とヒトマクロファージとの間で発現頻度に差のある遺伝子群をSAGE法により特定し、既に特許出願している(特願平10-304550号)。また、この出願の発明者等は、ヒト樹状細胞で多く発現している遺伝子群、並びにヒト単球と比較して樹状細胞で発現が増加および低下している遺伝子群をそれぞれ特定し、既に特許出願している(特願平11-95481号)。

【0015】この出願の請求項1、10および19のLPS活性化ヒト単球発現遺伝子群はそれぞれ、前記の各文献および米国特許に記載された方法に基づいて特定された遺伝子の集合体であり、各cDNAがポリA領域に最も近い塩基配列5'-CATG-3'に連続して、それぞれ配列番号1-50、51-181、182-316塩基配列を有する遺伝子集合体である。

【0016】また、この出願の発明の請求項3、12および21のcDNA群は、前記の各遺伝子群を構成する遺伝子のcDNAであって、ポリA領域に最も近い塩基配列5'-CATG-3'に連続して、それぞれ配列番号1-50、51-181、182-316の塩基配列(10bp)を有するcDNAまたはその一部配列の集合体である。

これらの cDNA は、例えば、後記の実施例で示したような SAGE データベース等を検索することによって、個々に特定することができる。すなわち、cDNA のポリ A 領域に最も近い領域に特定の 14bp の塩基配列が存在する確率は、理論的には $1/4^{14}$ である。従って、請求項 9、18 および 25 の各オリゴヌクレオチドを構成する 14bp からなる遺伝子情報は、請求項 3、12 および 21 の cDNA 群を構成するそれぞれの cDNA の全長を同定するのに十分な情報である。そして、これらの cDNA 断片（ポリヌクレオチド）は、例えば、この出願の請求項 9、18 および 25 の各オリゴヌクレオチド（14 bp）をプローブとしてヒト cDNA ライブラリーをスクリーニングすることにより個々に単離することができる。

【0017】さらに、これらの cDNA はゲノム DNA から転写された mRNA を鋳型として合成されたものである。従って、cDNA の情報から、そのゲノム遺伝子（請求項（1、10 および 19）の各遺伝子群を構成する遺伝子）を特定することができる。また、これらの遺伝子断片は、例えば、この出願の請求項 9、18 および 25 の各オリゴヌクレオチドをプローブとしてヒトゲノムライブラリーをスクリーニングすることにより単離することができる。

【0018】なお、この発明の cDNA 群には、各 cDNA のいかなる部分塩基配列を含む DNA 断片（10 bp 以上）も含まれる。また、センス鎖およびアンチセンス鎖からなる DNA 断片もこの cDNA 群に含まれる。

【0019】また、一般にヒト遺伝子は個体差による多型が頻繁に認められる。従ってこの発明の遺伝子群および cDNA 群において、1 または複数のヌクレオチドの付加、欠失および/または他のヌクレオチドや修飾ヌクレオチドによる置換がなされている遺伝子および cDNA もこの発明の範囲に含まれる。

【0020】この出願の請求項 4、13 および 22 の新規遺伝子群は、データベース検索によって対応する遺伝子が存在しない遺伝子、またはデータベースに EST（expressed sequence tag）として登録されている遺伝子の集合である。EST は、遺伝子から転写される一部分の mRNA に対応するポリヌクレオチドであり、その全体の構造や機能は未知であることから、新規遺伝子とした。例えば、以下の公知の方法のいずれか、またはこれらを組み合わせることにより、EST のデータから完全長の cDNA をクローニングすることができる。

(a) EST の 5' 側の塩基配列を 3' 側に有する別の EST クローンをデータベースで検索し、順次に各クローンをつなぎ合わせていくことによって、開始コドンから停止コドンまでが含まれる完全長 cDNA を特定することができる。

(b) EST の塩基配列に基づきオリゴヌクレオチドプローブを合成し、cDNA ライブラリーをスクリーニン

グすることにより、完全長 cDNA を取得することができる。具体的には、例えばプローブを用いてファージ cDNA ライブラリーに対してブラークハイブリダイゼーションを行い、プローブがハイブリダイズしたクローンから目的の完全長 cDNA を単離することができる。

(c) EST の塩基配列に基づいて作製したオリゴヌクレオチドプライマーを用いた RACE（rapid amplification of cDNA Ends）法によっても目的とする cDNA を取得することができる。

【0021】また、データベースに登録された EST データが十分な長さがあり、開始コドンから停止コドンまでを含んでいる場合には、その塩基配列から、遺伝子がコードする蛋白質のアミノ酸配列を同定することができる。

【0022】もちろん、EST データが利用できない場合であっても、この出願によって提供される 14bp の塩基情報は、新規の cDNA と、それをコードする遺伝子を特定するのに十分な情報である。すなわち、この出願の請求項 9、18 および 25 の各オリゴヌクレオチドをマーカーとするポジショナルクローニング、そのオリゴヌクレオチドをプローブとする cDNA ライブラリーのスクリーニングまたは遺伝子バンクの検索等によって、新規遺伝子およびその cDNA を具体的に取得することができる。

【0023】以上のとおりの公知の方法により特定された新規遺伝子からは、それらがコードする新規タンパク質（請求項 5、14 および 23）、並びにタンパク質に対する抗体（6、15 および 24）を得ることができる。タンパク質は、例えば、新規遺伝子 cDNA またはその一部配列をインビトロ転写する方法や、適当な宿主-ベクターで大量に発現するなどの方法により得ることができる。また抗体は、公知の方法に従い、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体として調製することができる。

【0024】この出願の請求項 7 および 16 の発明は、請求項 1 および 10 の各々の遺伝子群に属する各遺伝子の発現に対するアンタゴニストであり、例えば、各遺伝子の転写因子に対するアンタゴニスト等である。また、請求項 8 および 17 の発明は、請求項 1 および 10 の各々の遺伝子群に属する各遺伝子が発現するタンパク質の活性に対するアンタゴニストであり、例えば、各タンパク質の受容体、または各タンパク質が結合する標的タンパク質の受容体に対するアンタゴニスト等である。すなわち、請求項 1 および 10 のそれぞれの遺伝子群に属する遺伝子は、LPS 活性化ヒト単球で多く発現している遺伝子であり、ヒトの感染症や炎症等の発症や進行に関与している可能性が高いため、これらの遺伝子やタンパク質に対するアンタゴニストは感染症や炎症の予防薬または治療薬の成分として有用である。

【0025】なお、アンタゴニストは前記の各遺伝子の

in vitro発現系や、各タンパク質を対象とする公知のスクリーニング等によって特定することができる。あるいは、タンパク質およびその受容体の構造解析等により、化学合成等により調製することもできる。

【0026】以下、この出願のLPS活性化ヒト単球発現遺伝子の具体的な特定方法と、特定された遺伝子群を説明する。

(A) 細胞の調製

末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cells: PBMC)を、健康者の静脈血から常法に従い抽出し、このPBMCからヒト単球を調製した。すなわち、PBMCを遠心分離により単離し、10%FCS(熱-不活化牛胎児血清: Gibco社製)、100 µg/mlストレプトマイシンおよび100 unit/mlペニシリンを含むPRMI 1640培地に浮遊させた。なおこの培地には、リムルステスの結果、1ml当たり3pg未満のLPSが添加されていることを確認した。次いで、マイクロビーズでコートした抗CD14モノクローナル抗体と共にPBMCをインキュベートした後、磁気細胞分離システム(MACS: Miltenyi Biotec社製)に通過させて単球を分離し、さらに、37、5%CO₂で30分間インキュベートして高度に精製したヒト単球を得た。得られた細胞の99%以上は、その形態およびフローサイトメトリーによりCD14(LeuM3: Beckton Dickinson社製)陽性細胞として単球であることが確認された。

【0027】次いで、このようにして得たヒト単球を、10%FCS含有のPRMI 1640培地中で1 µg/mlのLPS(Escherichia coli 055:B5: Difco社製)と共に37、5%CO₂で3時間培養し、LPS活性化ヒト単球を調製した。

(B) SAGE分析

上記(1)で調製したLPS活性化ヒト単球細胞から、RNAzol B(Cinna/Biotex社製)を用いた直接溶解法によりtotal RNAを単離した。さらに、FastTrackmRNA精製キット(Invitrogen社製)を用いてポリ(A)+RNAを単離し、プライマーbiotin-5'-T18-3'を用い、cDNA合成キット(GIBCO BRL社製)により2本鎖cDNAとした。これらのcDNAを制限酵素NlaIIIで消化し、ストレプトアビジン-マグネットビーズ(Dynal社製)を用いて各cDNAの3'端を精製した。なお、NlaIIIによる切断部は5'-CATG-3'となるため、精製されたcDNA 3'端断片の5'末端の配列は一律に「CATG」となる。

