

(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2010-535825

(P2010-535825A)

(43) 公表日 平成22年11月25日(2010.11.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00 Z N A	2 G O 4 5
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 B O 2 4
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 B O 6 3
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/713 (2006.01)	A 6 1 K 31/713	4 C O 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 109 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-520478 (P2010-520478)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月11日 (2008. 8. 11)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年3月17日 (2010. 3. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/006608
 (87) 国際公開番号 W02009/021708
 (87) 国際公開日 平成21年2月19日 (2009. 2. 19)
 (31) 優先権主張番号 60/955, 610
 (32) 優先日 平成19年8月13日 (2007. 8. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591013229
 バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド
 BAXTER INTERNATIONAL
 L INCORPORATED
 アメリカ合衆国 60015 イリノイ州
 、ディアフィールド、ワン・バクスター・
 パークウェイ (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多発性硬化症、アルツハイマー病およびパーキンソン病を処置するためのケモカインの I V I G 調節

(57) 【要約】

本発明は、静脈内免疫グロブリン (I V I G) で治療された患者で過剰発現または過小発現されることが示される分子マーカ―を使用して、M S、例えば、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S)、アルツハイマー病、およびパーキンソン病を含む、脳の炎症性疾患と関連する疾患の治療の予後を提供するための方法を提供する。また、M S、例えば、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S)、アルツハイマー病、およびパーキンソン病の治療または予防に有用である化合物を同定する方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

静脈内免疫グロブリン (I V I G) で治療された被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病の予後を提供する方法であって、

(a) I V I G で治療された該被験体からの生体サンプルを、表 3 a、表 3 b、および表 4 に示される、核酸および対応するタンパク質配列からなる群より選択される、少なくとも 1 つのマーカーに特異的に結合する試薬と接触させるステップと、

(b) 該マーカーが該サンプルで過剰発現または過小発現されているか否かを判定し、それにより、I V I G で治療された被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病の予後を提供するステップと、

を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記試薬は、抗体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗体は、モノクローナルである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記試薬は、核酸である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記試薬は、オリゴヌクレオチドである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記試薬は、R T P C R プライマーセットである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記サンプルは、血液サンプルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記血液サンプルは、T 細胞を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記サンプルは、脳脊髄液である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つのマーカーは、ケモカインである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記ケモカインは、C X C L 3、C X C L 5、C C L 1 3、および X C L 2 からなる群より選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を予防または治療する化合物を同定する方法であって、

(a) 化合物を、表 3 a、表 3 b、表 3 c、表 3 d、および表 4 に示される、核酸および対応するタンパク質配列からなる群より選択される、マーカーを発現する細胞を含むサンプルと接触させるステップと、

(b) 該マーカーに対する該化合物の機能的効果を判定し、それにより、多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を予防または治療する化合物を同定するステップと、

を含む、方法。

40

【請求項 14】

前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記機能的効果は、前記マーカーの発現の増加または減少である、請求項 13 に記載の方

50

法。

【請求項 16】

前記機能的効果は、前記マーカーの活性の増加または減少である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記化合物は、小分子である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

前記化合物は、s i R N A である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 19】

前記化合物は、リボザイムである、請求項 13 に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記化合物は、抗体である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 21】

前記抗体は、モノクローナルである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する方法であって、該被験体に、C X C L 5、C X C L 3、および C C L 13 からなる群より選択されるケモカインに結合する抗体の有効量を投与するステップを含み、該有効量は、ケモカインの細胞シグナル伝達を不活性化するのに十分であり、それにより、多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する、方法。

20

【請求項 23】

前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する方法であって、該被験体に、C X C L 5、C X C L 3、および C C L 13 の受容体からなる群より選択されるケモカイン受容体に結合する抗体の有効量を投与するステップを含み、該有効量は、該ケモカイン受容体を不活性化するのに十分であり、それにより、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する、方法。

30

【請求項 25】

前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する方法であって、該被験体に、X C L 2 ケモカイン受容体に結合する抗体の有効量を投与するステップを含み、該有効量は、該 X C L 2 ケモカイン受容体を活性化するのに十分であり、それにより、多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する、方法。

40

【請求項 27】

前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) である、請求項 26 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2007年8月13日に提出された、U S S N 第 60 / 955, 610 号 (これは、その全体が参考として本明細書に援用される) への優先権を主張する。

【0002】

連邦により支援された研究開発の下で行われた発明の権利に関する宣言

該当なし。

50

【0003】

「配列表」、表、またはコンピュータプログラム一覧付属書類の参照をコンパクトディスクで提出する

該当なし。

【背景技術】

【0004】

多発性硬化症(MS)は、中枢神経系の最も一般的な自己免疫炎症性疾患である。それは、神経学的欠損を引き起こす中枢神経系の白質の脱髄性病変によって特徴付けられる(非特許文献1)。疾患の病因は、免疫細胞、主に活性化T細胞の脳の中への浸潤と関連する(非特許文献1)。この浸潤は、血液脳関門の崩壊を伴う(非特許文献2)。

10

【0005】

静脈内免疫グロブリン(IVIg)は、MSを含む、いくつかの自己免疫疾患の治療で有効であることが示されている(非特許文献1)が、IVIgの免疫調節活性の基礎となる正確な作用機序は、完全には説明されていない。自己免疫および炎症性疾患に罹患している患者におけるIVIgの免疫調節効果を説明しようとする、いくつかのモデルがある(非特許文献3;非特許文献4;非特許文献5)。これらのモデルは、Fc受容体媒介免疫調節(非特許文献6)、イディオタイプ/抗イディオタイプネットワークの変調(非特許文献7)、免疫刺激微生物生産物の排除(非特許文献8)、およびサイトカインおよびケモカインに対する中和抗体(非特許文献9)を含む。Th1およびTh2再帰免疫反応性の間の均衡を修飾する、および抗体/補体複合体の形成を阻害する、IVIgの潜在能力も実証されている(非特許文献10、Bayry J.ら、Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: An insight into the immunoregulatory mechanisms)。

20

【0006】

MS患者におけるIVIgの有益な効果が、多数の公開臨床試験によって(Basta M.ら、Blood, 77:376-80(1991))、および4つの無作為二重盲式臨床研究(Sorensen P.S.ら、Eur J Neurol, 9:557-563(2002)、Strasser-Fuchs S.ら、Mult Scler, 2:9-13(2000)、Sorensen P.S.ら、Neurology, 50:1273-1281(1998)、Lewanska M.ら、Eur J Neurol, 9:565-572(2002))によって示された。IVIgは、MS患者における再発率、および脳の磁気共鳴映像法(MRI)で見られるガドリニウム増強病変の数を減少させた(Dudesek A. and Zettl U.K., J Neurol, 253; V/50-V/58)。さらに、IVIgは、活性化末梢T細胞の増殖を抑制することが示された(Bayry J.ら、Neurol Sci, 4:217-221(2003)、Stangel M. and Gold R., Nervenarzt, (2005))。自己反応性末梢T細胞は、血液脳関門を横断することができ、脳の炎症に関与する主要エフェクター細胞であると考えられる(非特許文献1、Helling N.ら、Immunol Res., 1:27-51(2002))。したがって、IVIgによるT細胞機能の変調は、MS患者で見られるIVIgの有益な治療効果を説明することができる。

30

40

【0007】

近年、本発明者らは、IVIgが、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)の急性増悪期患者に対する効果的な代替治療であると示した(Elovaara I.ら、Intravenous Immunoglobulin is effective and well tolerated in the treatment of MS Relapse、原稿提出済み)。末梢自己反応性T細胞がMSにおける脳の炎症に関与すると考えられるため、本発明者らは、IVIgで治療される急性増悪期のMS患者の末梢T細胞において様々に調節される遺伝子を識別することに着手した。本発明者らは、遺伝子発現プ

50

ロファイルの違いが、IVI G治療の潜在的な作用機序に関する重要な情報を提供することができる」と推論した。さらに、遺伝子発現プロファイルの変化は、治療の成功を予測する予後マーカーを提供することができる。そのようなマーカーはまた、新しい治療薬を開発するための標的を識別するのにも役立つことができた。

【0008】

さらに、増加する証拠は、MSだけでなく、アルツハイマー病およびパーキンソン病の病因でも脳の炎症が果たす役割を示唆している（例えば、Wilmsら、Curr. Pharm. Des. 13:1925(2007)を参照）。特定のミクログリアでは、常在先天性免疫細胞が、脳の炎症過程で主要な役割を果たし、MSだけでなく、アルツハイマー病およびパーキンソン病とも関連することが知られている（例えば、Yamamotoら、Am. J. Pathology 166:1475(2006)、Huangら、FASEB 19:761(2005)、Kimら、Exp. And Mol. Med. 38:333(2006)を参照）。したがって、本発明は、静脈内免疫グロブリン治療の投与と関連する治療の成功を予測する新しい予後マーカー、ならびに、MS、例えば、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)、パーキンソン病、またはアルツハイマー病の治療で活用されてもよい、新しい治療標的を提供する。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Sospedra M. and Martin R., Immunology of Multiple Sclerosis. Annu Rev Immunol., (2005) 23:683-747

20

【非特許文献2】van Horsen J.ら、J Neuropathol Exp Neurol., (2007) 66:321-8

【非特許文献3】Kazatchkine M.D.ら、Mult Scler., (2000) 2:24-6

【非特許文献4】Kazatchkine M.D.ら、Mult Scler., (2000) 33:24-26

【非特許文献5】Trebst C. and Stangel M., Curr. Pharm. Design, (2006) 12:241-2493

30

【非特許文献6】Sorensen P.S., Neurol Sci., (2003) 4:227-230

【非特許文献7】Samuelsson A.ら、Science, (2001) 291:484-6

【非特許文献8】Dalakas M.C., Ann Intern Med, (1997) 126:721-30

【非特許文献9】Bayry J.ら、Transfus Clin Biol., (2003) 10:165-9

【非特許文献10】Andersson U.ら、Immunol Rev, (1994) 139:21-42

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、静脈内免疫グロブリン(IVI G)で治療された患者で過剰発現または過小発現される分子マーカーを使用して、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病の治療の予後を提供するための方法を提供する。また、多発性硬化症の治療または予防に有用である化合物を同定する方法も提供する。いくつかの側面では、多発性硬化症の亜型は、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)である。

【0011】

したがって、一実施形態では、本発明は、静脈内免疫グロブリン(IVI G)で治療さ

50

れた被験体からの生体サンプルを、表 3 a、表 3 b、および表 4 に示される、核酸および対応するタンパク質配列のうちのいずれかから選択される、少なくとも 1 つのマーカースに特異的に結合する試薬と接触させ、次いで、マーカースがサンプルで過剰発現または過小発現されているか否かを判定し、したがって、I V I G で治療された被験体における M S、パーキンソン病、およびアルツハイマー病の予後を提供することによって、I V I G で治療された被験体における多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病の予後を提供する方法を提供する。この実施形態の側面では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) 亜型である。

【 0 0 1 2 】

この実施形態の種々の側面では、試薬は、モノクローナル抗体等の抗体である。代替として、試薬は、オリゴヌクレオチドまたは R T P C R プライマーセットを含む、核酸となり得る。他の側面では、サンプルは、T 細胞を含有し得る、血液サンプルである。サンプルはまた、脳脊髄液ともなり得る。この実施形態のいくつかの側面では、マーカースのうちの 1 つは、ケモカインである。ケモカインの例は、C X C L 3、C X C L 5、C C L 1 3、および X C L 2 を含む。

10

【 0 0 1 3 】

本発明の別の実施形態は、化合物を、表 3 a、表 3 b、表 3 c、表 3 d、および表 4 に示される、核酸および対応するタンパク質配列のうちのいずれかから選択される、マーカースを発現する細胞を含むサンプルと接触させ、次いで、マーカースへの化合物の機能的効果を判定し、したがって、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を予防または治療する化合物を同定することによって、M S、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を予防または治療する化合物を同定する方法を提供する。この実施形態の側面では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) 亜型である。

20

【 0 0 1 4 】

この実施形態の種々の側面では、機能的効果は、マーカースの発現の増加または減少である。他の側面では、機能的効果は、マーカースの活性の増加または減少である。この実施形態の種々の側面で使用される化合物の例は、小分子、s i R N A、リボザイム、およびモノクローナル抗体となり得る抗体を含む。

【 0 0 1 5 】

本発明のさらなる実施形態は、被験体に、C X C L 5、C X C L 3、および C C L 1 3 を含むケモカインに結合する抗体の有効量を投与することによって、被験体における多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する方法を提供し、その場合、有効量は、ケモカインまたはケモカインの細胞シグナル伝達を不活性化するのに十分であり、したがって、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する。この実施形態の側面では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) 亜型である。

30

【 0 0 1 6 】

本発明のその上さらなる実施形態は、被験体に、C X C L 5、C X C L 3、および C C L 1 3 の受容体を含むケモカイン受容体に結合する抗体の有効量を投与することによって、被験体における多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する方法を提供し、その場合、有効量は、ケモカイン受容体の機能を不活性化するのに十分であり、したがって、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する。この実施形態の側面では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症 (R R M S) 亜型である。

40

【 0 0 1 7 】

本発明の別の実施形態は、被験体に、X C L 2 ケモカイン受容体に結合する抗体の有効量を投与することによって、被験体における多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する方法を提供し、その場合、有効量は、X C L 2 ケモカイン受容体を活性化するのに十分であり、したがって、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する。この実施形態の側面では、多発性硬化症

50

は、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) 亜型である。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】IVI Gによる治療中の10人のRRMS患者におけるEDSSスコアの進展を示す。中央値、25%および75%パーセンタイル値、最小値および最大値を含有する箱髻図は、寛解中、ならびに再発中のIVI Gによる治療の前後の患者のEDSSスコアを明示する。

【図2】IVI Gによる治療が、RNAの単離のために得られた細胞の細胞組成を改変しないことを示す。マイクロアレイ分析から得られた相対的遺伝子発現データを、CD3、CD4、CD8、およびCD14について提示する。第0日の遺伝子発現を1として設定し、第6日(A)および第26日(B)の遺伝子発現と比較した。各点は、個々の患者を表す。

【図3】代表的な遺伝子の発現を明示する、リアルタイムPCRを示す。中央値、25%および75%パーセンタイル値、最小値および最大値を含有する箱髻図は、示された遺伝子の相対的発現を明示する。遺伝子の発現を、内在性コントロール(リセルアルデヒド-3リン-酸脱水素酵素)に正常化させた。リアルタイムPCR実験を三重に行い、異なる日に少なくとも2回確認した。

【発明を実施するための形態】

【0019】

多発性硬化症(MS)とは、概して、中枢神経系(CNS)に影響を及ぼす、炎症性脱髄疾患を指す。MSの進行中、ニューロンの軸索を包囲するミエリンが縮退し、後続の軸索変性をもたらす。MSの病因は、T細胞が中枢神経系の複数部分を攻撃し、炎症反応を誘起して、他の免疫細胞の刺激と、サイトカインおよび抗体等の可溶性因子の分泌とをもたらす、自己免疫反応を伴うと考えられる。T細胞によって誘起される炎症過程は、内皮細胞によって形成された血液脳関門における漏出を生成する。順に、血液脳関門における漏出は、脳腫脹、マクロファージの活性化、ならびに、サイトカインおよびマトリクスメタロプロテイナーゼ等の他のタンパク質分解タンパクのさらなる分泌等の、多数の他の損傷効果を引き起こす。これらの病理学的過程の最終結果は、ニューロンの脱髄である。例えば、Calabresi, P. A., American Family Physician, 70:1935-1944(2004)を総説について参照されたい。

【0020】

MSが侵攻するにつれて、ニューロン軸索の漸進的な脱髄および離断が、脳および脊髄の全体を通じた所々に発生する。したがって、多発性硬化症という用語は、罹患した個人におけるミエリン鞘上で見出される多発性瘢痕(または硬化症)を指す。この瘢痕化は、瘢痕化の程度に応じて大きく異なる場合があり、ニューロン経路が途絶する症状を引き起こす。

【0021】

MSの症状および兆候の中でも、感覚の変化(感覚鈍麻)、筋衰弱、異常筋痙攣、運動の困難、協調および均衡の困難(運動失調)、発話の問題(構音障害)または嚥下の問題(嚥下困難)、視覚の問題(眼振、視神経炎、または複視)、疲労および急性または慢性疼痛症候群、膀胱および腸の困難、認識機能障害、または情動性症状(例えば、鬱病)を含む。

【0022】

報告されている最も一般的な初期症状は、腕、脚、または顔面の感覚の変化(33%)、完全または部分的失明(視神経炎)(16%)、衰弱(13%)、複視(7%)、歩行時の不安定(5%)、および平衡障害(3%)である。Navarroら、Rev Neurol 41:601-3(2005)、Jongen P., J Neurol Sci 245:59~62(2006)を参照されたい。一部の個人では、初期MS発作は、感染症、外傷、または激しい身体的活動が先行する。

【0023】

10

20

30

40

50

多数の診断検査が、MSの診断に現在使用されている。これらは、身体検査での一貫した異常の所見とともに、MSの神経症状特性の2つの別個の出現の臨床提示を含む。代替として、MSの疑いがある個人を評価するために、脳および脊椎の磁気共鳴映像法(MRI)がしばしば使用される。MRIは、T2強調画像またはFLAIR(液体抑制反転回復法)配列上の明るい病変として、脱髄の領域を明らかにする。T1強調画上の活性プラークを明示するために、ガドリニウム造影剤を使用することができる。

【0024】

脳脊髄液(CSF)の検査は、MSの特性である、中枢神経系の慢性炎症の証拠を提供することができる。そのような検査では、CSFは、確定的MSがある人々の85%から95%で見出される免疫グロブリンである、オリゴクローナルバンドについて検査される。MRIおよび臨床データと組み合わせられると、オリゴクローナルバンドの存在は、MSの確定診断を行うのに役立つことができる。

10

【0025】

脳がMSに罹患した個人はしばしば、視神経および感覚神経の刺激にあまり活発に反応しないため、そのような脳の測定も、診断ツールとして使用することができる。これらの脳反応は、視覚誘発電位(VEP)および体感覚性誘発電位(SEP)を使用して検査することができる。いずれか一方の検査での減少した活性は、そうでなければ無症候性であってもよい、脱髄を明らかにすることができる。他のデータとともに、これらの検査は、MSの確定診断のために必要とされる広範囲の神経関与を発見するのに役立つことができる。

20

【0026】

MSのいくつかの亜型または進行のパターンが説明されている。1996年に、United States National Multiple Sclerosis Societyが、以下で説明されるような、以下の4つの亜型の定義を標準化した。

【0027】

再発寛解型MS(RRMS)とは、予測不可能な発作(再発)によって特徴付けられ、その後、疾患活動性の新しい兆候がない相対的平穏な数ヶ月から数年の期間が続く、亜型を指す。発作中に受けた欠損は、消散してもよく、または永久的であってもよい。再発寛解型は、MSがある個人の85%から90%の初期経過を表す。

【0028】

2次進行型は、初期再発寛解型MSがある人々の約80%を表し、次いで、確定的な寛解期なしで、急性発作の間に神経減退が生じ始める。この減退は、新しい神経症状、認知機能の悪化、または他の欠損を含む場合がある。2次進行型は、最も一般的な種類のMSであり、最大量の身体障害を引き起こす。

30

【0029】

1次進行型は、初期MS症状後に全く寛解しない個人の約10%を表す。明確な発作なしで、減退が連続的に発生する。1次進行型は、発病時に高齢である人々に影響を及ぼす傾向がある。

【0030】

進行再発型は、MSの発病から、着実な神経減退があるが、重畳発作も患う個人を表し、全ての亜型の中で最も一般的ではない。

40

【0031】

現在、MSに対する確定的な治療法はないが、発作後に機能を戻すこと、新しい発作を予防すること、または身体障害を予防することに向けられている、多数の治療法が開発されてきた。したがって、急性発作を体験している患者に、再発寛解型がある患者に、進行性型がある患者に、脱髄性イベントがある、MSの診断がない患者に、およびMS発作の種々の結果を管理するために、異なる治療法が使用される。

【0032】

MSに現在使用されている薬剤は、2次進行型MSの再発型で使用するために承認されているインターフェロン、病変部位における炎症を軽減する抗炎症薬を分泌するようにT

50

細胞を刺激する、ミエリン中に見出される4つのアミノ酸でできている合成薬物である、酢酸グラチマー、進行型、進行再発型、および悪化する再発寛解型MSを治療するために使用される薬剤である、ミトキサントロン、および4-インテグリンを認識するモノクローナル抗体である、ナタリズマブを含む。

【0033】

メチルプレドニゾン等の高用量の静注用コルチコステロイドが、RRMSの治療で頻繁に投与され、再発寛解型症候性発作の長さを短縮することに効果的であることが示されている。本明細書でさらに詳細に説明されるように、静注用IgG免疫グロブリンも、MSを治療するために使用されてきた。

【0034】

MSと同様に、上記で説明されるように、パーキンソン病およびアルツハイマー病等の他の病状が、脳の炎症と関連する。例えば、本明細書で説明される、ケモカインCCL3は、ミクログリアおよび星状膠細胞で発現されるケモカイン受容体CCR2を活性化する。これらの細胞型の両方は、パーキンソン病およびアルツハイマー病と関連する。したがって、このマーカーおよび本明細書で説明される他のマーカーは、薬品分析、診断および予後分析、ならびに、アルツハイマー病およびパーキンソン病に対する治療siRNAおよび抗体治療に有用である。

【0035】

静脈内免疫グロブリン(IVIg)は、多発性硬化症(MS)を含む、多数の中樞神経系の自己免疫疾患を治療するために首尾よく使用されたきた。しかしながら、IVIgの基礎作用機序は、完全には説明されていない。したがって、本発明者らは、再発寛解型MS(RRMS)の急性増悪期患者におけるIVIgの免疫調節活性と関連する、遺伝子発現プロファイルの識別に着手した。以下で説明されるように、IVIgによる治療前後の10人のRRMS患者における末梢T細胞の遺伝子発現プロファイルを研究するために、AffymetrixのHU-133マイクロアレイを使用した。静注用メチルプレドニゾンで治療された患者を対照として含んだ。代表的な遺伝子の差次的発現を、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応によって確認した。IVIg療法の前後に、神経学的に、かつ脳および脊髄磁気共鳴映像法によって、全患者を分析した。

【0036】

実施例において以下で示されるように、IVIg治療中に異なって発現された360個の遺伝子を識別した。いくつかは、脳におけるオリゴデンドロサイト移動の調節に不可欠な受容体である、CXCR2に結合することが知られている、CXCL3およびCXCL5等のケモカインをコードする。その他は、シグナル伝達、増殖、またはアポトーシスに関与するタンパク質をコードする。

【0037】

本明細書で開示される研究は、異なって発現された遺伝子の中でも、末梢T細胞におけるケモカイン発現の調節が、MSの急性増悪期患者におけるIVIgの重要な新しい作用機序であることを示す。したがって、本明細書で開示される遺伝子は、IVIg療法における治療の成功を予測するための診断マーカーとしての機能を果たし、薬剤開発のための新しい分子標的を提供してもよい。

【0038】

定義

「静注用IgG」または「IVIg」治療という用語は、概して、免疫不全、炎症性疾患、および自己免疫疾患等の多数の状態を治療するように静脈内投与される、IgG免疫グロブリンの組成物を指す。IgG免疫グロブリンは、典型的には、血清からプールおよび調製される。全抗体および断片を使用することができる。

【0039】

「ケモカイン」という用語は、概して、応答細胞における走化性を促進する種々の細胞によって分泌される、一群の小型サイトカインを指す。ケモカインはまた、SIS群のサイトカイン、SIG群のサイトカイン、SCY群のサイトカイン、血小板因子4スーパー

10

20

30

40

50

ファミリーまたはインタークリンという名称でも通っている。ケモカインによって誘引される細胞は、ケモカイン源に向かって増加するケモカイン濃度の信号に従う。

【0040】

ケモカイン群の構成要素は、リンパ球をリンパ節に方向付けて、組織中に存在する抗原提示細胞との相互作用を通して病原体のリンパ球監視侵入を可能にすること等によって、免疫学的監視の過程に免疫系の細胞を制御する。そのようなケモカインは、恒常性ケモカインとして知られており、それらのソース細胞を刺激する必要なく、産生および分泌される。いくつかのケモカインは、例えば、血管形成を促進するか、または細胞成熟にとって重要な特異的信号を提供する組織へと細胞を誘導することによって、発症で役割を担う。他のケモカインは、炎症性であり、身体的損傷を引き起こす細菌感染、ウイルス、および薬剤に反応して、多種多様な細胞から放出される。炎症性ケモカインの放出は、しばしば、インターロイキン1等の炎症誘発性サイトカインによって刺激される。炎症性ケモカインは、主に、白血球に対する化学誘引物質として機能し、血液から感染症または組織損傷の部位へと、単球、好中球、および他のエフェクター細胞を動員する。ある炎症性ケモカインは、細胞を活性化して、免疫反応を開始するか、または創傷治癒を促進する。それらは、多くの異なるT細胞型によって放出され、先天性免疫系および適応的免疫系の両方の細胞を誘導する働きをする。

10

【0041】

構造上、ケモカインは、8~10kDaの分子量を伴う、低分子タンパク質である。ケモカインはまた、この種類のタンパク質の特性である、ギリシア文字のキー字形を生成するようにペアで互いに相互作用する、4つのシステイン(ほとんどの場合)等の、3次元または3次構造を生成するために重要である、保存アミノ酸も保有し、分子内ジスルフィド結合が、典型的には、ケモカインのタンパク質配列で出現する時に番号付けされる、第1システイン残基を第3システイン残基に、第2システイン残基を第4システイン残基に接合する。

20

【0042】

ケモカイン群のいくつかの構成要素は、最初の2つのシステイン残基の間隔に応じて、4つの群に分類される。CCケモカイン(または -ケモカイン)は、それらのアミノ末端付近に2つの隣接するシステインを有する。CCケモカインリガンド(CCL)-1-28と呼ばれる、この亜群の少なくとも27の異なる構成要素が、哺乳類について報告されている。CXCKケモカイン(または -ケモカイン)における最初の2つのシステインは、「X」で表される1つのアミノ酸によって分離される。CXCMモチーフの第1のシステインの直前にある、グルタミン酸ロイシンアルギニン(ELR)の特異的アミノ酸配列(またはモチーフ)があるもの(ELR陽性)、およびELRモチーフがないもの(ELR陰性)といった、2つのカテゴリに細分される、17の異なるCXCKケモカインが哺乳類で説明されている。第3群のケモカインは、Cケモカイン(または ケモカイン)として知られており、1つのN末端システインおよび1つの下流システインといった、2つのシステインのみを有するという点で、あらゆる他のケモカインと違う。第4群は、2つのシステインの間に3つのアミノ酸を有し、CX₃Cケモカイン(または -ケモカイン)と称される。

30

40

【0043】

ケモカイン受容体は、白血球の表面上で見出される7つの膜貫通領域を含有する、Gタンパク質共役受容体である。結合するケモカインの種類に応じて、CXCKケモカインを結合するCXCR、CCケモカインを結合するCCR、単独CX₃Cケモカイン(CX₃CL1)を結合するCX₃CR1、および2つのXCケモカイン(XCL1およびXCL2)を結合するXCR1といった4群に分けられる、約19の異なるケモカイン受容体が現在まで特徴付けられている。

【0044】

「ケモカインの細胞シグナル伝達」とは、概して、Gタンパク質と関連して、リガンド結合後に細胞信号を伝送するケモカイン受容体の能力を指す。ケモカイン受容体によるG

50

タンパク質の活性化は、ホスホリパーゼC (PLC) の後続の活性化を引き起こす。PLCは、ホスファチジルイノシトール(4 , 5) - ニリン酸(PIP2)を、細胞内シグナル伝達イベントを誘起するイノシトール三リン酸(IP3) およびジアシルグリセロール(DAG) といった、2つの第2メッセンジャー分子に開裂し、DAGは、タンパク質キナーゼ(PKC) と呼ばれる別の酵素を活性化し、IP3は、細胞内貯蔵からのカルシウムの放出を誘起する。これらのイベントは、走化性、脱顆粒、スーパーオキシドアニオンの放出、およびケモカイン受容体を内部に持つ細胞内のインテグリン等の細胞接着分子の結合活性の変化を含む、反応を生成する、MAPキナーゼ経路等のシグナル伝達カスケードを促進する。

【0045】

「マーカー」または「バイオマーカー」といった用語は、細胞において発現され、細胞の表面上で発現され、または細胞によって分泌され、かつ、IVI Gで治療された被験体における再発寛解型多発性硬化症(RRMS) の予後を提供するために有用である、分子(典型的には、タンパク質、核酸、炭水化物、または脂質)を指す。本明細書で開示されるバイオマーカーのうちいくつかは、IVI Gで治療された再発寛解型多発性硬化症(RRMS) がある個人において過剰発現される分子であり、IVI Gで治療されていない個人またはIVI Gによる治療前のRRMS患者と比較して、例えば、1倍過剰発現、2倍過剰発現、3倍過剰発現、またはそれ以上である。代替として、他のバイオマーカーは、IVI Gで治療された再発寛解型多発性硬化症(RRMS) がある個人において過小発現される分子であり、IVI Gで治療されていない個人またはIVI Gによる治療前のRRMS患者と比較して、例えば、1倍過小発現、2倍過小発現、3倍過小発現、またはそれ以上である。さらに、マーカーは、IVI Gで治療された再発寛解型多発性硬化症(RRMS) がある個人において不適切に合成される分子であって、IVI Gで治療されていない個人またはIVI Gによる治療前のRRMS患者と比較すると、例えば、正常細胞上で発現される分子と比較して欠失、追加、または突然変異を含有する分子となり得る。

【0046】

用途のうちいずれか、例えば、本明細書で開示される、再発寛解型多発性硬化症(RRMS) のIVI G治療の予後診断に、マーカーが単独で、または他のマーカーと組み合わせて使用されてもよいことが、当業者によって理解されるであろう。

【0047】

「生体サンプル」は、血液および脳脊髄液等の生体液サンプル、生検および剖検サンプル等の組織切片、および組織学的目的で採取される凍結切片を含む。そのようなサンプルは、血液および血液分画または製剤(例えば、血清、血漿、血小板、赤血球、および同物)、脳脊髄液、痰、子宮頸腔液、リンパおよび舌組織、培養細胞、例えば、初代培養物、外植片、および形質転換細胞、便、尿等を含む。生体サンプルは、典型的には、真核生物、最も好ましくは、例えば、チンパンジーまたはヒト等の霊長類、ウシ、イヌ、ネコ、齧歯類、例えば、テングネズミ、ラット、マウス、ウサギ等の哺乳類、または鳥類、は虫類、または魚類から得られる。

【0048】

「過剰発現する」、「過剰発現」、または「過剰発現される」、あるいは「上方調節される」という用語は、IVI G治療を受けていない患者と比較して、通常はIVI G治療された再発寛解型多発性硬化症(RRMS) 患者において検出可能なより高いレベルで転写または翻訳される、タンパク質または核酸(RNA) を、相互交換可能に指す。該用語は、対照と比較した、転写、転写後処理、翻訳、翻訳後処理、細胞局在(例えば、細胞小器官、細胞質、核、細胞表面)、ならびにRNAおよびタンパク質安定性による、過剰発現を含む。過剰発現は、mRNA(すなわち、RT-PCR、PCR、ハイブリダイゼーション)またはタンパク質(すなわち、ELISA、免疫組織化学的技法)を検出するための従来技法を使用して、検出することができる。過剰発現は、正常細胞と比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上となり得る。ある場合においては、過剰発現は、対照と比較して、1倍、2倍、3

10

20

30

40

50

倍、4倍、またはそれ以上のより高いレベルの転写または翻訳である。

【0049】

「過小発現する」、「過小発現」、「または「過小発現される」、あるいは「下方調節される」という用語は、IVI G治療を受けていない患者と比較して、通常はIVI G治療された再発寛解型多発性硬化症(RRMS)患者において検出可能なより低いレベルで転写または翻訳される、タンパク質または核酸を、相互交換可能に指す。該用語は、対照と比較した、転写、転写後処理、翻訳、翻訳後処理、細胞局在(例えば、細胞小器官、細胞質、核、細胞表面)、ならびにRNAおよびタンパク質安定性による、過小発現を含む。過小発現は、mRNA(すなわち、RT-PCR、PCR、ハイブリダイゼーション)またはタンパク質(すなわち、ELISA、免疫組織化学的技法)を検出するための従来の技法を使用して、検出することができる。過小発現は、対照と比較して、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以下となり得る。ある場合においては、過小発現は、対照と比較して、1倍、2倍、3倍、4倍、またはそれ以上のより低いレベルの転写または翻訳である。

10

【0050】

「異なって発現される」または「異なって調節される」という用語は、概して、本発明との関連で、IVI G治療を受けていない患者と比較して、概してIVI G治療された再発寛解型多発性硬化症(RRMS)患者において、少なくとも1つの他のサンプルと比較した1つのサンプルで過剰発現(情報調節)または過小発現(下方調節)される、タンパク質または核酸を指す。

20

【0051】

「治療」とは、薬物療法、ホルモン療法、免疫療法、および生物学的(標的)療法を指す。

【0052】

本明細書の「治療的有効量または用量」または「十分な量または用量」とは、投与される、効果を生じる用量である。正確な用量は、治療の目的に依存し、既知の技法を使用して、当業者によって解明可能となるであろう(例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)、Pickar, Dosage Calculations (1999)、および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照)。

30

【0053】

「同一」または「同一性」率という用語は、2つ以上の核酸またはポリペプチド配列との関連で、以下で説明される既定のパラメータとのBLASTまたはBLAST 2.0配列比較を使用して、または手動整合および目視検査(例えば、NCBIウェブサイト <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/> または同等物を参照)によって測定されるような、同じであるか、または同じである規定の割合のアミノ酸残基またはヌクレオチドを有する、2つ以上の配列または部分配列を指す(すなわち、比較ウィンドウまたは指定領域にわたって最大対応について比較および整合された時の、規定領域にわたる約60%同一性、好ましくは、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれより高い同一性)。次いで、そのような配列は、「実質的に同一」であるといわれる。この定義はまた、試験配列の相補体も指し、またはそれに適用されてもよい。該定義はまた、欠失および/または追加を有する配列、ならびに置換を有する配列も含む。以下で説明されるように、好ましいアルゴリズムは、間隙および同等物を明らかにすることができる。好ましくは、同一性は、長さが少なくとも約25個のアミノ酸またはヌクレオチドである領域にわたって、またはより好ましくは、長さが50~100個のアミ

40

50

ノ酸またはヌクレオチドである領域にわたって存在する。

【0054】

配列比較のために、典型的には、1つの配列が参照配列の役割を果たし、それと試験配列が比較される。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験および参照配列がコンピュータに入力され、必要であれば、部分配列座標が指定され、配列アルゴリズムプログラムパラメータが指定される。好ましくは、既定のプログラムパラメータを使用することができ、または代替的パラメータを指定することができる。次いで、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列の配列同一率を計算する。

【0055】

本明細書で使用されるような「比較ウィンドウ」は、20から600、通常は約50から約200、さらに通常は約100から約150からなる群より選択される、隣接位置の数のうちのいずれか1つのセグメントの参照を含み、その場合、2つの配列が最適に整合された後に、配列が同じ数の隣接位置の参照配列と比較されてもよい。比較のための配列の整合方法は、当技術分野で周知である。比較のための配列の最適な整合は、例えば、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2: 482 (1981)の局所相同性アルゴリズムによって、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48: 443 (1970)の相同性整合アルゴリズムによって、Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444 (1988)の類似性検索方法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータ化実施 (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WIにおけるGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA)によって、または手動整合および目視検査 (例えば、Current Protocols in Molecular Biology (Ausubelら、eds. 1987-2005, Wiley Interscience)を参照)によって、行うことができる。

【0056】

配列同一および配列類似率を判定するために好適なアルゴリズムの好ましい例は、BLASTおよびBLAST 2.0アルゴリズムであり、それぞれ、Altschulら、Nuc. Acids Res. 25: 3389-3402 (1977)、およびAltschulら、J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990)で説明されている。BLASTおよびBLAST 2.0は、本明細書で説明されるパラメータとともに、本発明の核酸およびタンパク質の配列同一率を判定するために使用される。BLAST分析を行うためのソフトウェアは、National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)を通して公的に入手可能である。このアルゴリズムは、データベース配列中の同じ長さの単語と整合されると、なんらかの正の値の閾値スコアTに一致するか、または満たす、クエリ配列中の長さWの短い単語を識別することによって、スコアの高い配列ペア (HSP)を最初に識別することを伴う。Tは、近傍単語スコア閾値と呼ばれる (Altschul et al.、上記参照)。これらの最初の近傍単語ヒットは、それらを含する、より長いHSPを見つけるように検索を開始するための種の役割を果たす。単語ヒットは、累積整合スコアを増加させることができる限り、各配列に沿った両方向に延長される。累積スコアは、ヌクレオチド配列については、パラメータM (一致残基のペアに対する報酬スコア、常に>0)およびN (不一致残基に対する罰則スコア、常に<0)を使用して、計算される。アミノ酸配列については、採点マトリクスが累積スコアを計算するために使用される。各方向の単語ヒットの延長は、累積整合スコアがその最大達成値から量Xだけ下落する時、1つ以上の負数得点の残基整合の累積により、累積スコアがゼロ以下になる時、またはいずれか一方の配列の終端に到達した時に、停止される。BLASTアルゴリズムパラメータW、T、およびXは、整合の感度および速

10

20

30

40

50

度を判定する。(ヌクレオチド配列用の)BLASTNプログラムは、既定値として、11の語長(W)、10の期待値(E)、M=5、N=-4、および両鎖の比較を使用する。アミノ酸配列については、BLASTPプログラムは、既定値として、3の語長、10の期待値(E)、およびBLOSUM62採点マトリクス(Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 (1989))を参照)、50の整合(B)、10の期待値(E)、M=5、N=-4、および両鎖の比較を使用する。

【0057】

「核酸」とは、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、およびそれらの一本鎖または二本鎖いずれかの形態のポリマー、およびそれらの相補体を指す。該用語は、合成、自然発生、および非自然発生である、参照核酸と同様の結合性を有する、および参照ヌクレオチドと同様に代謝される、既知のヌクレオチド類似体または修飾骨格残基または結合を含有する、核酸を包含する。そのような類似体の例は、無制限に、ホスホロチエート、ホスホロアミダート、メチルホスホン酸、キラルメチルホスホン酸、2-O-メチルリボヌクレオチド、ペプチド核酸(PNA)を含む。

10

【0058】

「RNAi分子」または「siRNA」とは、二本鎖RNAを形成する核酸を指し、その二本鎖RNAは、siRNAが遺伝子または標的遺伝子と同じ細胞において発現されると、遺伝子または標的遺伝子の発現を低減または阻害する能力を有する。したがって、「siRNA」とは、相補鎖によって形成された二本鎖RNAを指す。二本鎖分子を形成するように雑種を生じるsiRNAの相補部分は、典型的には、実質的または完全な同一性を有する。一実施形態では、siRNAとは、標的遺伝子に対する実質的または完全な同一性を有し、二本鎖siRNAを形成する、核酸を指す。siRNAの配列は、全長標的遺伝子またはその部分配列に対応することができる。典型的には、siRNAは、長さ少なくとも約15~50個のヌクレオチドであり(例えば、二本鎖siRNAの各相補配列は、長さが15~50個のヌクレオチドである)、二本鎖siRNAは、長さが約15~50個の塩基対、好ましくは約20~30個の塩基ヌクレオチド、好ましくは長さが約20~25個のヌクレオチド、例えば、長さが20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30個のヌクレオチドである。

20

【0059】

「アンチセンス」ポリヌクレオチドは、標的ポリヌクレオチドに対して実質的に相補的であり、標的ポリヌクレオチドに特異的に雑種を生じる、ポリヌクレオチドである。

30

【0060】

リボザイムは、RNAの特異的開裂を触媒することが可能な酵素RNA分子である。リボザイム分子の組成は、好ましくは、標的mRNAを相補する1つ以上の配列と、mRNA開裂に関与する周知の触媒配列または機能的に同等の配列とを含む(例えば、その全体で参照することにより本明細書に組み込まれる、米国特許第5,093,246号を参照)。標的mRNAを特異的に開裂するように設計されたリボザイム分子はまた、対象標的mRNAsの翻訳を防止するために使用することもできる。

【0061】

他に指示がない限り、特定の核酸配列は、その保存修飾変異体(例えば、縮重コドン置換)および相補配列、ならびに明示的に示される配列も包含する。具体的には、縮重コドン置換は、1つ以上の選択された(または全ての)コドンの第3位置が混合基および/またはデオキシイノシン残基と置換される、配列を生成することによって達成されてもよい(Batzerら、Nucleic Acid Res. 19:5081(1991)、Ohtsukaら、J. Biol. Chem. 260:2605-2608(1985)、Rossoliniら、Mol. Cell. Probes 8:91-98(1994))。核酸という用語は、遺伝子、cDNA、mRNA、オリゴヌクレオチド、およびポリヌクレオチドと相互交換可能に使用される。

40

【0062】

50

特定の核酸配列はまた、「スプライス変異体」およびタンパク質の短縮型をコードする核酸配列も暗示的に包含する。同様に、核酸によってコードされる特定のタンパク質は、その核酸のスプライス変異体または短縮型によってコードされる任意のタンパク質を暗示的に包含する。「スプライス変異体」とは、名前が示唆するように、遺伝子の代替的スプライシングの産物である。転写後、初期核酸転写産物は、異なる（交互の）核酸スプライス産物が異なるポリペプチドをコードするように、挿入されてもよい。スプライス変異体の産生の機序は様々であるが、エクソンの交互スプライシングを含む。通読転写によって同じ核酸から導出される交互ポリペプチドもまた、この定義によって包含される。スプライス産物の組み換え型を含む、スプライシング反応のあらゆる産物が、この定義に含まれる。核酸は、5' 末端において、または3' 末端において切断される。ポリペプチドは、N 末端またはC 末端において切断することができる。核酸またはポリペプチド配列の短縮版は、自然発生であるか、または組み換え生成することができる。

10

【0063】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために、本明細書で相互交換可能に使用される。該用語は、1つ以上のアミノ酸残基が対応する自然発生アミノ酸の人工化学模倣体であるアミノ酸ポリマー、ならびに、自然発生アミノ酸ポリマーおよび非自然発生アミノ酸ポリマーに該当する。

【0064】

「アミノ酸」という用語は、自然発生および合成アミノ酸、ならびに、自然発生アミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を指す。自然発生アミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるもの、ならびに、後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタミン酸、およびO-ホスホセリンである。アミノ酸類似体とは、自然発生アミノ酸と同じ基本化学構造を有する化合物、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、およびR基、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムに結合される、炭素を指す。そのような類似体は、修飾R基（例えば、ノルロイシン）または修飾ペプチド骨格を有するが、自然発生アミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。アミノ酸模倣体とは、アミノ酸の一般化学構造とは異なる構造を有するが、自然発生アミノ酸と同様に機能する化合物を指す。

20

【0065】

アミノ酸は、本明細書では、それらの一般的に知られている3文字記号によって、またはIUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionによって推奨される1文字記号によって参照されてもよい。ヌクレオチドは、同様に、それらの一般的に容認されている1文字コードによって参照されてもよい。

30

【0066】

「保存修飾変異体」は、アミノ酸および核酸配列の両方に該当する。特定の核酸配列に関して、保存修飾変異体とは、同一または本質的に同一のアミノ酸配列をコードする核酸を指し、または、核酸がアミノ酸配列をコードしない場合は、本質的に同一の配列を指す。遺伝暗号の縮退により、多数の機能的に同一の核酸が、所与のタンパク質をコードする。例えば、コドンGCA、GCC、GCG、およびGCUは全て、アミノ酸アラニンをコードする。したがって、アラニンがコドンによって特定されるあらゆる位置において、コードされたポリペプチドを改変することなく、説明された対応するコドンのうちのいずれかにコドンを改変することができる。そのような核酸変異は、保存修飾変異体の一種である、「沈黙変異」である。ポリペプチドをコードする、本明細書のあらゆる核酸配列はまた、核酸のあらゆる起こり得る沈黙変異体も表す。当業者であれば、機能的に同一の分子を生じるように、核酸中の各コドン（通常はメチオニンに対する唯一のコドンであるAUG、および通常はトリプトファンに対する唯一のコドンであるTGGを除く）を修飾できることを認識するであろう。したがって、ポリペプチドをコードする核酸の各沈黙変異体は、発現産物に関するそれぞれの説明された配列において潜在するが、実際のプローブ配列に関しては潜在しない。

40

【0067】

50

アミノ酸配列に関して、当業者であれば、コードされた配列中の単一のアミノ酸またはわずかな割合のアミノ酸を改変する、追加する、または削除する、核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質配列に対する個々の置換、欠失、または追加は、改変結果が化学的に同様なアミノ酸とのアミノ酸の置換をもたらす、「保存修飾変異体」であることを認識するであろう。機能的に同様なアミノ酸を提供する同類置換表が当技術分野で周知である。そのような保存修飾変異体は、本発明の多型変異体、種間同族体、および対立遺伝子に加えたものであり、かつそれらを除外しない。

【0068】

以下の8群はそれぞれ、相互の同類置換であるアミノ酸を含有する。1)アラニン(A)、グリシン(G)、2)アスパラギン酸(D)、グルタミン酸(E)、3)アスパラギン(N)、グルタミン(Q)、4)アルギニン(R)、リシン(K)、5)イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)、6)フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、トリプトファン(W)、7)セリン(S)、トレオニン(T)、および8)システイン(C)、メチオニン(M)。例えば、Creighton, Proteins (1984)を参照されたい。

10

【0069】

「標識」または「検出可能部分」は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、化学的、または他の物理的手段によって検出可能な組成物である。例えば、有用な標識は、³²P、蛍光染料、電子密度の高い試薬、酵素(例えば、ELISAで一般的に使用されるような)、ビオチン、ジゴキシゲニン、または、例えば、ペプチドに放射性標識を組み込むことによって検出可能にすることができるか、またはペプチドと特異的に反応する抗体を検出するために使用することができる、ハプタンまたはタンパク質を含む。

20

【0070】

例えば、細胞、または核酸、タンパク質、またはベクターを参照して使用される時の「組み換え」という用語は、細胞、核酸、タンパク質、またはベクターが、異種核酸またはタンパク質の導入、あるいは天然核酸またはタンパク質の改変によって修飾されていること、または、細胞がそのように修飾された細胞に由来することを示す。したがって、組み換え細胞は、天然(非組み換え)型の細胞内では見出されない遺伝子を発現するか、または、そうでなければ異常発現される、過小発現される、または全く発現されない、天然遺伝子を発現する。

30

【0071】

「厳格なハイブリダイゼーション条件」という語句は、プローブが、典型的には、核酸の複合混合物において、その標的部分配列に雑種を生じるが、他の配列には生じない条件を指す。厳格な条件は、配列依存性であり、異なる状況で異なる。より長い配列は、より高温で特異的に雑種を生じる。核酸のハイブリダイゼーションに対する広範なガイドは、Tijssen, Techniques in Biochemistry and Molecular Biology - Hybridization with Nucleic Probes, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays" (1993)で見出される。概して、厳格な条件は、定義されたイオン強度pHにおける特異的配列に対する熱的融点(T_m)よりも約5~10低くなるように選択される。 T_m は、標的を相補するプローブの50%が平衡状態で標的配列に雑種を生じる、(定義されたイオン強度、pH、および核酸濃度下の)温度である(T_m において、標的配列が過度に存在すると、プローブの50%が平衡状態で占有される)。厳格な条件はまた、ホルミアミド等の不安定剤の添加により達成されてもよい。選択的または特異的ハイブリダイゼーションのために、陽性信号は、少なくともバックグラウンドの2倍、好ましくは、バックグラウンドの10倍のハイブリダイゼーションである。例示的な厳格なハイブリダイゼーション条件は、以下のようになり得る。50%ホルムアミド、5×SSC、および1%SDS、42での培養、または、5×SSC、1%SDS、65での培養、0.2×SSCおよび65の0.1%SDS中の洗浄。

40

50

【0072】

厳格な条件下で相互に雑種を生じない核酸は、コードするポリペプチドが実質的に同一であれば、依然として実質的に同一である。このことは、例えば、遺伝暗号によって可能となる最大コドン縮退を使用して核酸の複製が生成される時に、発生する。そのような場合、核酸は、典型的には、適度に厳格なハイブリダイゼーション条件下で雑種を生じる。例示的な「適度に厳格なハイブリダイゼーション条件」は、37 の40%ホルムアミド、1M NaCl、1% SDSの緩衝液中のハイブリダイゼーションと、45 の1×SSC中の洗浄とを含む。陽性ハイブリダイゼーションは、少なくともバックグラウンドの2倍である。当業者であれば、同様の厳格性の条件を提供するために、代替的ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件を利用できることを容易に認識するであろう。ハイブリダイゼーションパラメータを判定するための付加的なガイドラインが、多数の参考文献、例えば、*Current Protocols in Molecular Biology*, ed. Ausubelら(上記参照)で提供されている。

10

【0073】

PCRについては、約36 の温度が低厳格性増幅にとって典型的であるが、焼鈍温度は、プライマーの長さに応じて、約32 から48 の間で変動してもよい。高厳格性PCR増幅については、約62 の温度が典型的であるが、高厳格性焼鈍温度は、プライマーの長さおよび特異性に応じて、約50 から約65 に及ぶことができる。高厳格性および低厳格性増幅の両方に対する典型的なサイクル条件は、30秒~2分間の90 ~95 の変性期、30秒~2分持続する焼鈍期、および1~2分間の約72 の延長期を含む。高厳格性および低厳格性増幅反応のためのプロトコルおよびガイドラインは、例えば、*Innis et al. (1990) PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications*, Academic Press, Inc. N.Y.)で提供されている。

20

【0074】

「抗体」とは、抗原を特異的に結合および認識する、免疫グロブリン遺伝子からのフレームワーク領域またはその断片を備える、ポリペプチドを指す。認識された免疫グロブリン遺伝子は、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロン、およびミュー定常領域遺伝子、ならびに無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子を含む。軽鎖は、カッパまたはラムダのいずれかとして分類される。重鎖は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロンとして分類され、それらが順に、免疫グロブリン種類であるIgG、IgM、IgA、IgD、およびIgEをそれぞれ定義する。典型的には、抗体の抗原結合領域は、結合の特異性および親和性において最も重要となる。抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル、血清由来、ハイブリドーマ、または組み換えクローン化抗体となり得て、また、キメラ、霊長類化、またはヒト化抗体にもなり得る。

30

【0075】

例示的な免疫グロブリン(抗体)構造単位は、四量体を備える。各四量体は、2つの同一対のポリペプチド鎖から成り、各対は、1つの「軽」鎖(約25kDa)および1つの「重」(約50~70kDa)を有する。各鎖のN末端は、主に抗原認識に關与する、約100から110以上のアミノ酸の可変領域を画定する。可変軽鎖(V_L)および可変重鎖(V_H)という用語は、これらの軽鎖および重鎖をそれぞれ指す。

40

【0076】

抗体は、例えば、無傷の免疫グロブリンとして、または種々のペプチダーゼによる消化によって産生される無数のよく特徴付けられた断片として存在する。したがって、例えば、ペプシンは、ヒンジ領域中のジスルフィド結合より下の抗体を消化して、それ自体がジスルフィド結合によって $V_H - C_H 1$ に接合される軽鎖である、 $F(ab)'_2$ というFabの二量体を産生する。 $F(ab)'_2$ は、ヒンジ領域中のジスルフィド結合を破壊するように穏和な条件下で還元され、それにより、 $F(ab)'_2$ 二量体をFab'モノマーに変換してもよい。Fab'モノマーは、実質的にはヒンジ領域の一部を伴うFabである(例えば、*Fundamental Immunology* (Paul ed.,

50

3 d e d . 1 9 9 3) を参照)。無傷の抗体の消化に関して、種々の抗体断片が定義されるが、当業者であれば、断片は、化学的に、または組み換えDNA方法を使用することによって、新たに合成されてもよいことを理解するであろう。したがって、本明細書で使用されるような、抗体という用語はまた、全抗体の修飾によって産生される抗体断片、または組み換えDNA方法を使用して新たに合成される抗体断片(例えば、一本鎖Fv)、またはファージ提示ライブラリを使用して識別される抗体断片も含む(例えば、M c C a f f e r t y ら、N a t u r e 3 4 8 : 5 5 2 - 5 5 4 (1 9 9 0) を参照)。

【0077】

本発明の特定のバイオマーカータンパク質と免疫学的に反応する抗体は、ファージまたは同様のベクターにおける組み換え抗体のライブラリの選択等の組み換え方法によって(例えば、H u s e ら、S c i e n c e , 2 4 6 : 1 2 7 5 - 1 2 8 1 (1 9 8 9)、W a r d ら、N a t u r e , 3 4 1 : 5 4 4 - 5 4 6 (1 9 8 9)、およびV a u g h a n ら、N a t u r e B i o t e c h . , 1 4 : 3 0 9 - 3 1 4 (1 9 9 6) を参照)、または、抗原で、あるいは抗原をコードするDNAで動物に免疫性を与えることによって、生成することができる。

10

【0078】

ポリクローナル抗体を調製する方法は、当業者に公知である(例えば、H a r l o w & L a n e , 1 9 8 8 , A n t i b o d i e s : A L a b o r a t o r y M a n u a l . (C o l d S p r i n g H a r b o r P r e s s) を参照)。ポリクローナル抗体は、例えば、免疫剤、および所望であれば、アジュバントの1回以上の注射によって、哺乳類の体内で育成することができる。典型的には、免疫剤および/またはアジュバントは、複数回の皮下または腹腔内注射によって哺乳類に注射される。免疫剤は、図の核酸またはその断片によってコードされるタンパク質、またはその融合タンパク質を含んでもよい。免疫性を与えられている哺乳類において免疫原性であることが知られているタンパク質に、免疫剤を共役させることが有用であってもよい。そのような免疫原性タンパク質の例は、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシチログロブリン、およびダイズトリプシン阻害因子を含むが、それらに限定されない。採用されてもよいアジュバントの例は、完全フロインドアジュバントおよびM P L - T D M アジュバント(モノホスホリル脂質A、合成トレハロースジコリノミコラート)を含む。免疫付与プロトコルは、必要以上の実験なしで当業者によって選択されてもよい。

20

30

【0079】

抗体は、代替として、モノクローナル抗体となり得る。モノクローナル抗体は、K o h l e r & M i l s t e i n , N a t u r e , 2 5 6 : 4 9 5 (1 9 7 5) によって説明される方法等の、ハイブリドーマ方法を使用して調製されてもよい。ハイブリドーマ方法では、マウス、ハムスター、または他の適切な宿主動物は、典型的には、免疫剤に特異的に結合する抗体を産生する、または産生することが可能であるリンパ球を誘出するように、免疫剤で免疫性を与えられる。代替として、リンパ球は、生体内で免疫性を与えられてもよい。概して、ヒト由来の細胞が所望される場合は末梢血リンパ球(「P B L」)が使用され、または、非ヒト哺乳類源が所望される場合は脾臓またはリンパ節細胞が使用される。次いで、リンパ球は、ハイブリドーマ細胞を形成するように、ポリエチレングリコール等の好適な融合剤を使用して、不死化細胞株と融合される(G o d i n g , M o n o c l o n a l A n t i b o d i e s : P r i n c i p l e s a n d P r a c t i c e , p p . 5 9 - 1 0 3 (1 9 8 6))。不死化細胞株は、通常、形質転換哺乳類細胞、特に、齧歯類、ウシ、およびヒト由来の骨髄腫細胞である。通常、ラットまたはマウスの骨髄腫細胞株が採用される。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、未融合の不死化細胞の成長または生存を阻害する1つ以上の物質を含有する、好適な培地で培養されてもよい。例えば、親細胞に酵素ヒポキサンチンゲアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(H G P R T または H P R T) が欠けている場合、ハイブリドーマの培地は、典型的には、ヒポキサンチン、アミノプテリン、およびチミジン(「H A T」培地)を含み、その物質がH G P R T 欠損細胞の成長を阻害する。

40

50

【0080】

ヒト抗体は、ファージ提示ライブラリを含む、当技術分野で公知の種々の技法を使用して産生することができる (Hoogenboom & Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marksら、*J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991))。ColeらおよびBoemerらの技法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である (Coleら、*Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, p.77 (1985) and Boemerら、*J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991))。同様に、ヒト抗体は、トランスジェニック動物、例えば、内因性免疫グロブリン遺伝子が部分的または完全に不活性化されているマウスへの、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の導入によって、作製することができる。攻撃時に、ヒト抗体産生が観察され、それは、遺伝子再構成、組立、および抗体レパートリを含む、あらゆる点においてヒトで見られるものに酷似している。このアプローチは、例えば、米国特許第5,545,807号、第5,545,806号、第5,569,825号、第5,625,126号、第5,633,425号、第5,661,016号で、および以下の化学出版物、Marksら、*BioTechnology*, 10:779-783 (1992)、Lonbergら、*Nature*, 368:856-859 (1994)、Morrison, *Nature*, 368:812-13 (1994)、Fishwildら、*Nature Biotechnology*, 14:845-51 (1996)、Neuberger, *Nature Biotechnology*, 14:826 (1996)、Lonberg & Huszar, *Inter. Rev. Immunol.*, 13:65-93 (1995)で説明されている。

10

20

【0081】

一実施形態では、抗体は、「エフェクター」部分に共役させられる。エフェクター部分は、放射性標識または蛍光標識等の標識部分を含む、任意の数の分子となり得るか、または治療部分となり得る。一側面では、抗体は、タンパク質の活性を変調する。

【0082】

本発明の異なって発現された遺伝子の核酸またはそれらのコードされたポリペプチドとは、あらゆる形態の核酸 (例えば、遺伝子、mRNA前駆体、mRNA) またはタンパク質、それらの多型変異体、対立遺伝子、突然変異体、および種間同族体 (核酸またはタンパク質に適用可能であるようなもの) を指し、それらは、(1) 参照された核酸または本明細書で説明されるアミノ酸配列によってコードされるポリペプチドに対して、好ましくは、少なくとも約25、50、100、200、500、1000またはそれ以上のアミノ酸の領域にわたって、約60%を上回るアミノ酸配列同一性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、好ましくは、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%以上のアミノ酸配列同一性を有する、アミノ酸配列を有する、(2) 参照されたアミノ酸配列、その免疫原性断片、およびその保存修飾変異体を備える免疫原に対して育成された、抗体、例えば、ポリクローナル抗体に特異的に結合する、(3) 厳格なハイブリダイゼーション条件下で、参照されたアミノ酸配列をコードする核酸、またはその保存修飾変異体に特異的に雑種を生じる、(4) 参照核酸配列に対して、好ましくは、少なくとも約25、50、100、200、500、1000またはそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって、約95%を上回る、好ましくは、約96%、97%、98%、99%、またはそれ以上を上回るヌクレオチド配列同一性を有する、核酸配列を有する。ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列は、典型的には、霊長類、例えば、ヒト、齧歯類、例えば、マウス、ハムスター、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、または任意の哺乳類を含むがそれらに限定されない、哺乳類に由来する。本発明の核酸およびタンパク質は、自然発生分子または組み換え分子の両方を含む。これらの抗原の短縮および代替的スプライス型は、定義に含まれる。

30

40

【0083】

タンパク質、核酸、抗体、または小分子化合物を参照する時の、「特異的に (または選

50

択的に結合する」という語句は、タンパク質および核酸ならびに他の生物製剤の不均一集団の中にしばしばある、本発明の異なって発現された遺伝子等のタンパク質または核酸の存在を決定する、結合反応を指す。抗体の場合、指定免疫学的検定条件下で、規定の抗体は、少なくともバックグラウンドの2倍で、より典型的には、バックグラウンドの10~100倍を上回って特定のタンパク質に結合してもよい。そのような条件下での抗体への特異的結合は、特定のタンパク質に対するその特異性のために選択される、抗体を必要とする。例えば、ポリクローナル抗体は、選択された抗原と特異的に免疫反応するが、他のタンパク質とは免疫反応しないポリクローナル抗体のみを得るように選択することができる。この選択は、他の分子と交差反応する抗体を差し引くことによって達成されてもよい。特定のタンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために、種々の免疫学的検定形式が使用されてもよい。例えば、タンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために、固相ELISA免疫学的検定が定期的使用される(特異的免疫反応性を判定するために使用することができる、免疫学的検定形式および条件の説明については、例えば、Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988)を参照)。

10

【0084】

マーカータンパク質を変調する化合物を試験するための検定との関連で、「機能的効果」という語句は、本発明のバイオマーカーの影響を間接的または直接的に受けているパラメータの判定、例えば、改変ケモカインの細胞シグナル伝達等の化学または表現効果を含む。したがって、機能的効果は、とりわけ、リガンド結合活性、転写の活性化または抑制、細胞の増殖する能力、移動する能力を含む。「機能的効果」は、試験管内、生体内、および生体外活性を含む。

20

【0085】

「機能的効果を判定する」とは、本発明のバイオマーカーの影響を間接的または直接的に受けているパラメータを増加または減少させる化合物について検定を行うこと、例えば、物理的および化学または表現効果を測定することを意味する。そのような機能的効果は、当業者に公知の任意の手段、例えば、分光学的特性(例えば、蛍光性、吸光度、屈折率)、流体動態(例えば、形状)、クロマトグラフ、またはタンパク質の溶解性の変化、リガンド結合分析法、例えば、抗体への結合、誘導性マーカーまたはマーカーの転写活性の測定、酵素活性の変化の測定、細胞増殖、アポトーシス、細胞周期停止を増加または減少させる能力、細胞表面マーカーの変化の測定によって、測定することができる。機能的効果は、当業者に公知の多くの手段、例えば、形態学的特徴の改変の定量的または定質的尺度に対する顕微鏡検査、ケモカイン応答細胞で発現される他の遺伝子のRNAまたはタンパク質レベルの変化の測定、RNA安定性の測定、例えば、化学発光、蛍光、比色反応、抗体結合、誘導性マーカー等を介した、下流またはレポーター遺伝子発現(CAT、ルシフェラーゼ、 β -ガロ、GFP、および同等物)の識別によって、評価することができる。

30

【0086】

マーカーの「阻害因子」、「活性化因子」、および「調節因子」とは、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーの試験管内および生体内検定を使用して識別される、活性化、阻害、または変調分子を指す。阻害因子は、例えば、発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーに結合する、活性を部分的または完全に阻止する、減少させる、防止する、活性化を遅延する、不活性化する、脱感作する、または活性あるいは発現を下方調節する、化合物である。「活性化因子」は、発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーを増加させる、開放する、活性化する、活性化を増強する、感作する、刺激する、または活性を上方調節する化合物、例えば、作動薬である。阻害因子、活性化因子、または調節因子はまた、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーの遺伝子修飾版、例えば、改変された活性を伴うもの、ならびに、自然発生および合成リガンド、拮抗薬、抗体、ペプチド、環状ペプチド、核酸、アンチセンス分子、リ

40

50

ボザイム、RNAi分子、有機小分子、および同等物も含む。そのような阻害因子および活性化因子の検定は、例えば、試験管内で、細胞または細胞抽出物において、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーを発現させるステップ、推定調節因子化合物を適用するステップ、次いで、上記で説明されるように、活性への機能的効果を判定するステップを含む。

【0087】

潜在的な活性化因子、阻害因子、または調節因子で処理される、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーを備えるサンプルまたは検定は、阻害の程度を検査するように、阻害因子、活性化因子、または調節因子がない対照サンプルと比較される。対照サンプル(阻害因子で処理されていない)は、100%の相対タンパク質活性値が割り当てられる。再発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーの阻害は、対照に対する活性値が、約80%、好ましくは50%、より好ましくは25~0%である時に達成される。再発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーの活性化は、対照(活性化因子で処理されていない)に対する活性値が、110%、より好ましくは150%、より好ましくは200~500%(すなわち、対照と比較して2~5倍高い)、より好ましくは1000~3000%高い時に達成される。

10

【0088】

本明細書で使用されるような、「試験化合物」または「薬剤候補」または「調節因子」といった用語、あるいは文法的同等物は、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)のIVI G治療に反応するバイオマーカーを直接または間接的に変調する能力について試験される、自然発生または合成のいずれかである、あらゆる分子、例えば、タンパク質、オリゴペプチド(例えば、長さが約5~約25個のアミノ酸、好ましくは長さが約10~20個または12~18個のアミノ酸、好ましくは長さが12、15、または18個のアミノ酸)、有機小分子、多糖類、ペプチド、環状ペプチド、脂質、脂肪酸、siRNA、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド等を表す。試験化合物は、十分な範囲の多様性を提供する、組み合わせまたは無作為ライブラリ等の、試験化合物のライブラリの形となり得る。試験化合物は、随意で、融合パートナー、例えば、標的化合物、救出化合物、二量化化合物、安定化化合物、指定可能化合物、および他の機能的部分に連結される。従来、有用性を伴う新規化学物質は、なんらかの望ましい性質または活性、例えば、阻害活性を伴う試験化合物(「先導化合物」と呼ばれる)を識別し、先導化合物の変異体を生成し、これらの変異化合物の性質および活性を評価することによって、生成される。しばしば、ハイスクリーン(HTS)方法が、そのような分析に採用される。

20

30

【0089】

「有機小分子」とは、約50ダルトンより多く、約2500ダルトン未満、好ましくは約2000ダルトン未満、好ましくは約100から約1000ダルトン、より好ましくは約200から約500ダルトンの分子量を有する、自然発生または合成いずれかの有機分子を指す。

【0090】

予後診断方法

本発明は、IVI Gで治療された患者において過剰発現または過小発現されるマーカーの発現を検出することによって、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病のIVI G治療の予後を提供する方法を提供する。予後を提供するステップは、患者または患者サンプルにおける、1つ以上のIVI G反応性バイオマーカーポリヌクレオチドまたは対応するポリペプチドのレベルを判定し、次いで、レベルを基準または範囲と比較するステップを伴う。典型的には、基準値は、体液(例えば、血液または脳脊髄液)のサンプル等の生体サンプルを使用して測定されるような、IVI G治療前の再発寛解型多発性硬化症(RRMS)患者におけるポリヌクレオチドまたは核酸のレベルを表す。基準範囲からの本発明のポリヌクレオチドまたは対応するポリペプチドのレベルの変動(上または下のいずれか)は、患者にとって再発寛解

40

50

型多発性硬化症 (RRMS) のIVI G治療が有益であることを示す。

【0091】

本明細書で使用されるような、「予後を提供する」という用語は、IVI Gによる、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病に罹患している患者の治療の推定経過および結果の予測を提供することを指す。該方法はまた、例えば、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を軽減するIVI G治療の失敗を示すことによって、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病に対する好適な代替的または付加的な治療法を考案するために、使用することもできる。予後は、IVI G投与の用量または頻度を調整するためにも使用することが

10

【0092】

当業者に公知の多数の免疫学的検定のうちのいずれかを使用して、患者サンプル中の本発明のバイオマーカーの発現レベルを検出するために、抗体試薬を検定で使用することができる。免疫学的検定技法およびプロトコルは、概して、Price and Newman, "Principles and Practice of Immunoassay," 2nd Edition, Grove's Dictionaries, 1997、およびGosling, "Immunoassays: A Practical Approach," Oxford University Press, 2000で説明されている。競争的および非競争的免疫学的検定を含む、種々の免疫学的検定技法を使用することができる。例えば、Selfら、Curr. Opin. Biotechnol., 7:60-65 (1996)を参照されたい。免疫学的検定という用語は、酵素増強免疫学的検定技法 (EMIT)、酵素結合免疫吸着検定 (ELISA)、IgM抗体捕捉ELISA (MAC ELISA)、および微粒子酵素免疫学的検定 (MEIA) 等の酵素免疫学的検定 (EIA)、キャピラリー電気泳動免疫学的検定 (CEIA)、放射免疫学的検定 (RIA)、免疫放射定量検定 (IRMA)、蛍光偏光免疫学的検定 (FPMA)、および化学発光検定 (CL) を無制限に含む、技法を包含する。所望であれば、そのような免疫学的検定を自動化することができる。免疫学的検定はまた、レーザー誘起蛍光と併せて使用することもできる。例えば、Schmalzingら、Electrophoresis, 18:2184-93 (1997)、Baو, J. Chromatogr. B. Biomed. Sci., 699:463-80 (1997)を参照されたい。フローインジェクションリポソーム免疫学的検定およびリポソーム免疫センサ等のリポソーム免疫学的検定もまた、本発明で使用するために好適である。例えば、Rongenら、J. Immunol. Methods, 204:105-133 (1997)を参照されたい。加えて、タンパク質/抗体複合体の形成が、マーカー濃度の関数としてピーク速度信号に変換される増加した光散乱をもたらす、比濁法検定が、本発明の方法で使用するために好適である。比濁法検定は、Beckman Coulter (Brea, CA、キット番号449430) から市販されており、Behring Nephelometer Analyzerを使用して行うことができる (Finkら、J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 27:261-276 (1989))。

20

30

40

【0093】

抗体の特異的免疫結合は、直接または間接的に検出することができる。直接標識は、抗体に付着される、蛍光または発光タグ、金属、染料、放射性核種、および同等物を含む。要素-125 (^{125}I) で標識された抗体を使用することができる。核酸に対して特異的な化学発光抗体を使用する化学発光検定が、タンパク質レベルの敏感な非放射性検出に好適である。蛍光色素で標識された抗体も好適である。蛍光色素の例は、無制限に、DAPI、フルオレセイン、Hoechst 33258、R-フィコシアニン、B-フィコエリトリン、R-フィコエリトリン、ローダミン、テキサスレッド、およびリサミンを含む。間接標識は、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP)、アルカリフォスファターゼ (

50

A P)、 α -ガラクトシダーゼ、ウレアーゼ、および同等物等の、当技術分野で周知の種々の酵素を含む。西洋ワサビペルオキシダーゼ検出システムは、例えば、450 nmで検出可能な可溶性生成物を過酸化水素の存在下で生じる、発色基質テトラメチルベンジジン (TMB) とともに使用することができる。アルカリフォスファターゼ検出システムは、例えば、405 nmで検出可能な可溶性生成物を生じる、発色基質 p-ニトロフェリリン酸塩とともに使用することができる。同様に、 α -ガラクトシダーゼ検出システムは、例えば、410 nmで検出可能な可溶性生成物を生じる、発色基質 o-ニトロフェリル-D-ガラクトピラノシド (ONPG) とともに使用することができる。ウレアーゼ検出システムは、尿素プロモクレゾールパープル (Sigma Immunochemicals; St. Louis, MO) 等の基質とともに使用することができる。

10

【0094】

直接または間接標識からの信号は、例えば、発色基質から色を検出する分光光度計、¹²⁵Iの検出用のガンマ測定器等の放射線を検出する放射線測定器、または、ある波長の光の存在下で蛍光を検出する蛍光光度計を使用して、分析することができる。酵素結合抗体の検出のために、製造業者の指図に従ってEMAX Microplate Reader (Molecular Devices; Menlo Park, CA) 等の分光光度計を使用して、定量分析を行うことができる。所望であれば、本発明の検定は、自動化するか、またはロボット制御で行うことができ、複数のサンプルからの信号を同時に検出することができる。

20

【0095】

抗体は、磁性またはクロマトグラフマトリクス粒子、検定プレートの表面 (例えば、マイクロタイターウェル)、固体基質材料または膜の断片 (例えば、プラスチック、ナイロン、紙)、および同等物等の、種々の固体支持体の上に固定化することができる。検定細片は、固体支持体上で抗体または複数の抗体を一行に塗布することによって、調製することができる。次いで、この細片を試験サンプルに浸漬し、有色点等の測定可能な信号を生成するように、洗浄および検出ステップを通して迅速に処理することができる。

【0096】

代替として、患者サンプルにおける差次的RNA発現、例えば、RT-PCRを検出するために、プローブ、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチドアレイ、およびプライマー等の、核酸結合分子を検定で使用することができる。一実施形態では、RT-PCRは、当技術分野で公知の標準的方法に従って使用される。別の実施形態では、核酸およびその変異体を検出するために、例えば、Applied Biosystemsから入手可能なTaqman (登録商標) 検定等の、PCR検定を使用することができる。別の実施形態では、核酸を検出するために、qPCRおよび核酸マイクロアレイを使用することができる。当業者に公知の方法または商業的に購入された方法に従って、選択されたバイオマーカーに結合する試薬を調製することができる。

30

【0097】

サザン分析、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、または、配列をコードするマーカーの一部分を相補する核酸配列へのハイブリダイゼーション (例えば、スロットプロットハイブリダイゼーション) に基づく任意の他の方法等の、定められた技法を達成することができる、核酸の分析も、本発明の範囲内である。適用可能なPCR増幅技法は、例えば、OLE_LINK1 A us u b e l らOLE_LINK1、およびInnisら (上記参照) で説明されている。一般的な核酸ハイブリダイゼーション方法は、Anderson, "Nucleic Acid Hybridization," BIOS Scientific Publishers, 1999で説明されている。複数の核酸配列 (例えば、ゲノムDNA、mRNA、またはcDNA) の増幅またはハイブリダイゼーションもまた、マイクロアレイに配置されたmRNAまたはcDNA配列から行うことができる。マイクロアレイ方法は、概して、Hardiman, "Microarrays Methods and Applications: Nuts & Bolts," DNA Press, 2003、およびBaldiら、"DNA Microarrays a

40

50

nd Gene Expression: From Experiments to Data Analysis and Modeling," Cambridge University Press, 2002で説明されている。

【0098】

核酸マーカーおよびそれらの変異体の分析は、マイクロアレイ、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を用いた分析、配列分析、および電気泳動分析を無制限に含む、当技術分野で公知の技法を使用して行うことができる。PCRを用いた分析の非限定的な例は、Applied Biosystemsから入手可能なTaqman (登録商標) 対立遺伝子区別検定を含む。配列分析の非限定的な例は、マクサム・ギルバート配列決定法、サンガー配列決定法、キャピラリーアレイDNA配列決定法、熱サイクル配列決定法 (Searsら、Biotechniques, 13:626-633 (1992))、固相配列決定法 (Zimmermanら、Methods Mol. Cell Biol., 3:39-42 (1992))、マトリクス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF/MS、Fuら、Nat. Biotechnol., 16:381-384 (1998)) 等の質量分析による配列決定法、およびハイブリダイゼーションによる配列決定法を含む。Cheeら、Science, 274:610-614 (1996)、Drmanacら、Science, 260:1649-1652 (1993)、Drmanacら、Nat. Biotechnol., 16:54-58 (1998) を参照されたい。電気泳動分析の非限定的な例は、アガロースまたはポリアクリルアミドゲル電気泳動等のスラブゲル電気泳動、キャピラリー電気泳動、および変性剤濃度勾配ゲル電気泳動を含む。核酸変異体を検出するための他の方法は、例えば、Third Wave Technologies, Inc. のINVADER (登録商標) 検定、制限断片長多型 (RFLP) 分析、対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、ヘテロ2本鎖移動度検定、一本鎖配座多型 (SSCP) 分析、単一ヌクレオチドプライマー伸長 (SNUPe)、およびパイロシーケンス法を含む。

10

20

【0099】

検出可能部分を本明細書で説明される検定で使用することができる。必要とされる感度、抗体との共役の容易性、安定性の要件、ならびに利用可能な器具および使い捨て提供物に応じた標識の選択とともに、多種多様な検出可能部分を使用することができる。好適な検出可能部分は、放射性核種、蛍光染料 (例えば、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート (FITC)、Oregon Green (登録商標)、ローダミン、テキサスレッド、イソチオシアン酸テトラローダミン (TRITC)、Cy3、Cy5等)、蛍光マーカー (例えば、緑色蛍光タンパク質 (GFP)、フィコエリトリン等)、腫瘍関連プロテアーゼによって活性化される自動急冷蛍光化合物、酵素 (例えば、ルシフェラーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリフォスファターゼ等)、ナノ粒子、ビオチン、ジゴキシゲニンを含むが、それらに限定されない。

30

【0100】

有用な物理的形式は、複数の異なるマーカーの検出のために、複数の離散した指定可能な場所を有する表面を備える。そのような形式は、マイクロアレイおよびある種のキャピラリーデバイスを含む。例えば、Ngら、J. Cell Mol. Med., 6:329-340 (2002)、米国特許第6,019,944号を参照されたい。これらの実施形態では、各離散表面場所は、各場所での検出のために1つ以上のマーカーを固定化するように、抗体を備えてもよい。表面は、代替として、表面の離散場所で固定化された1つ以上の離散粒子 (例えば、微小粒子またはナノ粒子) を備えてもよく、微小粒子は、検出のために1つ以上のマーカーを固定化するように抗体を備える。

40

【0101】

種々の物理的形式で、分析を行うことができる。例えば、多数の試験サンプルの処理を促進するために、マイクロタイタープレートまたは自動化の利用を使用することができる。代替として、タイミング良く予後を促進するように、単一サンプル形式を開発することができる。

50

【0102】

代替として、本発明の抗体または核酸プローブを、顕微鏡用スライド上で固定化された患者生検の切片に適用することができる。結果として生じる抗体染色または原位置ハイブリダイゼーションパターンは、当技術分野で公知である、種々の光学または蛍光顕微鏡方法のうちのいずれか1つを使用して、可視化することができる。

【0103】

別の形式では、本発明の種々のマーカーは、例えば、本発明のバイオマーカーの核酸またはコードされたタンパク質を検出する標識試薬の画像化等の、生体内画像化のための試薬も提供する。生体内画像化の目的で、抗体等のIVI G反応性再発寛解型多発性硬化症(RRMS)バイオマーカーによってコードされるタンパク質の存在を検出する試薬は、
10 蛍光マーカー等の適切なマーカーを使用して標識されてもよい。

【0104】

IVI Gの調製および投与

全抗体を備えるIVI G組成物は、ある自己症状の治療について説明されている(例えば、米国特許出願公開第2002/0114802号、第2003/0099635号、および第2002/0098182号を参照されたい)。これらの参考文献で開示されているIVI G組成物は、ポリクローナル抗体を含む。

【0105】

本発明による免疫グロブリン製剤は、任意の好適な出発物質から調製することができる。例えば、免疫グロブリン製剤は、ドナー血清、あるいはモノクローナルまたは組み換え免疫グロブリンから調製することができる。典型的な実施例では、健康なドナーから血液を採取することができる。通常、血液は、免疫グロブリン製剤が投与される被検体と同じ種の動物から採取される(典型的には、「同種」免疫グロブリンと呼ばれる)。免疫グロブリンは、例えば、コーン分画、超遠心分離法、電気泳動調製、イオン交換クロマトグラフィ、親和性クロマトグラフィ、免疫親和性クロマトグラフィ、ポリエチレングリコール分画等の、好適な手順によって血液から単離される(例えば、Cohnら、J. Am. Chem. Soc. 68:459-75(1946)、Oncleyら、J. Am. Chem. Soc. 71:541-50(1949)、Barundernら、Vox Sang. 7:157-74(1962)、Kobletら、Vox Sang. 13:93-102(1967)、米国特許第5,122,373号および第5,177,194号、
20
30 その開示は参照することにより本明細書に組み込まれる)。

【0106】

ある実施形態では、免疫グロブリンは、当業者に周知である、アルコール分画および/またはイオン交換および親和性クロマトグラフィ方法によって産生される、ガンマグロブリン含有製剤から調製される。精製コーン分画IIが一般的に使用される。出発コーン分画IIペーストは、典型的には、約95パーセントIgGであり、4つのIgG亜型から成る。異なる亜型は、それらが得られるプールヒト血漿で見出される際に、ほぼ同じ比率で分画IIの中に存在する。分画IIは、投与可能な製剤への処方の前に、さらに精製される。例えば、分画IIペーストは、冷たい精製含水アルコール溶液に溶解させることができ、沈殿および濾過を介して除去された不純物となり得る。最終濾過後、アルコールを
40 除去するように、免疫グロブリン懸濁を透析または透析濾過することができる(例えば、100,000ダルトン以下の公称分子量制限を有する限外濾過膜を使用する)。溶液は、所望のタンパク質濃度を得るように濃縮または希釈することができ、当業者に周知の技法によって、さらに精製することができる。

【0107】

特定のイソタイプまたは亜型の免疫グロブリンを濃縮するために、調製ステップを使用することができる。例えば、IgGに対する、または特定のIgG亜型に対する免疫グロブリンの混合物を濃縮するために、タンパク質A、タンパク質G、またはタンパク質Hセファロスクロマトグラフィを使用することができる。(例えば、概して、Harlow
and Lane, Using Antibodies, Cold Spring
50

Harbor Laboratory Press (1999)、Harlow and Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988)、米国特許第5,180,810号を参照されたい。))

免疫グロブリンの商業的供給源も使用することができる。そのような供給源は、Gamagard S/D (登録商標) (Baxter Healthcare)、Bayrho-D (登録商標) 製剤 (Bayer Biological)、5% Gamimune N (登録商標) (Bayer Biological)、溶媒/界面活性剤処理された5% Gamimune N (登録商標) (Bayer Biological)、10% Gamimune N (登録商標) (Bayer Biological)、Sandoglobulin I.V. (登録商標) (Novartis)、Polygam S/D (登録商標) (American Red Cross)、溶媒/界面活性剤処理された5% Venoglobulin-S (登録商標) (Alpha Therapeutic)、溶媒界面活性剤処理された10% Venoglobulin-S (登録商標) 溶液 (Alpha Therapeutic)、およびVZIG (登録商標) (American Red Cross) を含むが、それらに限定されない。本発明で使用するための免疫グロブリン製剤の商業的供給源は、重要ではない。

10

【0108】

代替的アプローチは、免疫グロブリンのFc断片等の、抗体の断片を使用することである。Fc製剤は、免疫グロブリンのFc断片を備える。「Fc断片」という用語は、少なくとも1つの重鎖定常領域ドメイン (例えば、 C_{H2} 、 C_{H3} 、および/または C_{H4}) またはその抗原部分を含有するが、免疫グロブリンの可変領域を除外する、免疫グロブリン重鎖定常領域の一部を指す。(本明細書で使用されるように、可変領域とは、抗原に結合するが、 C_{H1} および C_L ドメインを除外する、免疫グロブリンの領域を指す)。Fc製剤は、Fc断片全体および/またはその部分を含有することができる (例えば、リウマチ因子によって結合されるエピトープを含有する、1つ以上の重鎖定常領域ドメインまたはその部分)。Fc断片は、随意で、免疫グロブリンヒンジ領域、重鎖 C_{H1} ドメイン、および/または軽鎖 C_L ドメインに接合された重鎖 C_{H1} ドメインを含むことができる。

20

【0109】

Fc製剤は、少なくとも1つのFcイソタイプのFc断片を含み、異なるイソタイプ (例えば、IgA、IgD、IgE、IgG、および/またはIgM) の免疫グロブリンFc断片の混合物を含有することができる。Fc製剤はまた、1つの免疫グロブリンイソタイプからのFc断片を主に含有することができる (少なくとも60%、少なくとも75%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%)、少量の他の亜型を含有することができる。例えば、Fc製剤は、少なくとも約75%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%のIgG Fc断片を含有することができる。加えて、Fc製剤は、単一のIgG亜型、またはIgG Fc亜型のうちの2つ異常の混合物を備えることができる。好適なIgG亜型は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を含む。具体的実施形態では、Fc製剤は、IgG1 Fc断片を備える。

30

40

【0110】

Fc製剤は、 $F(ab')_2$ 断片 (すなわち、抗体分子のペプシン消化によって産生することができる、重鎖および軽鎖可変領域および第1の定常領域ならびにヒンジ領域の一部)、Fab'断片 (すなわち、 $F(ab')_2$ 断片のジスルフィド架橋を還元することによって生成することができる、Fab'断片)、またはFab断片 (すなわち、パインおよび還元剤で抗体分子を処理することによって生成することができる) を実質的に含まない。これに関連して、「実質的に含まない」とは、Fc製剤が、約30%未満、約20%未満、約10%未満、約5%未満、または約1%未満の $F(ab')_2$ 、Fab'、またはFab断片を含有することを意味する。別の実施形態では、Fc製剤は、pF (

50

$ab')_2$ 、Fab'、またはFab断片を本質的に含まない、Fc断片を含有する。Fc製剤は、典型的には、全(すなわち、全長)免疫グロブリンを本質的に含まない。これに関連して、「実質的に含まない」とは、約25%未満、または約10%未満、または約5%未満、または約2%未満、約1%未満、または全長免疫グロブリンを含まないことを意味する。

【0111】

免疫グロブリンは、規定に応じて、Fab、F(ab')、および/またはF(ab')₂断片からFc断片を分離するように、調製中の任意の好適な時に開裂することができる。開裂のための好適な酵素は、例えば、パイン、ペプシン、またはプラスミンである(例えば、Harlow and Lane, Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1999)、Plan and Makula, Vox Sanguinis 28:157-75 (1975)を参照)。開裂後、Fc部分は、例えば、親和性クロマトグラフィ、イオン交換クロマトグラフィ、ゲル濾過、または同等物によって、Fab、F(ab')、および/またはF(ab')₂断片から分離することができる。具体的実施例では、免疫グロブリンは、Fab断片からFc断片を分離するように、パインで消化される。次いで、消化混合物は、Fab断片からFc断片を分離するように、陽イオン交換クロマトグラフィを受ける。

10

【0112】

免疫グロブリンまたはFc断片はまた、ハイブリドーマ、またはモノクローナル抗体を発現する他の培養系から調製することもできる。(例えば、Kohler and Milstein, Nature 256:495-97 (1975)、Hagiwara and Yuasa, Hum. Antibodies Hybridomas 4:15-19 (1993)、Kozborら、Immunology Today 4:72 (1983)、Coleら、in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96 (1985)を参照。)ヒトモノクローナル抗体は、例えば、ヒトハイブリドーマから(例えば、Coteら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:2026-30 (1983)を参照)または試験管内でヒトB細胞をEBVにより形質転換することによって(例えば、Cole et al. (上記参照)を参照)、得ることができる。本明細書で説明されるように、または当業者に公知のように、ハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体を精製し、Fc断片をFab、F(ab')、および/またはF(ab')₂断片から分離することができる。

20

30

【0113】

免疫グロブリンまたはFc断片はまた、真核細胞培養系から等、組み換えによって産生することもできる。例えば、免疫グロブリンのFc断片は、Fc断片をコードするDNA配列を含有するベクターにより形質転換されたチャニーズハムスター卵巣(CHO)細胞によって、組み換えで産生することができる。そのような組み換え哺乳類細胞を生成するための方法は、例えば、Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3rd ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press (New York) 2001)、およびAusubelら、Short Protocols in Molecular Biology, 4th ed. (John Wiley & Sons, Inc. (New York) 1999)で説明されており、当業者に公知である。組み換えFcはまた、ベビーハムスター腎臓(BHK)細胞等の他の哺乳類細胞株において産生することもできる。組み換え細胞を培養して組み換えタンパク質を産生する方法も、当業者に公知である。

40

【0114】

組み換え免疫グロブリンまたはFc断片を発現するために、種々の他の発現システムも利用することができる。これらは、所望のFc断片をコードする発現カセットにより導入

50

または形質転換された酵母または細菌等の、昆虫細胞系および微生物を含むが、それらに限定されない。ある実施形態では、哺乳類またはヒトFc断片の糖鎖付加パターンを再現するように、微生物を随意で設計することができる。

【0115】

ある実施形態では、免疫グロブリンまたはFc製剤を本発明による方法での使用に安全にするために、さらなる調製ステップを使用することができる。そのようなステップは、例えば、溶媒/界面活性剤による処理、低温殺菌、および滅菌を含むことができる。Fc製剤の安全性を確保するために、付加的な調製ステップが使用されてもよい。そのような調製ステップは、例えば、酵素加水分解、還元およびアルキル化を介した化学修飾、スルホン化、 β -プロピオラクトンによる処理、低pHでの処理、または同等物を含むことができる。好適な方法の説明は、例えば、米国特許第4,608,254号、第4,687,664号、第4,640,834号、第4,814,277号、第5,864,016号、第5,639,730号、および第5,770,199号、Romerら、Vox Sang. 42:62-73(1982)、Romerら、Vox Sang. 42:74-80(1990)、およびRutter, J. Neurosurg. Psychiat. 57(Suppl.):2-5(1994)(その開示は参照することにより本明細書に組み込まれる)でも見出すことができる。

10

【0116】

免疫グロブリンまたはFc調製の有効量は、概して、静脈内手段によって被験体に投与される。「有効量」という用語は、被験体におけるRRMSの改善または修復をもたらす、免疫グロブリンまたはFc製剤の量を指す。被験体に投与される有効量は、年齢、体重、疾患重症度、および治療法への反応の個人差を考慮して、医師によって判定することができる。ある実施形態では、免疫グロブリンまたはFc製剤は、毎日約5mg/キログラムから約500mg/キログラムで被験体に投与することができる。付加的な実施形態では、免疫グロブリンまたはFc製剤は、少なくとも約10mg/キログラム、少なくとも15mg/キログラム、少なくとも20mg/キログラム、少なくとも25mg/キログラム、少なくとも30mg/キログラム、または少なくとも50mg/キログラムの量で投与することができる。付加的な実施形態では、免疫グロブリンまたはFc製剤は、毎日最大約100mg/キログラム、最大約150mg/キログラム、最大約200mg/キログラム、最大約250mg/キログラム、最大約300mg/キログラム、最大約400mg/キログラムの用量で、被験体に投与することができる。別の実施形態では、免疫グロブリンまたはFc製剤の用量は、より多いか、またはより少なくなり得る。免疫グロブリンまたはFc製剤は、1日あたり1回以上の用量で投与することができる。

20

30

【0117】

本発明によれば、治療過程を完了するために必要な時間は、医師によって判定することができ、1日ほどの短期から1ヶ月以上に及んでもよい。ある実施形態では、治療過程は、1~6ヶ月となり得る。

【0118】

組成物、キット、および統合システム

本発明は、本発明のポリヌクレオチドに対して特異的なポリペプチドまたは核酸に特異的な抗体を使用して、本明細書で説明される検定を実践するための組成物、キット、および統合システムを提供する。

40

【0119】

本発明の診断検定を実行するためのキットは、典型的には、本発明のポリペプチドまたはポリヌクレオチドに特異的に結合する抗体または核酸配列を備える、プローブと、プローブの存在を検出するための標識とを含む。キットは、本発明のポリペプチドをコードするいくつかの抗体またはポリヌクレオチド配列、例えば、本発明のバイオマーカーによってコードされるタンパク質を認識する抗体の混合物を含んでもよい。

【0120】

化合物を同定する方法

50

再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を予防または治療する化合物を同定するために、種々の方法が使用されてもよい。典型的には、容易に測定されたパラメータを提供する検定は、本明細書で説明される試験化合物のライブラリの構成要素のスクリーニングを促進するために、多重ウェルプレートのウェルにおいて行われるように適合される。したがって、一実施形態では、適切な数の細胞、例えば、T細胞を、多重ウェルプレートの細胞の中へ入れることができ、IVI G 反応性再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) バイオマーカーの発現に対する試験化合物の効果を判定することができる。

【0121】

試験される化合物は、任意の小化合物、または、タンパク質、糖類、核酸、または脂質等の高分子となり得る。典型的には、試験化合物は、化学小分子およびペプチドとなる。本質的にあらゆる化合物を試験化合物として本発明のこの側面で使用することができるが、最も頻繁には、水溶液または (特にDMSOベースの) 有機溶液に溶解させることができる化合物が使用される。検定は、検定ステップを自動化し、任意の便利な供給源から、典型的には (例えば、ロボット検定におけるマイクロタイター形式またはマイクロタイタープレートで) 並行して実行される検定に化合物を提供することによって、大型化学ライブラリをスクリーニングするように設計される。Sigma (St. Louis, MO)、Aldrich (St. Louis, MO)、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)、Fluka Chemika-Biochemica Analytika (Buchs Switzerland)、および同等業者を含む、化合物の多くの供給業者があることが理解されるであろう。

【0122】

1つの好ましい実施形態では、多数の潜在的治療用化合物を含有する、組み合わせ化学またはペプチドライブラリを提供するステップを伴う、ハイスループット方法が使用される。次いで、そのような「組み合わせ化学ライブラリ」または「リガンドライブラリ」は、所望の特徴的活性を示すライブラリ構成要素 (特定の化学種または亜綱) を識別するように、1つ以上の検定でスクリーニングされる。この場合、そのような化合物は、本発明の再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) バイオマーカーの発現を低減または増加させる能力についてスクリーニングされる。

【0123】

組み合わせ化学ライブラリは、試薬等の多数の化学「構成単位」を組み合わせることによる、化学合成または生物学的合成のいずれかによって生成される、多様な化合物の一群である。例えば、ポリペプチドライブラリ等の線形組み合わせ化学ライブラリは、所与の化合物の長さ (すなわち、ポリペプチド化合物中のアミノ酸の数) にわたって、全ての可能な方法で一式の化学構成単位 (アミノ酸) を組み合わせることによって形成される。化学構成単位のような組み合わせ混合を通して、何百万もの化合物を合成することができる。

【0124】

組み合わせ化学ライブラリの調製およびスクリーニングは、当技術分野で周知である。そのような組み合わせ化学ライブラリは、ペプチドライブラリを含むが、それらに限定されない (例えば、米国特許第5,010,175号、Furka, Int. J. Pept. Prot. Res., 37:487-493 (1991)、およびHoughtonら、Nature, 354:84-88 (1991)を参照)。化学的多様性ライブラリを生成するための他の化学的性質も使用することができる。そのような化学的性質は、ペプチド (例えば、PCT公報第WO 91/19735号)、コードされたペプチド (例えば、PCT公報第WO 93/20242号)、ランダムバイオオリゴマー (例えば、PCT公報第WO 92/00091号)、ベンゾジアゼピン (例えば、米国特許第5,288,514号)、diversomers such as ヒダントイン、ベンゾジアゼピン、およびジペプチド等のダイパーソマー (Hobbsら、PNAS USA, 90:6909-6913 (1993))、ビニル性ポリペプチド (Hagih

10

20

30

40

50

araら、J. Amer. Chem. Soc., 114:6568(1992)、グルコース足場を伴う非ペプチド性ペプチド模倣体(Hirschmannら、J. Amer. Chem. Soc., 114:9217-9218(1992))、小型化合物ライブラリの類似有機合成(Chenら、J. Amer. Chem. Soc., 116:2661(1994))、オリゴカルバメート(Choら、Science, 261:1303(1993))、および/またはペプチジルホスホネート(Campbellら、J. Org. Chem., 59:658(1994))、核酸ライブラリ(Ausubel, Berger and Sambrook(上記参照)を参照)、ペプチド核酸ライブラリ(例えば、米国特許第5,539,083号を参照)、抗体ライブラリ(例えば、Vaughnら、Nature Biotechnology, 14(3):309-314(1996)、およびPCT/US96/10287を参照)、炭水化物ライブラリ(例えば、Liangら、Science, 274:1520-1522(1996))、および米国特許第5,593,853号を参照)、有機小分子ライブラリ(例えば、ベンゾジアゼピン(Baum C&EN, Jan 18, page 33(1993))、イソプレノイド(米国特許第5,569,588号)、チアゾリジノンおよびメタチアザノン(米国特許第5,549,974号)、ピロリジン(米国特許第5,525,735号および第5,519,134号)、モルホリノ化合物(米国特許第5,506,337号)、ベンゾジアゼピン(第5,288,514号)等)を含むが、それらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0125】

組み合わせライブラリの調製用デバイスが市販されている(例えば、357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MAを参照)。加えて、多数の組み合わせライブラリ自体が市販されている(例えば、ComGenex, Princeton, N.J., Asinex, Moscow, RU, Tripos, Inc., St. Louis, MO, ChemStar, Ltd, Moscow, RU, 3D Pharmaceuticals, Exton, PA, Martek Biosciences, Columbia, MD等を参照)。

【0126】

本発明のハイスループット検定では、1日で数千もの異なる調節因子またはリガンドをスクリーニングすることが可能である。特に、選択された潜在的調節因子に対して別個の検定を実行するために、マイクロタイタープレートの各ウェルを使用することができ、または、濃度またはインキュベーション時間の効果が観察される場合には、5~10ウェルずつ単一の調節因子を試験することができる。したがって、単一の標準マイクロタイタープレートが、約96の調節因子の検定を行うことができる。次いで、1536ウェルプレートが使用される場合、単一のプレートが、約100~約1500の異なる化合物の検定を容易に行うことができる。1日につき多くのプレートの検定を行うことが可能であり、本発明の統合システムを使用して、最大で約6,000、20,000、50,000、または100,000以上の異なる化合物の検定スクリーニングが可能である。

【0127】

抗体を使用してバイオマーカータンパク質またはバイオマーカー受容体機能を阻害または活性化する方法

本発明のバイオマーカーは、多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病のIVIG治療に反応して過剰発現または過小発現されるため、バイオマーカータンパク質またはそれらの細胞受容体は、抗体を使用する多発性硬化症療法の標的としての機能を果たしてもよい。例えば、その発現がIVIGによるRRMSの治療時に減少させられる、CXCL5、CXCL3、およびCCL13等のケモカインの場合、これらのケモカインまたはそれらの受容体に結合し、それらを不活性化する抗体を、多発性硬化症、アルツ