【0028】次いで、cDNAを2つに分けてそれぞれの5'末端に異なったリンカーを付加し、制限酵素BsmF1を用いてリンカーの制限酵素部位から14塩基対下流でcDNAを切断した。この14塩基対のDNA断片は、いずれも5'端がCATG配列で共通するが、残りの10塩基対がそれぞれのcDNAによって異なるため、この10塩基対配列がcDNAを特徴付けるTagとなる。

そして、これらのTagの集合をクローニングするため、先ずBsmF1の切断部を平滑末端化し、2つに分けたcDNA断片どうしをライゲーションし、それぞれのリンカーに対するオリゴヌクレオチドをプライマーとするPCRによってDNAを増幅した。これによって、両端にリンカー配列(5'-GGATG-3')および5'-CATG-3'と各々の相補配列を有し、異なるTag配列がそれぞれの3'末端で連結したDNA断片(Ditag)を得た。この増幅DNA断片をNlaIIIで切断した後、各Ditagをライゲーションしてconcatemerを作成し、ベクターpZero 1.0にクローニングした。

【0029】さらに、M13フォワードプライマーおよびM13リバースプライマーを用いたPCRにより、各クローンのインサートをスクリーニングした。すなわち、400bp以上のインサートを含むPCR産物を、TaqFS Dye terminatorキットを用いて配列決定し、377 ABIシーケンサー(Perkin-Elmer社製)により分析した。

【0030】決定した配列は、SAGEソフトウエア(Science 276:1268, 1997; Cell 88:243, 1997; Science 270:484, 1995; Nature 389:300, 1997)、CGAP SAGE database (HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SAGE/>)、NCBI's sequence search tool (Advanced BLAST search, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>)、DNASISソフトウエア(Takara社製)を用いて分析した。

【0031】分析の結果、ヒト単球から57,559個、LPS活性化ヒト単球から35,874個のTagが得られた。

(C) LPS活性化ヒト単球で高度に発現している遺伝子群

LPS活性化ヒト単球から得られた35,874個のTagは、12,000以上の遺伝子転写産物に対応していることが確認された。そして、これらの全Tagから、重複するものが多い(すなわち、そのTagの指定するcDNAの発現頻度が高い)順に50個を選択し、配列番号1-50に示した。

【0032】これら配列番号1-50のTagは、上述の説明から明らかなように、LPS活性化ヒト単球で発現している遺伝子cDNAのポリA領域に最も近い位置に存在する塩基配列CATGに連続して存在する10塩基対である。従って、既存のDNAデータベースを検索し、配列既知のcDNAの場合には、そのDNA配列のポリA領域に最も近い塩基配列CATGを探し、それに連続する10塩基配列とマッチングすることによって、そのTagが指定するcDNA(そして、そのcDNAをコードする遺伝子)を特定することができる。これらのTag数は、総Tag数が各々35,800になるよう、SAGEソフトウエアを用いて計算を行った。表1および表2は、配列番号1-50のTag(C欄)と、これらのTagのヒト単球におけるコピー数(A欄)、LPS活性化ヒト単球でのコピー数(B欄)、各々のTagに基づいてデータベース

(Gen Bank) を検索した結果特定された遺伝子 (D * 【 0 0 3 3 】
欄) およびデータベースの登録番号 (E 欄) である。 * 【表 1】

	A	B	C	D	E
1	66	1195	GCACCAAAGC	MIP1 alpha	D00044
2	355	591	CCCTGGGTTC	ferritin L chain	M11147
3	471	534	TTGGGGTTTC	ferritin H chain	M97164
4	9	318	TGTTTTTCATA	no match	
5	60	317	TGGAAGCACT	IL-8	Y00787
6	13	243	CAAGCATCCC	no match	
7	2	215	GATAACACAT	MIP1 beta	J04130
8	230	203	GTTACATTA	HLA-DR invariant chain (p33)	X00497
9	177	194	CCCATCGTCC	cytochrom C oxidase subunit II	X15759
10	241	186	CCTGTAATCC	multiple match	
11	368	181	TTGGTCCTCT	ribosomal protein L41	AF026844
12	49	181	CACCTAATTG	EST	AI224374
13	414	180	TGTGTTGAGA	elongatoion factor 1 alpha subunit	M27364
14	9	177	CAATTTGTGT	IL-1beta	K02770
15	4	177	TGGCCCCAGG	apolipoprotein C-1	L13175
16	170	169	GTTGTGGTTA	beta-2 microglobulin	M17987
17	11	166	TAGCCCCCTG	TNF	M10988
18	73	152	CTAAGACTTC	no match	
19	4	152	CGACGCCACG	apolipoprotein E	M12529
20	212	150	GTGAAACCCC	multiple match	
21	52	150	AGCCCTACAA	no match	
22	249	138	CCCGTCGGGA	ribosomal protein L13	AA010823
23	161	131	GGGCATCTCT	HLA-DR alpha chain	V00523
24	136	129	TAGGTTGTCT	translationally controlled tumor protein	X18064
25	139	128	GTGCACTGAG	multiple match	
26	0	128	GGCACCTCAG	IL-6	M14584
27	220	122	CTGACCTGTG	MHC class I	M28205
28	140	121	TTGGTGAAAGG	thymosin beta-4	M17733
29	48	119	TTCATACACC	no match	
30	153	114	CCACTGCACT	multiple match	

【 0 0 3 4 】 * * 【表 2】

	A	B	C	D	E
31	26	112	TGGGTGAGCC	cathepsin B	L16510
32	48	111	ACCCTTGGCC	no match	
33	130	108	TGCCTGCACC	cystatin C	X05607
34	0	105	CCCTTCTGTA	PAI-2	Y00630
35	41	101	TAACAGCCAG	MAD-3	M69043
36	186	98	TGCACGTTTT	ribosomal protein L32	X03342
37	154	97	AGGCTACGGA	multiple match	
38	143	96	AGGGCTTCCA	Wilm's tumor related protein (QM)	M64241
39	108	96	GTGCGCTGAG	HLA class I C (X58536)	X58536
40	125	94	GGATTTGGCC	acidic ribosomal phosphoprotein P2	M17887
41	141	93	ACTTTTTCAA	multiple match	
42	243	92	CACAAACGGT	ribosomal protein S24	L19739
43	149	92	GGGCTGGGGT	multiple match	
44	136	90	AGCACCTCCA	EST	AA160251
45	14	84	CTCATAAGGA	multiple match	
46	93	83	CCGTCCAAGG	ribosomal protein S16	M60854
47	144	82	CCAGAACAGA	multiple match	
48	107	82	AAGACAGTGG	ribosomal protein L37a	L06499
49	51	82	TCCAAATCGA	vimentin	M25246
50	134	81	GGGGAAATCG	thymosin beta 10	M92381

【 0 0 3 5 】 (D) ヒト単球に比較して L P S 活性化ヒ
ト単球多く発現している遺伝子群
前記 (B) と同様にして、ヒト単球および L P S 活性化
ヒト単球で発現している各遺伝子の Tag を特定し、ヒト
単球とヒト D C s における発現遺伝子を比較した。これ
らの細胞において、ほとんどの遺伝子 (20,000 以上) は
類似の発現パターンを示した (図 1)。しかしながら、
2 5 0 遺伝子は発現パターンが有意 ($p < 0.01$) に異な
っていた。すなわち、2 5 0 遺伝子のうち 1 3 5 遺伝子
の発現レベルは L P S 活性化ヒト単球において低下して
いた。逆に、1 3 1 遺伝子は単球よりも L P S 活性化ヒ

ト単球において高頻度に発現していた。表 3 - 6 は、ヒ
ト単球よりも L P S 活性化ヒト単球で多く発現している
1 3 1 遺伝子を示したものである。すなわち、表 3 - 6
は、A 欄：ヒト単球と L P S 活性化ヒト単球における T
ag 数の倍率、B 欄：ヒト単球における Tag のコピー数、
C 欄：L P S 活性化ヒト単球における Tag のコピー数、
D 欄：Tag 配列 (配列番号 5 1 - 1 8 1)、E 欄：Gen
Bank データに一致したタンパク質、F・G 欄：Gen Ba
nk 登録番号である。