ハイマー病、またはパーキンソン病の治療で使用することができる。代替として、その発現がIVI G治療時に増加させられる、XCL2等のケモカインの場合、XCL2受容体に結合し、それを活性化するため、XCL2結合の効果を模倣する、抗体が生成されてもよい。

【0128】

上記で説明される抗体は、所望の送達方法に好適な担体を備える医薬組成物に処方されてもよい。好適な担体は、抗体と組み合わせられた時に抗体の機能に干渉せず、被験体の免疫系と反応しない、任意の材料を含む。例は、滅菌リン酸緩衝生理食塩水、静菌水、および同等物等の、多数の標準的医薬担体のうちのいずれかを含むが、それらに限定されない(例えば、概して、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., 2003を参照)。

10

【0129】

抗体製剤は、多発性硬化症に罹患している個人に抗体を送達することが可能な任意の投与方法を介して投与されてもよい。潜在的に効果的な投与経路は、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、および同等物を含むが、それらに限定されない。1つの好ましい投与経路は、静脈注射によるものである。静脈注射用の好ましい製剤は、アメリカ薬局方注射用0.9%滅菌塩化ナトリウムを含有するポリ塩化ビニルまたはポリエチレンバッグ中の保存静菌水、滅菌非保存水、および/または希釈溶液の中に抗体を備える。抗体製剤は、凍結乾燥され、好ましくは真空下で滅菌粉末として保存され、次いで、注射前に、例えば、ベンジルアルコール防腐剤を含有する静菌水中で、または滅菌水中で戻されてもよい。

20

【0130】

治療は、概して、有効用量における、静脈注射(IV)等の容認可能な投与経路を介した抗体製剤の反復投与を伴う。用量は、多発性硬化症の種類、段階、重症度、悪性度、または段階、使用される抗体の結合親和性および半減期、患者におけるバイオマーカーまたは受容体発現の程度、所望の定常状態の抗体濃度レベル、治療の頻度、本発明の治療方法と組み合わせて使用される任意の他の薬剤の影響を無制限に含む、概して当業者によって理解される種々の要因に依存する。典型的な1日用量は、約0.1~100mg/kgに及んでもよい。1週間につき10~500mgの範囲のmAbの用量が、効果的かつ耐容性良好であってもよいが、さらに高い週用量が適切および/または耐容性良好であってもよい。適切な用量を定義する際の主要な決定要因は、特定の状況で治療の有効となるために必要な特定の抗体の量である。RRMSにおいてより長く持続する寛解を達成するために、反復投与が必要とされてもよい。初期負荷用量は、より高くてもよい。初期負荷用量は、輸液として投与されてもよい。同様に、初期用量が耐容性良好ならば、周期的維持用量が投与されてもよい。

30

【0131】

核酸を使用してマーカータンパク質発現を阻害する方法

本発明のマーカーの機能を阻害するために、アンチセンス核酸、siRNA、またはリボザイム等の、種々の核酸が使用されてもよい。特に、ハンマーヘッド型リボザイムの使用を通して、標的mRNAを破壊するために、部位特異的認識配列においてmRNAを開裂するリボザイムを使用することができる。ハンマーヘッド型リボザイムは、標的mRNAとともに相補塩基対を形成する隣接領域によって決定される場所で、mRNAを開裂する。好ましくは、標的mRNAは、5'-UG-3'といった、2つの塩基の配列を有する。ハンマーヘッド型リボザイムの構造および産生は、当技術分野で周知である。

40

【0132】

遺伝子標的リボザイムは、2つの領域を相補する雑種形成領域を必ず含有し、それぞれ、標的mRNAの長さが少なくとも5個、好ましくはそれぞれ6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の隣接ヌクレオチドである。加えて、リボザイムは、標的センスmRNAを自己触媒的に開裂する、高度に特異的なエンドリボヌクレアーゼ活性を補有する。

【0133】

50

アンチセンス、*siRNA*、またはリボザイムオリゴヌクレオチドに関して、ホスホ口チオエートオリゴヌクレオチドを使用することができる。ホスホジエステル結合の修飾ならびに複素環または糖類の修飾が、有効性の増加を提供してもよい。ホスホジエステル結合を修飾するために、ホスホ口チオエートが使用される。N3'-P5'ホスホリアミダート結合が、ヌクレアーゼにオリゴヌクレオチドを安定化させ、RNAへの結合を増加させるものとして説明されている。ペプチド核酸(PNA)結合は、リボースおよびホスホジエステル骨格の完全置換であり、ヌクレアーゼに安定しており、RNAへの結合親和性を増加させ、リボヌクレアーゼHによる開裂を許容しない。その基本構造もまた、アンチセンス成分としてのその最適化を可能にしてもよい、修飾の影響を受けやすい。複素環の修飾に関して、ある複素環修飾は、リボヌクレアーゼH活性に干渉することなく、アンチセンス効果を増大させることが実証されている。そのような修飾の一例は、C-5チアゾール修飾である。最終的には、糖類の修飾も、考慮されてもよい。2'-O-プロピルおよび2'-メトキシエトキシリボース修飾は、細胞培養および生体内で、ヌクレアーゼにオリゴヌクレオチドを安定化させる。

【0134】

直接トランスフェクション、または発現ベクターを介したトランスフェクションおよび発現によって、阻害オリゴヌクレオチドを細胞に送達することができる。適切な発現ベクターは、哺乳類発現ベクターおよびウイルスベクターを含み、それには、宿主細胞におけるアンチセンスRNAの発現をもたらすプロモータを含む、適切な調節塩基配列を伴う阻害オリゴヌクレオチドがクローン化されている。好適なプロモータは、構成的または発達特異的プロモータとなり得る。トランスフェクション送達は、当技術分野で公知のリボソームトランスフェクション試薬によって達成することができる(例えば、Xtremeトランスフェクション試薬、Roche, Alameda, CA、Lipofectamine製剤、Invitrogen, Carlsbad, CA)。カチオン性リポソームによって媒介される送達、レトロウイルスベクターによって媒介される送達、および直接送達が効率的である。別の可能な送達モードは、標的細胞の細胞表面マーカーに対する抗体を使用する標的化である。

【0135】

トランスフェクションのために、1つ以上の核酸分子(ベクターを伴う、または伴わない)を備える組成物は、被験体への投与のために、リポソームを含む送達媒体と、担体と、希釈剤と、それらの塩とを備えることができ、および/または、薬学的に容認可能な剤形で存在することができる。核酸分子の送達のための方法は、例えば、Gilmoraら、Curr Drug Delivery(2006) 3:147-5、およびPatilら、AAPS Journal(2005) 7:E61-E77で説明されており、そのそれぞれは、参照することにより本明細書に組み込まれる。*siRNA*分子の送達も、例えば、第2006/0019912号、第2006/0014289号、第2005/0239687号、第2005/0222064号、および第2004/0204377号を含む、いくつかの米国特許公報で説明されており、そのそれぞれの開示は、参照することにより本明細書に組み込まれる。核酸分子は、リポソームへの封入、イオンフォトレシスによるもの、または、生分解性ポリマー、ヒドロゲル、シクロデキストリン(例えば、Gonzalezら、1999, Bioconjugate Chem., 10, 1068-1074、Wangら、国際PCT公報第WO 03/47518号および第WO 03/46185号を参照)、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)(PLGA)およびPLCA微小球(例えば、米国特許第6,447,796号および米国特許出願公報第2002/130430号)、生分解性ナノカプセル、および生体接着微小球を含む、他の媒体への組み込みによるもの、またはタンパク性ベクターによるもの(O'Hare and Normand, 国際PCT公報第WO 00/53722号)を含むがそれらに制限されない、当技術分野で公知の種々の方法によって、細胞に投与することができる。別の実施形態では、本発明の核酸分子はまた、ポリエチレンイミン、および、ポリエチレンイミン-ポリエチレングリコール-N-アセチルガラクトサミン(PE

10

20

30

40

50

I - P E G - G A L) またはポリエチレンイミン - ポリエチレングリコール - t r i - N - アセチルガラクトサミン (P E I - P E G - t r i G A L) 誘導体等の、その誘導体とともに処方または複合することもできる。

【 0 1 3 6 】

本発明とともに使用するリポソームトランスフェクション試薬の例は、例えば、陽イオン性脂質 N , N I , N I I , N I I I - テトラメチル - N , N I , N I I , N I I I - テトラパルミト - y - スペルミンおよびジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (D O P E) の 1 : 1 . 5 (M / M) リポソーム製剤である、Cell Fectin (G I B C O B R L)、陽イオン性脂質および D O P E の 2 : 1 (M / M) リポソーム製剤である、Cyt ofectin G S V (G l e n R e s e a r c h)、D O T A P (N - [1 - (2 , 3 - ジオレオイルオキシ) - N , N , N - t r i - メチル - アンニモニウムメチルサルフェート) (B o e h r i n g e r M a n h e i m)、ポリカチオン性脂質 D O S P A および中性脂質 D O P E の 3 : 1 (M / M) リポソーム製剤である、L i p o f e c t a m i n e (G I B C O B R L)、および (5) s i P O R T (A m b i o n)、H i P e r f e c t (Q i a g e n)、X - t r e m e G E N E (R o c h e)、R N A i c a r r i e r (E p o c h B i o l a b s)、および T r a n s P a s s (N e w E n g l a n d B i o l a b s) を含む。

10

【 0 1 3 7 】

いくつかの実施形態では、OLE_LINK8アンチセンス、s i R N A O L E _ L I N K 8、またはリボザイム配列は、哺乳類発現ベクターを介して、細胞の中へ送達される。例えば、s i R N A 発現に好適な哺乳類発現ベクターは、例えば、Ambion (例えば、p S i l e n c e r ベクター) (A u s t i n , T X)、Promega (例えば、GeneClip、s i S T R I K E、S i L e n t G e n e) (M a d i s o n , W I)、Invitrogen (C a r l s b a d , C A)、InvivoGen (S a n D i e g o , C A)、および Imgenex (S a n D i e g o , C A) より市販されている。典型的には、s i R N A 分子を転写するための発現ベクターは、U 6 プロモータを有する。

20

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態では、アンチセンス、s i R N A、またはリボザイム配列は、ウイルス発現ベクターを介して、細胞の中へ送達される。細胞にそのような分子を送達するために好適なウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ベクター、およびレトロウイルスベクター (レンチウイルスベクターを含む) を含む。例えば、s i R N A オリゴヌクレオチドを送達および発現するために開発されたウイルスベクターは、例えば、GeneDetect (B r a d e n t o n , F L)、Ambion (A u s t i n , T X)、Invitrogen (C a r l s b a d , C A)、Open BioSystems (H u n t s v i l l e , A L)、および Imgenex (S a n D i e g o , C A) より市販されている。

30

【 実施例 】

【 0 1 3 9 】

請求の範囲に記載されている発明を限定するためではなく、例証するために、以下の実施例を提供する。

40

【 0 1 4 0 】

実施例 1 : 方法および材料

研究に参加する患者

マクドナルド基準 (M c D o n a l d W . I . ら、Ann Neurol , 5 0 : 1 2 1 - 2 7 (2 0 0 1)) に基づいて格付けされるような急性MS再発がある10人の継続患者を含んだ。確定的MSの診断は、マクドナルド基準に基づいた (K u r t z k e J . F . , Neurology , 3 3 : 1 4 4 4 - 1 4 5 2 (1 9 8 3))。E D S S (D a s t i d a r P . ら、Med Biol Eng Comput , 3 7 : 1 0 4 - 7 (1 9 9 9)) および体積脳MRIを、基準時 (治療直前の再発時) および I

50

V I G 療法の完了後3週間に評価した (E l o v a a r a I . ら、I n t r a v e n o u s I m m u n o g l o b u l i n i s e f f e c t i v e a n d w e l l t o l e r a t e d i n t h e t r e a t m e n t o f M S R e l a p s e、原稿提出済み)。研究の1次結果尺度は、基準から第21日のI V I G療法の開始後3週間までのE D S Sスコアの変化であった。2次結果尺度は、T1、T2、F L A I R、およびガドリニウム (G d) 増強病変の体積、G d増強病変の数、および脳体積の変化 (E l o v a a r a I . ら、I n t r a v e n o u s I m m u n o g l o b u l i n i s e f f e c t i v e a n d w e l l t o l e r a t e d i n t h e t r e a t m e n t o f M S R e l a p s e , M a n u s c r i p t s u b m i t t e d ; D a s t i d a r P . ら、M e d B i o l E n g C o m p u t , 37 : 104 - 7 (1999)) であった。

10

【0141】

患者の特性を表1に記載する。研究への参加前に、各患者は同意書に署名した。研究は、E t h i c s C o m m i t t e e o f T a m p e r e U n i v e r s i t y (T a m p e r e , F i n l a n d) によって承認された。

【0142】

前の9ヶ月に免疫抑制剤による治療を受けた患者、または前の8週間にコルチコステロイドの投与を受けた患者を除外した。全患者が、0.4g/kg/日のE n d o b u l i n (B a x t e r A G , V i e n n a , A u s t r i a) の投与を5日間受けた。I V I Gによる治療の前、第6日の治療法の完了後1日、ならびに第21日の治療法の開始後3週間に、患者の臨床評価を行った。臨床評価は、神経学的検査、E D S Sスコアの判定、腕指数、および歩行指数を含んだ。5人の患者による対照群が、100mg/日のI V M Pの標準治療を3日間受けた。

20

【0143】

【表1】

表1 研究に含めた患者の特徴

特徴	IVIG 患者	IVMP 患者(コントロール)
患者数	10	5
年齢(年、平均±SD)	40±10.6	35.3±8.8
性別(男性 対 女性)	3対7	0対5
疾患の持続期間(年、平均±SD)	5.6±3.5	5.2±3.6
現在の再発時間 対 以前の再発時間(月、平均±SD)	17.6±21.0	5±3.2
寛解期におけるEDSSスコア(平均±SD)	2.3±0.95	3.2±2.4
急性再発におけるEDSSスコア(平均±SD)	3.7±1.1	4.2±2.0

30

M R I 分析

説明されているように (K u r t z k e J . F . , N e u r o l o g y , 33 : 1444 - 1452 (1983))、1.5テスラMRIユニット (P h i l i p s G y r o s c a n A C S N T I n t e r a , B e s t , N e t h e r l a n d s) を使用して、脳MRI検査を行った。MRIプロトコルは、矢状T1ローカライザ、軸方向液体抑制反転回復法 (F L A I R)、T1磁化移動造影剤 (M T C)、T1スピンエコー (S E)、T2ターボスピンエコー (T S E) (厚さ3mmおよび0mm間隙)、およびガドリニウム増強T1MTC配列を含んだ。T1軸方向SE (厚さ3mmおよび0mm間隙) および軸方向FLAIR (厚さ5mmおよび1mm間隙) 配列を、ブランクの容量分析に使用した。Windows (登録商標) 環境で動作するA n a t o m a t i c ソフトウェアを使用して、コンピュータによる半自動セグメンテーションおよび容量分析を行った。容量測定結果の観測者間および観測者内可変性が、他の文書で報告されている (D a s t i d a r P . ら、M e d B i o l E n g C o m p u t , 37 : 104 - 7 (1999)、H e i n o n e n T . ら、J M e d E n g T e c h n o l , 22 : 173 - 8 (1998))。A n a t o m a t i c プログラムの容量測定精度を

40

50

、説明されているように分析した (Dastidar P.ら、Med Biol Eng Comput, 37:104-7 (1999))。同じ頭部コイル、同じ解剖学的位置、および異なるMRI配列における同じ画像群を使用して、良好な頭部の再位置付けを制御した。上部および下部に分けて、脊髄全体をスキャンした。全てのMRI検査に同じスキャナを使用した。

【0144】

RNAサンプルの調製

Vacutainer CPTTM細胞調製管 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) を使用して、血液サンプルを得た。製造業者のプロトコルに従って、密度勾配遠心分離法 (Lymphoprep, Nycomed, Roskilde, DK) を使用した血液採取後60分以内に、末梢血単核細胞 (PBMC) を末梢血から分離した。4 の非刺激抗CD4+および抗CD8+磁気Dynabeads (DynaL Biotech, Oslo, N) の混合物を使用して、細胞をT細胞および非T細胞に分離した。5 × 10⁶ 個の細胞から得られた細胞ペレットを、1mlのTRIzol (Invitrogen, Carlsbad, CA) と完全に混合させた。アリコートを凍結させ、さらなる処理まで-80 で保存した。製造業者のプロトコルに従って、全RNAを単離した。RNAペレットを、ヌクレアーゼを含まない水 (Invitrogen, Carlsbad, CA) に溶解させ、-80 で保存した。

10

【0145】

マイクロアレイ分析

約33,000個のヒト遺伝子を含む HU-133A Genechip (Affymetrix, Santa Clara, CA) を使用した。製造業者のプロトコル (Affymetrix.comを参照) に従って、5 μgの全RNAを転写し、標識し、試験管内で雑種を生じさせた。Bioanalyzer (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) を使用して、試験管内処理の前にRNAの質をチェックした。

20

【0146】

遺伝子発現データの統計分析

Microarray Facility Tuebingen, Eberhard-Karls-University (Tuebingen, Germany) で、遺伝子発現データの統計分析を行った。統計データ分析のために、Affymetrix CHPファイルをGenespring 7.1にインポートした。各アレイの信号を、ゼロ時点からのアレイの全信号の中央値で割った。後に、遺伝子の全信号をこの遺伝子の信号中央値で割ることによって、「1つの遺伝子あたりの」正常化を行った。したがって、各遺伝子の信号は、1前後のゼロ時点で開始し、増加すると1よりも大きい値を示し、逆もまた同様である。信号を対数変換し、倍率変化およびp値 (ウェルチt-検定) (Han T.ら、BMC bioinformatics, 7:9 (2006)) をペアワイズ比較で各遺伝子について計算した。2より大きい倍率変化および0.05未満のp値を伴うプローブセットを火山型プロットで識別し、統計的有意であると呼んだ。

30

40

【0147】

リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応

4つの代表的な遺伝子についてマイクロアレイ分析によって得られた遺伝子発現データを、定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) によって確認した。この目的で、製造業者のプロトコル (MBI Fermentas, Burlington, Canada) に従って、1 μgの全T細胞RNAをcDNAへの逆転写に使用した。分析される各サンプルについて、100mgのcDNAを、5 μlのヌクレアーゼを含まない水 (Invitrogen, Carlsbad, CA) に溶解させ、異なるTaqMan Assays-on-DemandおよびABPrism 7000 (両方ともApplied Biosystems, Foster City, CA) を使用して

50

、定量的に分析した。相対的定量化に一般的に使用されている[^][^]CT方法(Livak K. J. and Schmittgen T. D., Methods, 25:402-40(2001))を使用して、データを分析した。発現データの正常化のために、ヒトグリセルアルデヒド-3リン-酸脱水素酵素をハウスキーピング遺伝子として含んだ。正常化の検証のために、第2のハウスキーピング遺伝子である、²-ミクログロブリンを対照として使用した(データは示されていない)。

【0148】

実施例2: IVIGによる被験体の治療の臨床転帰

研究の臨床転帰の分析は、5日間のIVIG療法が、10人全ての患者においてEDSSスコアの有意な低減をもたらしたことを示した(図1)。IVIG療法の有効性は、ほとんどのMRI変数の改善によって支持された(表2)。IVMPによる標準治療を受けた対照群で同様の効果が観察された(表2)が、対照群のMRI変数の変化は、統計的に達しなかった。IVIGによる治療は、安全かつ耐容性良好であった。

【0149】

【表2】

表2 IVIGおよびIVMPでの処置の前後における、脳の異常のMRI分析

	IVIG前	IVIG後
パラメータ	病変体積 cm ³	病変体積 cm ³
	mean ± SE	mean ± SE
T1	1.76 ± 0.55	1.73 ± 0.59
T2	5.49 ± 1.09	5.08 ± 1.03*
フレア(flair)	15.76 ± 2.23	14.09 ± 1.94**
Gd-増強	0.32 ± 0.27	0.21 ± 0.24**
脳体積	1124.94 ± 40.61	1120.31 ± 40.72
Gd+ 病変 N	2.83 ± 0.71	2.00 ± 0.60**
EDSS スコア	3.8 ± 0.3	2.6 ± 0.2**

	IVMP前	IVMP後
パラメータ	病変体積 cm ³	病変体積 cm ³
	mean ± SE	mean ± SE
T1	1.41 ± 0.60	1.64 ± 0.84
T2	11.15 ± 4.59	9.83 ± 4.17
フレア	24.37 ± 8.19	23.18 ± 8.05
Gd-増強	0.70 ± 0.39	0.63 ± 0.37
脳体積	1056.32 ± 47.78	1045.07 ± 52.53
Gd+ 病変 N	3.0 ± 1.5	2.7 ± 1.4
EDSS スコア	4.2 ± 2.0	3.3 ± 2.4

* p<0.05; ** p<0.01

EDSS = Kurtzkeの拡大身体障害状態スケール

Gd = ガドリニウム増強病変体積

実施例3: IVIGによる治療は、RNAの単離のために得られた細胞の細胞組成を有意に改変しない

4 の非刺激抗CD4+および抗CD8+磁気Dynabeads(Dynal Biotech, Oslo, N)の混合物を使用して、末梢血から得られたPBMCを、T細胞および非T細胞に分離した。細胞分離中のT細胞の刺激を防止するために、この手順を選択した。遺伝子発現プロファイルの潜在的な違いが、異なるサンプルの細胞組成の違いによるものではないことを確実にするため、本発明者らは、各患者について異なる時点で得られたサンプルの間で、CD3、CD4、CD8、およびCD14をコードする遺伝子の発現を比較した。本発明者らの結果は、異なる日に各患者から得られたサンプルの細胞組成が同様であることを示す(図2A、2B)。統計的に有意な違いは観察されなかった。

【0150】

実施例4: IVIG治療患者から得られた遺伝子発現データの分析

遺伝子発現データの統計分析は、3つの異なる時間点(治療前、治療開始後第1日、および第21日)において行なわれたマイクロアレイ分析から得られた全結果を含み、IVIG治療患者全10名を含んだ。分析によって、末梢T細胞内の360の遺伝子が、IVIG治療過程において、有意に発現が変化したことが明らかとなった。これらの遺伝子のうち91の発現は、第0日と第6日の間で変化し、147の遺伝子の発現は、第0日と第21日の間に変化し、122の遺伝子の発現は、第6日と第21日の間に変化した。

【0151】

10

20

30

40

50

対照 (I V M P 治療患者群) の統計分析は、583の遺伝子の異なる発現を示し、大部分 (218の遺伝子) は、第0日と第6日の間に变化した。

【 0 1 5 2 】

表 3 a - 3 d は、I V I G および I V M P 治療患者において観察された遺伝子発現における 20 の最も有意な变化を提示する。

【 0 1 5 3 】

表 3 a : I V I G 療法の際、患者の末梢 T 細胞において、最も広範囲に上方調節された 10 の遺伝子

【 0 1 5 4 】

【 表 3 a 】

10

倍数変化	時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
4.37	21対6	転写調節因子 1	TRERF1	NM_018415
4.26	21対0	第19染色体オープンリーディングフレーム 28	C19orf28	NM_174983
4	6対0	サイクリン依存性キナーゼ抑制因子 1C (p57, Kip2)	CDKN1C	NM_000076
3.86	21対6	乳癌1、早期発症	BRCA1	NM_007294
3.83	6対0	クローン 23555 mRNA 配列	---	---
3.54	21対6	---	---	---
3.52	21対6	SH3ドメイン結合タンパク質 4	SH3BP4	NM_014521
3.5	6対0	コラーゲン、III型、α1 (エーレルスーダンロー症候群 IV型、常染色体優性)	COL3A1	NM_000090
3.41	21対0	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1, 3-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド 2	B3GALT2	NM_003783
3.36	21対6	グリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼD1	GPLD1	NM_001503

表 3 b : I V I G 療法の際、患者の末梢 T 細胞において、最も広範囲に下方調節された 10 の遺伝子

20

【 0 1 5 5 】

【 表 3 b 】

倍数変化	時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
-4.82	6対0	ミオチューブラリン (myotubularin) 関連タンパク質	MTMR7	NM_004686
-3.96	6対0	EGF様ドメインおよび2つのフォリスタチン様ドメインを有するヒト膜貫通タンパク質1	TMEFF1	NM_003692
-3.9	21対0	NADH 脱ヒドロゲナーゼ (ニビキノ) 1αサブコンプレックス、5、13kDa	NDUFA5	NM_005000
-3.89	21対6	コラーゲン、III型、α1 (エーレルスーダンロー症候群 IV型、常染色体優性)	COL3A1	NM_000090
-3.59	21対6	FAT 腫瘍抑制因子ホモログ 2 (Drosophila)	FAT2	NM_001447
-3.57	21対6	DNA損傷修復および組換えタンパク質RAD52偽遺伝子	---	---
-3.34	21対0	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド 5	CXCL5	NM_002994
-3.34	21対0	間葉幹細胞タンパク質 DSC43	LOC51333	NM_016643
-3.26	21対6	ナトリウム排泄増加性ヘパト受容体C/グリアネートクラーゼC (房ナトリウム排泄増加性ヘパト受容体C)	NPR3	NM_000908
-3.22	21対6	早期増殖応答2 (Krox-20ホモログ、Drosophila)	EGR2	NM_000399

30

表3a/b: 時点: 6対0は、0日目と6日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、21対0は、0日目と21日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、そして21対6は、6日目と21日目との間で発現が变化した遺伝子を表す

表 3 c : I V M P 療法の際、患者の末梢 T 細胞において、最も広範囲に上方調節された 10 の遺伝子

【 0 1 5 6 】

【 表 3 c 】

40

倍数変化	時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
15.94	21対6	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーA (TMドメイン無)、メンバー4	ILT7	NM_012276
9.26	21対6	プロスタグランジンD2シクターゼ 21kDa (脳)	PTGDS	NM_000954
8.91	21対6	ペリオスチン (Periostin)、骨芽細胞特異的因子	POSTN	NM_006475
8.64	21対6	wingless型MMTV組み込み部位ファミリー、メンバー5A	WNT5A	NM_003392
8.31	21対6	プロスタグランジンD2シクターゼ 21kDa (脳) // プロスタグランジンD2シクターゼ 21kDa (脳)	PTGDS	NM_000954
7.94	21対6	サイクリン依存性キナーゼ抑制因子 1C (p57, Kip2)	CDKN1C	NM_000076
7.41	21対6	サイクリン依存性キナーゼ抑制因子 1C (p57, Kip2)	CDKN1C	NM_000076
7.33	6対0	デフェンシン、α1、骨髄関連配列 // デフェンシン、α3、好中球特異的	DEFA1 ///	NM_005217
6.48	6対0	POUドメイン、クラス1、転写因子1 (Pit1、増殖ホルモン因子1)	POU1F1	NM_000306
6	6対0	カドヘリン13、H-カドヘリン (心臓)	CDH13	NM_001257

表 3 d : I V M P 療法の際、患者の末梢血液細胞において、最も広範囲に下方調節された 10 の遺伝子

【 0 1 5 7 】

【表 3 d】

倍数変化、時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
-11.52	6対0 白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーA(TMFドメイン無)、メンバー4	IL17	NM_012276
-9.73	6対0 三モチーフ含有(tripartite motif-containing)58	TRIM58	NM_015431
-9.11	21対6 Zwich	FLJ10036	NM_017975
-8.24	21対0 インテグリン、α1	PELO	NM_015946
-7.86	21対0 zincフィンガータンパク質 6 (CMPX1)	ZNF6	NM_021998
-7.36	21対6 インターセクチン(intersectin)1 (SH3ドメインタンパク質)	ITSN1	NM_003024
-7.3	21対6 ホルポール12ミスステート13アセテート誘導タンパク質1	PMAIP1	NM_021127
-7.28	21対0 膜貫通タンパク質47	TMEM47	NM_031442
-6.84	6対0 -	-	-
-6.82	6対0 プロスタグランジンD2シンターゼ 21kDa(脳)	PTGDS	NM_000954

表3c/d:時点:6対0は、0日目と6日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、21対0は、0日目と21日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、そして21対6は、6日目と21日目との間で発現が変化した遺伝子を表す

10

I V I G 治療によって、最も発現に影響を受けた遺伝子として、細胞周期を調節するタンパク質(転写調節因子1 (T R E R F 1) ; サイクリン依存性キナーゼ抑制因子1 C (C D K N 1 C) ; 乳癌1 (B R C A 1) ; S H 3 - ドメイン結合タンパク質 4 (S H 3 B P 4)) だけでなく、炎症を調節するタンパク質 [ケモカイン (C - X - C モチーフ) リガンド 5 (C X C L 5)]、細胞接着 (F A T 腫瘍抑制因子同族体 2 (F A T 2))、または細胞分化 (初期成長応答 (E G R 2)) をコードする遺伝子が挙げられる。リスト内に含まれる他の遺伝子は、電子伝達、リン酸化反応、グリコシル化、骨格の発育に關与するタンパク質、または機能がまだ定義されていないタンパク質をコードする。

【 0 1 5 8 】

I V I G 治療によって異なって調節された他の着目遺伝子は、インターロイキン 1 1 (I L 1 1)、ケモカイン (C モチーフ) リガンド 2 (X C L 2)、プロスタグランジンE受容体 4 (P T G E R 4)、カスパーゼ2 (C A S P 2)、キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2ドメイン、短い細胞質テイル1 (K I R 2 D S 1)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ 2 (M A P 4 K 2)、ケモカイン (C - X - C モチーフ) リガンド 5 (C X C L 5)、ケモカイン (C - X - C モチーフ) リガンド 3 (C X C L 3)、C型レクチンドメインファミリー4、員E (C L E C 4 E)、ケモカイン (C - C モチーフ) リガンド 1 3 (C C L 1 3)、および - フェトタンパク質 (A F P) (表 4 参照) 等の免疫調節に關与するタンパク質をコードした。

20

【 0 1 5 9 】

表 4 . 免疫調節に關与するタンパク質をコードする、I V I G 治療下異なって発現された遺伝子 (表 4 では、C L E C 4 E の受入番号は、N M _ 0 1 3 4 5 8 ではなく、N M _ 0 1 4 3 5 8 であるべきことに留意されたい)。

30

【 0 1 6 0 】

【表 4】

倍数変化、時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
2.00	6対0 インターロイキン11	IL11	NM_000641
2.38	21対0 ケモカイン(Cモチーフ)リガンド2	XCL2	NM_003175
2.28	21対0 プロスタグランジンE受容体4(サブタイプEP4)	PTGER4	NM_000958
2.02	21対0 カスパーゼ2、アポトーシス関連システインペプチターゼ (神経前駆体細胞発現)	CASP2	NM_032982
2.37	21対6 キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2ドメイン、短い細胞質テイル1	KIR2DS1	NM_014512
2.35	21対0 マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ 2	MAP4K2	NM_004579
-3.34	21対0 ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド 5	CXCL5	NM_002994
-2.46	21対0 ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド 3	CXCL3	NM_002090
-2.26	21対0 C型レクチンドメインファミリー4、メンバーE	CLEC4E	NM_013458
-3.06	21対6 ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド13	CCL13	NM_005408
-2.53	21対6 α-フェトタンパク質	AFP	NM_001134

40

表4:時点:6対0は、0日目と6日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、21対0は、0日目と21日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、そして21対6は、6日目と21日目との間で発現が変化した遺伝子を表す。

実施例 5 : I V I G 治療患者および I V M P 治療患者から得られた遺伝子発現データの比較

I V I G 治療患者から得られた遺伝子発現データを I V M P 治療患者から得られた遺伝子発現データと比較すると、両群の患者の発現において有意に変化した 1 7 の遺伝子が識別された (表 5)。これらの 1 7 の遺伝子によってコードされるタンパク質の大部分は、

50

細胞周期を調節する (HABP4、STAT1、CDKN1、SH3BP4、およびORC1L)。これらの結果は、T細胞周期調節が、両薬物が共通で有する治療効果の機序であり得ることを示唆する。異なって調節することが認められた他の遺伝子は、2つの治療群中1つにおいてのみ見られ、したがって、2つの薬物のうちの1つにのみ特異的作用機序を反映する。

【0161】

表5. 両IVI G治療およびIVMP治療下で異なって発現された遺伝子の共通性

【0162】

【表5】

遺伝子の表題	遺伝子記号	GO 生物学的過程の説明	Ref Seq ID
カドヘリン5、2型、VEカドヘリン(血管上皮)	CDH5	細胞接着 /// 同種親和性の細胞接着	NM_001795
ヒアルロン酸結合タンパク質 4	HABP4	—	NM_014282
転写のシグナル変換因子およびアクチベータ 1, 91kDa	STAT1	細胞周期の調節 /// 転写 /// 転写の調節, DNA-依存性 /// RNAポリメラーゼIIプロモーターからの転写 /// カスパーゼ活性化 /// 細胞内シグナル伝達カスケード /// T-κBキナーゼ/NF-κBカスケード /// チロシン phosph	NM_007315
サイクリン依存性キナーゼ抑制因子 1C (p57, Kip2)	CDKN1C	サイクリン依存性プロテインキナーゼ 活性の調節 /// 分裂周期のG1期	NM_000076
アクチニン, α2	ACTN2	/// 細胞周期停止 /// 細胞増殖の負の調節 /// 細胞周期の負の調節	NM_001103
ヒストン1, H2bh	HI1H2BH	ヌクレオソーム集合 /// ヌクレオソーム集合 ///	NM_003524
SH3-ドメイン結合タンパク質 4	SH3BP4	染色体構築および生合成 (真核生物での (sensu Eukaryota))	NM_014521
複製開始点認識複合体、サブユニット1様(酵母)	ORC1L	DNA 複製 /// DNA 複製開始	NM_004153
KIAA0644 遺伝子産物	KIAA0644	—	NM_014817
ヘパリン硫酸 (グルコサミン) 3-O-スルフトランスフェラーゼ 1	HS3ST1	—	NM_005114
ropparin, rhophilin 関連タンパク質 1B	ROPN1B	細胞質分裂 /// シグナル変換 /// Rho タンパク質 シグナル変換 /// 精子形成 /// 先体反応 /// 精子の卵形質膜への融合	NM_001012337
精子尾部の外側密集線維 (outer dense fiber) 2	ODF2	/// 細胞-細胞接着 /// 精子の運動性	NM_002540
未知のタンパク質	—	—	—
1-アシルグリセロール-3-ホスフェート-O-アセチルトランスフェラーゼ 7	AGPAT7	代謝	NM_153613
zincフィンガータンパク質 804A	ZNF804A	—	NM_194250
TRAF型 zincフィンガードメイン含有 1	TRAFD1	—	NM_006700

実施例6：リアルタイムPCRによるマイクロアレイ分析によって得られた遺伝子発現データの確認

マイクロアレイ分析によって得られたデータは、定量リアルタイムPCRによって確認した。本目的のため、免疫調節を調節することで知られるタンパク質をコードした4つの遺伝子を選択した(表4参照)：PTGER4、CXCL5、IL11、およびCASP2。リアルタイムPCRの結果は、図3A-Dに示される。リアルタイムPCRによって得られた結果は、マイクロアレイ分析によって得られたデータを裏付ける(図3A-D、表3および4)。

【0163】

考察

本研究は、IVI Gによる治療後、急性増悪期RRMS患者の末梢T細胞内で異なって発現される遺伝子を識別するために設計された。末梢T細胞(CD4+およびCD8+T細胞)は、疾患病因、特に、脱髄および軸索損傷過程に関与することが分かっている(Stinissen P.ら、Mult Scler., 4:203-11(1998))。これは、MS患者の末梢血液細胞内のいくつかの遺伝子が、健康な双生児におけるそれらと比較した場合、異なって発現されることが分かったという最近の研究によって支持される(Saerkiijaervi S.ら、BMC Medical Genetics, 7:11(2006))。

【0164】

統計データ分析は、IVI G治療後の全患者において、少なくとも2倍上方または下方調節された360の遺伝子を明らかにした。IVI G治療の効果は、IVI G治療開始後第21日に最も顕著であった。IVI G治療によって、発現に最も影響を受けた遺伝子として、細胞周期、シグナル伝達、転写、炎症、細胞間の相互作用、およびアポトーシスを調節するタンパク質をコードする遺伝子が挙げられた。これらの過程は、MSの病因に関

10

20

30

40

50

与する可能性がある。IVI G治療によって生じる遺伝子発現に及ぼす影響と、IVMP治療によって生じる影響とを比較した場合、IVMP治療によって異なって調節される583の遺伝子が見つかった。これらの遺伝子の大部分は、治療開始後第0日と比較して、第6日の発現において変化していた。これらの結果は、IVMPが、IVI Gよりもより早く作用する薬物であり得ることを示唆する。

【0165】

本発明者らは、両群の患者の発現において、有意に変化した17の遺伝子を識別した。これらの17の遺伝子によってコードされるタンパク質の大部分は、細胞周期を調節する。これらの結果は、細胞増殖の調節、特に、T細胞増殖の調節が、両薬物が共通に所有する作用機序であることを強く示唆する。これらの結果は、MS患者に投与される場合、活性T細胞の増殖を抑制することを示す公開データに一致する(Ander sson U.ら、Immunol Rev, 139:21-42(1994); Bayry J.ら、Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: An insight into the immunoregulatory mechanisms)。

10

【0166】

MSにおけるIVI Gの重要な作用機序は、ケモカイン発現の変調であると考えられる。本結論は、ケモカイン(CXCL3、CXCL5、CCL13、およびXCL2)をコードするいくつかの遺伝子が、IVI G治療によって異なって発現されるという本発明者らの所見に基づく。これらの遺伝子発現の変化は、IVMPによる治療患者においては見られなかった。したがって、本発明者らは、末梢T細胞におけるケモカイン発現の変調が、MSにおけるIVI Gの特定の作用機序であり得ると考える。いくつかの研究では、ケモカインおよびケモカイン受容体が、MSの病因に関与することが示されている(Trebst C. and Ransohoff R.M., Arch Neurol, 58:1975-80(2001))。ケモカインは、血液脳関門全体の免疫細胞の輸送に介在し、活性病変部位に向かって免疫細胞の移動を誘導することが分かっている(Szczuczinski A. and Losy J., Acta Neurol Scand, 115:137-146(2007))。さらに、ケモカインは、活性病変内で検出され、再発の際、MS患者の脳脊髄液中で上昇することが分かった(Sinder n E.ら、J Neuroimmunol, 131:186-90(2002))。本発明者らの研究において、有意に下方調節されたケモカインのうち2つ(CXCL3およびCXCL5)は、ケモカイン受容体CXCR2と特に相互作用することが知られている(Omari K.ら、Brain, 128:1003-1015(2005))。以前の研究では、CXCR2は、顆粒球、単球、またはリンパ球等の末梢血液細胞(Murdoch C.ら、Brain, 128:1003-1015(2005(?))) ; Murphy P.M.ら、Pharmacol Rev., 52:145-76(2000))だけではなく、脳内の乏突起膠細胞でも発現することが分かっている。乏突起膠細胞は、中枢神経系の白質内の軸索の髄鞘形成およびMSにおける炎症の際の軸索の脱髄後の再髄鞘形成に最も不可欠である(Blakemore W.F., J Neurol Sci., (2007))。最近、乏突起膠細胞で発現するCXCR2は、脊椎動物CNSにおける乏突起膠細胞系列、髄鞘形成、および白質の発達および維持に不可欠であることが分かった(Tsai H.H.ら、Cell, 110:373-83(2002); Padovani-Claudio D.ら、Glia, 54:471-483(2006))。乏突起膠細胞発達および移動の調節は、ケモカインCXCL1の局所発現と、乏突起膠細胞前駆細胞および乏突起膠細胞で発現するCXCR2とのその相互作用に依存する(Padovani-Claudio D.ら、Glia, 54:471-483(2006))。したがって、乏突起膠細胞で発現するCXCL1とCXCR2との間の相互作用、またはこの相互作用によって誘発されるシグナル伝達を妨害するいかなる事象も、MS患者における再髄鞘形成過程の妨害を生じさせ得る。これらの見解に基づいて、本発明者らは、再発の際のRRMS患者におけるIVI Gの新しい作

20

30

40

50

用機序に対し、以下の仮定を提案する。末梢 T細胞および単球は、脳内の炎症によって産生されるケモカインに反応して、CNSに進入する。妨害された血液脳関門 (Man S.ら、Brain Pathol., 17:243-50(2007))は、本過程を促進する。両 T細胞および単球は、脳内にケモカインを産生し、乏突起膠細胞前駆細胞および乏突起膠細胞の緊密に調節された活性に干渉する。この干渉は、乏突起膠細胞に発現するCXCR2 受容体の脱感作によって、または乏突起膠細胞で局所的に発現するCXCL1とCXCR2との間の干渉によって、生じる可能性がある。IVI Gは、末梢 T細胞、単球、または両方内のケモカインの発現を下方調節する。結果として、乏突起膠細胞の機能を有するこれらの細胞によって産生されるケモカインの干渉は防止され、乏突起膠細胞によって誘発される再髄鞘形成の天然過程が再構築されるであろう。IVI Gが、末梢 T細胞内のケモカインの発現だけではなく、CNSの細胞、例えば、星状膠細胞内のケモカインの発現も変調し得るかどうかは依然として分かっていない。

10

【0167】

本発明者らの研究目的は、MSにおけるT細胞反応と関係する可能性のある遺伝子を識別することであった。本発明者らが肯定的細胞選択のために使用した戦略は、識別された遺伝子の一部が、T細胞ではなく、末梢単球と関係する可能性を除外するものではない。これは、上述のデータを解釈する場合、考慮される必要がある。IVI G治療下、異なって発現されることが分かった遺伝子は、より大きな研究群による第2の治験において確認されるであろう。異なって発現された遺伝子は、IVI G治療の治療効果の診断マーカーとして使用可能である。さらに、着目遺伝子によってコードされるタンパク質のいくつかは、将来的薬物開発のための好適な標的を提供するであろう。

20

【0168】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例証目的のみであって、それらに照らした種々の修正または変更が、当業者に提案され、本願の精神および視野、ならびに添付の請求項の範囲内に含まれることを理解されたい。本明細書に引用される全刊行物、特許、特許出願は、あらゆる目的のために、参照することによって、全体として、本明細書に組み込まれる。

【0169】

正式ではない配列表

配列番号1： ヒト転写調節因子1 (TRERF1) (NM_018415)

30

【0170】

【化 1】

```

ctctgctcgc cccccatctc acccccacaag cggatactgg tcttctcgtc ggattgcccc
tgcacttggt gcagaaacag ccaaggccct ggctgtggag aatgctgaag gaagaagacg
cagaagcagg acgacctga aagattcagc ctcttcatcc tcaaacaggc cgcttctcgg
gagttcttgg tgttggaaata ttttacagca aagcagtcga ccaggcctcc tcttcccacc
tgtccagcag catgaaagca gcatgattgg ccgaccgcag gagaagcccc cagaaccagg
cccccaactc agccatctgc ggaggtcaag gtgtgagcga cgtctcctca ccacagtgct
gtgtgggtcta tacctcagcc agggagagga tgtgaaacct cccgcoctgc acatgagtgg
tacaggccaa caggaacacc tggctccagc cacgttcaca gacatgtcag ccgtggagta
gtgctgacac ttttctctca gcttctcagg gtttcagtcc ttttggggtt ggtttattta
ccttttttat ggttttgtgg ctggacgttc acaaccaagg cagacagcat gggtgaccag
caactgtaca agaccaacca tgtggcccat ggtagtgaga accttttcta ccaacagcca
ccacttggcg tccacagcgg gctgagccca ctgatggcta ccaatacacc tactcccagg
ccagcgagat ccggaaccag aagcttacca ggggtgtctt acacaagctg gactctttca
cccaggtggt tgccaaccaa aacctgcgaa ttcaggtcaa caatatggcc caggtgctgc
acactcagtc agcagtgatg gatggagccc ctgacagtgc tctccgccag ctgctgtctc
agaagcccat ggagccccca gcaccggcta tcccttcccc ctaccagcag gtgccccagc
agcctcaccg tggtttcact ggtgggctgt ccaaaccagc tcttcaggtc gggcagcacc
ctaccaaggg gcaacctgtat tatgactacc agcagcctct ggctcaggtg ccagtgagcg
gaggacagcc actgcaggcc ccacagatgc tgtcacagca catgcaacag atgcagcagc
accagtatta cccaccgcag caacagcagc aagccgggca acagcgtatc tccatgcaag
aaatacagac gcagccgcaa caaattcgcc catcacagcc acagccgccg ccacagcagc
agcagccgca gcagctacag ctgcagcagc ggcagggttc aatgcagata cctcagtatt
atcagcccca acccatgatg cagcacttgc aagagcagca gcagcaacag atgcacctgc
agcctccttc ttatcacagg gacctcacc agtatacccc agagcaggca cacactgtcc
agctgattcc cctgggctcc atgtcccagt actactacca ggagccccag cagccctaca
tgcaccccc ttaccagcag agccacctgt cccagcacca gcagcgtgag gacagtcagc
tgaagacctc ctctagtgac agacaggccc aggccatgct gagctcccat ggggacctgg
ggcctcctga cacaggaatg ggagaccag cgagctcaga tctgaccogg gtcagcagca
ccctccccc tgcocccctc ctatccccc gtgggatcca cctcaacaac atggggcctc
agcatcagca gctgtctccc agtgccatgt ggccccagat gcacctacct gatgggagag
cccagccagg gtocccctgag tcaagtggcc aacccaaagg agcgtttggg gagcagtttg
atgccaaagaa caagctgaca tgcctcatct gcctgaagga gttcaagaac ctgcctgcc
tgaattggca catgcggtcc cacgggggaa tgagggectc ccccaacctc aacaggaaa
tcccagaaa gcatcgccc agtgtgccc aagccgagga gccocccaag accgtgcag
agaagaaaaa gttccggcac cgttcgggaa ctctcttcat cccgcccgg ccctcctaca
acccgaaccc cgtgcctcc tactcggggc ccacctgta ccagagccag ctgcgtccc
cgcgctcct cggggaccac ctgctcctgg accccacca cgagctgccc ccttacacgc
ccccacccat gctgagcccg gtgcgccagg gctcggggct cttcagcaat gtctctatct
ccggccacgg ccctggcgcc caccgcagc tgcccctgac gccocctgacg cccacaccac
gggtgctgct gtgtcgctcc aacagcatcg atggcagcaa cgtgacggtc accccagggc
ctggagagca gactgtagat gttgaaccac gcatcaacat tggcttgaga ttccaagcag
aaatccctga actccaagat atctctgccc tggcccagga cacacacaag gccacactgg
tatggaagcc ctggccagaa ctagaaaaacc atgacctcca gcaaagagtg gagaatcttc
tgaatttggt ctgttccagt gcattgccag gtggaggggac caattctgaa tttgctttgc
actctctgtt tgaggccaaa ggtgatgtga tggttgctct ggaaatgctg ctactgcgga
agcctgtcag gttaaaatgt catcctttag caaattacca ctatgccggg tccgacaagt
ggacctccct agaaagaaaa ctgtttaaca aagcactagc cacttacagc aaagacttta
ttttgtaca gaagatgggtg aagtccaaga cgggtggctca gtgcgtggag tactactaca
cgtgaaaaaa gatcatgcgg ctggggcgga aacaccggac acgcctggca gaaatcatcg
acgattgtgt gacaagtgaa gaagaagaag agttagagga ggaggaggag gaggaccgg
aagaagatag gaaatccaca aaagaagaag agagtgaggt gccgaagtcc ccggagccac
caccgctccc cgtcctggct cccacggagg ggccgcccct gcaggccctg ggccagccct
caggctcctt catctgtgaa atgcccact gtggggctga ctgtagatgt catgtcactc
cctttcttcc ccaggtgttc agctcccagc aggcactgaa tggccatgcc cgcatccacg
ggggcaccaa ccaggtgacc aaggcccagc gtgcatccc ctctgggaag cagaagcctg

```

10

20

30

40

【 0 1 7 1 】

【化2】

```

gtggcaccga gagggggtac tgggtcgtaa agagctcacc ctctcacagc accaccagcg
gcgagacaga ccccaaccacc atcttcccct gcaaggagtg tggcaaagtc ttcttcaaga
tcaaaagccg aaatgcacac atgaaaactc acaggcagca ggaggaacaa cagaggcaaa
aggctcagaa ggcggctttt gcagctgaga tggcagccac gattgagagg actacggggc
ccgtgggggc gccggggctg ctgcccctgg accagctgag tctgatcaaa cccatcaagg
atgtggacat cctcgacgac gacgtcgtcc agcagttggg aggtgtcatg gaagaggctg
aagttgtgga caccgatctt ctcttggatg atcaagattc agtcttgctt cagggtgacg
cagaactata aagccctgtg tgtcacttag agacagtga aaccacggc ctccatcttc
attaatcag aaacctggac tgcctgctg ttttgaacc cttttaaact acctgttta
aaagtgtca ttttattcag gtttagaaaa aaaaatccta tttctttcc ttttatttaa
aaaaattgt ttttgtggg ggttggggg aataaataat tggcacaact aaaaaaaaa aa

```

10

配列番号2 ヒト転写調節因子1 (T R E R F 1) (N P _ 0 6 0 8 8 5 . 1)

【0172】

【化3】

```

MAQVLHTQSAVMDGAPDSALRQLLSQKPMPPAPAI PSRYQQVPPQPHPGFTGGLSKPALQVGOHPTQGHLYDY
QQPLAQVPVQGGQPLQAPQMLSQHMQQMQHYYPPQQQQQAGQQRISMQEIQTQPQQIRPSQPQPPQQQQPQQ
LQLQQRQGSQMI PQYYQPQPMQHLQEQQQQMHLPQPSYHRDPHQYTPEQAHTVQLIPLGSMSSQYYYQEPQPY
SHPLYQQSHLSQHQQREDSQLKTYSSDRQAQAMLSHGLGPPDPTGMGDPASSDLTRVSSTLPHRPLSPSGIHL
NNMGPPQHQLSPSAMWFMHLPDGRAQPGSPSSGQPKGAFGEQFDKKNLTCISICLKEFKNLPALNGHMRSHG
MRASPNLKQEI PRKHQPSVPKAEPLKTVQEKKKFRHRSEPLFI PPPPSYNPNPAASYSYGATLYQSQRSRVLG
DHLLLDPTHELPPYTPPMLSPVRQGSGLFSNVLSGHGPGAHPQLPLTPTPTPRVLLCRSNSIDGSNVTVTPG
PGEQTVDVEPRINIGLRFQAEIPELQDISALAQDTHKATLVWKPWPELENHDLQQRVENLLNLCCSSALPGGGTN
SEFALHSLFEAKGDMVALEMILLRKPVRLKCHPLANYHYAGSDKWTSLERKLFNKALATYSKDFIFVQKMKVSK
TVAQCVEYYYTWKIMRGRKHRRLAEIIDDVTVSEEEEEEEEEEDPEEDRKSTKEEESVPKSPEPPVPVL
APTEGPPLQALGQPSGSFICEMPNGADCRCVTPFLPQVFSRQALNGHARIHGVTNQTARGAIPSGKQKPG
GTQSGYCSVKSSPSHSTTSGEDPTTIFPCKEKGKVFVKIKSRNAHMKTHRQEEQQRKAQKAAFAEMAATIER
TTGPVAGPLPLDQLSLIKPIKDVIDLDDVVQQLGGVMEAEVVDLDDDDQDSVLLQGDAL

```

20

配列番号3 ヒト第19染色体オープンリーディングフレーム28 (C 1 9 o r f 2 8)

(N M _ 1 7 4 9 8 3)

【0173】

【化4】

```

tggggcggac gcggcggacg tgggtgaggg cgcggccgta agagagcggg acgcggggtg
cccggcgcgt ggtgggggtc cccggcgcct gccccacgg caccacaaga ggccctggcca
gggtaccctc cgcggagccc ggggggtggg ggcgcgggccc cggcgcccg atgggcccgg
gacccccagc ggccggagcg gcgcgctccc cgcggccgct gtccctgggt gcgcggtgta
gctacgcctc gggccaactc ctcaacgacc tgtgcgcgtc catgtggtc acctacctgc
tgcctacact gcactcggtg cgcgcctaca gctcccggcg cgcggggctg ctgctgctgc
tgggcccaggt ggccgagggg ctgtgcacac cgctcgtggg ctacgagccc gaccgcgccc
ccagctgctg cgcocgctac ggcccgcgca aggcctggca cctggtcggc accgtctgcg
tctgctgctc ctccccttc atcttcagcc cctgcctggg ctgtggggcg gccacgcccg
agtgggctgc cctcctctac taogggccgt tcatcgtgat cttccagttt ggctgggcct
ccacacagat ctcccacctc agcctcatcc cggagctcgt caccacagc catgagaagg
tggagctcac ggcaactcagg tatgcgttca ccgtggtggc caacatcacc gtctacggcg
ccgcctggct cctgctgcac ctgcagggtc cgtcgcgggt ggagcccacc caagacatca
gcatcagcga ccagctgggg ggccaggagc tgcccgtggt ccggaacctg tccctgctgg
tgggtgggtg cggcgccgtg ttctcactgc tattccacct gggcaccgg gagaggcgc
ggccgcatgc ggaggagcca ggcgagcaca ccccctggt ggcccctgcc acggcccagc
ccctgctgct ctggaagcac tggctccggg agccggcttt ctaccaggtg ggcatactgt
acatgaccac caggctcctc gtgaacctgt cccagaccta catggccatg tacctcacct
actcgtcca cctgcccagg aagttcatcg cgaccattcc cctggtgatg tacctcagcg
gcttcttgtc ctctctctc atgaagccca tcaacaagtg cattgggagg aacatgacct
acttctgagc cctcctggtg atcctggcct ttgcccgtg ggtggcgctg gcggaggac
tgggtgtcgg cgtgtaagca gcggctgtgc tgctgggtgc tggctgtgcc accatcctcg
tcacctgct ggccatgacg gccgacctca tcggctccca cacgaacagc ggagcgttcg
tgtacggctc catgagcttc ttggataagg tggccaatgg gctggcagtc atggccatcc
agagcctgca cccttgcccc tcagagctct gctgcagggc ctgctgagc ttttaccact
ggcgatggt ggctgtgacg ggccgctgg gcgtggccc tgccctgtgt ctctgtagcc
tctgctgtg gccgaccgct ctgcgagct gggaccgtga tgcccggccc tgactcctga
cagcctcctg cacctgtgca agggaactgt ggggacgcac gaggatgccc cccagggcct
tggggaaaag cccccactgc cctcactct tctctggacc cccaccctcc atcctcacc
agctcccggg ggtggggctg ggtgagggca gcagggatgc ccgcccaggga cttgcaagg

```

30

40

50

【 0 1 7 4 】

【 化 5 】

```

ccccctgggt tttgagggtg tcccattctc aactctaata catcccagcc ctctggagga
tttgggggtgc ccctctcggc agggaacagg aagtaggaat cccagaaggg tctgggggaa
ccctaaccct gagctcagtc cagttcacc ctcacctcca gcttgggggt ctccagacac
tgccagggcc ccctcaggac ggctggagcc tggaggagac agccacgggg tggggggctg
ggcctggacc ccaccgtgtt gggcagcagg gctgcccggc aggcttgggt gactctgctg
gcagcaataa aagagatgac ggcaaaaaaa aaaaaaaa

```

配列番号 4 ヒト第 19 染色体オープンリーディングフレーム 28 (C 1 9 o r f 2 8)
 (N P _ 7 7 8 1 4 8 . 2)

【 0 1 7 5 】

【 化 6 】

```

MGPGPPAAGAAPSRLSLVARLSYAVGHFLNLDLCASMWFTYLLLYLHVSRAVSSRGAGLLLLLGGVADGLCTPL
VGYEADRAASCCARYGPRKAWHLVGTVCVLLSFPFI FSPCLGCGAATPEWAALLYGPFIVIFQFGWASTQISHL
SLIPELVTNDHEKVELTALRYAFTVVANITVYGAAWLLHLQSSRVEPTQDISISDQLGGQDVPVFRNLSLLVV
GVGAVFSLFLHLGTRERRRRPHAEPEHTPLLAPATAQPLLLWKHWLREPAFYQVILYMTTTRLIVNLSQTYMAM
YLTYSLHLPKKFIATIPVMYLSGFLSSFLMKPINKICGRNMTYFSGLLVILAFAAWVALAEGLGVAVYAAAVLL
GAGCATILVTSLAMTADLIGPHTNSGAFVYGSMSFLDKVANGLAVMAIQSLHPCPSELCCRACVSYFHWAMVAVT
GGVGVAALCLCSLLLWPTRLRRWRDRARP

```

配列番号 5 ヒトサイクリン依存性キナーゼ抑制因子 1 C (p 5 7 , K i p 2) (N M
 _ 0 0 0 0 7 6)

【 0 1 7 6 】

【 化 7 】

```

gaattccggg caccctcga gcgagcgagc tagccagcag gcatcgaggg ggcgcggctg
ccgtccggac gagacaggcg aaccgcagcg agaagagtc accaccggac agtcaggtag
ccgcccgctc cctcgcacac gcagagtcgg gcggcgcggg gtctcccttg cgcccggcct
ccgccctctc ctctctctct tccccttct tctcgtctgc ctctcctctc tcgctgcccg
cgtttgcgca gcccggggcc atgtccgacg cgtccctccg cagcacatcc acgatggagc
gtcttgctgc ccgtgggacc ttcccagtac tagtgcgcac cagcgctctc cgcagcctct
tcgggcccggg ggaccacgag gagctgagcc gcgagctgca ggcccgcctg gccgagctga
acgccgagga ccagaaccgc tgggattacg acttccagca ggacatgccc ctgcccggggcc
ctggacgcct gcaagtggacc gaagtggaca gcgactcggt gcccgcgctt taccgcgaga
cgggtgcaggg gggcgctgc cgctgctgc tggcgcccg gcccgtcgcg gtcgaggtag
ctgtcagccc gccctcgag ccggccgctg agtccctcga cggcctcgag gaggcgccgg
agcagctgcc tagtgcctcg gtcggggccc cggcgtccac cccgccccca gtcccggctc
tggctccagc cccggccccg gctccggctc cggctcgggc tccggctcgg gctccggctc
cggctcgggt cctggccccg gcccccggcc cggccccggc tccggctcgg gccccggctc
cagtcggggc cccggccccca gcccccggcc cggccccggc cccggcccc gccccggccc
cggccccgga cgcggcgct caagagagcg ccgagcaggg cgcgaaccag gggcagcgcg
gccaggagcc tctcgtgac cagctgcact cggggatttc gggacgtccc gcggccggca
ccgcccggcg cagcgccaac ggcggcgca tcaagaagct gtcccggcct ctgatctcgg
atctctctgc caagcgcaag agatcagcgc ctgagaagtc gtcgggcgat gtcccgcgcg
cgtgtccctc tccaagcgcc gcccctggcg tggctcggg ggagcagacc ccgcccgaaga
ggctgcgggt agccaattta gagccaaaag agccccgagg gaacctgccc gggcagcgga
cgttggaaag gcgctggggc tcggctggga ccgttcatgt agcagcaacc ggcggcggt
gccgcagagc agcgttcggg tttgttttta aattttgaat actgtgcaat gtattaataa
cgtcttttta tatctaaatg tattctgcac gagaaggtag actggtccc aagtgtaaag
ctttaagagt catttatata aaatgttta tctctgctga aactcagtag aaaaaaacccg
ggattccggc c

```

配列番号 6 ヒトサイクリン依存性キナーゼ抑制因子 1 C (p 5 7 , K i p 2) (N P
 _ 0 0 0 0 6 7 . 1)

【 0 1 7 7 】

【 化 8 】

```

MSDASLRSTSTMERLVARGTFPVLVRTSACRSFLGFPVDHEELSRELQARLAEELNAEDQNRWDYDFQDDMPLRGGP
RLQWTEVSDSDSVPFAYRETQVGRCLLLAPRPVAVAVAVSPPLEPAESLDGLEEAPEQLPSVVPVAPASTPPP
VPVLAPAPAPAPVAAPVAAPVAVAVLAPAPAPAPAPAPAPVAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP
QGANQGQRGQEPADQLHSGISGRPAAGTAAASANGAAIKKLSGPLISDFFAKRKRSAPEKSSGDVPAPCPSPSA
APGVGSVEQTPRKRLR

```

配列番号7 ヒト乳癌1、早期発症(BRCA1)(NM_007294)

【0178】

【化9】

cttagcggta gccccttggg ttccgtggca acggaaaagc gcgggaatta cagataaatt
aaaactgcga ctgcgcggcg tgagctcgct gagacttcct ggacggggga caggctgtgg

【0179】

【化 1 0】

```

ggtttctcag ataactgggc ccctgcgctc aggaggcctt caccctctgc tctgggtaaa
gttcattgga acagaaagaa atggatztat tgctcttcg cgttgaagaa gtacaaaatg
tcattaatgc tatgcagaaa atcttagagt gtcccatctg tctggagttg atcaaggaac
ctgtctccac aaagtgtgac cacatatltt gcaaatlttg catgctgaaa cttctcaacc
agaagaaagg gccttcacag tgtcctttat gtaagaatga tataaccaa aggagcctac
aagaaagtac gagatttagt caacttgttg aagagctatt gaaaatcatt tgtgcttttc
agcttgacac aggtttggag tatgcaaaca gctataatlt tgcaaaaaag gaaaataact
ctcctgaaca tctaaaagat gaagtttcta tcatccaaag tatgggctac agaaaccgtg
ccaaaagact tctacagagt gaacccgaaa atccttcctt gcaggaaacc agtctcagtg
tccaactctc taaccttgga actgtgagaa ctctgaggac aaagcagcgg atacaacctc
aaaagacgtc tgtctacatt gaattgggat ctgattcttc tgaagatacc gttaataagg
caacttattg cagtgtggga gatcaagaat tgttacaat caccctcaa ggaaccaggg
atgaaatcag tttggattct gcaaaaaagg ctgcttgtga attttctgag acggatgtaa
caaatactga acatcatcaa cccagtaata atgatttgaa caccactgag aagcgtgacg
ctgagaggca tccagaaaag tatcagggta gttctgtttc aaacttgcat gtggagccat
gtggcacaaa tactcatgcc agctcattac agcatgagaa cagcagttta ttactcacta
aagacagaat gaatgtagaa aaggctgaat tctgtaataa aagcaaacag cctggcttag
caaggagcca acataacaga tgggctggaa gtaaggaaac atgtaatgat agggcgactc
ccagcacaga aaaaaaggta gatctgaatg ctgatccctt gtgtgagaga aaagaatgga
ataagcagaa actgccatgc tcagagaatc ctagagatac tgaagatggt ccttggataa
cactaaatag cagcattcag aaagttaatg agtggtttct cagaagtgat gaactgtagg
gttctgatga ctcacatgat ggggagtctg aatcaaatgc caaagttagt gatgtattgg
acgttctaaa tgaggtagat gaatattctg gttcttcaga gaaaatagac ttactggcca
gtgatctca tgaggcttta atatgtaaaa gtgaaagagt tcaactcaaa tcagtagaga
gtaaatattga agcaaaaaa tttgggaaaa cctatcggaa gaaggcaagc ctccccaact
taagccatgt aactgaaaat ctaattatag gagcatttgt tactgagcca cagataatac
aagagcgtcc cctcacaat aaattaaagc gtaaaaaggag acctacatca ggcttcatc
ctgaggattt tatcaagaaa gcagatttgg cagttcaaaa gactcctgaa atgataaatc
agggaaactaa ccaaacggag cagaatggtc aagtgatgaa tattactaat agtggctatg
agaataaaac aaaagtgat tctattcaga atgagaaaaa tcctaacca atagaatcac
tcgaaaaaga atctgctttc aaaacgaaag ctgaacctat aagcagcagt ataagcaata
tggaaactca attaaatat cacaattcaa aagcacctaa aaagaatagg ctgaggaggga
agtcttctac caggcatatt catgcgcttg aactagtagt cagtagaat ctaagcccac
ctaattgtac tgaattgcaa attgatagtt gttctagcag tgaagagata aagaaaaaaa
agtacaacca aatgccagtc aggcacagca gaaacctaca actcatggaa ggtaaagaac
ctgcaactgg agccaagaag agtaacaagc caaatgaaca gacaagtaaa agacatgaca
gogatacttt ccagagctg aagttaacaa atgcacctgg ttcttttact aagtgtcaa
ataccagtga acttaaagaa tttgtcaatc ctagccttcc aagagaagaa aaagaagaga
aactagaaac agttaaagt tctaataatg ctgaagacc ccaagatctc atgtaagtg
gagaaggggt tttgcaaac gaaagatctg tagagagttag cagtatttca ttggtacctg
gtactgtatta tggcactcag gaaagtatct cgttactgga agtttagcact ctagggaagg
caaaaacaga accaaaataa tgtgtgagtc agtgtgcagc atttgaaaac cccaagggac
taattcatgg ttgttccaaa gataatagaa atgacacaga aggctttaag tatccattgg
gacatgaagt taaccacagt cgggaaacaa gcatagaaat ggaagaaagt gaacttgatg
ctcagtatlt gcagaataca ttcaaggttt caaagcgcca gtcatttgct ccgttttcaa
atccaggaaa tgcaagagag gaatgtgcaa cattctctgc ccactctggg tccttaaaga
aaciaagtcc aaaagtcact tttgaatgtg aacaaaagga agaaaatcaa ggaaagaatg
agtctaatat caagcctgta cagacagtta atatcactgc aggccttctt gtggttggtc
agaaagataa cccagttgat aatgccaaat gtagtataa aggaggctct aggtttgtc
tatcatctca gttcagaggc aacgaaactg gactcattac tccaaataaa catggaactt
tacaaaacc atatcgtata ccaccacttt ttcccatcaa gtcatttggt aaaactaat
gtaagaaaaa tctgctagag gaaaactttg aggaacattc aatgtcacct gaaagagaaa
tgggaaatga gaacattcca agtacagtga gcacaattag ccgtaataac attagagaaa
atgtttttaa agaagccagc tcaagcaata ttaatgaagt aggttccagt actaatgaag
tgggtccag tattaatgaa ataggttcca gtgatgaaa cattcaagca gaactaggta
gaaacagagg gccaaaattg aatgctatgc ttagattagg ggttttgcaa cctgaggtct
ataaacaaag tcttctgga agtaattgta agcatcctga aataaaaaag caagaatag
aagaagtagt tcagactgtt aatacagatt tctctccata tctgatttca gataacttag
aacagcctat gggagtagt catgcatctc aggtttgttc tgagacacct gatgacctgt
tagatgatgg tgaataaag gaagatacta gtttgctga aatgacatt aaggaaagt
ctgctgtttt tagcaaaagc gtccagaaag gagagcttag caggagctct agcccttca

```

10

20

30

40

【 0 1 8 0】

【化 1 1】

```

cccatacaca tttggctcag ggttaccgaa gaggggccaa gaaattagag tcctcagaag
agaacttatac tagtgaggat gaagagcttc cctgcttcca acacttgta tttggtaaag
taaacaatat accttctcag tctactagge atagcacogt tgctaccgag tgtctgtcta
agaacacaga ggagaattta ttatcattga agaatagctt aatgactgc agtaaccagg
taatattggc aaaggcatct caggaacatc accttagtga ggaaacaaaa tgttctgcta
gcttgttttc ttcacagtgc agtgaattgg aagacttgac tgcaaataca aacaccagg
atccttttctt gattggttct tccaaacaaa tgaggcatca gtctgaaagc cagggagtgg
gtctgagtga caaggaattg gtttcagatg atgaagaaa aggaacgggc ttggaagaaa
ataatcaaga agagcaaaag atggattcaa acttagtga agcagcatct ggggtgaga
gtgaacaag cgttctgaa gactgctcag ggctatcctc tcagagtgc attttaacca
ctcagcagag ggataccatg caacataacc tgataaagct ccagcaggaa atggctgaac
tagaagctgt gttagaacag catgggagcc agccttctaa cagctaccct tccatcataa
gtgactcttc tgcccttgag gacctgcgaa atccagaaca aagcacatca gaaaaagcag
tattaacttc acagaaaagt agtgaatacc ctataagcca gaatccagaa ggctttctg
ctgacaagtt tgaggtgtct gcagatagtt ctaccagtaa aaataaagaa ccaggagtgg
aaaggctatc cccttctaaa tgcccctcat tagatgatag gtggtacatg cacagttgct
ctgggagtct tcagaataga aactacccat ctcaagagga gctcattaag gtgtgtgag
tgaggagaca acagctggaa gactctgggc cacacgattt gacggaaaca tcttacttgc
caaggcaaga tctagaggga accccttacc tggaaatctgg aatcagcctc ttctctgatg
accctgaatc tgatccttct gaagacagag ccccagagtc agctcgtggt ggcaacatac
catcttcaac ctctgcattg aaagttcccc aattgaaagt tgcagaatct gccagagtc
cagctgctgc tcatactact gatactgctg ggtataatgc aatggaagaa agtgtgagca
gggagaagcc agaattgaca gcttcaacag aaagggtcaa caaaagaatg tccatgggtg
tgtctggcct gaccccagaa gaatttatgc tegtgtacaa gtttgccaga aaacaccaca
tcactttaac taatctaatt actgaagaga ctactcatgt tgttatgaaa acagatgctg
agtgtgtgtg tgaacggaca ctgaaatatt ttctaggaat tgcgggagga aaatgggtag
ttagctatct ctgggtgacc cagtctatta aagaaagaaa aatgctgaat gagcatgatt
ttgaagtcag aggagatgtg gtcaatggaa gaaaccacca aggtccaaag cgagcaagag
aatcccagga cagaaagatc ttcagggggc tagaaatctg ttgctatggg ccctcacca
acatgccac agatcaactg gaatggatgg tacagctgtg ttggtgcttct gtggtgaagg
agctttcatc attcaccctt ggcacaggtg tccaccaaat tgtggttgtg cagccagatg
cctggacaga ggacaatggc ttccatgcaa ttgggcagat gtgtgaggca cctgtggtga
cccagagatg ggtgtggag agtgtagcac tctaccagtg ccaggagctg gacacctacc
tgatacccca gatccccac agccactact gactgcagcc agccacaggt acagagccac
aggaccccaa gaatgagctt acaaagtggc ctttccaggc cctgggagct cctctcactc
ttcagctcct ctactgtcct ggctactaaa tattttatgt acatcagcct gaaaaggact
tctggctatg caagggctcc ttaaagattt tctgctttaa gtctcccttg gaaatctgcc
atgagcacia aattatggta attttccacc tgagaagatt ttaaaacat ttaaagcca
ccaattgagc aagatgctga ttcattatct atcagcccta ttctttctat tcaggctgtt
gttggcttag ggctggaagc acagagtggc ttggcctcaa gagaataget ggtttcccta
agttaacttc tctaaaacc tgtgttcaca aaggcagaga gtcagaccct tcaatggaag
gagatgctt gggatcgatt atgtgactta aagtcagaat agtccttggg cagttctcaa
atgttggagt ggaacattgg ggaggaaatt ctgaggcagg tattagaaat gaaaaggaaa
cttgaaacct gggcatgggt gctcacgct gtaatcccag cactttggga ggccaagggtg
ggcagatcac tggaggtcag gagttoaaaa ccagcctggc caacatgggtg aaaccccatc
tctactaaaa atacagaat tagccgggtca tgggtgtgga cacctgtaat cccagctact
caggtggcta aggcaggaga atcaacttcag cccgggaggt ggaggttgca gtgagccaag
atcataccac ggcactccag cctgggtgac agtgagactg tggctcaaaa aaaaaaaaaa
aaaaaggaaa atgaaactag aagagatttc taaaagtctg agatatattt gctagatttc
taaagaatgt gttctaaaac agcagaagat tttcaagaac cggtttccaa agacagtctt
ctaattcctc attagtaata agtaaaatgt ttattgttgt agctctggta tataatccat
tcctcttaaa atataagacc tctggcatga atatttcata tctataaaat gacagatccc
accaggaagg aagctgttgc tttctttgag gtgatttttt tcttttgcct cctgttctg
aaaccataca gcttcataaa taattttgct tgctgaagga agaaaaagtg tttttcataa
accattatc caggactggt tatagctggt ggaaggacta ggtcttcctt agcccccca
gtgtgcaagg gcagtgaaga cttgattgta caaaatcgt tttgtaaatg ttgtgctggt
aacactgcaa ataaacttgg tagcaaacac ttcaaaaaa aaaaaaaaaa a

```

10

20

30

40

配列番号 8 ヒト乳癌 1、早期発症 (B R C A 1) (N P _ 0 0 9 2 2 5 . 1)

【 0 1 8 1 】

【化 1 2】

MDLSALRVEEVQNVINAMQKILECPICLELIKEPVSTKCDHI FCKFCMLKLLNQQKGGPSQCPLCKNDITKRSLOE
 STRFSQLVEELLKIIICAFQLDGTGLEYSYNFAKKENNSPEHLKDEVSI IQSMGYRNRARLLQSEPENPSLOET
 SLSVQLSNLGTVRTLRKQRIQPQKTSVYIELGSDSSEDTVNKATYCSVGDQELLQITPQGRDEI SLDSAKKAA
 CEFSETDVTNTEHHQPSNNDLNTTEKRAAERHPEKYQGSSVSNLHVPCGTNTHASSLQHENSLLLLTKDRMNE
 KAEFCNKSKQPLARSQHNRWAGSKETCNDRRTPSTEKKVDLNA DPLCERKEWNKQKLPCCSENPRDTEVDVWITL
 NSSIQKVNEWFSRDELGSDSDSHDGESESNAKVADVLVDLNEVDEYSGSSEKIDLLASDPHEALICKSERVHSHK
 SVESNIEDKIFGKTYRKKASLPNLSHVTEENLIIGAFVTEPQIIQERPLTNKLRKRRTPTSLHPEDFIKKADLAV
 QKTPEMINQGTNQTQEQNGQVMNITNSGHENKTKGDSIQNEKNPNPIESLEKESAFKTKAEPISSSISNMELELNI
 HNSKAPKNRLRRKSSSTRHHALELVVSRNLSPPNCTELQIDSCSSSEI KKKKYNQMPVRRHSRNLQLMGKKEPA
 TGAKSKNKPNEQTSKRHSDTFPELKL TNAPGSFTKCSNTSELKEFVNPSLPREEKEEKLETVKVSNNAEDPKDL
 MLSGERVLQTERSVESSSISLVPGTDYGTQESISLLEVSTLGKAKTEPNKCVSQA AFENPKGLIHGCSKDNRND
 TEGFKYPLGHEVNHRSRETSIEMEESLDAQYLQNTFKVSKRQSFAPFSPNPGNAEEECATFSAHSGSLKKQSPKVT
 FECEQKEENQKGNESNIKPVQTVNITAGFPVVGQKDKPVDNAKCSIKGGRFCLSSQFRGNETGLITPNKHGLLQ
 NPYRIPPLFPKISFVKTKCKKNLLEENFEEHSMSPEREMGNENIPSTVSTISRNNIRENVFKEASSSNINEVGSS
 TNEVGSSSINEIGSSDENIQAE LGRNRGPKLNAMLRLGLVLOPEVYKQSLPGSNCKHPEIKKQYEYEVVQTVNTDFS
 PYLISDNLEQPMGSSHASQVCSETPDDLDDGEIKEDTSFAENDIKESSAVFSKSVQKGLSRSPSPFTHTHLAQ
 GYRRGAKKLESSEENLSEDEELPCFQHLLFGKVNNI PSQSTRHSTVATECLSKNTEENLLSLKNSLNDCSNQVI
 LAKASQEHHLSEETKCSASLFSSQCSELEDLTANTNTQDPFLIGSSKQMRHQSESQGVGLSDKELVSDDEERGTTG
 LEENNQEEQSMDSNLGEAASGCESETSVSEDCSGLSSQSDILTTQQRDTMQHNLIKLOEMAELEAVLEQHSQP
 SNSYPSIISDSSALEDLRNPEQSTSEKAVLTSQKSSEYPI SQNPEGLSADKFEVSADSSTSKNKEPVERSSPSK
 CPSLDDRWMHSCSGSLQNRNYPQEELIKVVVDVEEQLEESGPHDLTETS YLPRQDLEGTPLYESGISLFSDDP
 ESDPSEDRAPE SARVGNIPSSTSALKVPQLKVAESAQSPAAAH TDTAGYNAMEESVSREKPELTASTERVNRKM
 SMVVSGLTPEEFMLVYKFAKHHITLNLITEETHVVMKTD AEFVCERTLKYFLGIAGGKVVVSYFWVTQSIKE
 RKMLNEHDFEVRGDVVNGRNHQGPKRARESQRKI FRGLEICCYGPTNMPTDQLEWVQLCGASVVKELSSFTL
 GTGVHPIVVVQPDAWTEDNGFHAIGQMCEAPVV TREWVLD SVALYQCQELDTYLI PQI PHSY

10

20

配列番号 9 ヒトSH3ドメイン結合タンパク質4 (SH3BP4) (NM__014521)

【0182】

【化 1 3】

gggaccacc	tccgcccgc	gaggcgggg	cccagcgcg	ccggcactct	cggcggctcc
ggccccctgc	cactaccgcc	gcgcgcccg	ccgtgagtc	cgcgagacc	cgcgcgcccc
cggctgggcc	gagccgctgg	ccgacgagcg	gagcctcagg	agccggcggg	gacgccatgc
gagccagcgt	ctcccttctc	tectggacag	aaggccgtgt	cctgggactt	ctctgatggc
gagaggctgc	ggctgtacca	ggaagaaaca	tattgccgag	tggatgccgc	cgcgcagcgt
gtttgcttga	ggcagaagct	tcagcatctg	ctgggataac	tggaggaaga	aatatgaagc
cttagcggct	ttaccgggga	agcgagtttc	gagatggcgg	ctcagcggat	ccgagcggcc
aactccaatg	gcctccctcg	ctgcaagtca	gaggggacce	tgattgacct	gagcgaaggg
ttttcagaga	cgagctttaa	tgacatcaaa	gtgccttctc	ccagtgcctt	gctcgtagac
aaccccacac	ctttcggaaa	tgcaaaggaa	gtgattgcga	tcaaggacta	ttgccccacc
aacttcacca	cactgaagtt	ctccaagggc	gaccatctct	acgtcttggg	cacatctggc
ggtgagtgg	ggtacgcaca	caacaccacc	gaaatgggct	acatcccctc	ctcctatgtg
cagcccttga	actaccggaa	ctcaactctg	agtgacagcg	gtatgattga	taatcttcca
gacagcccag	acgaggtagc	caaggagctg	gagctgctcg	gggatgggac	agatgacaaa
aaagtaccag	gcagaatgta	cagtaataac	cctttctgga	atgggggtcca	gaccaatcca
tttctgaatg	ggaacgtgcc	cgatcatgcc	agcctggatg	agctgaatcc	caaaagtact
gtggatttgc	tcttttttga	cgcaggtaca	tectccttca	ccgaatccag	ctcagccacc
acgaatagca	ctggcaacat	cttcgatgag	cttccagtea	caaacggact	ccacgcagag
cgcgcggctc	ggcgggacaa	ccccttcttc	agaagcaagc	gctcctacag	tctctcggaa
ctctccgtcc	tccaagccaa	gtccgatgct	cccacatcgt	cgagtttctt	caccggcttg
aaatcacctg	cccccgagca	atctcagagc	cgggaggatt	ttcgaactgc	ctggctaaac
cacaggaagc	tggcccggtc	ttgccacgac	ctggacttgc	ttggccaaag	ccctggttgg
ggccagacc	aagccgtgga	gacaaaatc	gtgtgcaagc	tggatagctc	cgggggtgct
gtccagcttc	ctgacaccag	catcagcatc	caogtgcccc	agggccacgt	cgcccctggg
gagaccagc	agatctccat	gaaagccctg	ctggaccccc	cgctggagct	caacagtgac
aggtcctgca	gcatcagccc	tgtgctggag	gtcaagctga	gcaacctgga	ggtgaaaacc
tctatcatct	tggagatgaa	agtgtcagcc	gagataaaaa	atgacctttt	tagcaaaagc
acagtgggcc	tccagtgcct	gaggagcgac	tccaaggaag	ggccatatgt	ctccgtcccg
ctcaactgca	gctgtgggga	cacggtccag	gcacagctgc	acaacctgga	gcccctgatg
tacgtggctg	togtggccca	tggcccaagc	atocctctacc	cttccaccgt	gtgggacttc
atcaataaaa	aagtcacagt	gggtctctac	ggccctaaac	acatccaccc	atccttcaag
acggtagtga	ccatttttgg	gcatgactgt	gccccaaaaga	cgctcctggg	cagcgaggtc
acacgccagg	cacccaaccc	tgccccggtg	gcccctgcagc	tgtgggggaa	gcaccagttc

30

40

【0183】

50

【化 1 4】

```

gttttgtcca gggcccagga tctcaaggtc tgtatgtttt ccaatatgac gaattacgag
gtcaaagcca gcgagcaggc caaagtgggt cgaggattcc agctgaagct gggcaaggtg
agccgcctga tcttccccat cacctcccag aacccaacg agctctctga cttcacgctg
cgggttcagg tgaaggacga ccaggaggcc atcctcacc agttttgtgt ccgactcct
cagccacccc ctaaaagtgc catcaagcct tccgggcaaa ggaggtttct caagaagaac
gaagtcggga aaatcactct gtcccogttt gccaccacta caaagtacc gactttccag
gaccgcccgg tgtccagcct caagtttggt aagttgctca agactgtggt gcggcagaac
aagaaccact acctgctgga gtacaagaag ggcgacggga tcgcctgct cagcgaggag
cgggtcaggc tccggggcca gctgtgacc aaggagtggg acatcggtc ctaccagggc
aggttgggcc tctgtcacac caagaacgtg ctggtggtcg gcagggcccg gccagcctg
tgctcgggcc ccgagctgag cacctcgggt ctgctggagc agatcctgcg gccctgcaaa
ttcctcacgt acatctatgc ctccgtgagg accctgctca tggagaacat cagcagctgg
cgctccttcg ctgacgcctt gggctacgtg aacctgccgc tcacctttt ctgccgggca
gagctggata gtgagcccga gcggtggcg tccgtcctag aaaagctgaa ggaggactgt
aacaaccactg agaacaaaga acggaagtcc ttccagaagg agcttgtgat ggccctactg
aagatggact gccaggccct ggtggtcaga ctcatccagg actttgtgct cctgaccacg
gctgtagagg tggcccagcg ctggcgggag ctggctgaga agctggcaa ggtctccaag
cagcagatgg acgcctacgc gtctcccac cgggacagga acggggtgt ggacagcgag
gccatgtgga agcctgcgta tgacttctta ctcacctgga gccatcagat cggggacagc
taccgggatg tcatccagga gctgcacctg ggctggaca agatgaaaa ccccatcacc
aagcgtgga agcacctcac tgggactctg atcttgggta actcctgga cgttctgaga
gcagccgctc tcagccctgc ggaccaggac gacttcgtga tttgaatggg tcccctcccc
tctgctgct ctggagtgca agccctctt tgccctgct gccctgctgt caccgeggag
ctgaagaggg aggaaggggc ggctgctcag acagatttag ggcccgccag ctaggctaca
cccctcatg gccgccctcc tccatcgagg gagaggcctg aagggactgc ctactgcagc
tcgttgccaa tcacatagct ttctatttgt taagtataaa tttaaattta aaatcactt
tttaacgaaat ggggggaagg gatctatgag aaaggtggt tctaatttt ttatggacca
taaaggttta aaagaaaata ggggcaag ctggtgaggt ttttatggt ttatagacct
ttttaaatta tgttagagat gtatataggt atttaaaggt cactgggagc gtttctgatt
cccggccaca ctttgcatth caacactcag cccggaaga tgctcgttcg gttgttgac
ctctttcact ccctgcgtgt aagaaggtga atcacgtggg aaaaagtggc tttcagtaa
acgggtacag ctcatcttt ctgagaaggc ccaggtcct gctccctcct cggatttgat
tgtcttccgt gctttgcct actcgtagta aatgaccate catagaatat gtgaatcttt
ggtgagcttc agtgggcaga gtgaagtccc gcattagcat ttaggtgcc tgagctggt
ctgccaatag attagaagc agccatgagt tgacagtct tagggcccct gccagtgtgc
aattagtcac tgacaagaac aatgccatt gagagtgagg tggccctgc tgctacgagg
ccattgtact gtttttctt tgaggtaaaa gcagtgtct ccatagagtt tgctgectct
tctgtggaca ggaagaaaac ttcataccg aatcagagcc ttggtggcca ctgactctcg
tgcttattgc agatgctgt gttggcctca caagcaacgc cttatgctga tgtgcagagg
tgccagctgc catttgccaa actctgcatt tcatttcac taaggcttaa cccctcttcc
ttcctggtg acctgtgtct cctcgggaagg aagtcatagt ttagatgaaa ccatttttg
tacaagttaa agatcatctg agcaagatga gcattttgta aaaatgaaa tgtgactcac
ataaaatcag gaacttgaca cagtgttgca ttaataact tagggtgcag acatgctgtg
tgaatctcac aatgcgtcgt agatgtcgc tgttggaagg gagcaggagg aaggactgat
actggcaaat cagtagagtg aggtgatcct tagcaacgtg ccaggacact tctgtgtgc
ctgcagtgt cagggacat ttgggatccc gaatctcatt ctctaaaact gcttcttga
aacatgttac ttcttagta taatcaatgt atactccct actggcctga aacgttgtat
agctacttat tcagatactg aagaccaacg gactgaaaa aagaacaaac attagctatt
ttatgctgca agaaccagga cacacaatt gccaatcct ccaccatata accttcgatt
gtgcttctca actccacccc ataatttctc ccagagacca tctatcact tttcccaaaa
gaagaaaaca aaccagttgc acctaaacc atggatatt tttcctcagg ggctttaa
agtttctat gcaacgtgtc ttgtagcaca aataaaatt tacaaaagtt gcagtaaatt
ttatttgat attttaacct gtttaagtgt tgtgtgttt ctgtaccaa ccagacttta
aataaaaca acatgaaacc taaaaaaaaa aaa

```

10

20

30

40

配列番号 10 ヒトSH3ドメイン結合タンパク質4 (SH3BP4) (NP_055336.1)

【0184】

【化 1 5】

```

MAAQRIRAANSNGLPRCKSEGLTLDLSEGFSETSFNDIKVPSALLVDNPTPFGNAKEVIAIKDYCPTNFTTLK
FSKGDHLYVLDTSGGEWYAHNTTEMGYIPSSYVQPLNYRNSTLSDSGMIDNLPDSPDEVAKELELLGWTDDKK
VPRMYSNNPFWNGVQTNPFLNGNVPVMPSLDELNPKSTVDLLFDAGTSSFTSSSATTNSTGNI FDELPTVNG

```

【0185】

【化 1 6】

LHAEPPVRRDNPFFRSKRSYLSSELSVLQAKSDAPTSSSFFTGLKSPAPEQFQSREDFRTAWLNHRKLARSCHDL
DLGQSPGWGQTQAVETNIVCKLDSGGAVQLPDTSSISIHVPEGHVAPGETQQISMKALLDPPLENSDRSCSIS
PVLEVKLSNLEVKTSIILEMKVSAEIKNDLFSKSTVGLQCLRSDSKEGPYVSVPLNCSGDTVQAQLHNLEPCMY
VAVVAHGPSILYPSTVWDFINKKVTVGLYGPKHIHPSFKTVVTFI GHDCAPKTLVSEVTRQAPNPAPVALQLWG
KHQFVLSRPQDLKVMFSNMTNIEVKASEQAKVVRGFQLKLGKVSRLIFPITSQNPNELSDFTLRVQVKDDQEI
LTQFCVQTPQPPPKSAIKPSGQRRFLKKNVEVGKIILSPFATTTKYPTFQDRPVSSLKFGKLLKTVVRQKNHYLL
EYKKGDGIALLSEERVRLRGQLWTKWEYIGYYQGRVGLVHTKNVLVGRARPSLCGPELSTSVLLEQILRPCKF
LTYIYASVRTLLMENISSWRSFADALGYVNLPLTFFCRAELDSEPERVASVLEKLEDNCNNTENKERKSFQKELV
MALLKMDCCQLVRLIQDFVLLTTAVEVAQRWRELAEKLAKVSKQOMDAYESPHRDRNGVVDSEAMWKPAYDFLL
TWSHQIGDSYRDVIQELHLGLDKMKNPITKRWKHLTGTLILVNSLDVLRAAAFSPADQDDFVI

配列番号 1 1 ヒトコラーゲン、III型、1 (エーレルス - ダンロー症候群 IV型 10
、常染色体優性) (COL3A1) (NM_000090)

【0186】

【化 1 7】

ggctgagttt tatgacgggc ccggtgctga agggcaggg acaacttgat ggtgctactt
tgaactgctt ttcttttctc ctttttgcac aaagagtctc atgtctgata tttagacatg
atgagctttg tgcaaaaggg gagctggcta cttctcgctc tgcttcatcc cactattatt
ttggcacaac aggaagctgt tgaaggagga tgttccatc ttggtcagtc ctatgaggat
agagatgtct ggaagccaga acctgccaa atatgtgtct gtgactcagg atccgttctc
tgcatgaca taatatgtga cgatcaagaa ttagactgcc ccaaccaga aattccattt
ggagaatgtt gtgcagtttg cccacagcct ccaactgctc ctactcgccc tccaatggt
caaggacctc aaggcccaa gggagatcca ggccctcctg gtattcctgg gagaaatggt
gaccctggta ttccaggaca accagggtcc cctggttctc ctggccccc tggaatctgt
gaatcatgcc ctactggctc tcagaactat tctcccagat atgattcata tgatgtcaag
tctggagtag cagtaggag actcgcaggc tatcctggac cagctggccc cccaggcct
cccgttcccc ctggtacatc tggatcctc ggttcccctg gatctccagg ataccaagga
ccccctggtg aacctgggca agctggctct tcaggccctc caggacctcc tgggtctata
ggtccatctg gtctctgctg aaaagatgga gaatcaggta gaccocggacg acctggagag
cgaggattgc ctggacctcc aggtatcaaa ggtccagctg ggatacctgg atccctgggt
atgaaaggac acagaggctt cgatggacga aatggagaaa agggtgaaac aggtgctcct
ggattaaagg gtgaaaatgg tcttccaggc gaaaatggag ctctggacc catgggtcca
agaggggctc ctggtgagcg aggacggcca ggacttctct gggtgcagg tgctcgggggt
aatgacccgtg ctogaggcag tgatgtcaa ccaggccctc ctggtcctcc tggaaactgcc
ggattccctg gatccccctg tgctaagggt gaagttggac ctgcaagggtc tctggttca
aatggtgccc ctggacaaaag aggagaacct ggacctcagg gacacgctgg tgctcaagggt
cctcctggcc ctctgggat taatggtagt cctggtggtg aaggcgaat ggggtcccgt
ggcattcctg gagctcctgg actgatggga gcccggggtc ctccaggacc agccgggtgct
aatggtgctc ctggactgcg aggtggtgca ggtgagcctg gtaagaatgg tgccaaagga
gagcccggac cacgtggtga acgcggtgag gctggtattc caggtgttcc aggagctaaa
ggcgaagatg gcaaggatgg atcacctgga gaacctggtg caaatgggct tccaggagct
gaaaagaaa ggggtgcccc tgggttccga ggacctgctg gaccaaatgg catcccagga
gaaaagggtc ctgctggaga cgtggtgct ccaggccctg cagggccccag aggagctgct
ggagaacctg gcagagatgg cgtccctgga ggtccaggaa tgaggggcat gcccggaagt
ccaggaggac caggaagtga tgggaaacca gggcctccc gaagtcaagg agaaagtgggt
cgaccaggtc ctctgggccc atctggtccc cgaggtcagc ctggtgtcat gggcttccc
ggtcctaaag gaaatgatgg tgctcctggt aagaatggag aacgaggtgg ccctggagga
cctggccctc agggctctcc tggaaagaat ggtgaaactg gacctcaggg acccccaggg
cctactgggc ctggtggtga caaaggagac acaggacccc ctggtccaca aggattacaa
ggcttgccctg gtacaggtg tctccagga gaaaatggaa aacctgggga accaggtcca
aagggtgatg ccggtgcacc tggagctcca ggaggcaagg gtgatgctgg tgcccctggt
gaacgtggac ctctggatt ggcaggggcc ccaggactta gaggtggagc tgggtcccct
ggtcccgaag gaggaagggt tgctgctggt cctcctgggc cacctggtgc tgctggtact
cctggtctgc aaggaatgcc tggagaaaga ggaggtcttg gaagtccctg tccaaagggt
gacaagggtg aaccaggcgg tccagggtct gatggtgtcc cagggaaaga tggcccaagg
ggtcctactg gtcctattgg tctcctggc ccagctggcc agcctggaga taagggtgaa
ggtggtgccc cggacttcc aggtatagct ggacctcgtg gtgacctgg tgagagaggt
gaaactggcc ctccaggacc tgctggttct cctggtgctc ctggacagaa tgggtgaacct
ggtggtaaaag gagaaagggt ggctccgggt gagaaagggt aaggaggccc tctgaggtt
gcaggacccc ctggaggttc tggacctgct ggtcctcctg gtccccagg tgtcaaagggt
gaacgtggca gtcctggtgg acctggtgct gctggcttcc ctggtgctcg tgggtcttct
ggtcctcctg gtagtaatgg taaccaggga cccccaggtc ccagcggttc tccaggcaag

【0187】

【化 1 8】

```

gatgggcccc caggtcctgc gggtaacact ggtgctcctg gcagccctgg agtgtctgga
ccaaaagggtg atgctggcca accaggagag aagggatcgc ctggtgcccc gggccccacca
ggagctccag gccacttg gattgctggg atcactggag cacggggtct tgcaggacca
ccaggcatgc caggtcctag ggaagccct ggccctcagg gtgtcaaggg tgaaagtggg
aaaccaggag ctaacggtct cagtggagaa cgtggtcccc ctggaccccc gggctctcct
ggtctggctg gtacagctgg tgaacctgga agagatggaa accctggatc agatggtctt
ccaggccgag atggatctcc tggtggaag ggtgatcgtg gtgaaaatgg ctctcctggt
gccccctggcg ctctggtca tccaggcccc cctggtcctg tgggtccagc tggaaagagt
ggtgacagag gagaaagtgg cctgctggc cctgctggtg ctcccgggcc tgctggttcc
cgagggtgct ctggtcctca aggccacgt ggtgacaaag gtgaaacagg tgaacgtgga
gctgctggca tcaaaggaca tgcaggatcc cctggtaatc cagggtgcccc aggttctcca
ggccctgctg gtcagcaggg tgcaatcggc agtccaggac ctgcaggccc cagaggacct
gttggaccca gtggacctcc tggcaaagat ggaaccagtg gacatccagg tcccattgga
ccaccagggc ctcgaggtaa cagaggtgaa agaggatctg agggctcccc aggccaccca
gggcaaccag gccctcctgg acctcctggt gccctggtc cttgctgtgg tgggtgtgga
gccgctgcca ttgctgggat tggaggtgaa aaagtggcg gttttgcccc gtattatgga
gatgaaccaa atgtaattcaa aatcaacacc gatgagatta tgacttctact caagtctggt
aatggacaaa tagaaagcct cattagtcct gatggttctc gtaaaaaacc cgctagaaac
tgcagagacc tgaattctg ccatcctgaa ctcaagagtg gagaatactg ggttgaccct
aaccaaggat gcaaatgga tgctatcaag gtattctgta atatggaaac tggggaaca
tgcataagtg ccaatccttt gaatgttcca cggaaacact ggtggacaga ttctagtgt
gagaagaaac acgtttggt tggagagtcc atggatgggt gttttcagtt tagctacggc
aatcctgaa ttctgaaga tgccttgat gtgcagctgg cattccttcg acttctctcc
agccgagctt cccagaacat cacatatcac tgcaaaaata gcattgcata catggatcag
gccagtggaa atgtaagaa ggcctgaag ctgatgggt caaatgaagg tgaattcaag
gctgaaggaa atagcaaatt cacctacaca gttctggagg atggttgac gaaacacact
ggggaatgga gcaaacagt ctttgaatat cgaacaacgca aggctgtgag actacctatt
gtagatattg caccctatga cattggtggt cctgatcaag aatttgggtg ggacgttggc
cctgtttgct ttttataaac caaactctat ctgaaatccc aacaaaaaaaa atttaactcc
atatgtgttc ctcttgttct aatcttgtca accagtgcaa gtgaccgaca aaattccagt
tatttatttc caaaatgttt ggaaacagta taatttgaca aagaaaaatg atacttctct
ttttttgctg ttccaccaa tacaattcaa atgctttttg ttttattttt ttaccaattc
caatttcaaa atgtctcaat ggtgctataa taataaaact tcaacactct ttatgataac
aacactgtgt tatattcttt gaatcctagc ccatctgcag agcaatgact gtgctacca
gtaaaagata acctttcttt ctgaaatagt caaatacga attagaaaag ccctccctat
tttaactacc tcaactggtc agaaacacag attgtattct atgagtcca gaagatgaa
aaaattttat acgttgataa aacttataaa tttcattgat taatctcctg gaagattggt
ttaaaaagaa aagtgtaat caagaattta aagaaatatt tttaaagcca caattatttt
aatattggt atcaactgct tgtaaagggt ctctctttt ttcttgtcat tgctggtcaa
gattactaat atttgggaag gctttaaaga cgcattgtat ggtgctaag tactttcact
tttaactct agatcagaat tgttgacttg cattcagaac ataaatgcac aaaatctgta
catgtctccc atcagaaaga ttcattggca tgccacagg gattctctc ctcatcctg
taaagggtcaa caataaaaac caaattatgg ggtgctttt gtcacactag catagagaat
gtgttgaaat ttaactttgt aagcttgtat gtggttgtt atctttttt tccttacaga
cacccataat aaaatatcat attaaaattc