【 0 0 3 6 】

【表 3】

13

	A	B	C	D	E	F	G
1	128	0	128	GGCACCTCAG	IL-6	M14584	
2	108	2	215	GATAACACAT	MIP1-beta / Act-2 / LAG-1	J04130	
3	105	0	105	CCCTTCTGTA	PAI-2(pasminogen activator inhibitor type2)	Y00630	
4	66	1	66	ACTGTGGCGG	EST	A1309978	
5	44	4	177	TGGCCCCAGG	apolipoprotein C-1 (VLDL)	L13175	
6	38	4	152	CGAOCOCACG	apolipoprotein E	M12529	
7	35	9	318	TGTTTTCAATA	no match		
8	31	0	31	GTATGGQCCC	Hc-gp39	M80927	
9	30	0	30	ATAATAAAAG	MIP2-beta / GRO-gamma	M36821	
10	30	1	30	CTGTAGTGT	MDHA (malate dehydrogenase)	D55654	
11	30	1	30	TTGAAGCTTT	MIP2-alpha / GRO-beta	M36820	
12	28	0	28	GGGAAGGGGA	EST	AA554342	
13	28	1	28	TAAATGCCGA	MMP9 / collagenase IV	J05070	
14	25	0	25	AGACCACTGT	IL-1alpha	X02851	
15	25	0	25	GAGCGGACCC	no match		
16	24	1	24	GCCACACCCA	no match		
17	23	0	23	CACCTCCTAT	no match		
18	22	0	22	GAGGCCACACA	no match		
19	22	0	22	TCACCGGTCA	gelsoline	X04412	
20	21	0	21	CCCTGGATCC	multiple match		
21	21	1	21	GGAAGGGGAG	NF-kB p50	X61498	
22	20	0	20	GTCTTAAGCA	EST	A1337038	
23	20	9	177	CAATTTGTGT	IL-1beta	K02770	
24	19	0	19	GAGGGTTTAG	LARC / MIP3-alpha	D86955	U77035
25	19	13	243	CAAGCATCCC	no match		
26	18	66	1195	GCACCAAAGC	MIP1-alpha / LD78beta	D00044	M25315
27	18	0	18	TGAAGCACTT	multiple match		
28	17	1	17	AGAAGTGTC	lysosomal acid lipase	Z31690	
29	17	0	17	GGCACAAAGG	TARC	D43767	
30	16	0	16	AGTCTTGCCG	no match		
31	16	1	16	GACATAAATC	Naf1beta	AJ011886	
32	16	0	16	TGGATTTGGT	IL-7R	M29896	
33	15	11	166	TAGCCCCCTG	TNF	M10988	
34	15	4	60	GCTTGCAAAA	MnSOD	M36693	
35	14	1	14	ACCACTTATC	no match		
36	14	0	14	CAGCTATTTT	PA-FABP	M94856	
37	14	0	14	GCCCTGCGGC	no match		
38	14	1	14	TGCTGAQTAG	adenosine receptor A2	S46950	
39	13	4	53	AATCTGCGCC	IFN-induced 17kD protein	M13755	
40	13	0	13	AACGGGGCCC	MDC	U83171	

【 0037 】

* * 【表 4】

	A	B	C	D	E	F	G
41	12	4	48	ATGAGCTGAC	cystatin B	L03558	
42	12	0	12	AAAAATCGGC	RANTES	AA486072	
43	12	1	12	AGTGCCGTGT	IFN-inducible protein p78	M33882	
44	12	0	12	CTGTTCCCTT	COX-2	M90100	L15326
45	12	0	12	GCCCGGGGGG	no match		
46	12	0	12	TATTTTCATA	no match		
47	12	1	12	TATTTTGTGA	myristoylated alanine-rich C-kinase substrate	M68956	
48	12	0	12	TCTGAAGTCA	EST	AA432060	
49	12	0	12	TTGAAACTTT	GRO-alpha / MGSA	J03561	X12510
50	11	7	80	ACTGCCTACA	no match		
51	11	4	45	CGTGTGACCT	human 464.2 mRNA	X52149	
52	11	1	11	ACOTTAATGG	epiregulin	AA316699	H96008
53	11	0	11	AGCCGCATCT	no match		
54	11	0	11	CCCTTCTATA	PAI-2(pasminogen activator inhibitor type2)	J02685	M18082
55	11	0	11	CCTTCCCTGA	multiple match		
56	11	1	11	GAAGTCGGAA	multiple match		
57	11	0	11	GATATTCAG	no match		
58	11	1	11	GTACCAAAAGC	no match		
59	11	0	11	TATTTGCAAC	no match		
60	11	1	11	TCCCCGCACA	no match		
61	10	0	10	ACATTCTTTT	neuromedin B	X76534	
62	10	0	10	ATTATGGGCA	NF-kB p105	M55643	M58603
63	10	0	10	CACAGGCAAA	KIAA0005	D13630	
64	10	0	10	CTCTGTGTGG	EST	T23885	
65	10	1	10	GCACAGAGCT	EST	A1354379	
66	10	0	10	GCACCAAGAGC	no match		
67	10	0	10	GCTTTGTGGG	no match		
68	9	0	9	CTCAGCTCTG	no match		
69	9	0	9	GCGCCAAAGC	no match		
70	9	1	9	GGCTGATGTG	glycyl-tRNA synthetase	U09587	D30658
71	9	0	9	GTCCTGAACA	plasma membrane Ca2+-pumping ATPase	J04027	
72	9	0	9	TAACAAGCCA	no match		
73	9	0	9	TCCAGACAGC	Hpast	AF001434	
74	9	0	9	TCCCAACCCC	no match		
75	9	1	9	TCTCCTGATA	no match		
76	9	0	9	TTAAGGGAAT	no match		
77	9	8	68	AAAACATTCT	no match		
78	8	0	8	ACCTTTGCCA	no match		
79	8	1	8	ACCGGGGTGA	EST	AA065163	
80	8	0	8	ACCTTGAAGT	clone ZD93D04	AF086484	

【 0038 】

【表 5】

16

	A	B	C	D	E	F	G
81	8	0	8	AGAAGGGCGT	EST	AA026689	
82	8	1	8	AGCCACCGCA	multiple match		
83	8	0	8	AGTATGAGGA	TNF α inducible protein 1	M59465	
84	8	1	8	CCACGTGGCT	multiple match		
85	8	0	8	CCCTGGGTTT	EST	AA206328	
86	8	1	8	GACTGGAAAA	EST	AA875937	
87	8	0	8	GATGACCCCC	EST	AA947912	
88	8	1	8	GCTCCACTGG	mannose 6-phosphate receptor (cation-dependent)	M16985	
89	8	0	8	GGGGCGCAGG	EST	AA300279	
90	8	0	8	GTCAAGTGTG	EST	AA651825	
91	8	0	8	TACTCCAGAA	oligoadenylate synthetase	AJ225089	
92	8	1	8	TCCTTTGTAC	multiple match		
93	8	1	8	TGAAAGCACT	clone ZD38E12	AF086247	
94	8	1	8	TGCAGACCCT	no match		
95	8	0	8	TGGAAAGCAC	no match		
96	8	0	8	TTGGGGTTTT	EST	AA437109	
97	8	2	15	TGGCGTACGG	EST	AI365801	
98	7	9	65	CCTCAGGATA	no match		
99	7	0	7	AACTCCAGAG	no match		
100	7	1	7	ACTTTCCAAA	mitochondrial DNA	AA522556	
101	7	1	7	AGAACAAAAC	proliferation-associated gene A	X67951	
102	7	0	7	AGCGGCTACA	HEM45 (IFN stimulated gene 20kD)	U89964	
103	7	0	7	ATTTTAAACA	TNF α inducible protein (TSG6)	M31165	
104	7	1	7	CACTCCAGCC	multiple match		
105	7	0	7	CAGCGGACTG	no match		
106	7	0	7	CCAAGACTTC	no match		
107	7	1	7	CCCTGGGCTC	no match		
108	7	0	7	CTAAAAAAA	CD81	AA188565	
109	7	0	7	CTCATACACC	EST	R10124	
110	7	1	7	CTGCTATGTG	ras-like protein, clone TC10	M31470	
111	7	0	7	CTGGCGGTGC	no match		
112	7	0	7	GCACCATAGC	no match		
113	7	1	7	GGAGGGGGCT	lamin A	X03444	
114	7	0	7	GGTGGGGAGA	clone LF113	U18009	
115	7	0	7	GGTTCTGCAT	EST	AA043273	
116	7	0	7	GTAAGTAGT	MCP-1 (MCAF)	M24545	X14768
117	7	1	7	GTGATGTAAG	EST	AA043273	
118	7	0	7	GTTGTCTTTG	C3	K02765	
119	7	1	7	TCCTACGTGA	no match		
120	7	0	7	TCCTTGGGTA	EST	AA947472	

【 0 0 3 9 】

【 表 6 】

	A	B	C	D	E	F	G
121	7	0	7	TGGCACATCA	no match		
122	7	0	7	TGGCCCAGGT	no match		
123	5	60	317	TGGAAGCACT	IL-8	Y00787	
124	4	26	112	TGGGTGAGCC	cathepsin B	L16510	
125	4	49	181	CACCTAATTG	multiple match		
126	3	52	150	AGCCCTACAA	multiple match		
127	2	48	119	TTCATACACC	multiple match		
128	2	41	101	TAACAGCCAG	MAD-3	M69043	
129	2	48	111	ACCCTTGGCC	multiple match		
130	2	73	152	CTAAGACTTC	EST	AI453391	
131	2	355	591	CCCTGGGTTC	ferritin L chain	M11147	