```

10

20

30

配列番号 1 2 ヒトコラーゲン、III型、1 (エーレルス - ダンロー症候群 IV型、常染色体優性) (COL3A1) (NP_000081.1)

【0 1 8 8】

【化 1 9】

```

MMSFVQKGSWLLALLHPTIILAQQEAVEGGCSHLGQSYADRDVWKPEPCQICVCDSGSVLCDDIICDDQELDCP
NPEIPFGECCAVCPQPPTAPTRPPNGQGPQGPKGDPGPPGI PGRNGDPGIPGQPGSPGSPGPPGICESCPTGPQN
YSPQYDSYDVKSGVAVGGLAGYPGPAGPPGPPGPGTSGHPGSPGSPGYQGPPGEPGQAGPSGPPGPPGAI GPSG
PAGKDGESGRPGRPERGLPGPPGIKGPAGIPGFPMKGRHGFDRNGEKGETGAPGLKGENGLPGENGAPGPMG
PRGAPGERGRPLPGAAGARGNDGARGSDGQPGPPGPGTAGFPSPGAKGEVGPAGSPGSPGAPGQGEPPGPGQ
HAGAQQFPFPINGSPGKGMGPAGIPGAPGLMGARGPPGAGANGAPGLRGGAGEPGKNGAKGEPGPRGERG
EAGIPGVPGAAGEDGKDGSPGEPGANLPGAAGERGAPGFRGPAGPNGIPEKGPAGERGAPGAPGPAAGEPG
RDGVPGGPMRPGSPGPGSDGKPGPPGSGESGRPPGPGSPGPRQPVMGFPKGNKNGERGGPG
GPGPQGPNGETGPQGPPTGPGGDKGDTGPPGPQGLQGLPGTGGPPGNGKPGEPGPKGDAGAPGAPGGK
DAGAPGERGPPLAGAPGLRGGAGPPGPEGKGAAGPPGPAAGT PGLQMPGERGGLGSPGPKGDKGEPGGPG
ADGVPKDGPRGPTGPIPPGAGQPGDKGEGGAPLPGIAGPRGSPGERGETGPPGAPFPAGQNGEPGGK
ERGAPGEKGEPPGVAGPPGSGPAGPPGPQGVKGERGSPGGPGAAGFPGARGLPGPPGSPGSPG

```

40

【0 1 8 9】

【化20】

KDGPFGPAGNTGAPGSPGVSGPKGDAGQPGEKGS PGAQGGPAPGPLGIAGITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG
VKGESGKPGANGLSGERGPPGQGLPGLAGTAGEPRDGNPGSDGLPGRDGS PGGKGDRENGSPGAPGAPGHPG
PPGPVGPAGKSGDRGESGPAGPAGAPGPAGSRGAPGPQGRDGDGETGERGAAGIKGHRGFPGNPGAPGSPGPAG
QQGAIGSPGPAGPRGPFVGPSPGPPGKDGTSHPGPIGPPGPRGNRGERGSESGPHPGQPFPFPAGPCCGGV
GAAAIAIGIGGEKAGGFAPYYGDEPMDFKINTDEIMTSLKSVNGQIESLISPDGSRKNPARNCRDLKFCHEPELKS
EYVWDPNQCKLDAIKVFCNMETGETCISANPLNVPRKHWWTDSSAEKHHVWFGESEMDGGGFQFSYGNPELPEDVL
DVQLAFLRLLSSRASQNIYHCKNSIAYMDQASGNVKKALKLMGSNEGEFKAEGNSKFTYTVLEDGCTKHTGEWS
KTVFEYRTRKAVRLPIVDIAPYDIGGPDQEFVGVGVCFL

配列番号13 ヒトUDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド2(B3GALT2)(NM_003783)

10

【0190】

【化21】

cctgtgcagc agctgaggaa ccgtggattt catattatag actaaaacc cattaaaact
gctcaaaatc cttcctgcag ctgccaggca acaacgaaag aagagaggta aatcctattc
ttttccaata caactgaagc actacatttt agctctggct gctttacatt gcagctcagt
gtttattagta gaaatatgga tactgagacg agaacacagc actgcattgt ccagccagga
aaaatagcag atgtaaaaag cttcaatgca tcaactgtcg ggaagagtca acagtgtctac
aagcagaacg ggcaactaca gctcttttgt ttaacgaaag agagaatatg aaagaaaggg
aaaatttcag aagactagga cccatatgaa caaggagggt aactcgaaga caagcagaca
gatggacact ttggatactg tgaaaagcaa tcgcaggagg cagactgttg ggggatgtgc
gcatgttcga tagcatcttt tttgctgaag tgatggcgtg ccaaaagtat tttcagtggg
cataatcctc ttcacataaa tggcctgacc aaggagaatg actacaagag agacaatgtg
actgaattag aaaatgattg ccaaagaata gtattaagga gaagaaaaca tttttgtcac
caatctctca tatacacta ctggatattt acaacatgct tcagtggagg agaagacact
gctgctttgc aaagatgacc tggaatgcca aaaggctctt gttccgact catcttattg
gagtactttc tctagtgttt ctttttgcta tgtttttggt tttcaatcat catgactggc
tgccaggcag agctggattc aaagaaaacc ctgtgacata cactttccga ggatttcggg
caacaaaaag tgagacaaac cacagctccc ttcggaacat ttggaagaa acagtcctc
aaacctgag gcctcaaaaca gcaactaact ctaataaac agacctgtca ccacaaggag
ttcagggcct ggagaataca cttagtgcga atggaaagtat ttacaatgaa aaaggtagctg
gacatccaata ttcttaccat ttcaaatata ttattaatga gcctgaaaaa tgccaagaga
aaagtctctt ttaataacta ctaatagctg cagagcctgg acaaatagaa gctagaagag
ctattcggca aacttggggc aatgaaagt ctagcacctgg tattcaaatc acaagaatat
ttttgtttgg ctttaagtatt aagctaaatg gctaccttca acgtgcaata ctggaagaaa
gcagacaata tcatgatata attcaacagg aatacttaga tacgtactat aatttgacca
ttaaactact aatgggcatg aactgggttg caacatactg tccacatatt ccatatgtta
tgaaaactga cagtgcacatg tttgtcaaca ctgaaatatt aatcaataag ttactgaagc
cagatctgcc tcccagacat aactatttca ctggttacct aatgagaggga tatgaccca
atcgaaacaa agatagcaag tggtagatgc caccagacct ctaccaagt gagcgttatc
ctgtctctcg ttctggaaact ggttatgttt tttctggaga tctggcagaa aagattttta
aagtttcttt aggtatcgcg cgtttgcaact tggaaagtgt atatgtaggg atctgtcttg
ccaagttgag aattgatcct gtacccctc ccaatgagtt tgtgttcaat cactggcgag
tctcttattc gagctgtaaa tacagccacc taattacctc tcatcagttc cagcctagtg
aactgataaa atactggaac catttacaac aaaataagca caatgcctgt gccaacgcag
caaaagaaaa ggcaggcagg tatcgccacc gtaaaactaca ttagaaaaga caattttttt
tcaatgtgca atttgtaaat attgctaataa gcatgtatag ttaggaactg attacatccg
taggacaagt tttagttaa actcatcaca taagaaatt caagaagtat ttttttaatt
tctgaagaag ttaattctta aaactataac attatataac aaaaaaggtt tccaaaaaca
atctatttaa aaaactgtat aaggagattc tgtgtattaa catgcaataa caagcatgca
taaatacaat gttcaagtct tctgttaggg ggccaataaa atgtatctgc atagtgtttc
cacataaatt ttaattcaag aatgacagt caaaagatcc ttcatttttag attaagcttt
tcattttaat atataattta atgtaataa aacatcacta tcaatttttaa ggaaactttt
taattgtgca aaggataaat tttttgacct attttaggggt tctaaatgca ataagattta
gttgagttat tccacaaaaca cattataaag ttcagatggt tcatcaatgc agttctcagc
aaagtattta ctttttaaaa ataactgaga tattattttta aatttctttt attaatactt
tcttttatta atatatgggg gaaaattatt ttgacatgac gtggtaaaat gtgaaaaact
aatgtgtctc aggtcaagt ttttatagtt attaaatggt tcaaaataga caagttttgt
ttctcattg atgttaagaa ccaactcctc atttcaatga gttattggat tagaccaatt
actgcactct taaacagcac caccatttaa tttcatgtaa tatctaactt ogaatatac
tgtaaaggat aatcgaagca aaagtaatca cttaaaggca caaataggat gtactgttga
aaaagataaa gagtgcagggt gcagtttcat tcaacacatt ttttaagatgc atgtctgcca

20

30

40

【0191】

【化 2 2】

aaatgcaaca tacgggaagt ttatttcctg acagcaggtg tacacatgcc aacacttaat
 cattttatgg cacctatttc tttcttgag tgccaagttt gcaaacctgc agtttttaat
 ttggtagatg acaaatattc tgaatcacca attaaaaacc tttttgggag ggatggggaa
 aactacaaac gtttgacaaa cacaattcta ggatgaacaa tgtatacaat gcacttttat
 gaagttttta aaaataaagg aaaacaaaaa acttt

配列番号 14 ヒトUDP - Gal : beta GlcNAc beta 1, 3 - ガラク
 トシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド 2 (B 3 G A L T 2) (N P _ 0 0 3 7 7 4 .
 1)

【 0 1 9 2 】

【化 2 3】

MLQWRRRHCCFAKMTWNAKRSLFRTHLIGVLSLVFLFAMFLFFNHHDWLPGRAGFKENPVYTYFRGFRSTKSETN
 HSSLRNIWKETVPQTLRPQTATNSNNTDLSPQGVGTGLENTLSANGSIYNEKGTGHPNSYHFKYIINEPEKCQEK
 PFLILLIAAEPGQIEARRAIRQTWGNESLAPGIQITRIFLLGLSIKLNQYLQRAILEESRQYHDIIQQEYLDITY
 NLTIKTLMGMNWVATYCPHIPYVMKTDSDMFVNTEYLINKLLKPDLPFRHNYFTGYLMRGYAPNRNKDSKWYMP
 DLYPSERYPVFCSTGYVFSGLAEKIFKVS LGIRRLHLEDVYVVICLAKLRIDPVPPNEFVFNHWRVSYSSCK
 YSHLITSHQFQPSELIKYWNHLQQNKHNACANA AKEKAGRYRHRKLH

配列番号 15 ヒトグリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼ D 1
 (G P L D 1) (N M _ 0 0 1 5 0 3)

【 0 1 9 3 】

【化 2 4】

```

gtgacctgct tagagagaag cggtgggctc gcaacctggat tttggagtcc cagtgtgct
gcagctctga gcattcccac gtcaccagag aagccgggtg gcaatgagat catgtctgct
ttcaggttgt ggcctggcct gctgatcatg ttgggttctc tctgccatag aggttcaccg
tgtggccttt caacacacgt agaaatagga cacagagctc tggagtctct tcagcttcac
aatgggctgt ttaactacag agagctgtta ctagaacacc aggatgcgta tcaggctgga
atcgtgtttc ctgattgttt ttaccctagc atctgcaaag gaggaaaatt ccatgatgtg
tctgagagca ctcactggac tccgtttcct aatgcaagcg ttcattatat ccgagagAAC
tatccccttc cctgggagaa ggacacagag aaactggtag ctttctgtgt tggAattact
tctcacatgg cggcagatgt cagctggcat agtctgggcc ttgaacaagg attccttagg
accatgggag ctattgattt tcacggctcc tattcagagg ctcatcggc tggtgatttt
ggaggagatg tgttgagcca gtttgaattt aattttaatt accttgcaCg acgctggtat
gtgccagtca aagatctact gggaatttat gagaaactgt atggctgaaa agtcatcacc
gaaaatgtaa tcgttgattg ttcacatate cagttcttag aaatgatgg tgagatgcta
gctgtttcca agttatatcc cacttactct acaaagtccc cgtttttggg ggaacaattc
caagagtatt ttcttggagg actggatgat atggcatttt ggtccactaa tatttaccat
ctaacaagct tcatgttggA gaatgggacc agtgactgca acctgcctga gaacctctg
ttcattgcat gtggcggcca gcaaaaccac acccagggct caaaaatgca gaaaatgat
tttcacagaa atttgactac atccctaact gaaagtgttg acaggaatat aaactatact
gaaagaggag tgttcttttag tgtaaattcc tggaccocgg attccatgtc ctttatctac
aaggctttgg aaaggaaatc aaggacaatg ttcatagggt gctctcagtt gtcaaaaaag
cacgtctcca gccoccttagc atcttacttc ttgtcatttc cttatgcgag gcttggctgg
gcaatgacct cagctgacct caaccaggat gggcacgggt acctcgtggg gggcgcacca
ggctacagcc gccccggcca catccacatc gggcgcgtgt acctcatcta cggcaatgac
ctgggcctgc cacctgttga cctggacctg gacaaggagg cccacaggat ccttgaaggc
ttccagccct caggtcgggt tggctcggcc ttggctgtgt tggactttaa cgtggacggc
gtgcctgacc ttgocgtggg agtccctcgg gtgggctccg agcagctcac ctacaagggt
gocgtgtatg totactttgg ttccaaacaa ggaggaatgt cttcttcccc taacatcacc
atctcttggc aggacatcta ctgtaacttg ggctggactc tcttggctgc agatgtgaat
ggagacagtg aaccgatctt ggtcatcggc tccccttttg caccaggtgg agggaagcag
aagggaattg tggctgcggt ttattctggc cccagcctga gcgacaaaga aaaactgaac
gtggaggcag ccaactggac ggtgagaggc gaggaagact tctcctggtt tggatattcc
cttcacgggt tcactgttga caacagaacc ttgctgttgg ttgggagccc gacctggaag
aatgccagca ggctgggcca tttgttacac atccgagatg agaaaaagag ccttgggagg
gtgtatggct acttcccacc aaacggccaa agctggttta ccatttctgg agacaaggca
atgggaaac tgggtacttc ccttccagt ggccacgtac tgatgaatgg gactctgaaa
caagtgtctc tggttggagc ccctacgtac gatgacgtgt ctaaggtggc attcctgacc
gtgaccctac accaaggcgg agccactcgc atgtacgcac tcacatctga cgcgcagcct
ctgctgctca gcacctcag cggagaccgc cgcttctccc gatttgggtg cgttctgcac
ttgagtgacc tggatgatga tggcttagat gaaatcatca tggcagccc cctgaggata
gcagatgtaa cctctggact gattggggga gaagacggcc gagtataatg atataatggc
aaagagacca ccttgggtga catgactggc aaatgcaaat catggataac tccatgtcca
gaagaaaagg cccaatatgt attgatttct cctgaagcca gctcaaggtt tgggagctcc
ctcatcaccg tgagggtccaa ggcaaaagAAC caagtcgtca ttgctgctgg aaggagtct

```

10

20

30

【 0 1 9 4】

【化 2 5】

```

ttgggagccc gactctcogg ggcacttcac gtctatagcc ttggctcaga ttgaagattt
cactgcattt cccactctg cccacctctc tcatgctgaa tcacatccat ggtgagcatt
ttgatggaca aagtggcaca tocagtgag cgtggtaga tccatgata catgggctc
ctgggagtag agagacacac taacagccac acctctgga aatctgata agtaaatata
tgactgcacc agaaatatgt gaaatagcag acattctgct tactcatgtc tccttcaca
gtttacttcc tcgctccctt tgcactctaa ctttcttct ttcccaactt attgctgta
gtcagacctg ctgtacaacc tatttctct tctcttgaa tgtctttcca atggctggaa
aggtccctct gtggttatct gttagaacag tctctgtaca caattcctcc taaaacatc
cttttttaa aaaagaattg ttcagccata aagaaagAAC aagatcatgc ctttgcagg
gacatggatg gagctggag ccattatcct tcataaacta ttgcaggAAC agaaaacca
acactccata ttctcaggt taagtgggag ctaaatagaga acacgtggac acatagaggg
aaacaacaca cactggggcc tatgagagg ggaaggtgg gagggggag agatcaggaa
aaataactaa tggatactta gggatgatgaa ataactctgt taacaaacc ccatgacaca
cctttatgta tgtaacaaac cagcacttcc tgcgcatgta cccctgaact taaaagttaa
aaaaaagttg aacttaaaaa taacagattg gccatgcca atcaaagtat aatagaaagc atagtatac

```

40

配列番号 1 6 ヒトグリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスフォリパーゼ D 1 (GPLD1) (NP_001494.2)

【 0 1 9 5】

50

【化 2 6】

MSAFRLWPGLLIMLGS LCHRGS PCGLSTHVEIGHRALEFLQLHNGRVNYRELLLEHQDAYQAGIVFPDCFYPSIC
 KGGKFHDVSESTHWTPFLNASVHYIRENYPLPWEKDTKLVAFLEFGITSHMAADVSWHSLGLEQGFRTMGAI
 HGSYSEAHSAGDFGGDVLSQLFEFNFNYLARRWYVPVKDLLGIYEKLYGRKVVITENVIVDCSHIQFLEMYGEM
 SKLYPTYSTKSPFLVEQFQYFLGGLDDMAFWSTNIYHLTSFMLENGTSDCNLPENPLFIACGGQONHTQGS
 KNDFHRNLTSTLSTESVDRNINYTE RGVFFSVNSWTPDSMSFIYKALERNIRTMFIGGSQLSQKHVSSPLA
 SYPYARLWAMTSADLNQDGHGDLVVGAPGYSRPGHIHIGRVYLIYGNLGLPPVDLDDKEAHRILEGFQPSGR
 FSALAVLDFNVDGVPDLAVGAPSVGSEQLTYKGA VYVYFGSKQGGMSSSPNITISCQDIYCNLGTWLLA
 ADVNGDSEPDLVIGSPFAPGGGKQKGI VAAFYSGPSSLSDKEKLNVEANWTVRGEEDFSWFGYSLHGVT
 VDNRTLLLVGSP TWKNASRLGHLHIRDEKSLGRVYGYFPPNGQSWFTISGDKAMGKLGTSLS
 SGHVL MNGTLKQVLLVGAPTYDD VSKVAFLT VTLHQGGATRMALTSDAQPLLLSTFSGDRRFSR
 FGGV LHLSDLDDDDGLDEI IMAAPLRIADVTSGL IGGEDGRVYVYNGKETT LGDMTGKCKSWIT
 PCPEEKAQYVLI SPEASSRFGSSLITVRSKAKNQV VIAAGRSSLG ARLSGALHVYSLGSD

10

配列番号 17 ヒトミオチューブラリン関連タンパク質 7 (MTMR7) (NM_004686)

【0196】

【化 2 7】

gcgcccgccc	gggaccctgc	agacgtgggc	cagccatgga	gcacatccgc	acgcccaagg
ttgaaaatgt	ccgcttggtg	gatcgagtgt	ctcctaataa	agcagctcta	ggtactttgt
atltgacggc	taccatgtgc	atattcgttg	aaaattcacc	tgacgcaaga	aaagaacat
ggattcttca	cagtcagatt	tccaccattg	agaaacaggc	aacaaccgct	accggatgcc
ctctgctgat	tcgctgcaag	aactttcaga	taatacagct	catcatacct	caggaaagag
attgccacga	cgtgtacatc	tccttgatac	gccttgcaag	gccagtgaaa	tatgaggagt
tatactgctt	ttcattcaac	cccatgctgg	ataaagaaga	aagagagcaa	ggctgggtgc
tgatcgatct	tagtgaagaa	tacacgcgga	tgggcctccc	taatcattac	tggcagctca
gcgatgtgaa	tagagactac	agagtctgtg	actcttatcc	tactgaactg	tacgttccca
aatcggccac	ggcacacatc	atagtgggga	gttccaaatt	ccggagtaga	cggcgatttc
ctgtcctttc	ttactattat	aaagataacc	acgcctccat	ctgccggagc	agccagcccc
tgtccggcct	cagtgcccg	tgccctggagg	acgagcagat	gctccaggcc	attagaaaag
ccaatccagg	aagtgacttc	gtttatgtcg	ttgacgccc	gcctaaactt	aatgcaatgg
caaatcgtgc	tgacgggaaa	ggctatgaga	atgaagacaa	ttattccaat	atcaagtttc
agtttatcgg	gatagagaac	atccatgtca	tgaggaacag	tctgcagaaa	atgctggaag
tgtgtgaact	taaatctccc	tccatgagtg	atctcctgtg	gggtctggag	aactctggct
ggttaaggca	cattaaagcc	ataatggatg	caggaatctt	cattgcaaa	gcagtgctcag
aggaaggggc	aagtgtgctt	gttcactgtt	ctgatggctg	ggacaggacc	gctcaggtgt
gctcggggc	aagcctgctg	ctggaccctc	actaccggac	tctgaagggc	ttcatggtat
taattgaaaa	ggactggatt	tcctttggtc	ataagtttaa	tcaccgatat	ggcaatctag
atggtgacct	aaaagaaatc	tctccagtta	ttgaccagtt	cattgagtg	gtttggcagt
taatggaaca	atctcctgtg	gcctttgagt	tcaatgagag	gtttttgatt	cacattcaac
atcacattta	ttcctgccag	tttgaaaact	tcctatgtaa	cagccaaaag	gagagacgag
aactcaagat	tcaagaaaga	acatactcat	tatgggctca	cctgtggaag	aatcggggcc
actacctgaa	tcctctggtt	agagctgac	acagccagac	tcagggaaac	cttcatctcc
ctacaacacc	atgtaacttc	atgtacaagt	tttggagtg	aatgtataac	cgctttgaaa
aggggatgca	gccccgacag	tcagttacag	attaccta	ggcagtgaag	gaagaaactc

20

30

【0197】

【化 2 8】

```

agcagctaga ggaagaacta gaggcctg aagaaaggct ggaaaaaatt caaaaggctcc
agttaaattg cactaagggtg aagagtaagc aaagtgagcc cagcaagcac tcagggtttt
ctacctcaga caacagcata gccaacactc cccaggatta cagtgggaat atgaaatcat
ttccatcccg gagcccttca caaggcgatg aagattctgc tctgattcta acccaagaca
atctgaaaag ttcagatcca gatctgtcag ccaacagtga ccaagagtcg ggggtggagg
atltgagctg tccgtctcca agtgggtggtg agcatgcacc gagtgaagat agtggcaagg
accgggattc tgatgaagcc gtgtttctca ctgcctgaag tttcccttg gagttcctaaa
gtaaaggaca cataagcaac acttccaaaa acaagggaac aaggtggttt attgtaaaaa
caggaaaatg tgcagtcat tgagaactat tttaatgcag ctatgaaaag ggaaaaaagt
gccagttct tgatttctta gatactgaag aggacgtagt ctttcattt atcaaatata
aggaaaatta ttcaccattt tgaagctcac cctagactat gaaaattata ttcactgcag
agcaattact tctgtcatta cctgaagtga tcagtatcta tcttcctgt catagcatgc
atctctcaaa aagcctccac tcttttccct cacatctgtg atcatcatga tctttttagt
tcaacttctag atgcatattt tgtgttttct aaagcatctg acattatcct cctttccgac
cctcttatac taatttctaa aaacaggcac attggtgaga tgcacccttt ttagttaata
gatgcattcc taaggagctt ttaattgctt atctttcagg cataatcatc actttaactt
ttccttgagg catatattt gaattgtgag aataattttg ttgcttttct ctgagatcta
tagtctgttt ctctcatta tttaaaaatg ctaaaccctg tatctcactt tttctctaac
actgatttaa tagtaacga ggtagaagca acattcattc tcctggtctt acatatgaat
ttaagtatca gcttcttctg aataaccctt tattactggt ctagagacta cactaccgac
agtgtgggac agccaccagc ctgatctcaa agtatcacat tataaagtta gtagataaaa
catctgtgag tgaaaatcca gtttcaggaa ccagagaatt gggttgtcat gtctgtttaa
tgaagggaat aggttttcta atctatcatt ttagaaaatta tgtaactggc taatatggtt
taattaacct tagtaacatc tcgtgaccac tgactgctga aagttctgaa aagaattttt
gttttgttac actgcacatt taagggagag tccctccct atcttatgag ttaaaaaaga
cttcaactagg tgacctaat taaacttagt ggggaaaagt ggccatggtt ggacataaat
aaatggtatt cacactgtat ggttttaata tattagtaca ttctagaatg taaaaggatt
aaactttaca atttagatca atattttgaa tatgtgaaag gattaattta aactttacaa
tttacatcaa tattttgaat atctgatttt ttttaatggg agaattatta catttcgctg
aaatgaggac gagggcaaga aagcaacatt gctgatctct ctagtatgaa agatttggag
ggagtgttgc aatataatata aatgaaaaca ttaattgtg ttcatcatat ttaaaaatat
agaatatatt agagaactgt gattttaaag tactgttaat gtaaaaaata aagcaagtgt
aattaattct ttcagaatat aaaatttggg cattctctgc tgagcagttc ccaaattaag
tacaaggaat gttattcat tttctgcaat ataactatag taatagggaa taccttgcta
aaataaaact taggatatag tggtaatggc tttcacattt ttataacata acataactca
cttcaaaccc ttcttgagc tgtccactct tagaaaactct gttgcctaatt attgaggatg
tggttttaatt tcttccggtt tgacagtgta tgtctataaa aacaataaac attttttaa
aatgacaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa

```

10

20

30

40

配列番号 1 8 ヒトミオチューブラリン関連タンパク質 7 (MTMR7) (NP__004677.2)

【0198】

【化 2 9】

```

MEHIRTPKVENVRLVDRVSPKKAALGTLYL TATHVIFVENS PDARKETWILHSQISTIEKQATTATGCPLLIRCK
NFQIIQLIIPQERDCHDVYISLIRLARPVKYEELYCFNFNPLDKEEREQGWVLIDLSEYTRMGLPNHYWQLSD
VNRDYRVCD SYPTELYVPKSATAHII VSSKFRSRRRFPVLSY YKDNHASICRSSQPLSGFSARCLEDEQMLQA
IRKANPGSDFVYVVDARPKLNAMANRAAGKGYENEDNYSNIKQFIGIENIHVMRNSLQKMLEVCELKSPMSDF
LWGLENSGWL RHIIKAIMDAGIFIAKAVSEEGASVLVHCS DGWDRTAQVCSVASLLLDPHYRTLKGFVLI EKDWI
SFGHKFNHRYGNLDGDPKEISPVIDQFIECVWQLMEQFPCAFEFNERFLIHIQHHIYSCQFGNFLCNSQKERREL
KIQERTYSLWAHLWKNRADYLNPLFRADHSQTQGLLHLPTPCNFMYKFWSGMYNRF EKGMQPRQSVTDYLMAVK
EETQQLEEELEALEERLEKI QKVLNCTKVKSKSEPSKHSGFSTSDNSIANTPQDYSGNMKSFPSRSPSQGDED
SALILTQDNLKSSDPDLSANS DQESGVEDLSCRSPSGGEHAPSEDSGKDRDSDEAVFLTA

```

配列番号 1 9 EGF様ドメインおよび2つのフォリスタチン様ドメインを有するヒト膜貫通タンパク質 1 (TMEMF1) (NM__003692)

【0199】

【化30】

agcggggcggc tgctaggagg caccgaggca gcggcggggc tctggggcgcg cggctggatg
 cccccggcct gcggctccct gegcttcccg ccgtccaggg gcaccagtca tgggcgcccgc
 agecgetgag gcgcccgtcc ggctgcctgc cgcgcctccg ctgccttct gctgctacac
 gtccgtgctt ctgctcttcg ccttctctct gccagggagc cgcgcgtcca accagcccc
 ggggtggggc ggcgccagcg gcggggactg tcccggcggc aaaggcaaga gcatcaactg
 ctcagaatta aatgtgaggg agtctgacgt aagagtttgt gatgagtcac catgtaaata
 tggaggagtc tgtaaaagaag atggagatgg tttgaaatgt gcatgccaat ttcagtcca

【0200】

【化31】

tacaaattat . attcctgtct gtggatcaaa tggggacact tatcaaaatg aatgctttct 10
 cagaagggct gcttgaagc accagaaaga gataacagta atagcaagag gaccatgcta
 ctctgataat ggatctggat ctggagaagg agaagaggaa gggtcagggg cagaagttca
 cagaaaacac tccaagtgtg gaccctgcaa atataaagct gagtgtgatg aagatgcaga
 aaatgttggg tgtgtatgta atatagattg cagtggatac agttttaatc ctgtgtgtgc
 ttctgatggg agttcctata acaatccctg tttgttcga gaagcatctt gtataaagca
 agaacaaatt gatataaggc atcttgggtca ttgcacagat acagatgaca ctagtttggt
 gggaaagaaa gatgatggac tacaatatcg accagatgtg aaagatgcta gtgatcaaag
 agaagatggt tatattggaa accacatgcc ttgccctgaa aacctcaatg gttactgcat
 ccatggaaaa tgtgaattca tctattctac tcagaaggct tctttagatg gtgaatctgg
 ctacactgga cagcactgtg aaaagacaga ctttagtatt ctctatgtag tgccaagtag
 gcaaaagctc actcatgttc ttattgcagc aattattgga gctgtacaga ttgccatcat
 agtagcaatt gtaatgtgca taacaagaaa atgccccaaa aacaatagag gacgtcgaca
 gaagcaaaac ctaggtcatt ttacttcaga tacgtcatcc agaatgggtt aaactgatga 20
 cttttatattg tacaactgacc atgtgatgta catttattat gtcttttttt aaagaatgga
 aatattttatt tcagagccct ttttttggga catttttagt gtagtactgt tggctcgtat
 ttagaataatt cagctacgac agttttggac tgttttagtag tctttgtttt atgtttttaa
 atacagaaat tgctttcaca aatttgtacc acatggtaat tctaagactt gttctttacc
 catggaatgt aatatttttg caaagatgga ctacttcaca aatggttata aagtcataatc
 cacttcttcc acaatgacca cagcaaatga ccaagcatga actaaaggta aagatgttta
 cagattactt ttcttacaaa aaaatctaga agacactgtg tttaaataga tatttaaagtg
 tttttgagat ttagtaactg atttttttaga cactgcctat cgcatagaact gtaaagctgt
 gtgtattagg tgtaaaatat ttataagata tatggactgg ggaatttgat tattcctccc
 tttgaaaaaaa tagtcctaatt aatttgaaca aatatgttag taatgatgga acagatcaat
 gaaaagtaga tatagatatt gtgaaaatag gctgtttaac aaacagattg gaataaagcc
 tattctacca gttaaactac tttataacac attcattttt aaagaaaatg tttgttttaa
 cataaataaa caaatcgtat cagtgtttgt gaataaaata caaaaatgat tgttaatgat 30
 tgggtgctctt aaagttagct taaaatttat ccaagacgta tatccaaatt tgcctgtag
 taatagatta atattcatag attgttgggtg tttaaagatc tgaagtgtga gtagaatgta
 ttcagctggt taacatgtag tttagatatt caaaagtatg catgtagaat ttaaagaata
 tgttaaaaaa tattaactt aatattttgt ttggaagaag atgttataat ataatgtttt
 cacaaaaaaa aaaaaaaaa

10

20

30

配列番号20 EGF様ドメインおよび2つのフォリスタチン様ドメインを有するヒト膜貫通タンパク質1 (TMEFF1) (NP_003683.2)

【0201】

【化32】

MGAAAAEAPLRLPAAPPLAFCCYTSVLLLLFAFSLPGSRASNQPPGGGGSGGDCPGGKGSINCSSELVRESVDR
 VCDESSCKYGGVCKEDGDGLKACQFQCHTNYIPVCGSNGDTYQNECFLLRAACKHQKEITVIARGPCYSDNGSG
 SGEEGEEGSGAEVHRKHSKCGPCKYKAECDEDAENVGCVCNIDCSGYSFNPVCASDGSSYNNPCFVREASCIKQE
 QIDIRHLGHCTD TDDTSLLGKDDGLQYRPDVKDASDQREDVYIGNHMPENLNGYCIHGKCEFIYSTQKASCR
 CESGYTGQHCEKTFDSILYVVPSRQKLTHVLIAAIIIGAVQIAIIVAIMCITRKCPKNNRGRQKQNLGHFTSDT
 SSRMV

40

配列番号21 ヒトNADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノン)1 サブコンプレックス、5, 13kDa (NDUFA5), ミトコンドリアタンパク質をコードする核の遺伝子 (NM_005000)

【0202】

【化 3 3】

```

tggagctaag ctgtttccag ggtgacagag tggcgacctc ggtggtcgat tgagcaggtc
tgagaattgt tcccaaaggg ttgtgctgca ccgagtcggt gccgctgtca tggcgggtgt
gctgaagaag accactggcc ttgtgggatt ggctgtgtgc aatactcctc acgagaggct
aagaatattg tacacaaaga ttcttgatgt tcttgaggaa atccctaaaa atgcagcata
tagaaagtat acagaacaga ttacaaatga gaagctggct atggttaaag cggaaccaga
tgtaaaaaaa ttagaagacc aacttcaagg cgggtcaatta gaagaggtga ttcttcaggc
tgaaacatgaa ctaaactctgg caagaaaaat gagggaaatgg aaactatggg agccattagt
ggaagagcct cctgccgatc agtggaaatg gccaatataa ttattaagtg actttgggtgt
gttcatggga aactgatgta attaaatatt ctgttatatt aagagcgtgt tcttattact
gacattttgt aatcaagaaa agtgatatag aaaatatgta ggagactgtt aaaattgggtg
attatggtaa tatggtcatg tgaatcaatt tttgatttat aaagtactca cacaagttgt
ttcaaagatg atatttctgt gaacagagag gccatgggaa gatttgaaaa ttattaaaga
aaaattccta cagattttca atgcagagac cataatcaaa aagtaaactt tctttagtag
tatgttcaat acatcattta attttttaag ttatcctgaa gaaggaaagg tccttaatta
ttatagtcta aacaaattha tagattactg tttgaagtaa ataatacgag tgaatatttt

```

10

【 0 2 0 3】

【化 3 4】

```

caaatgtgat aaaaatagcac aagtggctgg tgataaaatt tgaattatg gttaacctca
gctgtgatct tatgtatgta aagtgaaatt taaatagata attataggtt gattacaaaa
tccatagtgt cattttattt tagtcattat tgaattatac catttactct gttttcttat
agtcttaatt ttattatatt ttgtgttac tgtattatat ttgaaaacct tcaaattaga
atacattgta cagttaaaga aattgacttg gtacttaaaa gaaagatttc ccattgcata
caggttattg gagaaatfff cttttgttg catttgtgga agttagtttt ctggcccgtg
gcctttaatt ttcttaatca acctaattac atcaggatag aggtagagtt tctgtaaaag
aagagacatt aagagttcct gaaatttata tctggcatac cgataggctt atattcaaaa
catcttagtc atacgaccat aaattaaaag tggagtcact aaatagtttg cagtacgttt
ctaataaag tgtaggtggg tatcaaaaaca agacaaatgc tgttcagggg aagaagttgg
caagcttaag gttaaacaaa aataaaatta catgtgtttt cgccttccta

```

20

配列番号 2 2 ヒト N A D H デヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1 サブコンプレックス、
5, 13 k D a (N D U F A 5) , ミトコンドリアタンパク質をコードする核の遺伝子
(N P _ 0 0 4 9 9 1 . 1)

【 0 2 0 4】

【化 3 5】

```

MAGVLKKTGLVGLAVCNTPHERLRILYTKILDVLEEIPKNAAYRKYTEQITNEKLAMVKAEPDVKKLEDQLGG
QLEEVILQAEHELNLARKMREWKLWEP LVEEPPADQWKWPI

```

30

配列番号 2 3 ヒト F A T 腫瘍抑制因子ホモログ 2 (D r o s o p h i l a) (F A T 2)
(N M _ 0 0 1 4 4 7)

【 0 2 0 5】

【化 3 6】

```

ggagttttcc accatgacta ttgcccctgct gggttttgcc atattcttgc tccattgtgc
gacctgtgag aagcctctag aagggattct ctctctctct gcttggcact tcacacactc
ccattacaat gccaccatct atgaaaattc ttctccaag acctatgtgg agagcttcga
gaaaatgggc atctacctcg cggagccaca gtgggcagtg aggtaccgga tcatctctgg
ggatgtggcc aatgtattta aaactgagga gtatgtggtg ggcaacttct gcttcctaag
aataaggaca aagagcagca acacagctct tctgaacaga gaggtgcgag acagctacac
cctcatcatc caagccacag agaagacctt ggagttggaa gctttgacct gtgtgggggt
ccacatcctg gaccagaatg acctgaagcc tctcttctct ccaccttcgt acagagtcac
catctctgag gacatgcccc tgaagagccc catctgcaag gtgactgcca cagatgctga
tctaggcccag aatgctgagt tctattatgc ctttaacaca aggtcagaga tgtttgccat
ccatcccacc agcgggtgtg tcaactgtgc tgggaagctt aacgtcacct ggcgaggaaa
gcatgagctc caggtgctg ctgtggaccg catgcggaaa atctctgagg gcaatggggt
tggcagcctg gctgcacttg tggttcatgt ggagcctgcc ctgaggaagc ccccagccat
tgcttcggtg gtgggtgact caccagacag caatgatggt accacctatg cactgtact
ggtcgatgca aatagctcag gagctgaagt ggagtcagtg gaagttgttg gtggtgacc
tggaaagcac ttcaaagcca tcaagtctta tgcccggagc aatgagttca gtttgggtgc
tgtcaaagac atcaactgga tggagtacct tcatgggttc aacctcagcc tccaggccag
gagtgaggag gcccttatt tttattccca gatcaggggc tttcacctac caccttccaa
actgtcttcc ctcaaattcg agaaggctgt ttacagagtg cagcttagtg agttttcccc
tccctggcagc cgcgtggtga tggtgagagt caccocagcc ttcccaacc tgcagtatgt
tctaaagcca tcttcagaga atgtaggatt taaactaat gctcgaactg ggtgatcac
caccacaaag ctcatggact tccacgacag agcccactat cagctacaca tcagaacctc
accgggccag gectccaccg tggtggtcat tgacattgtg gactgcaaca accatgcccc
cctcttcaac aggtcttct atgatggtac cttggatgag aacatccctc caggcaccag
tgttttggct gtgactgcca ctgaccggga tcatggggaa aatggatatg tcacctattc
cattgtctgga ccaaaagctt tgccattttc tattgacccc tacctgggga tcatctocac
ctccaaaccc atggactatg aactcatgaa aagaatttat acctccggg taagagcatc
agactgggga tccccttttc gccgggagaa ggaagtgtcc atttttcttc agctcaggaa
cttgaatgac aaccagccta tgtttgaaga agtcaactgt acaggggtct tccgcaaga
ctggccagta gggaaatcga taatgactat gtcagccata gatgtggatg agcttcagaa
cctaaaatac gagattgtat caggcaatga actagagtat tttgatctaa atcatttctc
cggagtgata tccctcaaac gcccttttat caatcttact gctgggtcaac ccaccagtta
ttccctgaag attacagcct cagatggcaa aaactatgcc tcaccacaaa ctttgaatat
tactgtggtg aaggaccctc attttgaagt tcctgtaaca tgtgataaaa caggggtatt
gacacaattc acaaagacta tcoctcactt tattgggctt cagaaccagg agtccagtga
tgaggaattc acttctttaa gcacatatca gattaatcat tacaccccac agtttgagga
ccacttcccc caatccattg atgtccttga gagtgtccct atcaacacce ccttggcccg
cctagcagcc actgaccctg atgctggttt taatggcaaa ctgggtctatg tgattgcaga
tggcaatgag gagggtgctt ttgacataga gctggagaca gggctgctca ctgtagctgc
tcccttggac tatgaagcca ccaatttcta catctcaat gtaacagtat atgacctggg

```

10

20

30

【 0 2 0 6 】

【化 3 7】

cacaccccag aagtcctcct ggaagctgct gacagtgaat gtgaaagact ggaatgacaa
cgcaccocaga tttcctcccg gtgggtacca gttaaccatc tcggaggaca cagaagttgg
aaccacaatt gcagagctga caaccaaaga tgctgactcg gaagacaatg ccagggttcg
ctacaccctg ctaagtccca cagagaagtt ctccctccac cctctcactg gggaactggt
tgttacagga cacctggacc gcgaatcaga gcctcggtac atactcaagg tggaggccag
ggatcagccc agcaaaggcc accagctcct ctctgtcact gacctgataa tcacattgga
ggatgtcaac gacaactctc cccagtgcat cacagaacac aacaggctga aggttccaga
ggacctgccc cccgggactg tcttgacatt tctggatgcc tctgatcctg acctgggccc
cgcaggtgaa gtgcgatatg ttctgatgga tggcgcccat gggaccttc ccagggtgacct
gatgcagcgg gcgctcattc tggagagaga gctggacttt gagaggcgag ctgggtacaa
tctgagcctg tgggccagtg atgggtgggag gccoctagcc cgcaggactc tctgccatgt
ggaggtgato gtccctggatg tgaatgagaa tctccaccct cccactttg cctccttcgt
gcaccagggc caggtgcagg agaacagccc ctccgggaact caggtgattg tagtggctgc
ccaggacgat gacagtggct tggatgggga gctccagtac ttctgcgtg ctggcactgg
actcgcagcc ttcagcatca accaagatac aggaatgatt cagactctgg caccctgga
ccgagaattt gcatcttact actggttgac ggtattagca gtggacaggg gttctgtgcc
cctctcttct gtaactgaag tctacatcga ggttacggat gccaatgaca acccaccoca
gatgtcccaa gctgtgttct accoctccat ccaggaggat gctcccgtgg gcacctctgt
gcttcaactg gatgcctggg acccagactc cagctccaaa ggggaagctga ccttcaacat
caccagtggg aactacatgg gattctttat gattcaccct gttacaggtc tccatctac
agcccagcag ctggacagag agaacaagga tgaacacatc ctggagggtga ctgtgctgga
caatggggaa ccctcactga agtccacctc cagggtggtg gtaggcactc tggacgtcaa
tgacaatcca cctatattct cccacaagct cttcaatgtc cgccttccag agaggctgag
ccctgtgtcc cctgggctg tgtacaggct ggtggcttca gacctggatg agggcttaa
tggcagagtc acctacagta tgcaggacag cgatgaggag gccttcagta tcgacctggt
cacaggtgtg gtttcatcca gcagcacttt tacagctgga gagtacaaca tcctaocgat
caaggcaaca gacagtgggc agccaccact ctcagccagt gtccggctac acattgagtg
gatcccttgg ccccgccctg cctccatccc tctggccttt gatgagacct actacagctt
tacggtcatg gagacggacc ctgtgaacca catggtgggg gtcactcagcg tagagggcag
accoggactc ttctggttca acatctcagg tggggataag gacatggact ttgacattga
gaagaccaca ggcagcatcg tcatggccag gcctcttgat accaggagaa ggtcgaacta
taacttgact gttgaggtga cagatgggtc ccgcaccatt gccacacagg tccacatctt
catgattgcc aacattaacc accatcggcc ccagtttctg gaaactcgtt atgaagtccag
agttcccccag gacaccgtgc caggggtaga gctcctgcca gtccaggcca tagatcaaga
caagggcaaaa agcctcatct ataccataca tggcagccaa gaccaggaa gtgccagcct
cttccagctg gacccaagca gtggtgtcct ggtaacggtg ggaaaattgg acctcggtc
ggggccctcc cagcacacac tgacagtcac ggtccgagac caggaaatac ctatcaagag
gaacttcgtg tgggtgacca ttcatgtgga ggatggaaac ctccaccac cccgcttcc
tcagctccat tatgaggcaa gtgttccctga caccatagcc cccggcacag agctgtgca
ggtccgagcc atggatgctg accggggagt caatgctgag gtccactact cctcctgaa
agggaaacag gaaggtttct tcaacatcaa tgccctgcta ggcactatta ctctagctca
aaagcttgat caggcaaatc atgcccaca tactctgaca gtgaaggcag aagatcaagg
ctccccacaa tggcatgacc tggctacagt gatcattcat gtctatccct cagataggag
tgccccatc ttttcaaat ctgagtactt tgtagagatc cctgaatcaa tccctgttgg
ttccccaatc ctccctgtct ctgctatgag ccctctgaa gttacctatg agttaagaga
gggaaataag gatggagtct tctctatgaa ctcatattct ggccttattt ccaccagaa
gaaattggac catgagaaaa tctcgtctta ccagctgaaa atccgaggca gcaatatggc
aggtgcattt actgatgtca tgggtgggtg tgacataatt gatgaaaatg acaatgctcc
tatgttctta aagtcaactt ttgtgggcca aattagtga gacagctccac tgtatagcat
gatcatggat aaaaacaaca acccctttgt gattcatgcc tctgacagtg acaaagaagc
taattccttg ttggtctata aaattttgga gccggaggcc ttgaagtttt tcaaaattga
tcccagcatg ggaaccctaa ccattgtatc agagatggat tatgagagca tgccctcttt
ccaattctgt gtctatgtcc atgaccaagg aagccctgta ttatttgcac ccagacctgc
ccaagtcato attcatgtca gagatgtgaa tgattccctt cccagattct cagaacagat
atatgaggta gcaatagtcg ggcctatcca tccaggcatg gagcttctca tgggtggggc
cagcgtatgaa gactcagaag tcaattatag catcaaaact ggcaatgctg atgaagctgt
taccatccat cctgtcactg gtagcatatc tgtgctgaat cctgcttcc tgggactctc
tcggaagctc accatcaggg cttctgatgg cttgtatcaa gacactgctc tggtaaaaat
ttctttgacc caagtgtctg acaaaaagctt gcagtttgat caggatgtct actgggcagc
tgtgaaggag aacttgcagg acagaaaggc actggtgatt cttgggtgcc agggcaatca
tttgaatgac acccttctct actttctctt gaatggcaca gatatgtttc atatggtcca