【 0 0 4 0 】 (E) ヒト単球に比較して L P S 活性化ヒト単球で少なく発現している遺伝子群

前記 (D) と同様にしてヒト単球と L P S 活性化ヒト単球で発現している遺伝子を比較し、ヒト単球に比べて L P S 活性化ヒト単球で発現頻度が減少している 1 3 5 遺

伝子を表 7 - 1 0 に示した。表示形式は表 3 - 6 と同一である。

【 0 0 4 1 】

【 表 7 】

18

	A	B	C	D	E	F	G
1	39	39	0	CTGATGGCGA	no match		
2	34	34	0	CTGTACTTGT	GOS3	L49169	
3	32	32	1	TGGAAAGTGA	c-fos	V01512	
4	30	30	1	GGGAAACAGG	EST	AA157963	
5	26	26	0	TACATTCTGT	myeloid cell differentiation protein (MCL1)	L08246	
6	24	24	0	TGGAGAAAGAG	no match		
7	22	22	0	GCGGGTTTCC	cDNA homologous to yeast SCO1& SCO2	AL021683	
8	19	19	1	TTCATAGCTG	cartilage-associated protein (CASP)	AJ006470	
9	19	19	0	GCAGAGAAAA	actin binding protein p57	D44497	
10	19	19	0	AGTGACAGTG	ribosomal protein L29	R36372	
11	18	18	1	ATCAAGTTCTG	EST	AA708075	
12	17	17	0	GTGGGTTGGC	aldehyde dehydrogenase 2	K03001	
13	16	32	2	GGCCTTTTTT	histone H1x	D64142	
14	16	16	0	CCCCCTGCC	EST	AA031810	
15	16	16	0	GTGGGCCACG	no match		
16	15	15	0	TGGTACACGT	no match		
17	15	15	0	GGGCCAGGGG	EST	AA178975	
18	14	14	0	TCAGAGATGA	hunc18b2	AB002559	
19	14	14	0	TCCGCGAGAA	EST	AA045234	
20	14	41	3	GCTGTTCGCG	ribosomal protein S20	AA969927	
21	13	13	0	AATTAAATTA	no match		
22	13	13	0	ACCATTCTGC	interferon-inducible gene I-8D	X57351	
23	13	13	0	GGGGGCGCCT	no match		
24	13	13	0	GCCGCCGTGC	no match		
25	13	25	2	TGAAGGAGCC	ATP synthase subunit C	M16439	
26	12	12	1	AAGAAAGACTT	EST	AA575898	
27	12	12	1	AGTATCTGGG	ARC41	AF006084	
28	12	12	1	CCCACACTAC	G protein beta subunit	M16538	
29	12	12	1	GCTCAGCTGG	no match		
30	12	12	0	CTTGGGATGT	no match		
31	12	12	0	TGCACCACAG	EST	AA026643	
32	11	44	4	GCCGCCATCT	transketolase	L12711	
33	11	11	1	ACGGCTCTGA	CD37	X14046	
34	11	11	1	GTGCCCGTGC	multiple match		
35	11	11	1	TGTGGTCTGG	surface antigen	M60922	
36	11	11	1	TGAACCCGGG	EST	AA515326	
37	11	11	1	TTGAGCACT	EST	AA724726	
38	11	11	0	GAGAAATCGT	lysozyme	M21119	
39	11	11	0	TAATGCTAAA	GOS8	L13463	
40	11	11	0	TCGCCGCGAC	no match		

【0042】

* * 【表 8】

	A	B	C	D	E	F	G
41	10	180	18	TACCTGCAGA	calgranulin A (MRP-8)	X06234	Y00278
42	10	60	6	ACCCCCCGGC	Jun-D	X51346	
43	10	39	4	TGTACACGTG	properdin P factor	M83652	
44	10	19	2	GGCCAGGACT	N-formylpeptide receptor	M60627	
45	9	27	3	ATGGTGGGQQ	tristetraprolin	M63625	
46	9	9	1	ACTAGAAATA	no match		
47	9	9	1	CTCACTTTTT	C/EBP delta / NF-IL6 beta	M83667	
48	9	9	1	GCCTGGCCAT	multiple match		
49	9	9	1	GGTAGAAGTA	EST	AA234724	
50	9	9	1	GTGACTGCCA	multiple match		
51	9	9	1	GTGCGGCTGG	EST	AA349850	
52	9	9	1	TCTGGTTTGT	multiple match		
53	9	9	1	TGAGGGAATA	triosephosphate isomerase 1	M10036	
54	9	9	0	CCGTGGTCGT	fibrillarin	M59849	
55	9	9	0	CGCACCGGGT	multiple match		
56	9	9	0	CGGTACTGT	NADH-coenzyme Q reductase	AA169837	
57	9	9	0	GACCGTGCCC	FK-506 binding protein homologue (FKBP38)	L37033	
58	9	9	0	GAGCGGCTC	ORF	M68864	
59	9	9	0	GCGGCGGGTC	no match		
60	9	9	0	GGCCCTCTGA	PIN1	U49070	
61	9	9	0	GGTGCCCGGC	EST	AI204050	
62	9	9	0	GTGGGCGGTG	no match		
63	9	9	0	TCAAGTTCTG	EST	AA101267	
64	9	9	0	TGTGATCACA	proteasome subunit MECL-1	Y13640	
65	9	9	0	TTGAAGGGCC	EST	AA523541	
66	9	52	6	TGGTCCAGCG	CD14	M86511	X13334
67	9	668	77	GTGGCCACGG	MRP-14	X06233	
68	8	48	6	CTTGACATAC	CL100 mRNA for protein tyrosine phosphatase	X68277	
69	8	8	1	ACGGTCCAGG	cytidine deaminase	L27943	
70	8	8	1	CCCGACGTGC	NADH, ubiquinone oxidoreductase B9	AF044855	
71	8	8	1	CGAAGCTGT	bZIP protein NF-IL3A (IL3BP1)	U26173	
72	8	8	1	CGGCACCTTA	no match		
73	8	8	1	GATTAATGTG	ICB-1	AF044896	
74	8	8	1	GGCCTGGCAC	no match		
75	8	8	1	TACCTGCAAA	neutrophil cytosol factor (NCF-47K)	M25665	
76	8	8	1	TGGGGGCACC	I-Rel	M83221	
77	8	8	0	ACCAGCCACA	no match		
78	8	8	0	ATGGCGATCT	no match		
79	8	8	0	CCGCTGCACT	no match		
80	8	8	0	GCCCCGCTTG	RNA polymerase II	L37127	

【0043】

【表 9】

	A	B	C	D	E	F	G
81	8	8	0	GCGCGGGCGA	no match		
82	8	8	0	GGGCCAAAC	EST	AA047668	
83	8	8	0	TCCTCTTTCA	s-lac lectin L-14-II (galectin 2)	M87842	M14079
84	8	8	0	CCTGAGGGTA	EST	AA505287	
85	8	8	0	GACTGGAGCG	no match		
86	8	8	0	GTGAATGACG	EST	AA326987	
87	8	8	0	TACGTTGTCT	no match		
88	8	8	0	TAGAAAGGCA	EST	AA03982	
89	8	8	0	TGTTGTAAC	EST	AA947175	
90	8	8	0	TTAAACTTAA	CXCR4	AA148292	
91	8	8	0	TTGGGTCCTC	no match		
92	8	8	0	TTTCAATAGA	EST	AA633494	
93	8	41	5	GGCCACGTAG	adipsin	AA302667	
94	7	153	21	CCCACAACCT	ficolin-1	S80990	D83920
95	7	127	17	ATGTAAAAA	lysozyme	AF004230	
96	7	70	10	CTGTTGGCAT	ribosomal protein L21	T41133	
97	7	14	2	ATCGCACAC	multiple match		
98	7	7	1	AAGTGATTCT	zinc finger protein 162 (ZFM1)	D26120	
99	7	7	1	CAGCATCTAA	EST	AA128006	
100	7	7	1	CCCCCTCGTG	beta-adrenergic receptor kinase 1	AA459417	
101	7	7	1	CTGACAGTGA	HLA class II alpha	X62744	
102	7	7	1	CTTGATTCCT	BPGF-1	L42379	
103	7	7	1	TCTATCCCC	EST	AA152282	
104	7	7	0	AAGAAGCAGG	mouse tropomyosin homolog	AF047439	
105	7	7	0	AAGGACAGCA	spi-1 proto-oncogene	X52056	
106	7	7	0	ACTCGAATAT	K12 protein precursor	U77643	
107	7	7	0	ATGCCCTGGG	EST	AA147936	
108	7	7	0	CAGACTATGT	EST	AA070436	
109	7	7	0	GTAACGCAGC	c-jun	G75232	
110	7	7	0	CTGCCCAATG	EST	F09259	
111	7	7	0	TGACTGTGCT	neurogranin	U89165	Y09689
112	7	7	0	TTGAAGGCAG	no match		
113	7	27	4	TTGGGAGGCC	no match		
114	7	20	3	TGTCGCTGGG	EST	AA181264	
115	7	13	2	AGGAGCAAG	biliverdin reductase B	D26308	
116	7	13	2	CTTTCTCTT	multiple match		
117	7	13	2	GAAGATGTGT	mRNA for 6.2kd protein	AJ011007	
118	7	13	2	TTCAAGTGG	calcineurin A beta	AA053466	
119	4	100	27	TGGGCAAGC	translation elongation factor 1 gamma	X63526	
120	3	158	63	TTGTAATCGT	ornithin decarboxylase antizyme	D78361	