10

20

30

40

【 0 2 0 7 】

【化 3 8】

```

gtcagcaggt gtgttgacaga caagaggtgt ggcgtttgac cgggagcagc aggacactca
tgagttggca gtggaagtga gggacaatcg gacacctcag cgggtggctc agggtttggg
cagagtctct attgaggatg tcaatgacaa tcccccaaaa ttttaagcatc tgccctatta
cacaatcadc caagatggca cagagccagg ggatgtcctc tttcaggtat ctgccactga
tgaggacttg gggacaaaatg gggctgttac atatgaattt gcagaagatt acacatattt
ccgaattgac ccctatcttg gggacatadc actcaagaaa ccctttgatt atcaagcttt
aaataaatat cacctcaaaag tcattgctcg ggatggagga acgccatccc tccagagtga
ggaagaggta ctgtcactg tgagaaataa atccaaccca ctgtttcaga gtccttatta
caaagtccaga gtacctgaaa atatcaccct ctatacccca attctccaca cccaggcccg
gagctccagag ggactccggc tcactctacia catgtggag gaagaaccct tgatgctgtt
caccatgac ttcaagactg gtgtcctaac agtaacaggg cctttggact atgagtccaa
gaccaaacat gtgttcacag tcagagccac ggatacagct ctggggtcat tttctgaagc
cacagtggaa gtctagtgg aggatgtcaa tgataaccct cccactttt cccaattggg
ctataccact tccatctcag aaggcttgcc tgctcagacc cctgtgatcc aactgttggc
ttctgaccag gactcagggc ggaaccgtga cgtctcttat cagattgtgg aggatggctc
agatgtttcc aagtcttcc agatcaatgg gagcacaggg gagatgtcca cagttcaaga
actggattac gaagcccaac aacactttca tgtgaaagtc agggccatgg ataaaggaga
tccccactc ceettgtggg tctcaatgtg tctgatata atgacaacc cctgtggaca
cccagagttc agacaacctc aatatgaagc caatgtcagt gaactggcaa cctgtggaca
cctggttctt aaagtccagg ctattgacct tgacagcaga gacacctccc gcctggagta
cctgattctt tctggcaatc aggacaggca cttcttcatt aacagctcat cgggaataat
ttctatgttc aaccttgca aaaagcacct ggactcttct tacaatttga gggtaggtgc
ttctgatgga gtcttccag caactgtgcc tgtgtacatc aacctacaa atgccaacaa
gtacagccca gagtccagc agcaccttta tgaggcagaa ttagcagaga atgcaatggg
tgaaaccaag gtgattgatt tgctagccat agacaaagat agtggctcct atggcactat
agattatact atcatcaata aactagcaag tgagaagttc tccataaacc ccaatggcca
gattgccact ctgcagaaac tggatcggga aaattcaaca gagagagtca ttgctattaa
ggcatggct cgggatggag gaggaagagt agccttctgc acgggtgaaga tcatcctcac
agatgaaaaat gacaaccccc cacagttcaa agcatctgag tacacagtat ccattcaatc
caatgtcagt aaagactctc cggttatcca ggtgttggcc tatgatgcag atgaaggcca
gaacgcagat gtcacctact cagtgaaccc agaggacctg gttaaagatg tcattgaaat
taaccagctc actggtgtgg tcaaggtgaa agacagcctg gtgggattgg aaaatcagac
ccttgacttc ttcacaaaag ccaaaagatg agccctcct cactggaact ctctggtgcc
agtacagctt caggtggttc ctaaaaaagt atccttaccg aaattttctg aacctttgta
tactttctct gcacctgaag acctccaga ggggtctgaa attgggattg ttaaagcagt
ggcagctcaa gatccagtca tctacagtct agtgcggggc actacacctg agagcaacaa
ggatgggtgc ttctccctag acccagacac aggggtcata aagggtgagga agcccatgga
ccacgaatcc accaaattgt accagattga tgtgatggca cattgccttc agaactga
tgtgggtgctc ttggtctctg tcaacatcca agtgggagac gtcaatgaca ataggcctgt
atltgaggct gatccatata aggctgtcct cactgagaat atgccagtgg ggacctcagt
cattcaagtg actccattg acaaggacac tgggagagat ggccagggtg gctacaggct
gtctgcagac cctggtagca atgtccatga gctctttgcc attgacagtg agagtggttg
gatcaccaca ctccaggaac ttgactgtga gacctgccag acttatcatt tctatgtggg
ggcctatgac cacggacaga ccatccagct atcctctcag gccctggctc aggtctccat
tacagatgag aatgacaaatg ctccccgatt tgcttctgaa gactcctcag gatctgtggg
tgagaacagat gagcctggcg aactgggtgg gactctaaag accctggatg ctgacatttc
tgagcagaac aggcaggtca cctgctacat cacagagggg gacccccctgg gccagtttgg
catcagccaa gttggagatg agtggaggat ttcctcaagg aagacctgg accgcagaca
tacagccaag tactgtctca gagtccagc atctgatggc aagttccagg cttcggtcac
tgtggagatc tttgtcctgg acgtcaatga taacagccca cagtgttcac agcttctcta
tactggcaag gttcatgaag atgtatttcc aggacacttc attttgaagg tttctgccac
agacttggac actgatacca atgctcagat cacatattct ctgcatggcc ctggggcgca
tgaattcaag ctggatctc atacagggga gctgaccaca ctactgccc tagaccgaga
aaggaaggat gtgttcaacc ttgttgccaa ggcgacggat ggaggtggcc gatcgtgcca
ggcagacatc acctccatg tggaggatgt gaatgacaat gcccccggt tcttccccag
ccactgtgct gtggctgtct togacaacac cacagtgaag acctctgtg ctgtagtatt
tgcccgggat cccgccaag gcgccaatgc ccaggtgggt tactctctgc cggattcagc
cgaagggcac ttttccatcg acgccaccac ggggtgate cgectgaaa agccgctgca
ggtcaggccc caggcaccac tggagctcac ggtccgtgcc tctgacctgg gcacccaat
accgctgtcc acgctgggca ccgtcacagt ctcggtgggt ggccatagaag actacctgcc
cgtgttctctg aacaccgagc acagcgtgca ggtgcccag gacgcccac ctggcacgga

```

10

20

30

40

【 0 2 0 8】

【化 3 9】

```

ggtgctgcag ctggccaccc tcaactcgccc gggcgagag aagaccggct accgcgtggt
cagcgggaac gagcaaggca ggttccgcct ggatgctcgc acagggatcc tgtatgtcaa
cgcaagcctg gactttgaga caagccccaa gtacttctg tccattgagt gcagccggaa
gagctcctct tccctcagtg acgtgaccac agtcatggtc aacatcactg atgtcaatga
acaccggccc caattcccc aagatccata tagcacaagg gtcttagaga atgcccttgt
gggtgacgtc atcctcacgg tatcagcgac tgatgaagat ggaccocctaa atagtgcacat
tacctatagc ctcataggag ggaaccagct tgggcacttc accattcacc ccaaaaaggg
ggagctacag gtggccaagg ccctggaccg ggaacaggcc tctagttatt ccctgaagct
ccgagccaca gacagtgggc agcctccact gcatgaggac acagacatcg ctatccaagt
ggctgagtgc aatgataacc caccgagatt cttccagctc aactacagca ccactgtcca
ggagaactcc cccattggca gcaaagtcc gcagctgac ctgagtgacc cagattctcc
agagaatggc cccccctact cgtttcgaat caccaagggg aacaacggct ctgccttccg
agtgaccccg gatggatggc tggtgactgc tgagggccta agcaggagg ctcaggaatg
gtatcagctt cagatccagg cgtcagacag tggcatccct cccctctcgt ctttgacgtc
tgtccgtgtc catgtcacag agcagagcca ctatgcaact tctgctctcc cactggagat
cttcatcact gttggagagg atgagttcca gggtgcatg gtgggtaaga tccatgccac
agaccgagac ccccaggaca cgctgaccta tagcctggca gaagaggaga ccctgggcag
gcaacttctca gtgggtgcmc ctgatggcaa gattatcgcc gccaggggcc tgctcgtgg
ccactactcg ttcaacgtca cggtcagcga tgggaccttc accacgactg ctggggtcca
tgtgtacgtg tggcatgtgg ggcaggaggc tctgcagcag gccatgtgga tgggcttcta
ccagctcacc cccgaggagc tggtgagtga ccactggcgg aacctgcaga ggttccctcag
ccataagctg gacatcaaac gggctaacat tcaactggcc agcctccagc ctgcagaggc
cgtggctggt gtggatgtgc tccctggctt tgaggggcat tctggaacct tctacgagtt
tcaggagcta gcatccatca tcaactcact agccaaggag atggagcatt cagtgggggt
tcagatgcgg tcagctatgc ccatggtgcc ctgccagggg ccaacctgcc agggcaaat
ctgcataac acagtgcac tggacccaa ggttgggccc acgtacagca ccgccaggct
cagcatccta accccggggc accaactgca gaggagctgc tccctgcaatg gtactgctac
aaggttcagt ggtcagagct atgtgcggta cagggccca ggggctcgg actggcacat
ccatttctat ctgaaaacac tccagccaca ggccattctt ctattcacca atgaaacagc
gtccgtctcc ctgaagctgg ccagtgagat gccccagctg gaataccact gtctgggtgg
tttctatgga aacctttcct cccagcgcca tgtgaatgac cacgagtggc aetccatcct
ggtggaggag atggagcctt coattcgcct gatggtgac agcatgggca acacctcct
tgtgggtccc gagaactgccc gtggctctgag gcccgaaaagg cacctcttgc tggcgggcct
cattctgttg cattcttcc cgaatgtctc ccagggctt gaaggctgcc tggatgctgt
cgtggtcaac gaagaggctc tagatctgct ggcccctggc aagacgggtg caggcttgc
ggagacacaa gccctcacc agtgctgct ccacagtgc tactgcagcc agaacacatg
cctcaatggt gggaagtgc catggaccca tggggcaggc tatgtctgca aatgtcccc
acagttctct gggaagcact gtgaacaagg aagggagaac tgtacttttg caccctgcct
ggaaggtgga acttgcaccc tctccccaa aggagcttc tghtaactgce ctcatcctta
cacagagagc aggtgtgaaa tggaggcgag ggttgttca gaaggacact gcctagtac
tcccagagac caaaggggg actgggggca gcaggagtta ctgatcatca cagtggcctg
ggcgttcatt atcataagca ctgtcgggct tctcttctac tgccgcccgtt gcaagtctca
caagcctgtg gccatggagg acccagacct cctggccagg agtgttgggt ttgacacca
agccatgect gccatcgagc tcaaccatt gagtccagc tccctgcaaca acctcaacca
accggaaccc agcaaggcct ctgttccaaa tgaactcgtc acatttgac ccaattctaa
gcaacggcca gtggtctgca gtgtgcccc cagactccc ccagctgagg tcccttcca
ctctgacaat gagcctgtca ttaagagaac ctggtccagc gaggagatgg tgtaccctgg
cggagccatg gtctggcccc ctacttactc caggaacgaa cgctgggaat acccccactc
cgaagtgact cagggccctc tgccgccctc ggctcaccgc cactcaacc cagtctgat
gccagagcct aatggcctct atgggggctt ccccttcccc ctggagatgg aaaacaagcg
ggcacctctc ccacccogtt acagcaacca gaacctggaa gatctgatgc cctctcggcc
ccctagtccc cgggagcgcc tggttgcccc ctgtctcaat gagtacagc ccatcagcta
ctaccaactcg cagttccggc agggaggggg agggccctgc ctggcagac ggggctaaa
gggggtgggt atgcgectca gccagctgg gccctcttat gctgtctgt aggtggagg
ggcacctctt gcagccagg gccagcccc ggtgcccc aactatgagg gctctgacat
ggtggagagt gattatggca gctgtgagga ggtcatgttc tagcttcca tcccagagc
aaggcaggcg ggaggccaag gactggactt ggcttattt tctctgtctc gtagggggtg
agttgagtgt ggctgggaga gtgggagggg agcctcagc ccaggctgtt gtccctgaa
atgtgctctt ccaatcccc acctagtccc tgagggtgga ggaagctga ggatagagct
ccagaaacag cactagggtc ccaggagagg ggcatttcta gagcagtgc cctggaaaac
caggaacaat tgactcctgg ggtgggcgac agacaggagg gctccctgat ctgccggctc

```

10

20

30

40

【 0 2 0 9 】

【化40】

tcagtccccg gggcaaagcc tgattgactg tgctggctca acttcaccaa gatgcattct
 catacctgcc cacagctcca ttttgaggc aggcaggttg gtgcctgaca gacaaccact
 acgcgggccg tacagaggag ctctagagg ctgctggca tcctcctagg ggctgagagg
 tgagcagcag gggagcgggc acagtcccct ctgcccctgc ctcagtcgag cactcactgt
 gtctttgtca agtgtctgct ccacgtcagg cactgtgctt tgaccggggg agaaaatggt
 gatggagggc aacaaggact ccgaggagca ccaccaggcc tcgggccccca gaggtcccgc
 tcctcagcct acacgcagag gaacgggccc acctcagagt cacaccactg gctgccactc
 agggcctgcc aggagtctac acagctctga acctcttttg ttaaagaatt cagacctcat
 ggaactctgg gttcttctac ccaagtctcc caggcacttt tggccaaagg aaggaaggaa
 ctaattcttc attttaaaaa ttcttaggca ctttttgacc ttgctgtctg gatgagtttc
 ctcaatggga tttttcttcc ctagacacaa ggaagtctga actcctattt agggccgggt
 ggaagcaggg agctggaccg cagtgtccag gctggacacc tgccattgcc tcctctccac
 tgcagacgcc tgcccatcaa gtattacctg cagcgactca accctatgca tggaggggtca
 atgtgggcac atgtctacac atgtgggtgc ccatggatag tacgtgtgta cacatgtgta
 gagtgtatgt agccaggagt ggtggggacc agaagcctct gtggccttg gtgacctcac
 cactccctgc caccaggctc ctcctctgg tccactgcct tttcatatgt gttgtttctg
 gagacagaag tcaaaaggaa gagcagtgga gccttgccca cagggtctgt gttcatgag
 agagggagat gtgtgggca gagccaattt gtgtgagtg tttgtggctg tgtgtgtgac
 tgtgagtgat agtgacagat acatagtttc attggtcatt tttttttta acaataaagt
 atcttttttt actggt

10

配列番号 24 ヒトFAT腫瘍抑制因子ホモログ2 (Drosophila) (FAT2)
) (NP_001438.1)

【0210】

【化41】

20

MTIALLGFAIFLLHCATCEKPLEGILSSSAWHFTHSHYNATIYENSSPKTYVESFEKMGYLAEPQWAVRYRIIS
 GDVANVFKTEEYVVGNFCLRIKSSNTALLNREVRDSYTLIQATEKTELEALTRVVHILDQNDLKPLFSP
 PSYRVTISEDMPKSPICKVTATDADLGQNAEFYAFNTRSEMFAIHPTSGVVTVAGKLNVTWRGKHELQVLAVD
 RMRKISEGNFGSLAALVHVEPALRKPPAIASVVVTPPDSNDGTTYATVLVDANSSGAEVESVEVVGDPGKHF
 KAIKSYARSNEFSLVSVKIDINWMEYLHGFNLSLQARSQSGPYFYSQIRGFHLPPSKLSSLKFEKAVYRVQLSEFS
 PPGSRVVMVRVTPAFPNLQYVLPKSSENVGFKLNARTGLITTFKLMDFHRAHYQLHIRTSPGQASTVVVIDIVD
 CNNHAPLFNRSSYDGLDENIPPGTSLAVTATDRDHGENGVYTYSIAGPKALPFSIDPYLGIISTSKPMDYELM
 KRIYTRVRASDWGSPFRREKVSIFLQLRNLNDNQPMFEVNCTGSIQDWPVGKSIKMSAIDVDELQNLKYE
 IVSGNELEYFDLNFHSGVLSLRPFINLTAGQPTSYSLKITASDGKNYASPTTLNITVVKDPHFVVPVTCDKTGV
 LTFQTKTILHFIGLQNESSDEEFTSLSTYQINHYTPQFEDHFQSIDVLESVPINTPLARLAATDPDAGFNGKL
 VYVIADGNEEGCFDIELETGLLVAAPLDYEATNFYILNVTVYDLGTPQKSSWKLTVNVKDWNDNAPRFPGGY
 QLTISEDTEVGTIAELTTKADSEDNGRVRYTLLSPTEKFSLHPLTGELVVTGHLRESEPRYILKVEARDQPS
 KGHQLFSVTDLIITLEDVNDNSPQCITEHNRLKVPEDLPPGTVLTFLDASDPDLGPAGEVRYVLMGAGHTFRVD
 LMTGALLERELDFERRAGYNLSLWASDGGRRPLARRTLCHVEVIVLVDVNNLHPPHFASFVHQGVQENSPPSGTQ
 VIVVAQDDSDGLDGLQYFLRAGTGLAAFSINQDTGMIQTLAPLDREFASYYWLTVLAVDRGSVPLSSVTEVYI
 EVTANDNPPQMSQAVFYPSIQEDAPVGTSLVQLDAWDPSSSKGKLTFNITSGNYMGFFMIHPVTGLLSTAQQL
 DRENKDEHILEVTVLDNGEPSLSTSRVVVGLLDVNDNPPIFSHKLFNVRLPERLSPVSPGPVYRLVASDLDEGL
 NGRVYTSIEDSDEEAFSIDLVTGVVSSSTFTAGEYNILTIKATDSGQPPLSASVRLHIEWIPWRPSSIPLAFD
 ETYYSFTVMTDPVNHMVGVISVEGRPGLFWFNISGGDKMDFDIEKTTGSIVIARPLDTRRRSNYNLTVEVTDG
 SRTIATQVHIFMIANINHHRPQFLETRYEVVRVQDTPVGVVLLRVAIDQDKGKSLIYTIHGSQDPSASLFLQD
 PSSGVLVTVGKLDLGSQHTLTVMVRDQEIPIKRNFWVVIHVEDGNLHPPRFTQLHYEASVPDIIAPGTELL
 QVRAMDADRGVNAEVHYSLLKGNSEGFNINALLGIITLAQLDQANHAPHTLVKAEDQGSQWHDLATVIVH
 YPSDRSAPIFSKSEYFVEIPESIPVGSPIILLVSAMSPSEVTYELREGNKDGVFSMNSYSGLISTQKKLDHEKISS
 YQLKIRGSNMAGAFITDVMVVVDIIDENDNAPMFLKSTFVGQISEAAPLYSMIMDKNNPFVHASDSDKEANSL
 VYKILEPEALKFFKIDPSMGTLTIVSEMDYESMPSFQFCVYVHDQGSVLFAPRPAQVIVHVRDVNDSPRFSEQ
 IYEVAVVGPVHPGMELLMVRASDEDSEVNYSIKTGNADAVTIHPVTGSI SVLNPAFLGLSRKLTIRASDGLYQD
 TALVKISLTVQLDKSLQFDQVYWAAVKENLQDRKALVILGAQGNHLNDTSLYFLLNGTDMFHMVQSAGVLQTRG
 VAFDREQQDTHLAVEVRDNRTPQORVAQGLVRVSIEDVNDNPPKFKHLPYTTIQDGTPEGDVLFQVSATDEDLG
 TNGAVTYEFAEDYTYFRIDPYLGDISLKKPFQYALNKYHLKVIARDGGTPSLQSEEEVLVTVRNKSNPLFQSPY
 YKVRVPENITLYTPILHTQARSPEGLRLIYNIVEEPLMLFTDFKTVGLTVTGPLDYESKTKHVFTVRATD
 GSFSEATVEVLVEDVNDNPPFTSQLVYTTISSEGLPAQTPVIQLLASDQDSGRNRDVSQIIVEDGSDVSKFFQIN
 GSTGEMSTVQELDYEAQHFHVKVRAMDKGDPPLTGETLVVVNVSDINDNPPPEFRQPQYEANVSELATCGHLV
 VQAI DPDSRDTSRLEYLILSGNQDRHFFINSSGIISMFNLCKKHLSDSYNLRV GASDGVFRATVPVYINTTAN
 KYSPEFQHLHYEAELAENAMVGTVIDLLAIDKDSGPGYGTIDYTIINKLASEKFSINPNGQIATLQKLDRENSTE
 RVIAIKVMARDGGGRVAFCTVKIILTDENDNPPQFKASEYTVSIQSNVSKDSPVIQVLADEGQADVTVSVN
 PEDLVKDVIEINPVTGVVVKVDSLVLLENQTLDFFIKAQDGGPPHWNLSVPVRLQVVPKVSPLPKFSEPLYTFSA
 PEDLPEGSEIGIVKAVAAQDPVIYSLVRGTPESNKDGVFSLDPDPTGVIVKVRKPMDHSTKLYQIDVMAHCLQNT

30

40

【0211】

【化 4 2】

DVSVLSVNIQVGDVNDNRVFEADPYKAVLTENMPVGTSVIQVTAIDKDTGRDQVSYRSLADPGSNVHELFAI
DSESGWITTLQELDCETCQTYHFHVAYDHGQTIQLSSQALVQVSI TDENDNAPRFASEEYRGSVVENSEPGEV
ATLTKLTDADI SEQNROVTCYITEGDP LQGFISQVGDWRISSRKTLDREHTAKYLLRVASDGKFOASVTVEIF
VLDVNDNSPQCSQLLYTGKVHEDVFPGHFILKVSATDLDTNAQITYSLHGP GAHEFKLPDPTGELTTLTALDR
ERKDVFNLVAKATDGGGRSCQADITLHVEDVNDNAPRFFPSHC AVAVFDNTTVKTPVAVVFARDPDQGANAVVY
SLPDSAEGHFSIDATTGVIRLEKPLQVRPQAPLELTVRASDLGTPIPLSTLGTVTVSVVGLELYLPVFLNTEHSV
QVPEDAPPGTEVLQ LATLTRPGA EKTGYRVVSGNEQGRFRDARTGILYVNASLDFETSPKYFLSIECSRKSSSS
LSDVTTVMVNI TDVNEHRPQFPQDPYSTRVLENALVGDVILTVSATDEDEGPLNSDITYSLIGGNQLGHFTIHPKK
GELQVAKALDREQASSYSLKLRATDSGQPPLHEDTDIAIQVADVNDNPPRFQNLNYSTTVQENSPIGSKVLQ LIL
SDPDSPENGPPYSFRITKGNNGSAFRVTPDGWLVTAEGLSRRAQEWYQLQIQASDSGIPPLSSLTSVRVHVTEQS
HYAPSALPLEIFITVGEDEFQGGMVGKIHATDRDPQDTLTYSLAE EETLGRHFSV GADPGKIIAAOGLPRGHYSF
NVTVSDGTFTTTAGVHVYVWVHGQ EALQOAMWGMFYQLTPEELVSDHWRNLQRFLSHKLDIKRANIHLASLQPAE
AVAGVDVLLVFEHSGTFFYEFQELASII THSAKEMEHSVGVQMR SAMPMPVPCQGPTCQGQICHNTVHLDPKVGPT
YSTARLSILT PRHHLQRSCSCNGTATRFSGQSYVRYRAPAARNWHIHFY LKTLQPOAILLFTNETASVSLKLAG
VPQLEYHCLGGFYGNLSSQRHVNDHEWHSILVEEMDASIRLMVDSMGN TSLVVPENCRLRPERHLLGLLILLH
SSNVSQGFEGCLDAVVVNEEALDLLAPGKT VAGLLETQALTQCCLHSDYCSQNTCLNGGKCSWTHGAGYVCKCP
PQFSGKHCEQRENCTFAPCLEGCTCILSPKGASCNCPHPYTGDRCEMEARGCSEGHCLVTP EIQRGDWGQQELL
IITVAVAFI IISTVGLLFYCRCKSHKPVAMEDPDL LARSVGVDTQAMP AIELNPLSASSC NNLNQPEPSKASVP
NELVTFGPN SKQRPVVCVSPRRLPPAAVPSHSDNEPVIKRTWSSEEMVYPGGAMVWPPTYSRNERWEYPHSEVTQ
GPLPSSAHRHSTPVVMPEPNGLYGGFFPLEMENKRAPLPPRYSNQNL EDLMPSRPPSPRERLVAPCLNEYTAIS
YYHSQFRQGGGGPCLADGGYKVGMR LSRAGPSYAVCEVEGAPLAGQGP RPVPPNYEGSDMVESDYGSCEEVMF

10

配列番号 25 ヒトケモカイン (C - X - Cモチーフ) リガンド 5 (CXCL5) (N M_002994)

【0212】

20

【化 4 3】

gtgcagaagg	cacgaggaag	ccacagtgt	cgggatcctc	caatcttcgc	tcctccaatc
tccgctcctc	caccagttc	aggaaccgc	gaccgctcgc	agcgctctct	tgaccactat
gagcctcctg	teccagcgcg	cggcccgtgt	ccccggtcct	tcgagctcct	tgtgcgcgct
gttggtgctg	ctgctgctgc	tgacgcagcc	agggcccatc	gccagcgctg	gtcctgccgc
tgctgtgttg	agagagctgc	gttgctgttg	tttacagacc	acgcaaggag	ttcatcccaa
aatgatcagt	aatctgcaag	tgttogccat	aggcccacag	tgctccaagg	tggaagtgg
agcctccctg	aagaacggga	aggaaatttg	tcttgatcca	gaagcccctt	ttctaaagaa
agtcatccag	aaaattttgg	acgggtggaaa	caaggaaaac	tgattaagag	aatgagcac
gcatggaaaa	gtttcccagt	cttcagcaga	gaagttttct	ggaggtctct	gaaccaggg
aagacaagaa	ggaaagattt	tgttggtgtg	tgtttatttg	tttttccagt	agttagcttt
cttctggtat	tcctcacttt	gaagagtgtg	agggaaaacct	atgtttgccg	cttaagcttt
cagctcagct	aatgaagtgt	ttagcatagt	acctctgcta	tttgctgtta	ttttatctgc
tatgctattg	aagttttggc	aattgactat	agtgtgagcc	aggaatcact	ggctgttaat
ctttcaaagt	gtcttgaatt	gtaggtgact	attataattc	caagaaatat	tccttaagat
attaactgag	aaggctgtgg	atttaatgtg	gaaatgatgt	tcataagaa	ttctgttgat
ggaaatacac	tgttatcttc	acttttataa	gaaataggaa	atattttaat	gtttcttggg
gaatatgta	gagaatttcc	ttactcttga	ttgtgggata	ctatttaatt	atttcacttt
agaaagctga	gtgtttcaca	ccttatctat	gtagaatata	tttccttatt	cagaatttct
aaaagtttaa	gttctatgag	ggctaataatc	ttatcttctc	ataattttag	acattcttta
tcttttttagt	atggcaaaact	gccatcattt	acttttaaac	tttgatttta	tatgctattt
attaagtatt	ttattaggag	taaccataatt	ctggtagcta	aatatatatt	ttagatagat
gaagaagcta	gaaaacaggc	aaattcctga	ctgctagttt	atatagaaat	gtattctttt
agtttttaaa	gtaaaggcaa	acttaacaat	gacttgact	ctgaaagttt	tggaaacgta
ttcaaacaaat	ttgaatataa	atztatcatt	tagttataaa	aatatatagc	gacatcctcg
aggccctagc	atttctcctt	ggatagggga	ccagagagag	cttggaatgt	taaaaaaaa
acaaaaacaa	aaaaaacaag	gagaagtgtg	ccaagggatg	tcaatttttt	atccctctgt
atgggttaga	ttttccaaa	tcataatttg	aagaaggcca	gcattttatg	tagaatatat
aattatataat	aaggtggcca	cgctggggca	agttccctcc	ccactcacag	cttggcccc
ttcacagag	tagaacctgg	gttagaggat	tgcaagaagac	gagcggcagc	ggggagggca
gggaagatgc	ctgtcgggtt	tttagcacag	ttcatttcac	tgggattttg	aagcatttct
gtctgaatgt	aaagcctggt	ctagtctctg	tgggacacac	tgggggttggg	ggtgggggaa
gatgcggtaa	tgaaccgggt	tagtcagttg	tgtcttaata	tccttgataa	tgctgtaaag
ttatttttta	caaatatttc	tgtttaagct	atttcacctt	tgtttgaaa	tccttccctt
ttaaagagaa	aatgtgacac	ttgtgaaaag	gcttgtagga	aagctcctcc	cttttttct
ttaaaccctt	aaatgacaaa	cctaggtaat	taatggtgtg	gaatttctat	ttttgctttg
tttttaatga	acatttgtct	ttcagaatag	gattctgtga	taatatttaa	atggcaaaaa

30

40

【0213】

【化44】

```

caaaacataa ttttgtgcaa ttaacaaagc tactgcaaga aaaataaaac atttcttggg
aaaaacgtat gtatttatat attatatatt tatatataat atatattata tatttagcat
tgctgagcct tttagatgcc tattgtgtat cttttaaagg ttttgaccat tttgttatga
gtaattacat atatattaca ttcactatat taaaattgta cttttttact atgtgtctca
ttggttcata gtctttatstt tgctccttga ataaacatta aaagatttct aaacttcaaa
aaaaaaaaaa aaaaa

```

配列番号 26 ヒトケモカイン (C - X - Cモチーフ) リガンド 5 (CXCL5) (NP_002985.1)

【0214】

【化45】

10

```

MSLLSSRAARVPGPSSSLCALLVLLLLLTQPGPIASAGPAAAVLRELRCVCLQTTQGVHPKMISNLQVFAIGPQC
SKVEVVASLKNKGKEICLDPEAPFLKKVIQKILDGGNKEN

```

配列番号 27 ヒト zincフィンガータンパク質 771 (ZNF771) (NM_016643)

【0215】

【化46】

20

30

40

```

gaggtggtga aactcaagat ccccatggac aacaaggagg tcccgggcca ggcgcccggc
ccgtccgcgc acccggcgcg tcccacgcgc tgccccgact gggccgcgc cttcgcgcgc
cgctccacgc tggcgaagca cgcgcgcgc cacacgggcg aacggccctt cgggtgcacc
gagtgcgggc ggcgcttctc acagaagtcg gcgctgacca aacacggccg cacgcacacg
ggcgagcggc cctacgagtg ccccgagtcg gacaaaacgt tctcggccgc ctogaacctg
cggcagcacc gacggcgcga cacgggcgag aagccgtacg catgcgcgca ctgcggccgc
cgcttcgcgc agagctcaa ctacgcacag cacctgcgcg tgacacggg cgagaagccg
tacgctgcc cgactgcgg acgcgccttt ggcggcagct cgtgcctggc gcgccaccga
cgcacgcaca cggcgaagcg gccctacgct tgcgccgact gggcagcgc cttcgcctcag
agctcggcgc tggccaagca ccggcgcgct cacacgggcg agaagccgca ccgctgcgct
gtgtgtggcc ctgccttcg ccaccgctcc aacctggcgg agcacgcgcg cacgcacaca
ggcgagcggc cctaccctcg cgcgagtgcc ggcgcgcgct tccgcctaag ctgcacttc
attcgcacc gacgcgcgca catgcccgcg cgctgtata tttgcgcgg ctgcggcagg
gacttcaagc tgcacctgg cgcacggcc gccactgcca ccgagcgtt cccggagtgt
gagggcagct gactccgca gggctgcgga gggcgcgcgt ggggcttcca cctggctgca
ctaaccagc ctctcctcg ccccgccctc cgggtctggg aaattgaggg gacggcaggc
ccggctgcc tggaaactgg agacagggag aatcccctgc cggggctcct ggaaacagtg
cccaaccac atcactacat tccctcggcc cgtgttagtg aataaagtat tatacctca
cccaccctg gcctgtgagt gaggtgggtg ggagaggaag aaagtgggg ttctccaggc
tcaggtgcca agtgagtgt caaggaacca aatgggatg taaacctaaa aggggttccc
ggcaacctcg tttgtgttg ttggagggtg tcgcacactt ggccttggg tacgtcctca
taacctaga cctgaaagg cccataaata tactatgttc acgatcagac acgactgca
ttcggcagag ctccagtgag caaggcacga ccctcagatc tcagtctagt gaaggagaga
aaactgtaat aacactacgt taaaggtttt aactgctttg ttatgtaagc ttaccagcc
cggcgcacag tgactcacgc ctgtaatccc agcactttgg gagggcgagg ctacgagatc
acttgaggtt aggagtcca taccagcctg gccaacatgg tgaaaccgg tctctactaa
aaatacaaaa attaactgg tgtggtggcg ggcgctgta atcccagcta ctgagggggc
tgaggcatga gaatcacttg aacctgggag acagaggttg caatgaaccg agatagtgcc
attgcaactc ggctgggca acagaggaag actgcctcaa acaaacaaaa aacaacaac
caaaccaaac caaaaaaac tcaaagcgat tggacctagc agctcatgcc tgtaatctcc
agcactttgg gagcggagg caggaggatc tcttgaagtc aagagtttga gatcagcctg
gagaacaaag tgagaccccc atctatataa aaaaaaaaaa aaaaa

```

配列番号 28 ヒト zincフィンガータンパク質 771 (ZNF771) (NP_057727.1)

【0216】

【化47】

```

MDNKEVPGEAPAPSADPARPHACPDGGRFARRSTLAKHARTHTGERPFGCTECGRRFSSQKSALTKHGRHTHTGER
PYECPECDKRFSASNLRQHRRTHTGKPYACAHCGRRFAQSSNYAQHLRVHTGKPYACPDGGRFSGSSCLAR
HRRHTHTGERPYACADCGTRFAQSSALAKHRRVHTGKPHRCAVCGRRFGRSRLAEHARTHTGERPYPCAECGRR
FRLSSHFRHRRHRMRRRLYICAGCGRDFKLPFGATAATATERCPECEGS

```

配列番号 29 ヒトナトリウム排泄増加性ペプチド受容体 C / グアニレートシクラーゼ C (房ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体 C) (NPR3) (NM_000908)

50

【 0 2 1 7 】

【 化 4 8 】

```
tcttttttctt ttttttttaa gaaaaactag tgacattgca gagaaggacg cttcctctct
atcttttggc gcattagtga aggggggtatt ctattttgtt aaagcgccca agggggcgca
gggaccttgg agagaagagt ggggaggaaa gaggaagggt ggggtggggg cagagggcga
gtcggcgggc gcgagggcaa gctcttttctt gcggcacgat gccgtctctg ctggtgctca
```

【 0 2 1 8 】

【 化 4 9 】

```
ctttctcccc gtgcgacta ctcggtctgg cgttgctggc cggcggcacc ggtggcggg
gcgttggcgg cggcggcggg ggcgcgggca taggcggcgg acgccaggag agagaggcgc
tgccgccaca gaagatcgag gtgctggtgt tactgcccc ggatgactcg tacttgttt
cactcaccgg ggtgcggccg gccatcgagt atgctctgcg cagcgtggag ggcaacggga
ctgggaggcg gcttctgccc ccgggcactc gcttccaggt ggcttacgag gattcagact
gtgggaaccg tgcgctcttc agcttggtgg acccgtggc ggcggcggc ggcgccaagc
cagaocctat cctggggcca gtgtgcgagt atgcagcagc gccagtggcc cggcttgcat
cgcactggga cctgccatg ctgtcggctg gggcgtggc cgctggcttc cagcacaagg
actctgagta ctgcacctc acgcgcgtgg cccccgcta cgccaagatg ggcgagatga
tgctcgccct gttccgccac caccactgga gccgcgtgc actggtctac agcgacgaca
agctggagcg gaactgctac ttcaccctcg agggggtcca cgaggtcttc caggaggagg
gtttgacacat gccatctac agtttcgac agaccaaga cttgatctg gaagacatcg
tgcgcaatat ccgagccagt gagagagtgg tgatcatgtg tgcgagcagt gacaccatcc
ggagcatcat gctggtggcg cacaggcatg gcatgaccag tggagactac gccttcttca
acattgagct cttcaacagc tcttcctatg gagatggctc atggaagaga ggagacaaac
acgactttga agctaagcaa gcatactcgt cctccagac agtcaactta ctgaggacag
tgaaacctga gtttgagaag ttttccatgg aggtgaaaag ttcagttgag aaacaagggc
tcaatatgga ggattacgtt aacatgtttg ttgaaggatt ccacgatgcc atcctcctct
acgtcttggc tctacatgaa gtactcagag ctggttacag caaaaaggat ggagggaaaa
ttatacagca gacttggaa agaacatttg aaggtatcgc cgggcaggtg tccatagatg
ccaacggaga ccgatatggg gatttctctg tgattgccat gactgatgtg gaggcgggca
cccaggagggt tattggtgat tattttggaa aagaaggctg ttttgaaatg cggccgaatg
tcaaatatcc ttggggccct ttaaaactga gaatagatga aaaccgaatt gtagagcata
caaacagctc tccctgcaa tcatgtggcc tagaagaatc ggcagtgaca ggaattgtcg
tgggggcttt actaggagct ggcttgctaa tggccttcta ctttttcagg aagaaatata
gaataacat tgagaggcga acccagcaag aagaaagtaa ccttggaaaa catcgggaat
tacgggaaga ttccatcaga tcccattttt cagtagctta aaggaagccc cccacttttt
tttttctgc ctgagattct ttaaggagat agacgggttg aaagacatca atgaaacaga
agggcgcttc ttgaagaatt cataatttta agcagttagt aatttcattt taaaatttct
gtagaagctc aggaattatg attaatcacc atctgcctcc aggcctttca tctcatgaca
aacaatatata ataatgatat cgtgtcactc tgttaatatg tcatactggt tcaagcccat
atgattagat ttatgttttt aaaatctggt gtctccatat cttgatggct tttgggagca
tttcacacaa ggatataaaa tgcgggttttc ttaaatgaaa tgtttttag ctagaataaa
atcattttta caagtacagc attcttgaa agaatttaac acccaaaaag gggaaaatgt
aatgaaaaat ctcaaggttg gaaatacagc cttactctct cttagagctgg aggacaggtt
tgtggttag gactctctg tccgatgtct acattcaggt tctgacttca tatcttgaaa
aaggatttcc tccctgtctt tttcagtgtc tcataaacgc tactctggat tgttgtaaat
attagtgaga tgggaggatt tacagaagaa aagcaagtca aaaatatttc ctttttgatg
taaaaaaaaa aagccctatt tcgcactaac attttatttt acaagtattt taatcttata
ttttggtatt agaaaaattt gtctattttt tcattttgaa gattaaatgt tgcttacatt
ttaaaaaaaaa a
```

10

20

30

配列番号 3 0 ヒトナトリウム排泄増加性ペプチド受容体 C / グアニレートシクラーゼ C
 (房ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体 C) (N P R 3) (N P _ 0 0 0 8 9 9 . 1)

40

【 0 2 1 9 】

【 化 5 0 】

```
MPSLLVLTFSPCVLLGWALLAGGTGGGGVGGGGGAGIGGGRQEREALPPQKIEVLVLLPQDDSYLFSLTRVRPA
IEYALRSVEGNGTGRRLLPGRFQVAYEDSDCGNRALFSLVDRVAAAARGAKPDLILGPVCEYAAAPVARLASHW
DLPMLSAGALAAAGFQHKDSEYSHLTRVAPAYAKMGEMMLALFRHHWSRAALVYSDDKLERNCYFTLEGVHEVFQ
EEGLHTSIYSFDETKDLDLEDIVRNIQASERVVIMCASSDTRSIMLVAHRHGMTSGDYAFFNIELFNSSSYGDG
SWKRGDKHDFAKQAYSSLQTVTLRLRVKPEFEKFSMEVKSSVEKQGLNMEDYVNMVFVEGFHDAILLYVLALHEV
LRAGYSKKDGGKI IQQTWNRTFEGIAGQVSI DANGDRYGD FSVIAMTDVEAGTQEVIGDYFGKEGRFEMRPNVKY
PWGPKLRIDENRIVEHTNSSPCKSCGLEESA VTGIVVGALLGAGLLMAFYFFRKKYRITIERRTQQEESNLGKH
RELREDSIRSHFSVA
```

配列番号 3 1 ヒト早期増殖応答 2 (K r o x - 2 0 ホモログ、 D r o s o p h i l a)

50

(E G R 2) (N M _ _ 0 0 0 3 9 9)

【 0 2 2 0 】

【 化 5 1 】

```

taactgagcg aggagcaatt gattaatagc tcggcgaggg gactcaactga ctgttataat
aacactacac cagcaactcc tggcttccca gcagccggaa cacagacagg agagagtcag
tggcaaatac acatTTTTct tatttcttaa aaaacagcaa cttgtttgct acttttattt
ctgttgattt tttttcttg gtgtgtgtgg tggttgttt taagtgtgga gggcaaaagg
agataccatc ccaggctcag tccaaccct ctccaaaacg gcttttctga cactccaggT

```

【 0 2 2 1 】

【 化 5 2 】

```

agcgagggag ttgggtctcc aggttgtgcg aggagcaaat gatgaccgcc aaggccgtag
acaaaatccc agtaactctc agtggttttg tgcaccagct gtctgacaac atctaccggg
tggaggacct cggcgccacg tgggtgacca tctttcccaa tgccgaactg ggaggcccct
ttgaccagat gaacggagtg gccggagatg gcatgatcaa cattgacatg actggagaga
agaggtcgtt ggatctccca tatcccagca gctttgctcc cgtctctgca cctagaaacc
agaccttcac ttacatgggc aagttctcca ttgacctca gtacctggg gccagctgct
accagaagg cataatcaat attgtgagtg caggcatctt gcaaggggtc acttccccag
cttcaaccac agcctcatcc agcgtcacct ctgcctcccc caaccactg gccacaggac
ccctgggtgt gtgcaccatg tcccagaccc agcctgacct ggaccacctg tactctccgc
caccgcctcc tctctcttat tctggctgtg caggagacct ctaccaggac ccttctgcgt
tctgtcagc agccaccacc tccacctctt cctctctggc ctaccacca cctccttctt
atccatcccc caagccagcc acggaccag gtctcttccc aatgatccca gactatcctg
gattctttcc atctcagtg cagagagacc tacatggtac agctggccca gacogtaagc
cctttccctg cccactggac accctgctgg tgccccctcc actcaactca ctctctacaa
tccgtaactt taccctgggg ggccccagtg ctgggggtgac cggaccaggg gccagtggag
gcagcgaggg accccggctg cctggtagca gctcagcagc agcagcagcc gccgcccgg
ccgctataa cccacaccac ctgccactgc ggccattct gaggcctcgc aagtaccca
acagaccag caagacgccc gtgcacgaga ggccctacc gtgccagca gaaggctgcg
accggcgggt ctcccgctct gacgagctga cacggcacat ccgaatccac actgggcata
agcccttcca gtgtcggatc tgcattgccc acttcagccg cagtgaccac ctaccacc
atatccgcac ccacaccggg gagaagccct tcgcctgtga ctactgtggc cgaagtttg
ccggagtgta tgagaggaag cggccacaca agatccacct gagacagaaa gagcggaaaa
gcagtgtccc ctctgcatcg gtgccagccc cctctacagc ctctgctct gggggcgtgc
agcctggggg taccctgtgc agcagtaaca gcagcagctc tggcggaggg ccgctcgc
cttgtctctc tcggaccggg acaccttgag atgagactca ggctgataca ccagctccca
aagggtcccgg aggccttttg tccactggag ctgcacaaca aacactacca ccttttctg
tccctctctc cctttgttg gcaaagggct ttgggtggagc tagcactgcc cctttccac
ctagaagcag gttcttctta aaacttagcc cattctagtc tctcttaggt gagttgacta
tcaacccaag gcaaagggga ggctcagaag gaggtggtgt ggggatcccc tggccaagag
ggctgaggtc tgaccctgct ttaaaggggt gtttgactag gttttgctac cccactccc
cttattttga cccatcacag gtttttgacc ctggatgtca gagttgatct aagacgtttt
ctacaatagg ttgggagatg ctgatccctt caagtgggga cagcaaaaag acaagcaaaa
ctgatgtgca ctttatggct tgggactgat ttgggggaca ttgtacagtg agtgaagtat
agcctttatg ccacactctg tggccctaaa atggtgaatc agagcatatc tagttgtctc
aacccttgaa gcaatatgta ttatatactc agagaacaga agtgcaatgt gatgggagga
acgtagcaat atctgctcct tttcgagttg tttgagaaat gtaggctatt ttttcagtgT
atatccactc agattttggt tatttttgat gtaccacac tgttctctaa attctgaatc
tttgggaaaa aatgtaaagc atttatgate tcagaggtta acttatttaa ggggatgta
catattctct gaaactagga tgcattgcaat tgtgttgga gtgtccttgg tcgccttgg
tgatgtagac aaatgttaca aggtgcatg taaatgggtt gccttattat ggagaaaaa
atcactccct gagtttagta tggctgtata tttatgccta ttaatatttg gaattttttt
tagaaagtat atttttgat gctttgtttt gtgacttaaa agtgttacct ttgtagtcaa
atctcagata agaattgaca taatgttacc ggagctgatt tgtttggtca ttagctctta
atagttgtga aaaaataaat ctattctaac gcaaaaacc taactgaagt tcagatataa
tggatggttt gtgactatag tgtaaataaa tacttttcaa caat

```

10

20

30

40

配列番号 3 2 ヒト早期増殖応答 2 (K r o x - 2 0 ホモログ、 D r o s o p h i l a)

(E G R 2) (N P _ _ 0 0 0 3 9 0 . 2)

【 0 2 2 2 】

【化53】

MMTAKAVDKI PVTLSG FVHQLS DNIYPVEDLAATS VTI FPN AELGGPF DQMNGVAGDGMINI DMTGEKRS L DLPY
PSSFAPVS APRNQ T FTYMGKFS IDPOY PGASCY PEG I INIVSAG ILQGV TSPASTT ASSSVTSAS PNPLATG PLG
VCTMSQTQ PDL D HLYS P P P P P P P YSGCAGDLY QDPSAFL SAATTSTSSSLAY P P P P S Y P S P K P A T D P G L F P M I P D
Y P G F F P S Q C Q R D L H G T A G P D R K P F P C P L D T L R V P P P L T P L S T I R N F T L G G P S A G V T G P G A S G G S E G P R L P G S S S A
A A A A A A A A A Y N P H H L P L R P I L R P R K Y P N R P S K T P V H E R P Y P C P A E G C D R R F S R S D E L T R H I R I H T G H K P F Q C R I C
M R N F S R S D H L T H I R T H T G E K P F A C D Y C G R K F A R S D E R K R H T K I H L R Q K E R K S S A P S A S V P A P S T A S C S G G V Q P G
G T L C S S N S S L G G G P L A P C S S R T R P

配列番号33 ヒト白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーA (TMドメイン有
り)、メンバー4 (LILRA4) (NM_012276)

【0223】

10

【化54】

ctacgggcac cgtggccaca cctgcctgca cagccagggc caggaggagg agatgccatg
accctcattc tcacaagcct gctcttcttt gggctgagcc tgggccccag gacccgggtg

【0224】

【化55】

caggcagaaa acctacccaa acccatcctg tgggcccagc cagggtcccgt gatcacctgg
cataaccccc tgaccatctg gtgtcagggc accctggagg cccaggggta ccgctctggat
aaagagggaa actcaatgtc gaggcacata ttaaaaacac tggagtctga aaacaaggtc
aaactctcca tcccatccat gatgtgggaa catgcagggc gatatactg ttactatcag
agccctgcag gctggtcaga gcccagcgac cccctggagc tgggtgtgac agcctacagc
agaccacccc tgtccgcaact gcccaagccct gtggtgacct caggagtga cgtgacccctc
cgggtgtgcct cagggctggg actgggcagg ttactctga ttgaggaagg agaccacagg
ctctcctgga ccctgaactc acaccaacac aacctggaa agttccaggc cctgttcccc
atgggcccc tgacctcag caacaggggt acattcagat gctacggcta tgaaaacaac
accccatac tgtggtcggg acccagtgac cccctgcagc tactggtgtc aggcgtgtct
aggaagccct cccctcctgac cctgcagggc cctgtcgtga cccccggaga gaatctgacc
ctccagtgtg gctctgatgt cggctacatc agatacactc tgtacaagga gggggccgat
ggcctcccc agcgccttg cgggcagccc caggctgggc tctcccaggc caacttcacc
ctgagccctg tgagccgctc ctacgggggc cagtacagat gctacggcgc acacaacgtc
tcctccagat ggtcggcccc cagtacccc ctggacatcc tgatcgcagg acagatctct
gacagaccct ccctctcagt gcagccgggc cccacggtga cctcaggaga gaaggtgacc
ctgctgtgtc agtcatggga cccgatgttc actttccttc tgaccaagga gggggcagcc
catccccctg tgcgctcag atcaatgtac ggagctcata agtaccaggc tgaattcccc
atgagtcctg tgacctcag ccaagcggg accctacagg gctacggctc acgcagctcc
aaacccctacc tgctgtctca cccagtgag cccctggagc tctgtgtctc aggagcaact
gagaccctca atccagcaca aaagaagtca gattccaaga ctgccccaca cctccaggat
tacacagtgg agaatctcat ccgcatgggt gtggctggct tggctcctgct gttcctcggg
attctgttat ttgaggtcga gcacagccag agaagcccc caaggtgcag ccaggaggca
aacagcagaa aggacaatgc acccttcaga gtgggtggagc cttgggaaca gatctgatga
tctgaggagg ttctggaaga ctggggcagc agttggggaa gtgtctgctg agaatatcaa
ggggaagaag catgggtcag gtgcaggaag atgtctgggt gctctgtagaa gatgcttctc
ccattaaact gtggtgcttt cctcctcaaa aaaaaaaaa aaaaa

20

30

配列番号34 ヒト白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーA (TMドメイン有
り)、メンバー4 (LILRA4) (NP_036408.3)

【0225】

40

【化56】

M T L I L T S L L F F G L S L G P R T R V Q A E N L P K P I L W A E P G P V I T W H N P V T I W C Q G T L E A Q G Y R L D K E G N S M S R H I L K T L
E S E N K V K L S I P S M M W E H A G R Y H C Y Y Q S P A G W S E P S D P L E L V V T A Y S R P T L S A L P S P V V T S G V N V T L R C A S R L G L G
R F T L I E E G D H R L S W T L N S H Q H N H G K F Q A L F P M G P L T F S N R G T F R C Y G Y E N N T P Y V W S E P S D P L Q L L V S G V S R K P S
L L T L Q G P V V T P G E N L T L Q C G S D V G Y I R Y T L Y K E G A D G L P Q R P G R Q P Q A G L S Q A N F T L S P V S R S Y G G Q Y R C Y G A H N
V S S E W S A P S D P L D I L I A G Q I S D R P S L S V Q P G P T V T S G E K V T L L C Q S W D P M F T F L L T K E G A A H P P L R L R S M Y G A H K
Y Q A E F P M S P V T S A H A G T Y R C Y G S R S S N P Y L L S H P S E P L E L V V S G A T E T L N P A Q K K S D S K T A P H L Q D Y T V E N L I R M
G V A G L V L L F L G I L L F E A Q H S Q R S P P R C S Q E A N S R K D N A P F R V V E P W E Q I