【0044】

【表10】

	A	B	C	D	E	F	G
121	3	102	39	GGCAAGCCCC	heat shock 27kd protein 1	U12404	
122	3	199	76	TGGTGTGAG	ribosomal protein S18	X69150	
123	3	243	92	CACAAACGGT	ribosomal protein S27 (metalloprotein 1)	L19739	U57847
124	3	165	62	GTGAAGGCAG	ribosomal protein S3a	L13802	
125	3	144	53	GAGGGAGTTT	ribosomal protein L27a	U14968	
126	2	149	92	GGGCTGGGGT	ribosomal protein L29	Z49148	
127	2	144	82	CCAGAACAGA	ribosomal protein L30	X79238	
128	2	220	122	CTGACCTGTG	MHC class I	M16102	
129	2	249	138	CCCGTCCGGA	ribosomal protein L13	AA010823	
130	2	186	98	TGCACGTTTT	ribosomal protein L32	X03342	
131	2	146	75	ATGGCTGGTA	ribosomal protein S2	X17206	
132	2	146	74	CGCCGCCGGC	ribosomal protein L35	U12465	
133	2	368	181	TTGGTCTCT	ribosomal protein L41	AF026844	
134	2	108	47	ACCGCCGTGG	cytochrome b-245 alpha	M21186	
135	2	414	180	TGTGTTGAGA	elongation factor alpha 1 subunit	M27364	

【0045】なお、前記のとおり各遺伝子発現のSAGE分析は複数のボランティアの血液から調製した細胞を用いて行った。そこで、各遺伝子発現の違いが血液ドナーの遺伝子の相違に依存するものであるか否かを検討するため、6遺伝子を対象として3人の血液サンプルにRT-PCRを実施した。結果は図2に示したとおりであり、SAGE分析の結果が、血液ドナーの遺伝子の相違によるものではなく、ヒト単球およびLPS活性化ヒト単球の各々における遺伝子発現頻度の相違に依存したものであることが確認された。

(F) ESTデータからの新規cDNAおよび新規蛋白質の同定

配列番号54のTag配列によって特定されたEST (Accession No. A1309978: 表3) は、配列番号317の塩基配列を有していた。すなわち、この配列番号317の塩基配列において、ポリAに最も近い5'-CATG-3'配列は、配列番号317の位置86-89に存在し、配列番号54のTag配列 (ACTGTGGCGG) は位置90-99に存在する。

そして、この配列番号317の塩基配列は開始コドン(ATG)と停止コドン(TGA)を含んでおり、この間の翻訳領域に配列番号318のアミノ酸配列からなる新規タンパク質をコードしていることが確認された。

【0046】以上のとおり、この出願の請求項1の遺伝子群は、新規遺伝子も含め、全てLPS活性化ヒト単球で発現している遺伝子であり、しかも最も発現量の多い上位50遺伝子である。またこの出願によって提供される請求項10および19の遺伝子群は、ヒト単球に比較してLPS活性化ヒト単球において相対的に発現量の高い遺伝子群および発現量の低い遺伝子群である。従って、これらの遺伝子群やcDNA群、新規遺伝子群、またはそれらを指定するTagの集合は、例えば以下のとおり分野において有用である。

(1) 疾患遺伝子の特定

ヒト単球の関与する疾患 (例えば、感染症や炎症疾患等) の原因遺伝子は、LPS活性化ヒト単球において高頻度で発現している遺伝子である可能性が高い。例え

ば、この出願によって提供される現遺伝子群に含まれる特定遺伝子の過剰発現や発現量の低下、欠損、若しくは遺伝子変異等である。また、前記のとおり、未刺激単球と LPS 活性化ヒト単球ではそれぞれ発現量が明らかに異なる遺伝子が存在する。従って、これら発現量の異なる遺伝子も、それぞれの細胞機能に関する疾患の原因遺伝子の有力な候補である。このように、この出願によって提供される各遺伝子群は、これら疾患遺伝子およびその発症メカニズムの解明に有用である。

(2) 薬剤開発

前記(1)による原因遺伝子と発症メカニズムの解明は、前記疾患の治療薬の開発に有用である。例えば、過剰発現遺伝子の発現量を低下させる薬剤等である。

(3) 診断手段の開発

ヒト単球の関与する疾患についての診断手段の開発に有用である。例えば、原因遺伝子の発現するタンパク質に対する抗体を利用した EIA や RIA のためのキット、あるいは遺伝子の一部または全長 DNA を組み込んだ DNA チップ等である。特に、DNA チップは複数の遺伝子が関与する疾患の診断に有用であるが、基盤上に組み込むことのできる DNA 断片数が限られているために、診断に必要な遺伝子を選択する必要がある。この発明 *

*は、発現量の多い遺伝子および cDNA を提供するものであり、当然にもこれらは細胞機能に重要な役割を果たしている遺伝子およびその cDNA の集合であることから、DNA チップを構成する DNA の候補として極めて有用である。なお、DNA チップに用いる cDNA はその全長であっても、その一部配列であってもよい。また、Tag 配列を含むこの発明のオリゴヌクレオチド群は、各遺伝子を正確に特定する配列であることから、DNA チップに組み込む最低限の DNA 配列として利用することもできる。

【0047】

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、この出願によって、LPS 活性化ヒト単球において高度に発現している 50 遺伝子からなる遺伝子群、並びにヒト単球に比較して LPS 活性化ヒト単球において高頻度に発現している遺伝子群および低頻度で発現している遺伝子群が提供される。これらの遺伝子群は、ヒト単球が重要な役割を果たしている各種ヒト疾患の診断や治療のための新たな手段の開発にとっても極めて有用である。

【0048】

【配列表】

<110> 科学技術振興事業団 (Japan Science and Technology Corporation)

<120> LPS 活性化ヒト単球発現遺伝子群

<130> NP99228-YS

<160> 318

<210> 1

<211> 10

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

GCACCAAGC

10

<210> 2

<211> 10

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

CCCTGGGTTTC

10

<210> 3

<211> 10

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

TTGGGGTTTC

10

<210> 4

<211> 10

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

TGTTTTCATATA

10

<210> 5	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 5	
TGGAAGCACT	10
<210> 6	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 6	
CAAGCATCCC	10
<210> 7	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 7	
GATAACACAT	10
<210> 8	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 8	
GTTCACATTA	10
<210> 9	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 9	
CCCATCGTCC	10
<210> 10	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 10	
CCTGTAATCC	10
<210> 11	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 11	
TTGGTCCTCT	10
<210> 12	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 12	
CACCTAATTG	10
<210> 13	
<211> 10	

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 13	
TGTGTTGAGA	10
<210> 14	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 14	
CAATTTGTGT	10
<210> 15	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 15	
TGGCCCCAGG	10
<210> 16	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 16	
GTTGTGGTTA	10
<210> 17	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 17	
TAGCCCCCTG	10
<210> 18	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 18	
CTAAGACTTC	10
<210> 19	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 19	
CGACCCACG	10
<210> 20	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 20	
GTGAAACCCC	10
<210> 21	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 21	
AGCCCTACAA	10
<210> 22	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 22	
CCCGTCCGGA	10
<210> 23	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 23	
GGGCATCTCT	10
<210> 24	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 24	
TAGGTTGTCT	10
<210> 25	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 25	
GTGCACTGAG	10
<210> 26	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 26	
GGCACCTCAG	10
<210> 27	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 27	
CTGACCTGTG	10
<210> 28	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 28	
TTGGTGAAGG	10
<210> 29	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 29	
TTCATACACC	10