配列番号35 ヒトプロスタグランジンD2シターゼ 21kDa (脳) (PTGDS)
(NM_000954)

【0226】

【化 5 7】

```

gtcctcctg cacacctccc tcgctctccc acaccactgg caccaggccc cggacacccg
ctctgctgca ggagaatggc tactcatcac acgctgtgga tgggactggc cctgctggg
gtgctgggcg acctgcaggc agcaccggag gccagggtct ccgtgcagcc caacttccag
caggacaagt tcctggggcg ctggttcagc gggggcctcg cctccaactc gagctggctc
cgggagaaga aggcggcggtt gtccatgtgc aagtctgtgg tggcccctgc cacgcatggt
ggcctcaacc tgacctccac ctccctcagg aaaaaccagt gtgagacccg aacctgctg
ctgcagcccg cggggtcctt cggctcctac agctaccgga gtccccactg gggcagcacc
tactccgtgt cagtgggtgga gaccgactac gaccagtacg cgctgctgta cagccagggc
agcaagggcc ctggcgagga cttccgcatg gccaccctct acagccgaac ccagaccccc
agggctgagt taaaggagaa attcaccgcc ttctgcaagg cccagggtt cacagaggat
accattgtct tcctgcccc aaccgataag tgcattgacg aacaatagga ctccccaggg
ctgaagetgg gatcccgcc agccagggtga cccccacgct ctggatgtct ctgctctgtt
ccttccccga gcccctgccc cggctccccg ccaaagcaac cctgcccact caggcttcat
cctgcacaat aaactccgga agcaagtcat taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa

```

10

配列番号 36 ヒトプロスタグランジン D2 シンターゼ 21 kDa (脳) (PTGDS)
(NP_000945.3)

【0227】

【化 5 8】

```

MATHHTLWMGLALLGVLGDLQAPEAQVSVQPNFQQDKFLGRWFSAGLASNSSWLREKKAALSMCKSVVAPATDG
GLNLTSTFLRKNQCETRTMLLQPAGSLGSYSRSPHWGSTYSVSVVETDYDQYALLYSQGSKPGEDFRMATLYS
RTQTPRAELKEKFTAFCKAQGFTEDTIVFLPQTDKCMTEQ

```

配列番号 37 ヒトペリオスチン、骨芽細胞特異的因子 (POSTN) (NM_006475)

【0228】

【化 5 9】

```

agagactcaa gatgattccc tttttaccca tgttttctct actattgctg cttattgtta
accctataaa cgccaacaat cattatgaca agatcttggc tcatagtcgt atcaggggct
gggaccaagg cccaaatgtc tgtgcccttc aacagatttt gggcaccaaa aagaaatact
tcagcacttg taagaactgg tataaaaagt ccatctgtgg acagaaaacg actgttttat
atgaatgttg ccctggttat atgagaatgg aaggaatgaa aggctgcca gcagttttgc
ccattgacca tgtttatggc actctgggca tctgtgggagc caccacaacg cagcgctatt
ctgacgcctc aaaactgagg gaggagatcg agggaaagg atccttcact tactttgcac
cgagtaatga ggcttgggac aacttggatt ctgatatccg tagaggtttg gagagcaacg
tgaatgttga attactgaat gctttacata gtcacatgat taataagaga atgttgacca
aggacttaaa aaatggcatg attattcctt caatgtataa caatttgggg cttttcatta
accattaccc taatgggggt gtcactgtta attgtgctcg aatcatccat ggaaccaga
ttgcaacaaa tgggtttgtc catgtcattg accgtgtgct tacacaaatt ggtacctcaa
ttcaagactt cattgaagca gaagatgacc tttcatcttt tagagcagct gccatcacat
cggacatatt ggaggccctt ggaagagacg gtcacttcac actctttgct cccaccaatg
aggcttttga gaaacttcca cgaggtgtcc tagaaagggt catggggagac aaagtggctt
ccgaagctct tatgaagtac cacatcttaa atactctcca gtgttctgag tctattatgg
gaggagcagt ctttgagacg ctggaaggaa atacaattga gataggatgt gacggtgaca
gtataacagt aaatggaatc aaaaatgtga acaaaaagga tattgtgaca aataatgggtg
tgatccattt gattgagcag gtcctaattc ctgattctgc caaacaagtt attgagctgg
ctggaaaaaca gcaaacacc ttcacggatc ttgtggccca attaggcttg gcatctgctc
tgaggccaga tggagaatac actttgctgg cacctgtgaa taatgcattt tctgatgata
ctctcagcat ggttcagcgc ctccctaaat taattctgca gaatcacata ttgaaagtaa
aagttggcct taatgagctt tacaacgggc aaatactgga aacctogga ggcaaacagc
tcagagctct cgtatatcgt acagctgtct gcattgaaaa ttcattgcag gagaaagga
gtaagcaagg gagaaacggt gcgattcaca tattccgcga gatcatcaag ccagcagaga
aatccctcca tggaaaagag ctctgacac aacctggaga caccttctag agcctacttg
ccaatgtatgc ttttaagga atgactagtg aagaaaaaga aattctgata tttgtgcca
atgctcttca aaacatcatt ctttatcacc tgacaccagg agttttcatt ggaaaaggat
ttgaaacctg tgttactaac attttaaaga ccacacaagg aagcaaaatc tttctgaaag
aagtaaatga tacacttctg gtgaatgaat tgaatcaaa agaactgac atcatgcaa
caaatgggtt aattcatggt gtagataaac tcctctatcc agcagacaca cctggtgga
atgatcaact gctgaaaata ctttaataat taatcaaata catccaaatt aagtttgttc
gtggtagcac cttcaaagaa atcccctgga ctgtctatac aactaaaatt ataaccaaag
ttgtggaacc aaaaattaaa gtgattgaag gcagcttcca gcctattatc aaaactgaag
gaccacact acaaaaagtc aaaattgaag gtgaaacctg attcagactg attaaagaag
gtgaaacaat aactgaagt atccatggag agccaattat taaaaaac accaaaatca
ttgatggagt gcctgtggaa ataactgaaa aagagacacg agaagaacga atcattacag
gtcctgaaat aaaatacact aggatttcta ctggaggtgg agaaaacagaa gaaactctga
agaaattggt acaagaagag gtcaccaagg tcaccaaatt cattgaagggt ggtgatggtc
atthatttga agatgaagaa attaaaagac tgcttcagg agacacacc gtgaggaagt
tgcaagccaa caaaaagtt caaggttcta gaagacgatt aagggaggt cgttctcagt
gaaaatccaa aaaccagaaa aaaatgttta tacaacctta agtcaataac ctgaccttag
aaaattgtga gagccaagtt gacttcagga actgaaacat cagcacaag aagcaatcat
caaataatc tgaacacaaa ttttaatatt ttttttctga atgagaaaca tgagggaat
tgtggagtta gcctcctgtg gtaaaggaat tgaagaaaat ataacacctt acacctttt
tcatcttgac attaaaagtt ctggctaact ttggaatcca ttagagaaaa atccttgtca
ccagattcat tacaattcaa atcgaagagt tgtgaaactgt tatcccattg aaaagaccga
gccttgtatg tatgttatgg atacataaaa tgcacgcaag ccattatctc tccatgggaa
gctaagttat aaaaataggt gcttgggtga caaaaacttt tatatcaaaa ggcttgcac
atthctatat gagtgggttt actggtaaat tatgttattt ttacaacta atthtgtact
ctcagaatgt ttgtcatatg cttcttgc aa tgcatatttt ttaatctcaa acgtttcaat
aaaaccattt ttcagatata aagagaatta cttcaaattg agtaattcag aaaaactcaa
gatttaagtt aaaaagtggt ttggacttgg gaa

```

10

20

30

40

配列番号 3 8 ヒトペリオスチン、骨芽細胞特異的因子 (P O S T N) (N P _ 0 0 6 4
6 6 . 1)
【 0 2 2 9 】

【化60】

MIPFLPMFSLLLLLLVNPNANNHYDKILAHSRIRGRDQGNVNCALQQILGTFKKYFSTCKNWKKSICGQKTTV
 LYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTGLIVGATTTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLDSDIR
 RGLASNVEVLLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHV
 IDRVLTOIGTSTIQDFIEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPKRVLERFMGDKVASEAL
 MKYHILNLTQCSSEIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDITVNNNGVIHLIDQVLI PDSAKQVIE
 LAGKQQTTFDLDVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTLMSVQRLKLI LQNHILKVKVGLNELYNGQILE
 TIGGKQLRVFVYRTAVCIENSCMEKGSQGRNGAIHIFREIIPKPAEKSLHEKLNKQDKRFSTFSLLEADLKELL
 TQPGDWTFLVPTNDAFKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNLIKTTQGSKIFLKEVND
 TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNQDLEILNKLIKYIQIKFVRGSTFKEIPVTVYTTKIIT
 KVVPEKIKVIEGSLQPIIKTEGPTLTVKVIEGEPEFRLIKEGETITEVIHGEPIIKKYTKIIDGVPVEITEKETR
 EERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLEDEEIKRLLQGDTPVRKLQANKKVQG
 SRRRLREGRSQ

10

配列番号39 ヒトwingless型MMTV組み込み部位ファミリー、メンバー5A
 (WNT5A)(NM_003392)

【0230】

【化61】

agttgcctgc	gcgccctcgc	cggaccggcg	gctccctagt	tgcgccccga	ccaggccctg
cccttgctgc	cggtctcgcg	gogtccgcgc	cccctccatt	cctggggcgca	tcccagctct
gccccactc	gggagtcag	gcccggggcg	cagtgcocgc	ttcagctccg	gtcactcgcg
cccgccggac	gcgcgcggga	ggactccgca	gcctgctcc	tgaccgtccc	cccaggctta
accgggtgc	tccgctcgga	ttcctcggt	gcgctcgctc	gggtggcgac	ttcctccccg
cgccccctcc	ccctcgccat	gaagaagtc	attggaatat	taagcccagg	agttgctttg
gggatggctg	gaagtgcaat	gtcttccaag	ttcttcctag	tggctttggc	catatttttc
tccttcgccc	aggttgtaat	tgaagccaat	tcttggtggt	cgctaggtat	gaataaccct
gttcagatgt	cagaagtata	tattatagga	gcacagcctc	tctgcagcca	actggcagga
ctttctcaag	gacagaagaa	actgtgccac	ttgtatcagg	accacatgca	gtacatcgga
gaaggccgca	agacaggcat	caaagaatgc	cagtatcaat	tccgacatcg	aaggtggaac
tgcaagcctg	tggataaac	ctctgttttt	ggcaggggtga	tgcaagatagg	cagccgcgag
acggccttca	catacgcggt	gagcgcagca	gggggtggtga	acgccatgag	ccgggcgtgc
cgcgagggcg	agctgtccac	ctgcggctgc	agccgcgccg	cgcgccccaa	ggacctgccc
cgggactggc	tctggggcgg	ctgcggcgac	aacatcgact	atggctaccg	cttgccaag
gagttcgtgg	acgcccgcga	gcgggagcgc	atccacgcca	agggctccta	cgagagtgt
cgcatcctca	tgaacctgca	caacaacgag	gcccggccgca	ggacgggtga	caacctggct
gatgtggcct	gcaagtgcca	tgggggtgct	ggctcatgta	gctgaagac	atgctggctg
cagctggcag	acttcgcaa	ggtgggtgat	gcccgaagg	agaagtacga	cagcgcggcg
gccatgccc	tcaacagccg	gggcaagttg	gtacaggtca	acagccgctt	caactcgcgc
accacacaag	acctggteta	catcgacccc	agccctgact	actgcgtgcg	caatgagagc
accggctcgc	tgggcacgca	gggcgcgctg	tgcaacaaga	cgtcggaggg	catggatggc
tgcaagctca	tgtgctgcgg	ccgtggctac	gaccagttca	agaccgtgca	gacggagcgc
tgccactgca	agttccactg	gtgctgctac	gtcaagtgca	agaagtgcac	ggagatcgtg
gaccagtttg	tgtgcaagta	gtgggtgcca	cccagcactc	agccccgctc	ccaggaccgg
cttatttata	gaaagtacag	tgattctggt	ttttggtttt	tagaaatatt	ttttattttt
ccccagaat	tgcaaccgga	accatttttt	ttcctgttac	catctaagaa	ctctgtgggt
tattattaat	attataatta	ttatttgga	ataatggggg	tgggaaccaa	gaaaaatatt
tattttgtgg	atctttgaaa	aggtaataca	agacttcttt	tgatagtata	gaatgaaggg
gaaataacac	ataccctaac	ttagctgtgt	ggacatggtg	cacatccaga	aggtaaagaa
atacattttc	tttttctcaa	atatgccatc	atatgggatg	ggtaggttcc	agttgaaaga
gggtggtaga	aatctattca	caattcagct	tctatgacca	aatgagttg	taaatctct
ggtgcaagat	aaaaggtctt	gggaaaacaa	aacaaaacaa	aacaaacctc	cttccccag
cagggtcgtc	agcttgcttt	ctgcattttc	aaaatgataa	tttacaatgg	aaggacaaga
atgtcatatt	ctcaaggaaa	aaaggatat	cacatgtctc	attctcctca	aatattccat
ttgcagacag	accgtcatat	tctaatagct	catgaaattt	gggcagcagg	gaggaaagtc
cccagaaatt	aaaaaattta	aaactcttat	gtcaagatgt	tgatttgaag	ctgttataag
aattaggatt	ccagattgta	aaaagatccc	caaatgattc	tggacactag	attttttgt
ttggggaggt	tggcttgaac	ataaatgaaa	atatcctggt	attttcttag	ggatacttgg
ttagtaaat	ataatagtaa	aaataataca	tgaatcccat	tcacaggttc	tcagcccaag
caacaaggta	attgcgtgcc	atcagcact	gcaccagagc	agacaacctc	tttgaggaaa
aacagtgaaa	tccaccttcc	tcttcacact	gagccctctc	tgattcctcc	gtgttgtgat

20

30

40

【0231】

【化 6 2】

```

gtgatgctgg ccacggttcc aaacggcagc tccactgggt cccctttggt tgtaggacag
gaaatgaaac attaggagct ctgcttgga aacagttcac tacttaggga tttttgttc
ctaaaacttt tattttgagg agcagtagtt ttctatgttt taatgacaga acctggctaa
tggaaattcac agaggtgttg cagcgtatca ctgttatgat cctgtgttta gattatccac
tcatgcttct cctattgtac tgcaggtgta ccttaaaact gttcccagtg tacttgaaca
gttgcattta taagggggga aatgtgggtt aatgggtgcct gatatctcaa agtcttttgt
acataacata tatatatata tacatatata taaatataaa tataaatata tctcattgca
gccagtgatt tagatttaca gtttactctg gggttatrtc tctgtctaga gcattgttgt
ccttccactgc agtccagttg ggattattcc aaaagttrtt tgagtcttga gcttgggctg
tggccctgct gtgatcatac cttgagcacg acgaagcaac cttgtttctg aggaagcttg
agtctcgact cactgaaatg cgtgttgggt tgaagatata ttttttcttt tctgcctcac
ccctttgtct ccaacctcca tttctgttca ctttgtggag agggcattac ttgttcgtta
tagacatgga cgtaagaga tattcaaaac tcagaagcat cagcaatggt tctcttttct
tagttcattc tgcagaatgg aaacccatgc ctattagaaa tgacagtact tattaattga
gtccctaagg aatattcagc ccactacata gatagctttt ttttttttt ttttaataag
gacacctctt tccaaacagt gccatcaaat atgttcttat ctcagactta cgttgtttta
aaagtttgga aagatacaca tctttcatac cccccttggg caggttggct ttcatatcac
ctcagccaac tgtggctctt aatttattgc ataatgatata cacatcccc tcagttgcag
tgaattgtga gcaaaaagatc ttgaaagcaa aaagcactaa ttagtttaaa atgtcacttt
tttggttttt attatacaaa aaccatgaag tacttttttt atttgctaaa tcagattggt
cctttttagt gactcatggt tatgaagaga gttgagttta acaatcctag cttttaaaag
aaactattta atgtaaaata ttctacatgt cattcagata ttatgtatat cttctagcct
ttattctgta cttttaatgt acatatttct gtcttgctg atttgtatat ttactgggtt
taaaaaacaa acatcgaaag gcttatgcc aatggaagat agaataaaa ataaaacggt
actgtatat tggtaagtgg tttcaattgt ccttcagata attcatgtgg agatttttg
agaaacctag aoggatagtt taggatgact acatgtcaaa gtaataaaag agtggtgat
tttaccaaaa ccaagctatt tggaaagctt aaaaggtttc tatatgtaat ggaacaaaag
gggaattctc ttttctata tatgttcctt acaaaaaaaaa aaaaaaaga aatcaagcag
atggcttaaa gctggttata ggattgctca cattctttta gcattatgca tgtaacttaa
ttgttttaga gctgtttgct gttgtaacat cccagagaag aatgaaaagg cacatgcttt
tatcogtgac cagattttta gtccaaaaaa atgtattttt ttgtgtggtt accactgcaa
ctattgcacc tctctatttg aatttactgt ggaccatgtg tgggtgtctct atgcccttg
aaagcagttt ttataaaaaa aaagcccggg tctgcagaga atgaaaaactg gttggaactg
aaaggttcat tgtgttaagt gcaattaata caagttattg tgcttttcaa aaatgtacac
ggaaatctgg acagtgctgc acagattgat acattagcct ttgctttttc tctttcggga
taaccttgta acatattgaa accttttaag gatgccaaga atgcattatt ccacaaaaaa
acagcagacc aacatataga gtgtttaaaa tagcatttct gggcaaattc aaactcttgt
ggttctagga ctcacatctg tttcagtttt tctcagttg tatattgacc agtgttcttt
attgcaaaaa catatacccg attttagcagt gtcagcgtat tttttcttct catcctggag
cgtattcaag atcttcccaa tacaagaaaa ttaataaaaa atttatatat aggcagcagc
aaaaagcca tgttcaaaat agtcattatg ggctcaaata gaaagaagac ttttaagttt
taatccagtt tatctgttga gttctgtgag ctactgacct cctgagactg gcaactgtga
agttttagtt gcctacccta gctcttttct cgtacaattt tgccaatacc aagtttcaat
ttgtttttac aaaacattat tcaagccact agaattatca aatatgacgc tatagcagag
taaatactct gaataagaga ccggtactag ctaactcaa gagatcgta gcagcatcag
tccacaaaaa cttagtggcc cacaatatat agagagatag aaaaggtagt tataacttga
agcatgtatt taatgcaaat aggcacgaag gcacaggtct aaaatactac attgtcactg
taagctatac ttttaaaata tttatrtttt ttaaagtatt ttctagtctt ttctctctct
gtggaatggg gaaagagaga tgccgtgttt tgaagtaag atgatgaaat gaatttttaa
ttcaagaaac attcagaaac ataggaatta aaacttagag aatgatcta atttccctgt
tcacacaaac tttacacttt aatctgatga ttggatattt tatttttagtg aaacatcatc
ttgttagcta actttaaaaa atggatgtag aatgattaaa ggttggtag atttttttt
aatgtatcag tttgaaccta gaatattgaa ttaaaatgct gtctcagtat tttaaaagca
aaaaaggaat ggaggaaaat tgcactcttag accatrttta tatgcagtgt acaatttgct
gggctagaaa tgagataaag attatrttatt tttgttcata tcttgtactt ttctattaaa
atcattttat gaaatccaaa aaaaaaaaaa aaaaa

```

10

20

30

40

配列番号 4 0 ヒト wingless 型 MMTV 組み込み部位ファミリー、メンバー 5 A
(WNT5A) (NP_003383.2)
【0232】

【化63】

MKKSIGILSPGVALGMAGSAMSSKFFLVALAIFFSFAQVVIANSWWSLGMNPNVQMSEVYIIGAQP LCSQLAGL
SQGQKQLCHLYQDHMQYIIGEGAKTGIKECQYQFRHRRWNCSTVDNTSVFGRVMQIGSRETAFTYAVSAAGVVNAM
SRACREGELSTCGCSRAARPKDLPRDWLWGGCGDNIDYGYRFAKEFVDARERERIHAKGSYESARILMNLHNNEA
GRRTVYNLADVACKCHGVSGSCSLKTCWLQLADFRKVGDALKEKYDSAAAMRLNSRGKLVQVNSRFNSPTQDLV
YIDPSPDYCVRNESTGSLGTQGRLCNK TSEGMDGCELMCCGRGYDQFKTVQTERCHCKFWCCYVKCKKCTEIVD
QFVCK

配列番号 4 1 ヒトプロスタグランジン D 2 シンターゼ 2 1 k D a (脳) (P T G D S) (N M _ 0 0 0 9 5 4)

【0233】

【化64】

gctcctcctg cacacctccc tcgctctccc acaccactgg caccaggccc cggacacccg
ctctgctgca ggagaatggc tactcatcac acgctgtgga tgggactggc cctgctgggg
gtgctggggc acctgcaggc agcaccggag gcccaggctc ccgtgcagcc caacttccag
caggacaagt tcctggggcg ctggttcagc gcgggcctcg cctccaactc gagctggctc
cgggagaaga aggcggcgtt gtccatgtgc aagtctgtgg tggcccctgc cacggatggt
ggcctcaacc tgacctccac ctctctcagg aaaaaccagt gtgagacccg aaccatgctg
ctgcagcccg cggggteect cggctcctac agctaccgga gtccccactg gggcagcacc
tactccgtgt cagtgggtga gaccgactac gaccagtaog cgctgctgta cagccagggc
agcaaggggc ctggcgagga ctccgcgatg gccaccctct acagccgaac ccagaccccc
aggctgagt taaaggagaa attcaccgcc ttctgcaagg cccagggctt cacagaggat
accattgtct tcctgcccc aaccgataag tgcatgacgg aacaatagga ctccccaggg
ctgaagctgg gatcccggcc agccagggtga cccccacgct ctggatgtct ctgctctggt
ccttccccga gccctgccc cggctccccg ccaaagcaac cctgcccact caggcttcat
cctgcacaat aaactccgga agcaagtcat taaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaa

10

20

配列番号 4 2 ヒトプロスタグランジン D 2 シンターゼ 2 1 k D a (脳) (P T G D S) (N P _ 0 0 0 9 4 5 . 3)

【0234】

【化65】

MATHHTLWMGLALLGVLGDLQAPEAQVSVQPNFQODKFLGRWF SAGLASNSSWLREKKAALSMCKSVVAPATDG
GLNLSTFLRKNQCETRTMLLPAGSLGSYSYRSPHWGSTYSVSVVETDYDQYALLYSQGSKGPGEDFRMATLYS
RTQT PRAELKEKFTAFCCKAQGFTEDTIVFLPQTDKCMTEQ

配列番号 4 3 ヒトデフェンシン、 3、好中球特異的 (D E F A 3) (N M _ 0 0 5 2 1 7)

【0235】

【化66】

ccttgctata gaagacctgg gacagaggac tgctgtctgc cctctctggt caccctgcct
agctagagga tetgtgacct cagccatgag gaccctgcc atccttgctg ccattctcct
ggtggccctg caggcccagg ctgagccact ccaggcaaga gctgatgagg ttgctgcagc
cccggagcag attgcagcgg acatcccaga agtggttgtt tcccttgcat gggacgaaag
cttggtcca aagcatccag gctcaaggaa aaacatggac tgctattgca gaataaccagc
gtgcattgca ggagaacgtc gctatggaac ctgcatctac caggaagac tctgggcatt
ctgctgctga gcttgcaaaa aaagaaaaat gagctcaaaa tttgctttga gagctacagg
gaattgctat tactcctgta ccttctgctc aatttccttt cctcatctca aataaatgcc ttgttac

30

配列番号 4 4 ヒトデフェンシン、 3、好中球特異的 (D E F A 3) (N P _ 0 0 5 2 0 8 . 1)

【0236】

【化67】

MRTLAILAAILLVALQAQAEPLQARADEVAAAPEQIAADIPEVVVSLAWDES LAPKHPGSRKNMDCYCRIPACIA
GERRYGTCIYQGLWA

40

配列番号 4 5 ヒトPOUドメイン、クラス1、転写因子1 (P i t 1、増殖ホルモン因子1) (P O U 1 F 1) (N M _ 0 0 0 3 0 6)

【0237】

【化68】

ctcagagcct tctctgatgta tatatgcagg tagtgagaat tgaatcggcc ctttgagaca
 gtaataataat aaaactctga tttggggagc agcggttctc cttatttttc tactctcttg
 tgggaatgag ttgccaagct tttacttcgg ctgatacctt tatacctctg aattctgacg
 cctctgcaac tctgcctctg ataatgcatc acagtgtctc cgagtgtcta ccagtctcca
 accatgccac caatgtgatg tctacagcaa caggacttca ttattctgtt ccttcctgtc
 attatggaaa ccagccatca acctatggag tgatggcagg tagttaaacc ccttctcttt
 ataaatttcc tgaccacacc ttgagtcag gatttcctcc tatacaccag cctcttctgg
 cagaggacc caccagctgct gatttcaagc aggaactcag gcggaaaagt aaattggtgg
 aagagccaat agacatggat tctccagaaa tcagagaact tgaaaagttt gccaatgaat

【0238】

10

【化69】

ttaaagtgag acgaattaaa ttaggataca cccagacaaa tgttggggag gccctggcag
 ctgtgcatgg ctctgaattc agtcaaacia caatctgccg atttgaaaat ctgcagctca
 gctttaaaaa tgcatgcaaa ctgaaagcaa tattatccaa atggctggag gaagctgagc
 aagtaggagc tttgtacaat gaaaaagtgg gagcaaatga aaggaaaaga aaacgaagaa
 caactataag cattgctgct aaagatgctc tggagagaca ctttggagaa cagaataaac
 cttcttctca agagatcatg aggatggctg aagaactgaa tctggagaaa gaagtagtaa
 gagtttggtt ttgcaaccgg aggcagagag aaaaacgggt gaaaacaagt ctgaatcaga
 gtttattttc tatttctaag gaacatcttg agtgcagata agatttttct attgtataat
 agcctttttc tcccgtttca ttccttctc ttcctcaaca aaaacagaaa ttacttggtt
 gacttaaaat cattttatat caatagcttt tacagaagct ttacttttcc actttttttt
 aaaaaaaga aaccaacaat ttaaattata ttgatggtat ttacttaaaa taattattct
 cagaagccac attatctatt ttaagccaaa tatattaaca gtaataaaat gatctctctg tc

20

配列番号46 ヒトPOUDメイン、クラス1、転写因子1 (Pit1、増殖ホルモン因子1) (POU1F1) (NP_000297.1)

【0239】

【化70】

MSCQAFTSADTFIPLNSDASATLPLIMHHSAAECLPVSNHATNMVSTATGLHYSVPSCHYGNQPSTYGVMAAGSLT
 PCLYKFPDHTLSHGFPPIHQPLLAEDPTAADFKQELRRKSKLVEEPIIDMSPEIRELEKFNANFKVRRRIKLGYTQ
 TNVGEALAAVHGSEFSQTTICRFENLQLSEKNAKCLKAILSKWLEEAQVQVGVGALYNEKVGANERKRKRRTTISIAA
 KDALERHFGEQNKPSQEIMRMAEELNLEKEVVRVWFCNRRQREKRVKTSLNQSLFISISKEHLECR

配列番号47 ヒトカドヘリン13、H-カドヘリン(心臓)(CDH13)(NM_001257)

30

【0240】

【化 7 1】

```

gggaagttgg ctggctggcg aggcagagcc tctcctcaaa gcctggetcc cacggaaaat
atgctcagtg cagccgcggt catgaatgaa aacgcgcgog ggcgcttcta gtcggacaaa
atgcagccga gaactccgct cgttctgtgc gttctcctgt cccaggtgct gctgctaaca
tctgcagaag atttggactg cactcctgga tttcagcaga aagtgttcca tatcaatcag
ccagctgaat tcattgagga ccagtcaatt ctaaacttga ccttcagtga ctgtaaggga
aacgacaagc tacgctatga ggtctcgagc ccatacttoa aggtgaacag cgateggcggc
ttagttgctc tgagaaacat aactgcagtg ggcaaaactc tgttcgtcca tgcacggacc
ccccatgagg aagatatggc agaactcgtg attgtcgggg ggaaagacat ccagggtcc
ttgcaggata tatttaaatt tgcaagaact tctcctgtcc caagacaaaa gaggtccatt
gtggtatctc ccattttaat tccagagaat cagagacagc ctttccaag agatgttggc
aaggtagtcg atagtgcagc gccagaaagg tccaagttcc ggctcactgg aaagggagtg
gatcaagagc ctaaaggaat tttcagaatc aatgagaaca cagggagcgt ctccgtgaca
cggaccttgg acagagaagt aatcgctggt tatcaactat ttgtggagac cactgatgtc
aatggcaaaa ctctcgaggg gccggtgcct ctggaagtca ttgtgattga tcagaatgac
aacggaccga tctttcggga aggccctac atcggccacg tcatggaagg gtcaccaca
ggcaccacag tgatgcggat gacagccttt gatgcagatg acccagccac cgataatgcc
ctcctgcggt ataataccg tcagcagacg cctgacaagc catctccaa catgttctac
atgatcctg agaaaggaga cattgtcact gttgtgtcac ctgctgctgt ggaccgagag
actctggaat atccaagta tgaactgatc atcagaggctc aagatatggc tggactggat
gttggattaa caggcacggc cacagccacg atcatgatcg atgacaaaaa tgatcactca
ccaaaattca ccaagaaaga gtttcaagcc acagtcgagg aaggagctgt gggagttatt
gtcaatttga cagtgaaga taaggatgac cccaccacag gtgcatggag ggctgcctac
accatcatca acggaaccc cgggcagagc tttgaaatcc acaccaacc tcaaaccaac
gaagggatgc tttctgttgt caaaccattg gactatgaaa tttctgcctt ccacaccctg
ctgatcaaag tggaatga agaccactc gtaccgacg tctcctacgg cccagctcc
acagccaccg tccacatcac tgtcctggat gtcaacgagg gccagttct ctaccagac
cccagatgg tgaccaggca ggaggacctc tctgtgggca gcgtgctgct gacagtgaat
gccacggacc ccgactccct gcagcatcaa accatcaggt attctgttta caaggacca
gcaggttggc tgaatattaa cccatcaat gggactgttg acaccacagc tgtgctggac
cgtgagtcct catttgcga caacagcgtg taccctgctc tcttctggc aattgacagt
ggcaaccctc ccgctacggg cactgggact ttgctgataa ccctggagga cgtgaatgac
aatgcccctg tcatttaacc cacagtagct gaagtctgtg atgatgcaa aaacctcagt
gtagtcatth tgggagcatc agataaggat cttcaccoga atacagatcc tttcaaattt
gaaatccaca aacaagctgt tctgataaaa gtctggaaga tctccaagat caacaatata
cacgcoctgg taagccttct tcaaaatctg aacaaagcaa actacaacct gccatcatg
gtgacagatt cagggaaacc accatgacg aatatcacag atctcaggg acaagtgtgc
tctgacagga attccaagt ggactgcaac gcggcaggg cctgctgctt cagcctgcc
tcagtctgct tctcagcct cttcagctta gcttctctgt gagaactcct gacgtctgaa

```

10

20

30

【 0 2 4 1】

【化72】

```

gcttgactcc caagtttcca tagcaacagg aaaaaaaaa atctatccaa atctgaagat
tgcggtttac agctatcgaa cttcacaact aggcctcaat tgttccggtt ttttattttc
tttacaattt cacttagtct gtacttcatc attttgacag catcttcctc cctcctttaa
ttaatggaat ctcttgaatt ttccctgaat gtttaaagat catgacatat gacttgatct
tctgggagca ggaacaatga ctactttttc tgggtgtgta acatgtcgcct agccagtgct
ccaggcaccc agctttgtct gtgggttagt attgggtgat gtatgagtat ctgtatgat
atatacacgg tatttataga gagagactat cctggagaag cctcgttttg atgccattct
tccttgcaag gtaaagcaag gtgggtgga actaagacac ctgaaccctc cagggcctcc
cgcatcaagg tcagcatgag gacagaccac agagctgtca cttttgctcc gaagctactt
ctccactgtc ccgttcagtc tgaatgctgc cacaaccagc caggcaggtc cacagagagg
gagagcagag aaagaagtcc tttctcttta ttgagttcga ggactacaac caatttacac
tgccatctga tgccgtgatc ctgagccaag gaggtgagga gcagagcagg caatttcacc
accaaagcc aagaaaagg ctgacatttt ctttcatggg caccaacctg cttttgatg
tgtcccgaat ccacagtcgt actgattcta atggggacac agatcatggt agagaatctc
tccctcctca gtaaatgtac aactgcacct gtcacatggt aggtcataca tgcatacaaa
gaggtgtaca ggtaccatct tgtatacaca tatataccca catgtacaga catacattta
tgcacattca cgctgtttgt ttcataatata caggcataaa atagagtaaa tacaggtagt
tttaaaagta cccttttgtg tgaattgact accgtttggtt gcaaaccoga aaataaaaga
cgttcattat gtatgaaaag taactgattt gtattctgtg agcatgtaaa agcggaaagt
tagtgcttgt tctaagatta ctttcttgtt gataaaccat aatgaatca tcaaagctca
caccaaattt ttctatcaaa taaaactagt gacagcttgt ggctttttat tagagctcgc
cacgaactag ggtaagggtga gtgtcttagc atattttaat gcagttgctt actaaagggt
ttaaccgcac atgcacacac acacgctttc ttatgcaatc tatgtttgca cttgtgcttt
cagttagcct tctgtaggaa gtagaagtca tatgttgtct ttgtttagt gaaattatac
agatagagtt ccatatattg tatttgtttc aatggtaaat ccttttgga catatagaat
gcagagattt tttttccat taaaataaat ggtattggtt ggttaaaaa aaaaaaaaa aa

```

10
20

配列番号48 ヒトカドヘリン13、H-カドヘリン(心臓)(CDH13)(NP_001248.1)

【0242】

【化73】

```

MQPRTLPLVLCVLLSQVLLLSAEDLDCTPGFQQKVFHINQPAEFIEDQSILNLTFSDCCKGNDKLYREVSSPYFKV
NSDGLVALRNITAVGKTLFVHARTPHAEDMAELVIVGGKDIQGLQDIFKFARTSPVPRQKRSIVVSPILIPEN
QRQPFPRDVGKVVSDRPERSKFRLTGKGVDPKGI FRINENTGSVSVTRTLDRVIAVYQLFVETTDVNGKTL
EGPVPLEVIVIDQNDNRPI FREGPYIGHVMEGSPTGTTVMRMTAFDADDPATDNALLRYNIRQOTPKPSPNMFY
IDPEKGDIVTVVSPALLDRETLENPKYELIEAQDMAGLDVGLTGTATATIMIDDKNHSPKFTKKEFQATVEEG
AVGVIVNLTVEDKDDPTTGAWRAAYTI INGNPGQSFEIHTNPQTNEGMLSUVKPLDYEISAFHTLLIKVENEDPL
VPDVSYGPSSTATVHITVLDVNEGPFVYDPMMVTRQEDLSVGSVLLTVNATDPDSLQHQITRYSVYKDPAGWLN
INPINGTVDTTAVLDRESFVDNSVYALFLAIDSGNPPATGTGTLITLEDVNDNAPFIYPTVAEVCDDAKNLS
VVILGASDKDLHPNTDPFKFEIHKQAVPKVWKISKINNTHALVSLLOLNKANYNLPIMVTDSGKPPMTNITDL
RVQVCSRNKSKVDCNAAGALRFSLSVLLSLFLACL

```

30

配列番号49 ヒト三モチーフ含有58(TRIM58)(NM_015431)

【0243】

【化74】

```

gggagacggt gcggcgcc gggagcgag ccctccggga ggcggtcat ggccctggcg
ccgcccggg agcgctgag cgaggatgag cgggtgccgg tgtgcctgga tttcctgag
gagccggtca gcgtggactg cggccacagc ttctgcctca ggtgcatctc cgagttctgc
gagaagtgg acggcgagc gggcggtgc tacgctgtc cgcagtgccg gggccccttc
cgccctcgg gctttcgccc caaccggcag ctggcgggcc tgggtgagag cgtgcggcg
ctggggttg gcgcggggcc cggggcgag cgatgagcgc ggcacggcga ggacctgagc
cgcttctgag aggaggacga ggcgcgctg tgctgggtgt ggcagccgg ccccgagcac
aggacgcacc gcacggcggc gctgcaggag gccgcggca gctaccagg aaagctccag
atggctctgg aacttatgag gaaagagtg gaggacgcct tgactcagga ggccaactg
gggaaaaaga ctgtcatttg gaaggagaaa gtggaaatgc agaggcagcg cttcagattg
gagtttgaga agcatcggtg ctttctgccc caggaggagc aacggcagct gaggcggtg
gaggcgagg agcagcgagc gctgcagaga ctgcgggaga gcaagagccg gctggtccag
cagagcaagg ccctgaagga gctggcggat gagctgcagg agaggtgcca gcgcccggcc
ctgggtctgc tggaggtgtg gagaggagtc ctgagcagaa gtaaggctgt cacaaggctg
gaagcagaga acatcccat ggaactgaag acagcatgct gcatccctgg gaggaggag
ctcttaagga agttccaagt ggatgtaaag ctggatcccg ccacggcgca cccgagctg
ctcttgaccg ccgacctgag cagtgtgag gatggagaac catggaggga tgtcccac
aacctgagc gattgacac atggccctgc atcctgggtt tgcagagctt ctcatcagg

```

40
50

【 0 2 4 4 】

【 化 7 5 】

```

aggcattact gggaggttct ggtgggagaa ggagcagagt ggggttagg ggtctgtcaa
gacacactgc caagaaaggg ggaaaccacg ccatctcctg agaatggggg ctgggccctg
tggctgctga aagggaaatga gtacatgggc cttgcctccc catcagtgcc tcttctccaa
ctggaagatc ctogctgcat tgggattttc ttggactatg aagccgggtga aatttcattc
tacaattgtca cagatggatc ttatatctac acattcaacc aactcttctc tggcttctct
cggccttact ttttcatctg tgatgcaact cctcttatct tgccaccac aacaatagca
gggtcaggaa attgggcac cagggatcat ttagatcctg cttctgatgt aagagatgat
catctctaaa attctgttcc caagatgcag tcttagcgtg gcaaacgttc ctggagtggg
gtgaaggata tcaatatact aagttttaac agatacccca ttaggtcag cacttgattc
gtgtgtgctg tgaatatatgt ccatgggaca aaagagggaa tatgaaatat ttgcatatgg
gaagattata gagcataata attttgtaa tggagcaatc tcaacctcta tttctagatc
acattttctt gatgtcttcc ttcaaataa tgaccttggg ttacataagg atttctatgc
attcattata atttgttatt cctttcaata tcttctgtatt tcaaactctc catataagaa
ttagacatgg caattcttaa attgattcag aatggctctga tactattcca gtatcacctc
cttaattctg tttctcctcg tttcctgat tttccttctc attctctcct tccccgctct
gtctctctct cctgtcact ctctctctct tgttcttat ttttgttctc ttacctcta
ctgtttaacc tgttgcttcc ttctggatta atacatttag agccattcct ttatatggtc
acatttctac tgactttact caattacttt taaaactcct tctattctga gactaatttt
taagaattac aaagctcatt cttctgaatc taatacact aactcctaga ctttttccgt
tttcttttggg tacactttaa gtaggaaatt atcagaattt tcattcaact cgttctttaa
tgcagatatt tactagttat aagaccttaa ggctgggtgc agtggctcac gcctgtaatc
ccagcacttt gggaggctga ggcgggtgga tcacaagctc aggagttaa gaccagcctg
gccaacatgg tgaacacctg tctctactaa aaaaaaaaaa aaaatagaaa aattagctgg
gcatgggtggc aggagcctgt aatcccagct attctggagg tggagacagg agaattgctt
gaacctgga ggcggagggt gcagtgcagc aatatctcac cactgtactc cagcccagtg
cgagactcca tctcaaaaaa gaaaaaagac ctcaacaac acttctctct ctcttttagc
tgttgtttat ggttcttata catggaacaa ttatactggc ctactgtgt tatggtaaat
atttaaggctc atatttgata ttgtgtgtt gaattcagct tttccattta aatacattat
aatgatgatg atgaaatcat gataatattt aacttatttt taaagtatat tctgtacctt
tccaacaaaa aggttaaaag tcattgaagg ctaaccttac tgccttcttt gtatcactgt
cttctaaata attattatgt ctgggtacag tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg
gaggccgagg tgggcagatc acgaggtcag gagattgaga ccatcctggc taacacagtg
aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaaag aaattagctg ggcgtgggtg tgggtgacct
ttgtcccagc tacttgggag cctgaggcag gagaatggca tgaaccaggc aggcagagct
tgtagtgagc cgagatgcgc ccactgcact ccagccgggg caacagagca agactccatc
tcaaaaaata ataaaaaat aaataaataa ataaaaaat tattaattaa tacacaaatg
ctaaaaatgt taaatggtaa atgcttcaat gctaaccaaa tattaattaa tggcaaatg
tttaacatta tctgataata atctgcagaa ggtttaattt tctcctcaa tttgaagttc
aagatgtttt tctctccag ggagattttt tgcactgaca tctttaactt accttccaat
catattacta acgtagcctt ctctctagat tttttaattg tttgatcatg agcgaacact
tctactctct gtgatagatt tgcaaacaga ggaataaag catcctcgtg tccctcttct
tgggtgtcca caggccatgt gtgccctagc cctcgttcat gcaaggctct tgtagggaag
tgggacttca ctcagcaaac agcatcctt cccacagggg tcagggtgggt ggcttgagat
acctcttcca tggggcacca cccattcagt gagacgggga agccctgggt gggagggaga
acacctccac atgtcttcta ctctctccat aggatggaat gagtgtccca gtcccaggag
tatccatttc ccactgtgta gccagtaact ctggtctcac tgtctctgct gaatcctgtc
tcaactgtga tattattgtg gtttatatca gtcagtaaac caatgtgagt ctctcatctc
tgcaattctta gttcatagat tttgtgtgtc tctgtaatg actcttctct ttccctttcc
aactcctgaa agattgccac tatttctctt ggaactttgt ttcgttacca gcaaaactct
cgacatccat accogtttcc tggctttccc tctccttccc tctgaatggg agtcttttat
atlcagctgt ccacttgaca tcaaaataga cttttgaac tcaatttgcc taaaacttac
ccacaaattt ctccccaggt ctctccctaa ctgcaacaac aaaaaccaca ggcttctccc
tgtcactgga tggcaactcc attcttttga ttgcttaagc caggcatccg attgagtact
ttcttgattt ctccagcca catccagctc atoggcaagc cctgttggtc ctacctcag
aatatgtccg ggttcagtt gtccctggcca cctgctgct gtaaccatgg tcagaactcc
atcctgcccc tctggattat gactttcgtt tctcactagc ggtcctgctt gggctctagg
cccttccact cccattctct ctacagcagc tgggctgatt cctttagcac ccaaggatat
gttggcatca cagtgactta gataccatca caaagacctc ccattcaact tagagtgaaa
gtcagaatcc tcacagtga tccccaggcc ctagaggatg tgaaccccca ggccctagag
gatctgaacc cccatccctc ctctgattat ctctccacc cccacttccc tttgcattct
gctccagctg ccttgccctc atggctgggt ttccacaaa gcaggcactt cccatcacag

```

10

20

30

40

【 0 2 4 5 】

【化76】

```

ggccatttcc cgcctgtgg cttctgcttg acattccctt ttccctgata tccccttgac
tcattattcc ctttcttccct taactcttct gagatccagc ttctcagtga-taccacacag
ccctactccc cccagagccc atctagagct cacctttcca gtcgcccttg ccaggctcag
tggaggctct ttgttcccca tacagtacgt gtcgtcgtac tatattgta ggcttattta
atztatgtat gttttgcctt tttgtgctaa atgtaaacac cacaagggga ggtatctttg
tctgttgaca atgatacatt caatgtttct caagcacccc caatgctggt ttgtatgtgg 5101
ttatcattca atctgtattt gttgaatgaa taaatgattg actatgtgga gagcaaaa

```

配列番号58 ヒト三モチーフ含有58 (TRIM58) (NP_056246.3)

【0246】

【化77】

10

```

MAWAPPGERLREDARCPVCLDFLQEPVSVDCGHSFCLRCISEFCEKSDGAQGGVYACFQCRGPFPRPSGFRPNRQL
AGLVESVRRRLGLGAGPGARRCARHGEDLSRFCEEDEAALCWVCDAGPEHRTHRTAPLQEAAGSYQVKLQMALELM
RKELEDALTQEANVGKKTVIWKEKVEMQRQFRLEFEKHRGFLAQEEQRQLRRLEAEERATLQRLRESKSRVQO
SKALKELADELQERCQRPALGLLEGVRGVLRSKAVTRLEAENIPMELKTACCI PGRRELLRKFQVDVKLPATA
HPSLLLTTADLRVQDGEPRDVPNNPERFDTWPCILGLQSFSSGRHYWEVLVGEAEWGLGVCQDTLPRKGETTP
SPENGVWALWLLKGNEMVLASPSVPLLQLESPRCIGIFLDYEAGEISFYNVTDGSYIYTFNQLFSGLLRPYFFI
CDATPLILPPTTIAGSGNWARDHLDPASDVRDDHL

```

配列番号59 ヒトZwisch、動原体関連、ホモログ(Drosophila)(ZWILCH)(NM_017975)

【0247】

【化78】

20

```

agtcgaggta tcttctcccc aaccactgct cttatttttaa ttattgcaga cggaagttga
agactattga catagtaaat agctctgggt ggcttgaaac gaaagtttaa ctttgcgagc
aaacaggact tattgtaggg ggtggtcaaa atagtccggg cggggcgggg ccatgacccc
tgacgtcgcc ggtccggcgc gcagttcagt ttggcgggtc cggtagccgt ctcacattgg
ggcgggatgt gggagcggct gaactgcgca gcagaggact tttattctcg tctccttcag
aaatthaatg aagaaaagaa aggaatccgt aaagacccat ttctctatga ggctgatgtc
caagtgcagt tgatcagcaa aggccaaacca aaccctttga aaaatattct aaatgaaaaa
gacatagtat tcatagtgga aaaagtgcct ttagaaaagg aagaacaag tcatattgaa
gaacttcaat ctgaagaaac tgccatatct gatttctcta ctggcgaaaa tgttggaaca
cttgctttac cagttgggaa ggcaaggcag ttaattggac tttacacccat ggctcacaat
cctaataatga cccatttgaa gattaatctg ccagttactg ccttctctcc cctttgggta
agatgtgaca gttcagatcc tgaaggactg tgttggttag gagctgagct tatcacaaca
aacaacagca ttacaggaat tgtcttatat gtggtcagtt gtaaagctga taaaaattat
tctgtaaatc ttgaaaacct aaaaaattta cacaagaaaa gacatcactt gtctactgta
acatccaaag gctttgocca gtatgagctc tttaagtccct ctgccttgga tgatacaatc
acagcatcac aaactgogat cgctttggat atttctctgga gtctctgga tgagattctt
caaatccctc cactctcttc aactgcaact ctgaatatta aagtggaatc aggagagccc
agaggctcct tgaatcatct ctacagagaa ctgaaatttc ttctgtttt ggctgatggt
ttgaggactg gtgtcactga atggctcgag cccctggaag caaaatctgc tgttgaaactt
gttcaggaat ttctgaatga cttaataaag ctggatggat ttggtgattc tacaaaaaaa
gacactgagg ttgagacctt gaagcatgac actgctgcag tccatcgttc cgtcaagcgt
cttttcaaag ttccggagtga tcttgatttt gctgagcaac tgtggtgcaa aatgagcagt
agtgtgattt cataccaaga cttggtgaag tgtttcacat tgatcatcca gactctaaa
cgtggtgata tacagccatg gctccatagt ggaagtaaca gtttactaag taagctcatt
catcagctct atcatggaac catggacaca gtttctctca gtgggactat tccagttcaa
atgcttttgg aaattggttt ggacaaacta aagaaagatt atatcagttt tttcataggt
caggaacttg catctttgaa tcatttggaa tacttoattg ctccatcagt agatatacaa
gaacaggttt atcgtgtcca aaaactccac catattctag aaatattagt cagttgcatg
cctttcatta aatctcaaca tgaactcctc ttttctttaa cacagatctg cataaagtat
tacaacaaaa atcctcttga tgagcaacac atttttcagc tgccagtcag accaactgct
gtaaagaact tatatcaaag tgagaagcca cagaaatgga gagtggaat atatagtggg
caaaacaaga ttaagacagt ttggcaactg agtgacagct cacccataga ccatctgaat
tttcacaaac ctgatttttc ggaattaaca ctaaacggtg gcctggaaga aaggatattc
tttactaaca tgggttaoctg cagccagggt catttcaagt gaagtgtgct gatgaagtcc
tctataagca caagccaaaa agagaaagag aaaaaaggt aattattgta gaacctgaaa
acagcaatgt atggaaaccc tcaaagcaga aaagggagga agatcctgaa gattctctta
tgaagctcca aaattgataa tctgtctca gctctgcctc ctccaggagga gcattagtag
aacagcagtg atgaggacac agagggagca gacagtgggt accacgatct ccgtaaccat
ttgcatgtga cttagcaagg gctctgaaat gacaaagaga acgagcacca caaatgagaa
caggatcatt ttagtaaaaa cagctttatc caaaagcct taactgtatt gggaaaactt