<210> 30	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 30	
CCACTGCACT	10
<210> 31	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 31	
TGGGTGAGCC	10
<210> 32	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 32	
ACCCTTGGCC	10
<210> 33	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 33TGCCTGCACC	
10	
<210> 34	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 34	
CCCTTCTGTA	10
<210> 35	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 35	
TAACAGCCAG	10
<210> 36	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 36	
TGCACGTTTT	10
<210> 37	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 37	
AGGCTACGGA	10
<210> 38	
<211> 10	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens	
AGGGCTTCCA	10
<210> 39	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 39	
GTGCGCTGAG	10
<210> 40	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 40	
GGATTGGCC	10
<210> 41	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 41	
ACTTTTCAA	10
<210> 42	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 42	
CACAAACGGT	10
<210> 43	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 43	
GGGCTGGGT	10
<210> 44	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 44	
AGCACCTCCA	10
<210> 45	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 45	
CTCATAAGGA	10
<210> 46	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 46	
CCGTCCAAGG	10

<210> 47	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 47	
CCAGAACAGA	10
<210> 48	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 48	
AAGACAGTGG	10
<210> 49	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 49	
TCCAAATCGA	10
<210> 50	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 50	
GGGGAAATCG	10
<210> 51	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 51	
GGCACCTCAG	10
<210> 52	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 52	
GATAACACAT	10
<210> 53	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 53	
CCCTTCTGTA	10
<210> 54	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 54	
ACTGTGGCGG	10
<210> 55	
<211> 10	

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 55	
TGGCCCCAGG	10
<210> 56	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 56	
CGACCCACG	10
<210> 57	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 57	
TGTTTTCATA	10
<210> 58	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 58	
GTATGGGCCC	10
<210> 59	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 59	
ATAATAAAAG	10
<210> 60	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 60	
CTGTTAGTGT	10
<210> 61	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 61	
TTGAAGCTTT	10
<210> 62	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 62GGGAAGGGGA	
10	
<210> 63	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 63	

TAAATCCCCA	10
<210> 64	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 64	
AGACCACTGT	10
<210> 65	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 65	
GAGCGGCACC	10
<210> 66	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 66	
GCCACACCCA	10
<210> 67	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
CACCTCCTAT	10
<210> 68	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 68	
GAGGCCACACA	10
<210> 69	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 69	
TCACCGGTCA	10
<210> 70	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 70	
CCCTGGATCC	10
<210> 71	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 71	
GGAAGGGGAG	10
<210> 72	
<211> 10	

<212> DNA<213> Homo sapie ns	
<400> 72	
GTCTTAAGCA	10
<210> 73	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 73	
CAATTTGTGT	10
<210> 74	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 74	
GAGGGTTTAG	10
<210> 75	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 75	
CAAGCATCCC	10
<210> 76	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 76	
GCACCAAAGC	10
<210> 77	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 77	
TGAAGCACTT	10
<210> 78	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 78	
AGAAGTGTCC	10
<210> 79	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 79	
GGCACAAAGG	10
<210> 80	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 80	

AGTCTTGCCG	10
<210> 81	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 81	
GACATAAATC	10
<210> 82	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 82	
TGGATTGGT	10
<210> 83	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 83	
TAGCCCCCTG	10
<210> 84	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 84	
GCTTGCAAAA	10
<210> 85	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 85	
ACCACTTATC	10
<210> 86	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 86	
CAGCTATTTC	10
<210> 87	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 87	
GCCCCTGCGC	10
<210> 88	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 88	
TGCTGAGTAG	10
<210> 89	

<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 89	
AATCTGCGCC	10
<210> 90	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 90	
AACGGGGCCC	10
<210> 91	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 91ATGAGCTGAC	
10	
<210> 92	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 92	
AAAAATCGGC	10
<210> 93	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 93	
AGTGCCGTGT	10
<210> 94	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 94	
CTGTTCCCTT	10
<210> 95	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 95	
GCCCCGGGGG	10
<210> 96	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
TATTTTCATA	10
<210> 97	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 97	

TATTTTGTGA	10
<210> 98	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 98	
TCTGAAGTCA	10
<210> 99	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 99	
TTGAACTTT	10
<210> 100	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 100	
ACTGCCTACA	10
<210> 101	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 101	
CGTGTGACCT	10
<210> 102	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 102	
ACCTTAATGG	10
<210> 103	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 103	
AGCCGCATCT	10
<210> 104	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 104	
CCCTTCTATA	10
<210> 105	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 105	
CCTTCCCTGA	10
<210> 106	

<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 106	
GAAGTCGGAA	10
<210> 107	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 107	
GATATTCCAG	10
<210> 108	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 108	
GTACCAAAGC	10
<210> 109	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 109	
TATTTGCAAC	10
<210> 110	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 110	
TCCCCGCACA	10
<210> 111	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 111	
ACATTCTTTT	10
<210> 112	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 112	
ATTATGGGCA	10
<210> 113	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 113	
CACAGGCAAA	10
<210> 114	
<211> 10	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 114	
CTCTCTGTGG	10
<210> 115	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 115GCACAGAGCT	
10	
<210> 116	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 116	
GCACCAGAGC	10
<210> 117	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 117	
GCTTTGTGGG	10
<210> 118	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 118	
CTCAGCTCTG	10
<210> 119	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 119	
GCGCCAAAGC	10
<210> 120	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 120	
GGCTGATGTG	10
<210> 121	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 121	
GTCCTGAACA	10
<210> 122	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 122	
TAACAAGCCA	10

<210> 123	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 123	
TCCAGACAGC	10
<210> 124	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 124	
TCCCAAACCC	10
<210> 125	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 125	
TCTCCTGATA	10
<210> 126	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 126	
TTAAGGGAAT	10
<210> 127	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 127	
AAAACATTCT	10
<210> 128	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 128	
ACCCTTGCCA	10
<210> 129	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 129	
ACCGGGGTGA	10
<210> 130	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 130	
ACCTTGAAGT	10
<210> 131	
<211> 10	

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 131	
AGAAGGGCGT	10
<210> 132	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 132	
AGCCACCGCA	10
<210> 133	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 133	
AGTATGAGGA	10
<210> 134	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 134	
CCACGTGGCT	10
<210> 135	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 135	
CCCTGGGTTT	10
<210> 136	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 136	
GACTGGAAAA	10
<210> 137	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 137	
GATGACCCCC	10
<210> 138	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 138	
GCTCCACTGG	10
<210> 139	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 139	
GGGGCGCAGG	10
<210> 140	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 140	
GTCAAGTGTG	10
<210> 141	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 141	
TACTCCAGAA	10
<210> 142	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 142	
TCCTTTGTAC	10
<210> 143	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 143	
TGAAAGCACT	10
<210> 144	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 144TGCAGACCCT	
10	
<210> 145	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 145	
TGGAAAGCAC	10
<210> 146	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 146	
TTGGGGTTTT	10
<210> 147	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 147	
TGGCGTACGG	10
<210> 148	

<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 148	
CCTCAGGATA	10
<210> 149	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 149	
AACTCCAGAG	10
<210> 150	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 150	
ACTTTCCAAA	10
<210> 151	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 151	
AGAACAAAAC	10
<210> 152	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 152	
AGCGGCTACA	10
<210> 153	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 153	
ATTTTAAACA	10
<210> 154	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 154	
CACTCCAGCC	10
<210> 155	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 155	
CAGCGGACTC	10
<210> 156	
<211> 10	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 156	
CCAAGACTTC	10
<210> 157	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 157	
CCCTGGGCTC	10
<210> 158	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 158	
CTAAAAAAAA	10
<210> 159	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 159	
CTCATACACC	10
<210> 160	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 160	
CTGCTATGTG	10
<210> 161	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 161	
CTGGCGGTGC	10
<210> 162	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 162	
GCACCATAGC	10
<210> 163	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 163	
GGAGGGGGCT	10
<210> 164	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 164	

GGTGGGGAGA	10
<210> 165	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 165	
GGTTCTGCAT	10
<210> 166	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 166	
GTACTAGTGT	10
<210> 167	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 167	
GTGATGTAAG	10
<210> 168	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 168	
GTTGTCTTTG	10
<210> 169	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 169	
TCCTACGTGA	10
<210> 170	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
TCTTTGGGTA	10
<210> 171	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 171	
TGGCACATCA	10
<210> 172	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 172	
TGGCCCAGGT	10
<210> 173	

```

<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 173TGGAAGCACT
      10
<210> 174
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 174
TGGGTGAGCC                      10
<210> 175
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 175
CACCTAATTG                      10
<210> 176
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 176
AGCCCTACAA                      10
<210> 177
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 177
TTCATACACC                      10
<210> 178
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 178
TAACAGCCAG                      10
<210> 179
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 179
ACCCTTGGCC                      10
<210> 180
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 180
CTAAGACTTC                      10
<210> 181
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<400> 181	
CCCTGGGTTC	10
<210> 182	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 182	
CTGATGGCGA	10
<210> 183	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 183	
CTGTACTTGT	10
<210> 184	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 184	
TGGAAAGTGA	10
<210> 185	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 185	
GGGAAACAGG	10
<210> 186	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 186	
TACATTCTGT	10
<210> 187	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 187	
TGGAGAAGAG	10
<210> 188	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 188	
GCGGCTTTCC	10
<210> 189	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 189	
TTCATAGCTG	10

<210> 190	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 190	
GCAGAGAAAA	10
<210> 191	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 191	
AGTGCACGTG	10
<210> 192	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 192	
ATCAAGTTCG	10
<210> 193	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 193	
GTGGGTGGC	10
<210> 194	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 194	
GGCCTTTTTT	10
<210> 195	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 195	
CCCCCTGCCC	10
<210> 196	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 196	
GTGGGCCACG	10
<210> 197	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 197	
TGGTACACGT	10
<210> 198	
<211> 10	

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 198	
GGGCCAGGGG	10
<210> 199	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 199	
TCAGAGATGA	10
<210> 200	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 200	
TCCGCGAGAA	10
<210> 201	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 201	
GCTGTTGCGC	10
<210> 202	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 202AATTAAATTA	
10	
<210> 203	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 203	
ACCATTCTGC	10
<210> 204	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 204	
GGGGGCGCCT	10
<210> 205	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 205	
GCCGCCGTGC	10
<210> 206	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 206	

TGAAGGAGCC	10
<210> 207	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 207	
AAGAAGACTT	10
<210> 208	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 208	
AGTATCTGGG	10
<210> 209	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 209	
CCCACACTAC	10
<210> 210	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 210	
GCTCAGCTGG	10
<210> 211	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 211	
CTTGGGATGT	10
<210> 212	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 212	
TGCACCACAG	10
<210> 213	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 213	
GCCGCCATCT	10
<210> 214	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 214	
ACGCTCTCGA	10
<210> 215	

<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 215
GTGCCCGTGC 10
<210> 216
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 216
TCTGGTCTGG 10
<210> 217
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 217
TGAACCCGGG 10
<210> 218
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 218
TTGGAGCACT 10
<210> 219
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 219
GAGAAATCGT 10
<210> 220
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 220
TAATGCTAAA 10
<210> 221
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 221
TCGCCGCGAC 10
<210> 222
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 222
TACCTGCAGA 10
<210> 223
<211> 10
<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 223
 ACCCCCCCGC 10
 <210> 224
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 224
 TCTACACGTG 10
 <210> 225
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 225
 GGCCAGGACT 10
 <210> 226
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 226
 ATGGTGGGGG 10
 <210> 227
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 227
 ACTACAAATA 10
 <210> 228
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 228
 CTCACCTTTT 10
 <210> 229
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 229
 GCCTGGCCAT 10
 <210> 230
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 230
 GGTAGAACTA 10
 <210> 231
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 231GTGACTGCCA

<210> 232	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 232	
GTGCGGCTGG	10
<210> 233	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 233	
TCTGGTTTGT	10
<210> 234	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 234	
TGAGGGAATA	10
<210> 235	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 235	
CCGTGGTCGT	10
<210> 236	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 236	
CGCACCGGGT	10
<210> 237	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 237	
CGGTTACTGT	10
<210> 238	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 238	
GACCCTGCCC	10
<210> 239	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 239	
GAGCGGCCTC	10
<210> 240	
<211> 10	

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 240	
GCGGCGGCTC	10
<210> 241	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 241	
GGCCCTCTGA	10
<210> 242	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 242	
GGTGCCCGGC	10
<210> 243	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 243	
GTGGCGCGTG	10
<210> 244	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 244	
TCAACTTCTG	10
<210> 245	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 245	
TGTGATCACA	10
<210> 246	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 246	
TTGAAGGGCC	10
<210> 247	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 247	
TGGTCCAGCG	10
<210> 248	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 248	
GTGGCCACGG	10
<210> 249	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 249	
CTTGACATAC	10
<210> 250	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 250	
ACGGTCCAGG	10
<210> 251	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 251	
CCCGACGTGC	10
<210> 252	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 252	
CGAAGGCTGT	10
<210> 153	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 253	
CGGCACCTTA	10
<210> 254	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 254	
GATTAATGTG	10
<210> 255	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 255	
GGCCTGGCAC	10
<210> 256	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 256	
TACCTGCAAA	10

<210> 257	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 257	
TGGGGGCACC	10
<210> 258	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 258	
ACCAGCCACA	10
<210> 259	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 259	
ATGGCGATCT	10
<210> 260	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 260CCGCTGCACT	
10	
<210> 261	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 261	
GCCCGCCTTG	10
<210> 262	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 262	
GCGCGGGCGA	10
<210> 263	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 263	
GGGCCAAAAC	10
<210> 264	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 264	
TCCTCTTTCA	10
<210> 265	
<211> 10	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens	
<400> 265	
CCTGAGGGTA	10
<210> 266	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 266	
GACTGGACCG	10
<210> 267	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 267	
GTGAATGACG	10
<210> 268	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 268	
TACGTTGTCT	10
<210> 269	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 269	
TAGAAAGGCA	10
<210> 270	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 270	
TGTTGTAAC	10
<210> 271	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 271	
TTAAACTTAA	10
<210> 272	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 272	
TTGGTCCTC	10
<210> 273	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 273	

TTTCAATAGA	10
<210> 274	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 274	
GGCCACGTAG	10
<210> 275	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 275	
CCCACAACCT	10
<210> 276	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 276	
ATGTAAAAA	10
<210> 277	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 277	
CTGTTGGCAT	10
<210> 278	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 278	
ATCGCACCAC	10
<210> 279	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 279	
AAGTGATTCT	10
<210> 280	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 280	
CAGCATCTAA	10
<210> 281	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 281	
CCCCCTCGTG	10
<210> 282	

<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 282	
CTGACAGTGA	10
<210> 283	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 283	
CTTGATTCCC	10
<210> 284	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 284	
TCTATCCCCC	10
<210> 285	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 285	
AAGAAGCAGG	10
<210> 286	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 286	
AAGGACAGCA	10
<210> 287	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 287	
ACTCGAATAT	10
<210> 288	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 288	
ATGCCTTGGG	10
<210> 289	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 289CAGACTATGT	
10	
<210> 290	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 290	
CTAACGCAGC	10
<210> 291	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 291	
CTGCCCAGTG	10
<210> 292	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 292	
TGACTGTGCT	10
<210> 293	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 293	
TTGAAGGCAG	10
<210> 294	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 294	
TTGGCAGCCC	10
<210> 295	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 295	
TGTCGCTGGG	10
<210> 296	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 296	
AGGAGCAAAG	10
<210> 297	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 297	
CTTTTCTCTT	10
<210> 298	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 298	
GAAGATGTGT	10

<210> 299	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 299	
TTCACAGTGG	10
<210> 300	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 300	
TGGGCAAAGC	10
<210> 301	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 301	
TTGTAATCGT	10
<210> 302	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 302	
GGCAAGCCCC	10
<210> 303	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 303	
TGGTGTTGAG	10
<210> 304	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 304	
CACAAACGGT	10
<210> 305	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 305	
GTGAAGGCAG	10
<210> 306	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 306	
GAGGGAGTTT	10
<210> 307	
<211> 10	

<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 307	
GGGCTGGGGT	10
<210> 308	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 308	
CCAGAACAGA	10
<210> 309	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 309	
CTGACCTGTG	10
<210> 310	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 310	
CCCGTCCGGA	10
<210> 311	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 311	
TGCACGTTTT	10
<210> 312	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 312	
ATGGCTGGTA	10
<210> 313	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 313	
CGCCGCCGGC	10
<210> 314	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 314	
TTGGTCCTCT	10
<210> 315	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

```

<400> 315
ACCGCCGTGG                               10
<210> 316
<211> 10
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 316
TGTGTTGAGA                               10
<210> 317
<211> 455
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
<222> (30)..(281)
<400> 317
agatttgga attcttcgct gaagtcac atg agc ttt ttc caa ctc ctg atg   53
                               Met Ser Phe Phe Gln Leu Leu Met
                               1           5
aaa agg aag gaa ctc att ccc ttg gtg gtg ttc atg act gtg gcg gcg   101
Lys Arg Lys Glu Leu Ile Pro Leu Val Val Phe Met Thr Val Ala Ala
      10           15           20
ggg gga gcc tca tct ttc gct gtg tat tct ctt tgg aaa acc gat gtg   149
Gly Gly Ala Ser Ser Phe Ala Val Tyr Ser Leu Trp Lys Thr Asp Val 25
      30           35           40
atc ctt gat cga aaa aaa aat cca gaa cct tgg gaa act gtg gac cct   197
Ile Leu Asp Arg Lys Lys Asn Pro Glu Pro Trp Glu Thr Val Asp Pro
      45           50           55
act gta cct caa aag ctt ata aca atc aac caa caa tgg aaa ccc att   245
Thr Val Pro Gln Lys Leu Ile Thr Ile Asn Gln Gln Trp Lys Pro Ile
      60           65           70
gaa gag ttg caa aat gtc caa agg gtg acc aaa tga cgagccctcg       291
Glu Glu Leu Gln Asn Val Gln Arg Val Thr Lys
      75           80
cctctttctt ctgaagagta ctctataaat ctagtggaaa catttctgca caaactagat 351
tctggacacc agtgtgcgga aatgcttctg ctacattttt agggtttctc tacatttttt 411
gggctctgga taaggaatta aaggagtgcg gcaataactg caaa                    455
<210> 318
<211> 83
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 318
Met Ser Phe Phe Gln Leu Leu Met Lys Arg Lys Glu Leu Ile Pro Leu
      1           5           10           15
Val Val Phe Met Thr Val Ala Ala Gly Gly Ala Ser Ser Phe Ala Val
      20           25           30
Tyr Ser Leu Trp Lys Thr Asp Val Ile Leu Asp Arg Lys Lys Asn Pro
      35           40           45
Glu Pro Trp Glu Thr Val Asp Pro Thr Val Pro Gln Lys Leu Ile Thr
      50           55           60

```

Ile Asn Gln Gln Trp Lys Pro Ile Glu Glu
 Leu Gln Asn Val Gln Arg
 65 23 70 75 8024

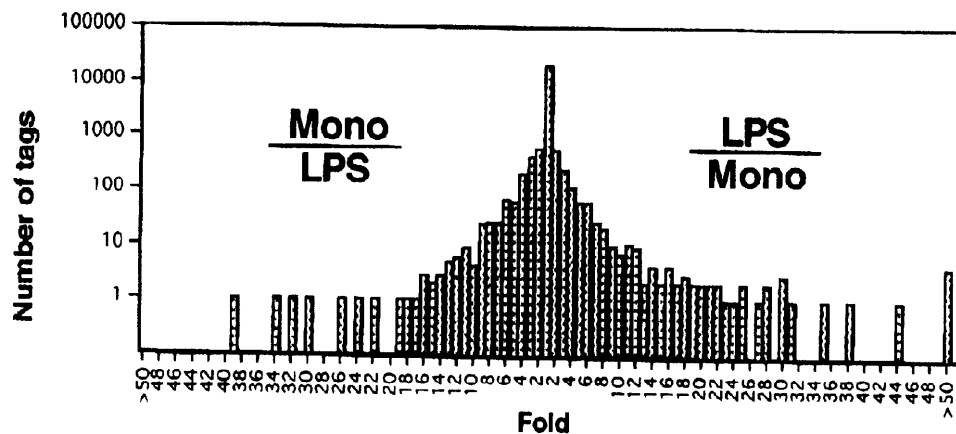
【図面の簡単な説明】

【図1】ヒト単球とLPSで活性化ヒト単球における遺伝子発現の比較結果である。

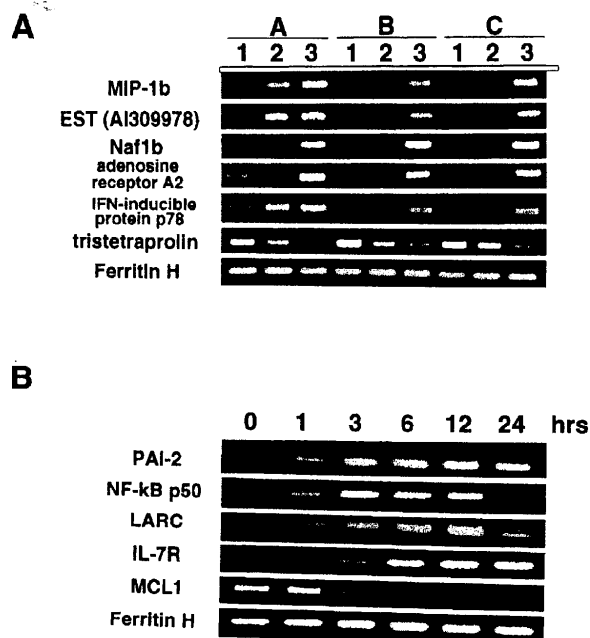
【図2】Aは、4人の血液ドナー（A、B、C）の未刺激単球(1)、3時間インキュベートした未刺激単球(2)および

*およびLPS存在下で3時間インキュベートしたヒト単球(3)における7遺伝子のRT-PCR分析の結果である。Bは、LPS存在下で0、1、3、6、12および24時間インキュベートしたヒト単球における6遺伝子のRT-PCR分析の結果である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

// A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 29/00

識別記号

F I

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 29/00

テマコード⁸ (参考)

31/00
C 1 2 P 21/08

31/00
C 1 2 P 21/08

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA40 CA20 DA12 DA13
DA36 FB03
4B024 AA13 BA44 CA04 CA09 CA12
DA03 DA06 EA04 GA11 HA19
4B064 AG27 CA10 CA20 DA15
4C084 AA01 AA02 AA06 AA07 AA13
AA24 BA01 BA08 BA20 CA18
CA26 DA01 DA45 DA58 NA14
ZB112 ZB322
4H045 AA10 AA11 BA10 CA42 DA76
EA52 FA72 FA74

专利名称(译)	lps激活的人单核细胞中的表达基因组		
公开(公告)号	JP2001069993A	公开(公告)日	2001-03-21
申请号	JP2000131079	申请日	2000-04-28
[标]申请(专利权)人(译)	独立行政法人科学技术振兴机构		
申请(专利权)人(译)	科学技术振兴事业团		
[标]发明人	松島綱治 橋本真一 鈴木拓児		
发明人	松島 綱治 橋本 真一 鈴木 拓児		
IPC分类号	G01N33/50 A61K45/00 A61P29/00 A61P31/00 C07K14/47 C07K16/18 C12N15/09 C12P21/08 G01N33/53		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K14/47 C07K16/18 G01N33/50.P G01N33/53.D A61K45/00 A61P29/00 A61P31/00 C12P21/08 A61K38/19 C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/CA20 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FB03 4B024/AA13 4B024/BA44 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA12 4B024/DA03 4B024/DA06 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA19 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA20 4B064/DA15 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/AA06 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/AA24 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA20 4C084/CA18 4C084/CA26 4C084/DA01 4C084/DA45 4C084/DA58 4C084/NA14 4C084/ZB112 4C084/ZB322 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/BA10 4H045/CA42 4H045/DA76 4H045/EA52 4H045/FA72 4H045/FA74 4B064/CD14		
代理人(译)	西泽俊夫		
优先权	1999195103 1999-07-08 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供在LPS激活的人类单核细胞中表达最多的基因的集合，一个cDNA组，该基因组中包含的一个新基因组以及一个用于指定这些基因和cDNA的寡核苷酸集合。提供。解决方案：这是一个基因组，由50个在LPS刺激的人类单核细胞中表达最丰富的基因组成，每个基因的cDNA具有最靠近poly A区的5'端-CATG-3'端核苷酸序列。LPS激活的人单核细胞表达基因组，其特征在于具有各自的核苷酸序列SEQ ID NO：1-50，该基因的cDNA组，这些基因组中包含的新基因组以及这些基因和cDNA 一组用于识别的寡核苷酸。

4]		* *【表2】		
	A	B	C	D
31	26	112	TGGGTGAGCC	cathepsin B
32	48	111	ACGCTTGCC	no match
33	130	108	TGCCTGCACC	cystatin C
34	0	105	CCCTTCTGTA	PAI-2
35	41	101	TAACAGCCAG	IMAD-3
36	166	98	TGCACGTTTT	ribosomal protein L32
37	154	97	AGGCTACGGA	multiple match
38	143	96	AGGCTTCCA	Wilm's tumor related protein (QM)
39	108	96	GTGCGCTGAG	HLA class I C (X58536)
40	125	94	GGATTTGGCC	acidic ribosomal phosphoprotein P2
41	141	93	ACTTTTCAA	multiple match
42	243	92	CACAAACGGT	ribosomal protein S24
43	149	92	GGGCTGGGT	multiple match
44	136	90	AGCACCTCCA	EST
45	14	84	CTCATAAGGA	multiple match
46	93	83	CGTCCAAGG	ribosomal protein S16
47	144	82	CCAGAACAGA	multiple match
48	107	82	AAGACAGTGG	ribosomal protein L37a
49	51	82	TCCAAATCGA	vimentin
50	134	81	GGGGAAATCG	thymosin beta 10