```

30

40

50

【 0 2 4 8 】

【 化 7 9 】

```

aaaaaatagc atcctcaaat tttctgattc ttatttgcca tgaatataga cttagtaaat
taaattgtaa ttgaaaatgt tataagagct ttgtaaataat ttcagaaaat atgggataaa
tgccctgaatt tggttcttct acaggtgcta taataaagtc catctctcaa tacttatact
ttctaaattc atctcagaat attagcagcc atattccaca gttcctataa tttttactgg
gggggatttg tgataggaaa gtocctggga aacatttcca atctttcaaa atattattgt
gtatcttaag aagtatagga acttgtatgt tgaatgttg tatggtagtt cttgtatagt
taaataataa tctttttaag agttaatgat aagcatatgt tatgtgcatt attaataaaa
tagtggccac ttaggtaata cccactttta tcttgtgtgc tgggtactct gggtactgag
ataaataagg cactggacat cctcacgtgg agttcacagg ctcacagtg aattctgtac
cacatttcaa ccttgtttat tttagtttaa tggaaataac attccttagta ttgcctgatt
atttaaattt gttgaggggg attgcatggt gctttattgg cctgtaaaaa tagctagttt
ggtaagattt ggtctcgcac cttccatctt tgctaccaca ttaaagatga gcttgtaaaa
aaggaaagca tatttctctg attgccctta tggagaaata aagataaaat tcaaagaaac
aaaaaaaaaa aaaa

```

10

配列番号 60 ヒト *Zwisch*、動原体関連、ホモログ (*Drosophila*) (*ZWILCH*) (NP_060445.3)

【 0 2 4 9 】

【 化 8 0 】

```

MWERLNCAAEDEFYSRLLOKFNEEKKGIRKDPFLYEADVQVQLISKQP NPLKNILNENDIVFIVEKVPLEKEETS
HIEELQSEETAISDFSTGENVGPLALPVGKARQLIGLYTMAHNP NMTHLKINLPVTALPPLWVRCDSSDPEGTCW
LGAELITTNNSITGIVLVVSVCKADKNYSVNLENLKNLHKRHHLS TVTSKGFAQYELFKSSALDDTTASQTAI
ALDISWSPVDEILQIPPLSSTATLNKIVESGEPRGPNLHLYRELK FLLVLADGLRTGVTEWLEPLEAKSAVELVQ
EFLNDLNKLDGFGDSTKKDTEVETLKHDTAAVDRSVKRLFKVRS DLDFAEQLWCKMSSSVISYQDLVKCFTLIQ
SLQRGDIQPWLHSGSNSLLSKLIHQSYHGTMDTVSLSGTIPVQML LEIGLDKLLKDYISFFIGQELASLNHLEYF
IAPSVDIQE QVYRVQKLHHILEILVSCMPFIKSOHELLFSLTQ ICIKYYKQNPLDEQHIFQLPVRPTAVKNLYQS
EKPKWRVEIYSGQKKIKTVWQLSDSSPIDHLNFHKPDFSELTLN G SLEERIFFTNMVTCSQVHFK

```

20

配列番号 61 ヒト *pelota* ホモログ (*Drosophila*) (*PELO*) (NM_015946)

【 0 2 5 0 】

【化 8 1】

```

gatttggccc ggagaacgag atcacccctct caatgaaagg cagatgtccc ttaaggttt
gcttctacag cccgtggact ttagcctaaa cacggaccgg cgaagctggc tttatttgtc
catgtctcgg acagagcctg ggaagctgcc agtgagattt cagagaccaa gagcgcgaag
gggcgggcga tgtggcaatc cgtctgggat gtgaaaagcg tggagcgcac ttagaggaat
tcgacgaaaa cacaggaat cactcctctc ccgctcctgg gcgccgctgc cactggggca
gaggactggg aaccggcgca gcgggataag tggcccagcc agagagcgca gctcccgcgc
ccggtcctgc cctgcgaacc agcgcggccc cctggcgctg aggctgctcc ggccatggcc
cctcggcccc gcgcccggcc aggggtcgct gtgcctgct getggctcct cactgacagg
gatggaagag aaaacttagg aagttgaagt ttggcattaa aataaaggac tcgccaccac
tctgtgcacc ttcttgaggg agttcattcg tccggagcgc ctacacagctt agtgcgcctg
cgacgcgcgc aactgcggcc ccgctctccc tttggggacg ggagacgtgc gtcgggtgcg
gggacggggg ctgcgcatgc gccttcattt cgtcagcccg ctgttgctgc tggccagcgg
gaactgtgta ggggtagatt ttgcgtgcag tgttccccga gectgttaga cgcagcgcgc
cgggagactg agagagaaa ggatagagga agtgcctgccc taggctgcat gagtcaagc
aagcgtgttt ccttcccggc aggcaagtgc ccttagaaac cgggccccgc ccccttctg
gcctgcattc ccatcccctc tcccggggcg gaggtgagga cctccttggg tcctttgggt
ctgtcagtg gccccttctc tggccatgaa gctcgtgagg aagaacatcg agaaggacaa
tgccggccag gtgaccctgg tcccogagga gcctgaggac atgtggcaca cttacaacct
cgtgcaggtg ggcgacagcc tgcgcgcctc caccatccgc aaggtacaga cagagtccctc
cacgggcagc gtgggcagca accgggtccg cactaccctc actctctgcg tggaggccat
cgacttcgac tctcaagcct gccagctcgc ggttaagggg accaacatcc aagagaatga
gtatgtcaag atgggggctt accacaacct cgagctggag cccaaccgcc agttcacctt
ggccaagaag cagtgggata gtgtggtact ggagcgcac gagcaggcct gtgaccagc
ctggagcgc gatgtggcgc ctgtggtcat gcaggaaggc ctgcgccata tctgcttagt
cactcccagc atgaccctca ctccgggcca ggtggaggtg aacatcccta ggaaaaggaa
aggcaattgc tctcagcatg accgggcctt ggagcggttc tatgaacagg tggccaggc
tatccagcgc cacatacact ttgatgttgt aaagtgcac ctggtggcca gccaggatt
tgtgagggag cagttctcgc actacctgtt tcaacaagca gtgaagaccg acaacaaact
gctcctggaa aaccgggtcca aatttcttca ggtacatgcc tccctcggac acaagtactc
cctgaaagag gccctttgtg accctaactgt ggctagccgc ctttcagaca ctaaagctgc
tggggaagtc aaagccttgg atgacttcta taaaatgtta cagcatgaac cggatcgagc
tttctatgga ctcaagcagg tggagaaggc caatgaagcc atggcaattg acacattgct
catcagcgat gagctcttca ggcacagga tgtagccaca cggagccggt atgtgaggct

```

10

20

【 0 2 5 1】

【化 8 2】

```

gggtggacagt gtgaaagaga atgcagggcac cgtaggata ttctctagtc ttcacgtttc
tggggaacag ctacagccagt tgactggggg agctgccatt ctccgcttcc ctggtccoga
actttctgac caagagggtg attccagttc tgaagaggat taatgattga aacttaaat
tgagacaatc ttgtgttcc taaactgtta cagtacatt ctacagatcc ttgtgacaga
aagctgcaag aatggcactt tttgattcat acagggatt cttatgtctt tggctacact
agatattttg tgattggcaa gacatgtatt taacaataa actaaaagga aataatctcc
acgtactacc atcttgatta aattgtgtaa tttttatag gaattatgag ttatctgtag
tacttggaaa cagaaaatgt gtgtatttaa agacgatgcc tatgcagtat attggttggg
atagattgca aaatttcaca ctgcatgctt tgaacagtt ttccttagaa aaagcttttg
ctatcttata ctgtttacat tatttcttta ttttaattct gcttgggtgt cttgcattgc
atttaatgat cccttttctc cccacctcca cacactacat tttttttaga tttaaatagt
tttactattt taaatgattg ccgtacaatt agtagacttg aagacaagtt ttaaataatt
ttcttcaaag gcttgttaaa ccaatcatgt taaaaggaaa ttcttggttt tggtttggttg
ttgtagcat tagtcatatt tgatttagag ggtaacttaa atcagttatt tttagctttt
tagaactttg atctgctagg gattgtcaaa ataatctcct tgaggcatct ttatttttaa
aatgagatta aagtatgtga tttgcttgtt atgtggctaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a

```

30

40

配列番号 6 2 ヒト pelota ホモログ (Drosophila) (PELO) (NP_057030.3)

【 0 2 5 2】

【化 8 3】

```

MKLVRKNIEKDNAGQVTLVPEEPEDMWHTYNLVQVGDSLRASTIRKVQTESSTGSVGSNRVRTTLTLCVEAIDFD
SQACQLRVKGTNIQENEVKMGAYHTIELEPNRQFTLAKKQWDSVVLERIEQACDPAWSADVAAVVMQEGLAHIC
LVTPSMFLTRAKVEVNI PRKRKGNCSQHDRALERFYEQVVQAIQRHIFHDVVKCILVASPGFVREQFCDYLFQQA
VKTDNKLLENRSKFLQVHASSGHKYSLKEALCDPTVASRLSDTKAAGEVKALDDFYKMLQHEPDRAFYGLKQVE
KANEAMAIDTLISDELFRHQDVATRSRYVRLVDSVKENAGTVRI FSSLHVSGEQLSOLTGVAAILRFPVPELSD
QEGDSSSEED

```

50

配列番号 63 ヒト zincフィンガータンパク質 711 (ZNF711) (NM_021998)

【0253】

【化84】

```

agacgcagag tagattgtga ttggctcggg ctgcggaacc tcggaaaccc gaatgtgagg
accttaaggg atccacagct gccgcccccc gcagccatcc agagcgcggg cacagtccga
ctggcggcac ggaggcggcg gcggcggcgg cggcggcagc ggcgcgggca gcggcggcgg
cagctgtagc tgcagcagca ggtaaagaga gcgttttccc aaagaaaata acatagcaca
gaaggaaaaa taaaaagaaa ttgctgcaga ttttacttta tgtgagaaaa tctacaattt
cttcgagaca ctcatataaa gatattgggtg aatgaacttt gctaagtatg gattcaggcg
gtggaagtct tggattgcac acgccagact ctagaatggc ccataccatg attatgcaag
atthtgtggc tggaatggct ggtactgcac atatcgatgg agaccatatt gttgthtcag
ttcctgaagc tgttttagtt tctgatggtg tcacagatga tgggataact cttgatcatg
gccttgcagc tgaagttgtc catggacctg atatcatcac agagactgat gtagtaacag
aaggtgtgat tgttcctgaa gcggtacttg aagctgatgt tgccattgaa gaggatttag
aggaagatga tggatgatcac atcttgactt ctgaactaat tacagaaacc gttagggtac
cagagcaggt tttcgtggct gaccttggtt ctggtcctaa tggacactta gaacatgtgg
tccaagattg tgtttcagga gtcgactctc ccacaatggg atcagaggag gttcctgtaa
ctaattcaga tacagaaact gtgattcaag cagctggagg tgttcctggg tctacagtta
ctataaaaaa cgaagatgat gatgatgatg atgtcaagag cacttctgaa gactacttaa
tgatatcttt ggatgatggt ggagaaaaat tagagcatat ggggaataca ccattaaaaa
ttggcagtgga tggttcacia gaagatgcta aagaagatgg gtttggttct gaagttataa
aagtgtatat atthaaagcg gaggtgaag atgatggtga aataggtgga acagaaattg
tcacagagag tgagtacacc agtggacatt cagtagctgg agtgcttgac cagagccgaa
tgacgcggga gaagatggtt tacatggcag ttaaagattc ttctcaagaa gaagatgata
tcagagatga aagaagagtt tcccgaaggg atgaagattg tcaagcatca ggaataactt
tggactcagc attagaaagc agaagtagta cagcagcaca gtaccttcaa atthtgtgacg
gcattaatac aaataaagta cttaaacaaa aagccaaaaa gaggagaagg ggagaaacca
ggcagtgcca aacagctggt ataataggtc ctgatggaca gcccctcaca gtgtaccctt
gccatatttg cacaaaaaag tttaaatcca ggggattcctt aaaaagacac atgaagaatc
atcctgatca tttaatgaga aaaaaatata agtgtacaga ttgtgacttt acaactaaca
agaaagtgag tttccataac cacttagaaa gccataagct cataaacaaa gtcgacaaaa
cccatgaatt tacagaatac acacgaagat acagagaggc tagtccactg agttccaata
aacttatttt aagagacaag gagccgaaga tgcacaagtg caaatactgt gactatgaaa
ctgcagaaca aggactgtta aacaggcatt tgttggccgt tcacagcaag aatthtctc
atgthtgtgt tgagtgtggg aagggttttc gacatccttc tgaactcaag aaacatatga
gaaccatac tggtgagaag ccataatcagt gtcagtattg tathhtcagg tgtgcagatc
aatcaaatct gaaaactcac atthaagtcta aacatggtaa caatthtcca tataaatgtg

```

10

20

30

【0254】

【化 8 5】

```

agcattgtcc ccaagcattt ggtgatgaga gggagcttca acgccatctg gatttgtttc
aaggacataa gacacaccag tgtcctcatt gtgaccataa gagcaccaat tcaagtgacc
ttaagcgga catcatatct gtccatacta aggattttcc tcacaaatgt gaggtctgtg
ataaaggttt tcatcgctct tctgagctca aaaagcatag tgatatccat aagggttagga
agattcatca gtgcaggcac tgtgacttta aaacatccga tccatttatt cttagtggcc
ataticttc agttcatact aaagatcagc cattgaaatg taaaagggtgc aagagaggat
tcagacaaca aaatgagcta aaaaaacata tgaagacca tactggaagg aagatttacc
aatgtgagta ttgtgaatac agcactacag atgcatctgg ctttaaacga catgtgatat
caatacatac aaaagactat ccacacaggt gtgaattctg caagaagga tccgaagac
catcagaaaa aaatcagcat attatgagc accacaaaga ggctcttatg taataagatc
aatataaaga aagaagctat ttaggagata tgatatgcta cttgggagaa aactctcact
aactgtctca cggggtttca aagcttgata ctaaaccatg actttacatt ctttgtatta
aagatcttaa aatatttgaa ttcacagggg atcccatagc ctttgaaaa ttacttaag
aatttaagaa gcactataga atggttacag aaaaacttct taagtatctg tgtaatagta
ttatatgcat acttaaacta cagaggggaa aagcaaagac aaatacttta tttggctgat
tatgttagat acaaagttt ctgagaagag aatacataat tgagttagt gatgctttgc
tatagcaagc aaaccactt ttatgcaatt ttagaaatgg ggcagggaaa caaatgtgg
tcattcatca gtcacttagt cattgagcct tttatattgt acctggaat taaattccag
caatgacaaa agttttgtgt attcattaaa agaaaactaa ctgaaaaaca ggttagatta
attcagtact attaaaaaag aattcagagc tgtaaatatt ttatcacagg ataggatact
taaaatatag cattctgtgc tgagatctaa ggtgaagtct ataaagatta aagttccctt
ttttctgatg ttcaagttga ttgtgttca gtatggcata tatgacaaaa gtatatttga
gtcaaatgtg gctttctaaa atggatgcaa cattagcgtt gcaaacaaaa tcagcactat
atcttctaat gatctaaaga ttaatttgag agaacacagt tttcttaaat attataatgt
ctagagtttt tttaggacag tcttagcaag tatgattgtt ctagtcttac ttgctcta
gtttaaaggt gcaattttat gccattattg aaattgattt ttaaaatcta tataccatat
gattaacatg cattttcaat atgaggcagt gtttatgcag tatttaacag agcaatctgc
tgccaataga gtttgagggt ggatatttag tttacagtgt ataaacttaa aatatgcac
cctttaacaa cgctttgtgt tagcatgctg caaatcaaaa tggcacttaa tattaaaagc
tggtttaggg aaattttatg aaaatcctgt tcataaatgt aatgcatatg atatgtactt
ttaagtttta gttgcttcat gtttacattc agctgttcaa cataattaaa atgtaatttt
acttcagtct atattgtggc tttgtgttc aaataatgtt cacctttctg tttttgcacc
agataagaat cagttccttg agaataaatt ttttatctt ctttaactca gaatattaaa
tttggaatat ctactaaaat tgtgtgttat gtggctgtaa atgatgtaca cgctgtaaaa
taagatcgct actgttatgt gggattatta tttctaaatg ttactcattg aaatgagcat
acaataaaaa gcatttattg cacttaaaaa aaaaaaaaaa aa

```

10

20

配列番号 6 4 ヒト z i n c フィンガータンパク質 7 1 1 (Z N F 7 1 1) (N P _ 0 6 8 8 3 8 . 3)

30

【 0 2 5 5 】

【化 8 6】

```

MDSGGGSLGLHTPDSRMAHTMIMQDFVAGMAGTAHIDGDHIVVSVPEAVLVSDVVTDDGITLDHGLAAEVVHGPDI
ITETDVVTEGVIVPEAVLEADVAIEEDLEEDDGDHILTSELITETVRVPEQVFVADLVTGPNHLEHVQDCVSG
VDSPTMVSEEVLTNSDTEETVIQAAGGVPGSTVTIKTEDDDDDVKSTSEYLMISLDDVGEKLEHMGNTPLKI
GSDGSQEDAKEDGFGSEVIKVIYFKAEAEDDVEIGGTEIVTESEYTSGHVAGVLDQSRMQREKVMYMAVKDSSQ
EEDDIRDERRVSRRYEDCQASGNTLDSALESRSTAAQYLOICDGINTNKVLKQAKKRRRGETROWQTAVIIGP
DGQPLTVYPCHICTKKFKSRGFLKRHMKNHPDHLMRKQYQCTDCDFTTNKKVSFHNHLESHKLINKVDKTHEFTE
YTRYREASPLSSNKLIIRDKEPKMHKCKYCYETAEOGLLNRLHLLAVHSKNFPHVCVECGKGFRRHPSELKHKMR
THTGEKPYQCQYCFRCADQSNLKHITHIKSKHGNNLPYKCEHCPQAFGDERELQRHLDLFQGHKTHQCPHCDHKST
NSSDLKRHIISVHTKDFPHKCEVCDKGFHRPSELKHKSDIHKGRKIHQCRHCDFKTSDPFILSGHILSVHTKDQP
LKCKRCKRGFRQONELKHKMKTHTGRKIYQCEYCEYSTDASGFKRHVISIHTKDYPHRCEFCCKGFRPSEKNQ
HIMRHHKEALM

```

40

配列番号 6 5 ヒトインターセクション 1 (S H 3 ドメインタンパク質) (I T S N 1) (N M _ 0 0 3 0 2 4)

【 0 2 5 6 】

【化 8 7】

gagcgagga gggagcgaag gaggtagaga agagtggagg cgccagggga gggagcgtag
cttggttgct ccgtagtacg gcggctcgcg aggaagaatc ccgagcgggc tccgggacgg
acagagaggc gggcggggat ggtgtgcggg gctgcggctc ctgcgtccct cccagcggcg
cgtgagcggc actgatttgt ccctggggcg gcagcgcgga cccgcccgga gatgaggcgt
cgattagcaa ggtaaaagta acagaacat ggctcagttt ccaacacctt ttggtggcag
cctggatatac tggccataa ctgtagagga aagagcgaag catgatcagc agttccatag
tttaaagcca atatctggat tcattactgg tgatcaagct agaaactttt ttttcaatc
tgggttacct caacctgttt tagcacagat atgggcacta gctgacatga ataatgatgg

【 0 2 5 7 】

【化 8 8】

```

aagaatggat caagtggagt tttccatagc tatgaaactt atcaaactga agctacaagg
atatcagcta ccctctgcac ttccccctgt catgaaacag caaccagttg ctatctctag
cgcaccagca tttggtatgg gaggtatcgc cagcatgccca cgccttacag ctggtgctcc
agtgccaatg ggatccattc cagttgttgg aatgtctcca accctagtat cttctgttcc
cacagcagct gtgccccccc tggctaaccg ggctccccct gttatacaac ctctgcctgc
atctgtcat cctgcagcca cattgccaaa gagttcttcc tttagtagat ctggtccagg
gtcacaacta aacactaaat taaaaaaggc acagtcattt gatgtggcca gtgtcccacc
agtggcagag tgggctgttc ctcagtcac aagactgaaa tacaggcaat tattcaatag
tcagagcaaa actatgagtg gacacttaac aggtcccaa gcaagaacta ttcttatgca
gtcaagttta ccacaggctc agctggcttc aatatggaat ctttctgaca ttgatcaaga
tggaaaactt acagcagagg aatttatcct ggcaatgcac ctcatgatg tagctatgtc
tggccaacca ctgccacctg tctgcctcc agaatacatt ccaccttctt ttagaagagt
tcgatctggc agtggatatat ctgtcataag ctcaacatct gtagatcaga ggctaccaga
ggaaccagtt ttagaagatg aacaacaaca attagaaaag aaattacctg taacgtttga
agataagaag cgggagaact ttgaacgtgg caacctggaa ctggagaac gaaggcaagc
tctcctggaa cagcagcgca aggagcagga cgcctggcc cagctggagc gggcggagca
ggagaggaag gagcgtgagc gccaggagca agagcgc aaa agacaactgg aactggagaa
gcaactggaa aagcagcggg agctagaacg gcagagagag gaggagagga ggaaagaaat
tgagaggcga gaggctgcaa aacgggaact tgaaaggcaa cgacaacttg agtgggaacg
gaatcgaagg caagaactac taaatcaaag aaacaaagaa caagaggaca tagttgtact
gaaagcaaag aaaaagactt tggaaattga attagaagct ctaaatgata aaaagcatca
actagaaggg aaacttcaag atatcagatg tcgattgacc acccaaaggc aagaaattga
gagcacaac aaatctagag agttgagaat tgccgaaatc acccatctac agcaacaatt
acaggaatct cagcaaatgc ttggaagact tattccagaa aaacagatac tcaatgacca
attaaaacaa gttcagcaga acagtttgc cagagattca cttgttacac ttaaaagagc
cttagaagca aaagaactag ctcggcagca cctacgagac caactggatg aagtggagaa
agaaactaga tcaaaactac aggagattga tattttcaat aatcagctga aggaactaag
agaaatacac aataagcaac aactccagaa gcaaaagtcc atggaggctg aacgactgaa
acagaaagaa caagaacgaa agatcataga attagaaaaa caaaaagaag aagcccaaag
acgagctcag gaaaaggaca agcagtggtt ggagcatgtg cagcaggagg acgagcatca
gagaccaaga aaactccaag aagaggaaaa actgaaaagg gaggagagtg tcaaaaagaa
ggatggcgag aaaaaaggca aacaggaagc acaagacaag ctgggtcggc ttttccatca
acaccaagaa ccagctaagc cagctgtcca ggcacctgg tccactgcag aaaaaggctc
acttaccatt tctgcacagg aaaatgtaaa agtgggtgat taccgggcac tgtaccctt
tgaatccaga agccatgatg aaatcactat ccagccagga gacatagtca tggttaaagg
ggaatgggtg gatgaaagcc aaactggaga acccggtgg cttggaggag aattaaaagg
aaagacaggg tggttccctg caaactatgc agagaaaaatc ccagaaaatg aggttcccgc
tccagtgaaa ccagtgactg attcaacatc tgccccctgcc cccaaactgg ccttgcgtga
gacccccgcc cctttggcag taacctcttc agagccctcc acgacccta ataactggc
cgacttcagc tccactggag ccaccagcac gaatgagaaa ccagaaaagg ggcagaggtc
tgcatgggca gccagccct ctctaccgt tccaagtgcc ggccagttaa ggcagaggtc
cgctttact ccagccacgg ccactggtc ctccccgtct cctgtgctag gccaggggtga
aaaggtggag gggctacaag ctcaagccct atatccttgg agagccaaaa aagacaacca
cttaaatttt acaaaaatg atgtcatcac cgtcctggaa cagcaagaca tgtggtggtt
tggagaagtt caaggtcaga agggttggtt cccaagtct tacgtgaaac tcatttcagg
gcccataagg aagtctaca gcatggattc tggttcttca gagagtcctg ctagtctaaa
gcgagttagc tctccagcag ccaagccggg cgtttcggga gaagaattta ttgccatgta
cacttacgag agttctgagc aaggagattt aacctttcag caaggggatg tgattttggt
taccaagaaa gatggtgact ggtggacagg aacagtgggc gacaaggccg gagtcttccc
ttctaactat gtgaggctta aagattcaga gggctctgga actgctggga aaacagggag
tttaggaaaa aaacctgaaa ttgcccagggt tattgctca tacaccgcca cggccccga
gcagctcact ctgccccctg gtcagctgat tttgatccga aaaaagaacc caggtggatg
gtgggaagga gagctgcaag cacgtgggaa aaagcgccag ataggctggt tcccagctaa
ttatgtaaag ctctaaagcc ctgggacgag caaaatcact ccaacagagc cacctaagtc
aacagcatta gcggcagtg gccaggtgat tgggatgtac gactacaccg cgcagaatga
cgatgagctg cccttcaaca agggccagat catcaacgct ctcaacaagg aggaccctga
ctggtggaag ggagaagtca atggacaagt ggggctcttc ccatccaatt atgtgaagct
gaccacagac atggacccaa gccagcaatg gtgttcagac ttacatctct tggatatggt
gaccccaact gaaagaaagc gacaaggata catccaagag ctcatgtca cggaggagaa
ctatgtgaat gacctgcagc tggtcacaga gatttttcaa aaacctctga tggagtctga
gctgctgaca gaaaaagagg ttgctatgat ttttgtgaac tggaggagc tgattatgtg

```

10

20

30

40

【 0 2 5 8 】

【化 8 9】

```

taatatcaaa ctactaaaag cgctgagagt ccgcaagaag atgtccgggg agaagatgcc
tgtgaagatg attggagaca tcctgagcgc acagctgccg cacatgcagc cctacatccg
ettctgcagc cgccagctca acggggctgc cctgatccag cagaagacgg atgaggcccc
agacttcaag gagttcgtca aaagattggc aatggatcct cgggtgaaag ggatgccact
ctctagtttt atactgaagc ctatgcaacg ggtaacaaga taccactga tcattaataaa
tatcctggaa aacacccctg aaaaccaccc ggaccacagc cacttgaagc acgccctgga
gaaggcggaa gagctctgtt cccaggtgaa cgaaggggtg cgggagaagg agaactctga
ccggctggag tggatccagg cccacgtgca gtgtgaaggc ctgtctgagc aacttgtgtt
caattcagtg accaattgct tggggccgog caaatttctg cacagtggga agctctacaa
ggccaagagc aacaaggagc tgtatggcct ccttttcaac gacttcctcc tgctgactca
gatcacgaag cctttgggggt cttctggcac cgacaaagtc ttcagcccca aatcaaacct
gcagtataaa atgtataaaa cacctatfff cctaaatgag gttctagtaa aattaccac
cgacccttct ggagacgagc ccatcttcca catctccac attgaccgog tctatactct
ccgagcagaa agcataaatg aaaggactgc ctgggtgcag aaaatcaaag ctgcttctga
actctacata gagactgaga aaaagaagcg cgagaaagcg tacctggtcc gttcccaaag
ggcaacaggc attggaaggt tgatgggtgaa cgtggttgaa ggcacogagt tgaaccctg
tcggctcacat ggaagagca acccgtactg tgaggtgacc atgggttccc agtgcccat
caccaagacg atccaggaca ctctgaacct caagtggaa tccaactgcc agttcttcat
ccgagacctg gagcaggaag tcctctgcat cactgtgttc gagagggacc agttctcacc
agatgatttt ttgggtcgga cggagatccg tgtggcggac atcaagaaag accagggctc
caaaggtcca gttacgaagt gtcttctgct gcacgaagtc cccacgggag agattgtggt
ccgcttgga cctgagttgt ttgatgagcc gtaggcagcg ggctcagggt gtgctcagca
gggtcccagc ccacggccac acatgctgtc tggaaattgt attccttttc taagaaacca
ccatttggtg ttcagtcaca gggatattgg atggcaaaga caggcccctc aaagctccta
ggaatcattc tcgacaatcc tccctgcccc gaaacaat tctgtttcat gaaacaaagc
tgtgttttcc tttgtcctca ctacaggtct cattatggct tctagggtcg ctgaaatccc
atagccctca acagggtgca gotgggagtc tagcccttc cgggcttga gggatgggtc
tggttactat aaaatagatt tataaatgca atgtctatat ttttgagaa ctcatgtaac
cctcctgttt cttacatcca ccagtcccc agtagacttc ttggcctaca atgcccagtc
cttggtgtga gtttagaaac aattatgacg gtccctgcat tgcttcagaa tcccatctct
cctgcagggg aatgctgcct agagctgac actcgggtgag acggtctgat caggccctgg
cttagctctt tgaagagctg gtctatggaa gttccagca tgtgcaccgt tatagccggt
ccttccccct ctaggccttg tattaatata tgtcaatgaa aacacactgg tgtattggtg
cgtggattca gttctgattc ccagcatgct tagaatatgg tcacagaaag tcattatcta
gaaagtcacc cctctgctgg atcagatcac tacaggtcac tggaaaggca actttacaat
gttgggtcac tgggtctcgg ttggcagcca tgttgaaaa atctctttg gctcggaggc
ctgtgatatt tcatagcagc agtcgttgcg ggtgacctgt tctgtgcttg aatgtgctga
atcctgattg ttgtaggaca tttcaacagc tctttttggt acgttcccc aaaaagccatg
tcctagatcc ccaagcgt

```

10

20

30

配列番号 66 ヒトインターセクション 1 (SH3ドメインタンパク質) (ITSN1) (NP_003015.2)

【0259】

【化 9 0】

```

MAQFPPTFGGSLDIWAITVEERAKHDQQFHSLKPISGFITGDQARNFFFQSGLPQPVLAQI WALADMNNDGRMDQ
VEFSIAMKLIKLLQGYQLPSALPPVMKQQPVVAISSAPAFGMGGIASMPPLTAVAPVPMGSI PVVGMSP TLVSSV
PTAAVPLLANGAPPVIQPLPAFAHPAATLPKSSSFSRSGPGSQLNTKLQKAQSFVAVSPPVAEWA VPPQSSRLKY
RQLFNSHDKTMSGHLTGPOARTILMQSSLPQAQLASIWNLSDIDQDGKLTAEFILAMHLIDVAMSGQPLPPVLP
PEYIPPSFRRVRSVSGSISVISSTVSDQRLPEEPVLEDEQQQLEKKL PVT FEDKKRENFERGNLELEKRRQALLEQ
QRKEQERLAQLERAEQERKERERQEERKRQLELEKQLEKQRELERQREERKEIERREAAKRELERQRQLEWE
RNRRLQELLNQRNKEQEDIVVLKAKKKTLEFELEALNDKKHQLEGLQDIRCRLTQRQEIESTNKSRELRIAEIT
HLOOQLQESQQMLGR LIPEKQILNDQLKQVQNSLHRDSLVT LKRALEAKELARQHLRDQLDEVEKETRSKLQEI
DIFNNQLKELREIHNKQLQKQKSMEAERLQKEQERKIELEKQKEEAQRRRAQERDKQWLEHVQQEDEHQRPK
LHEEEKLKREESVKKKDGEEKGKQEAQDKLGR LFHQHQEPAKPAVQAPWSTAEGPLTISAQENVKVVYRALYP
FESRSHDEITIQPGDIVMVKGEWVDESQTGEPGWLGGELKGTGWFPANYAEKIPENEVPAPVKPVT DSTSAPAP
KLALRETPAPLAVTSSEPTT PNNWADFSSTWPTSTNEKPE TDNWDAAWAQPSLTVPSAGQLRQRSAFTPATATG
SSPSVVLGQGEKVEGLQAQALYPWRAKKNHNFNKNVDITVLEQQDMWWFGEVQKQGWFPKSYVKLISGPIRK
STSMDSGSSESPASLKRVASPAAKPVVSGEEFIAMTYESSEQGD LTFQQGDVILVTKKDGDWWTGT VGDKAGVF
PSNYVRLK DSESGTAGKTGSLGKKPEIAQVIAS YATATGPEQLT LAPGQLILIRKKNPGGWEGELQARGK RQI
GWFPANYVKLLSPGTSKITPTEPPKSTALAAVCQVIGMYDYTAQNDD ELAFNKGQI INVLNKEDPDWKKGEVNGQ
VGLFPSNYVKLTTDMDSQQWCS DLHLLDMLTPTERKROGYIHELIVTEENYVNDLQLVTEIFQKPLMESELLTE
KEVAMIFVNWKELIMCNIKLLKALRVRKKMSGEKMPVKMIGDILSAQLPHMQPYIRFCSRLNGAALIQQKTDEA

```

40

【0260】

【化 9 1】

PDFKEFVKRLAMDPRCKGMPLSSFILKPMQVTRYPLIIKNILENTPENHPDHSHLKHALEKAEELCSQVNEGVR
 EKENS DRLEWIOAHVQCEGLSEQLVFN SVTNCLGPRKFLHSGKLYKAKSNKELYGFLFND FLLLTQITKPLGSSG
 TDKVFSPKSNLQYKMYKTP I FLNEVLVKLPTDPSGDEPI FHISHIDRVYTLRAESINERTAWVQKIKAASELYIE
 TEKKKREKAYLVR SQ RATGIGRLMVNVVEGIELKPCRSHGKSNPYCEVTMGSQCHITKTIQDTLNPKNWSNQCFF
 IRDLQEVLICITVFERDQFSPDDFLGRTEIRVADIKKQGSKGPVTKCLLLHEVPTGEIVVRLDLQLFDEP

配列番号 6 7 ヒトホルボール 1 2 ミリステート 1 3 アセテート誘導タンパク質 1 (P M
 A I P 1) (N M _ 0 2 1 1 2 7)

【 0 2 6 1 】

【化 9 2】

10

actggacaaa agcgtggtct ctggcgcggg gatctcagag tttcccgggc actcacogtg
 ttagttggc atctccgcgc gtcgggacac ccgatcccag catccctgcc tgcaggactg
 ttcgtgttca gctcgcgtcc tgcagctgtc cgaggtgctc cagttggagg ctgaggttcc
 cgggctctgt agctgagtgg gcggcggcac cggcggagat gcctgggaag aaggcgcgca
 agaacgctca accgagcccc gcgcgggctc cagcagagct ggaagtogag tgtgctactc
 aactcaggag atttggagac aaactgaact tccggcagaa acttctgaat ctgatatcca
 aactctctg ctcaggaacc tgactgcatc aaaaacttgc atgagggggac tccttcaaaa
 gagttttctc aggaggtgca cgtttcatca atttgaagaa agactgcatt gtaattgaga
 ggaatgtgaa ggtgcattca tgggtgcctc tggaaacgga agatggaata catcaaagt
 aatttctgtt caagttttcc cagattatca ttctttggga tgagagaaca ttataaaaacc
 actttgttta ttttaaagca agaattggaag acccttgaaa ataaagaagt aattattgac
 acatttcttt tttacttaga gaatcgttct agtggttttg ccgaagatta ccgctggcct
 actgtgaagg gagatgacct gtgattagac tgggcggtc gggagaaaca gttcagtgca
 ttgtgttgt tgctgttttt ggtgttttgc ttttcagtgca caactcagca cattgtatat
 gattcggttt atacatatta ccttgttata atgaaaaaac tcattctgag aacactgaaa
 tgttatactc agtgttgatt tcttcggtca ctacacaacg taaaatcatt tgtttctttt
 gactcaaat gtattgcttc tgttcagatg atctttcatt caatgtgttc ctgttggcg
 ttactagaaa ctatggaaaa ctggaataa actttgaaaa aattggataa agtataggag
 ggttacttgg ggccagttaa tcagttagact gaacattcaa tataataaaa gaacatgggg
 atttgtata accagggata ataaaaagaa aaaagaagt aatttttaat tgatgttttt
 gaaacttagt agaacaaata ttcagaagta acttgataag atatgaatgt ttctaaagaa
 gtttctaaag gttcggaaaa tgctccttgt cacattagtg tgcatcctac aaaaagtgat
 ctcttaatgt aaattaagaa tattttcata attggaatat acttttctta aaaaaagga
 acagttagtt ctcatctaga atgaaagttc catatatgca ttggtgaata tatatgtata
 cacatactta catacttata tgggtatctg tatagataat ttgtattaga gtattatata
 gtttcttagt agggctctca gtaagtttca ttttttttat ctgggctata tacagtcctc
 aaataaataa tgtcttgatt ttatttcagc aggaataaatt ttattttatt tgcctattta
 taattaaagt atttttcttt agtttgaaaa tgtgtattaa agttacattt ttgagttaca
 agagtcttat aactacttga atttttagtt aaaatgtctt aatgtagggt gtagtcactt
 tagatggaaa attacctcac atctgttttc ttcagtatta ctaagattg tttatttagt
 ggtagagagt ttttttttcc agcctagagg cagctatttt accatctggg atttatggtc
 taatttgtat ttaaacatat gcacacatat aaaagttgat actgtggcag taaactatta
 aaagttttca ctgttcaaaa aaaaaaaaaa aaaa

20

30

配列番号 6 8 ヒトホルボール 1 2 ミリステート 1 3 アセテート誘導タンパク質 1 (P M
 A I P 1) (N P _ 0 6 6 9 5 0 . 1)

【 0 2 6 2 】

【化 9 3】

40

MPGKKARKNAQPSPARAPAELEVECATQLRRFGDKLNFRQKLLNLISKLFCSGT

配列番号 6 9 ヒト膜貫通タンパク質 4 7 (T M E M 4 7) (N M _ 0 3 1 4 4 2)

【 0 2 6 3 】

【化 9 4】

```

ggcagagcgc  ggccgccccg  cggcggcgaa  ggtccggggt  ggaatcgacg  tcgctgcggc
tgccgacgac  ccacaccccg  ccggccgcct  ccgcagaccc  acctggccg  cgccgcaggg
ggcgcgcaga  gccccgaggg  agcgagtccc  cgcgcgtggc  agctcggcgg  cttctccctt
cgggaggtcc  ggctcccggc  tctccggacc  cgctggcgt  cctcgcctgc  ggcggggcgg
acgacagcgg  cgcccaggaa  tggcttcggc  gggcagcggc  atggaggagg  tgcgcgtgtc
ggtgctgacc  cccttgaagc  tggtcgggct  ggtgtgcatc  ttcctggcgc  tgtgtctgga
cctgggggcg  gtgctgagcc  cggcctgggt  cacagctgac  caccagtact  acctgtcggt
gtgggagtec  tgccgcaaac  ccgccagctt  ggacatctgg  cactgcgagt  ccacgctcag
cagcgattgg  cagattgcta  ctctggcttt  actcctgggc  ggcgctgcca  tcattctcat
tgcattcctg  gtgggtttga  tttctatctg  cgtgggatct  cgaaggcgtt  tctatagacc
tgttgcggtc  atgctttttg  cagcagttgt  tttacaggtt  tgcagcctgg  tcctttacc
aatcaagttc  attgaaactg  tgagcttgaa  aatttaccat  gagttcaact  ggggttatgg

```

10

【 0 2 6 4】

【化 9 5】

```

cctggcctgg ggtgcaacta tattttcgtt tgggggtgcc atcctttatt gcctgaacco
taagaactat gaagactact actagaacca atagtctcaa agtaaaaaaca accaccacca
tccaacaaaa ggattacgtc tgcactcttt ctaacttact attttctaaa acacttgtgg
agcatcaagc agtttgctca gttgatttaa tcttttttgc cttttggctg tcaacatcat
aaccagcttt tacatccatt ttagaaatct gcacaaatta agagagctga ttagacatag
gcaaagtctg caaacttcca atatgttcat atcgtttttc ttgacaaatg aagggtctat
atgacagcaa ccattgtgag aaactagttg gaatgagatt tgcctcaatc tcctattgcc
tgcagggggag cagttggcat aagcaacatt tagaagttcc tttgcgctga caaggattcc
actgtttagag cccttaccgc ctgcttatcc taccoaatga ctacattggc tgttggttat
ttgcttgagt gagcccttga aaaatgaact gcccttcage atctaattggg agttgtgaat
gtaactggtt aatgatacac attccacctt caggaacact ctttttaatg ggaggttatg
ctttggcaat cagcgtctcc ctgggaagag agtcaagact tggagacatg tgcttctcat
tatgtggtta gaaattggtg cctcagccct atctagactg gggaaaaat gaggatctct
gtttttcctg gggcaaacag aaagaaatct gcatgagttg cttttgtacc ctttaaatca
tttgccaaac attgcagcaa acaagtgtgc gtatgtaaca agcttcaactg tttttataga
agggtgaacca ttagtataaa tggtaataag ttgttcccta accctccaca tacatttgcc
tatcacacga aaaattaata tttactctag tgaagtggtt tgagcactaa ccttgtacac
attgttaaga gcttagatt ggtattcata cttatttacc atacaaaagt atggtagcctt
aaagcttttg ctctatgttc tttactgttt cactggaaag tgtcaataga gttgcctaag
aataaaaaatt gaaatgggtg taatctgaaa attaatgatt ctctgtaagc actgtagttg
aaaagagagt agcaattagg atgatcattt tgtgtaaaat tcattfaaat agaaggctgc
tattttttgc aagtatttta aatgtcttca tttttttaag aaaggaatag cgatagattt
atataaatat ctaaattgtct cagtagagga gtagaattca tctggttatc acctggctct
ctgaagttaa ctgatgggct aaccgatttg tgcacacact taggatggat ttatgtaag
ggaattactt actgactgtt caatggaagg aagtattaat aatagggaat aagtttgcaa
ctaattctcat gctgcaaact tgtgttaatt ctgtttaata tacaatttg gatagcttaa
ttataaacat atttttatat caaatataca gttctaatat aaaagttata aataattatt
tttgtaaca aagacactaa aacagtatgt tctggttttg gccctcttgc agaaagaagc
attagaaaaa ttactttaa agtagctata tgttactgta ttgcaaaatc tgttaagagc
aggaccacat cgatagtatt taataatttg ttttacctcc caaaacacag ttcttctttc
agcttgtctt aagaatgggt gccaaaaaca acagccaaaa aaaaaaaacc tattttatta
tccaaatgct agaaaaaca catgaatttt ctataaaatc acgaatatga agtaccagg
ttagtcttac tttgactatg atagacaaaa gogaataaat acatcacaga cagaaacctt
tataaaaaata tatgattcta taaagaatca ttgaaatta tgagtggaaa ttctccagaa
agatagtatt atagagtctt ttgaagcaat tttttgagaa atagtaaaat ctggggcaga
gtgtcttgca gtttaattgca tattgtcaga gcagcatgag aaatatgata ttgggatagg
gatttcagca actaaacatt ctctgttctg agatctcttt attcctgaat aatgaaagaa
tagtactttg gtgctgacac caatgaggca cttctcttgg tcttagtaga ggatgcagtg
tactgttaaa ccaatatcat cacatctcga gtcttatcaa gttttcattc tctgtcaata
tgacaagctc aaagtgacag aatatgttat aggttgaagc acacatattt gcagtttact
gaaaagtaga tttcttatgt gacttttttc ccttctcagc aaagagccct acactagatt
tctaccatca ctaattttg gaagtatttc attactaaca atctcagtac aacatgaaaa
ttgttgcttc tcatctaaaa tacaattttg tctatcagaa taaacacaag tgaattttc
acctacatta acattatgtc tttgcagctt taggtttgtt agatgtgttc ttaagcataa
tttttagcca caaacctatt gttagataga tatctatgga tatagatcta catctataga
tatagatata cacacatata tatactcaca cacatatagc ataaaatact cagcagggt
agttattccg atttcttgca caattattta gctttttgta agttcaacat gtaaatttta
aagacataaa tatagagaga cttatgtggt tgaatataaa tgatataat ggattagcat
gtacctgtat attttaaac atgcaatgaa ctgactggta agtgacgtct aattgtatgg
ctagcaatgt aatttattca gactgtattt ttgtacagag cagtgcactc taacctatgc
ctctgtgtcc tctttaatgc ctaaagctgt gcctagaaat tcatctgtc ttaaaagtaa
aatatacttc atgctgttta tgctattagt ttctgtactg ctattctata tttattattt
ttaaatatat gacatgttta ctacttaaac atgaattcat ggtatcctgg ttattttttt
taagtcatct ggggaaaaac ctgtttatca ctccagtgat tttgagtttg cagtttcaca
atcagttctt catttcatga tttttgtagt tgacatgaag tcatctatgt ggaaaaaat
aaaaataaaa gtgatttcac ggatgtggtt tgaaaaaaaa aaaaaaaa

```

配列番号 7 0 ヒト膜貫通タンパク質 4 7 (T M E M 4 7) (N P _ 1 1 3 6 3 0 . 1)

【 0 2 6 5 】

【化 9 6】

```

MASAGSGMEEVRSVLTPLKLVGLVCI FLALCLDLGAVLSPAWVTADHQYLLSWESCRKPASLDIWHCESTLSS
DWQIATLALLLGGAAI ILIAFLVGLISICVGSRRRFYRPVAVMLFAAVVLQVCSLVLYPIKFIETVSLKIYHEFN
WGYGLAWGATIFSFGGAILYCLNPKNYEDYY

```

配列番号 7 1 ヒトインターロイキン 1 1 (I L 1 1) (N M _ 0 0 0 6 4 1)

10

20

30

40

50

【 0 2 6 6 】

【 化 9 7 】

```

gctcagggca catgcctccc ctccccagggc cgcggcccag ctgaccctcg gggctcccc
ggcagcggac aggggaagggt taaaggcccc cggctccctg ccccctgccc tggggaacct
ctggccctgt ggggacatga actgtgtttg cgcctggctc ctggctgtgc tgagcctgtg
gccagataca gctgtcgccc ctggggcacc acctggcccc cctcgagttt ccccagacct
tcgggcccag ctggacagca ccgtgctcct gaccgcctct ctctggcggg acacgcggca
gctggctgca cagctgaggg acaaattccc agctgacggg gaccacaacc tggattccct
gcccacctg gccatgagtg cgggggacct gggagctcta cagctcccag gtgtgctgac
aaggctgca ggggacctac tgcctacct ggggacagtg cagtggctgc gccgggacag
tggctcttcc ctgaagacct tggagcccga gctgggaccc ctgcaggccc gactggaccg
gctgctgctc cggctgcagc tcctgatgtc ccgcctggcc ctgccccagc ccccccgga
cccgcggcg ccccgcctgg cgccccctc ctgagcctgg gggggcatca gggccgccc
cgccatcctg ggggggctgc acctgacct tgactgggccc gtgaggggac tgctgctgct
gaagactcgg ctgtgacctg gggccaaaag ccaccacct ccttccaaag ccagatctta
tttatttatt ttttccagta ctggggcgca aacagccagg tgatcccccc gccattatct
ccccctagtt agagacagtc ctccgtgag gcctgggggg catctgtgcc ttatttatac
ttatttattt caggagcagg ggtgggaggc aggtggactc ctgggtcccc gaggaggagg
ggactggggt cccggattct tgggtctcca agaagtctgt ccacagactt ctgccctggc
tcttccccat ctaggcctgg gcaggaacat atattattta ttaagcaat tacttttcat
gttgggggtg ggacggaggg gaaagggag cctgggtttt tgtacaaaaa tgtgagaaac
ctttgtgaga cagagaacag ggaattaaat gtgtcataca tatccacttg agggcgattt
gtctgagagc tggggctgga tgctgggta actggggcag gcaggtgga ggggagacct
ccattcagggt ggaggtcccg agtgggcggg gcagcgactg ggagatgggt cggtcacca
gacagctctg tggaggcagg gtctgagcct tgctggggc cccgcactgc atagggcctt
ttgtttgttt tttgagatgg agtctcgctc tgttgcttag gctggagtgc agtgaggca
tctgaggtca ctgcaacctc cacctcccgg gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctccc
gattagctgg gatcacaggt gtgcaccacc atgcccagct aattatttat ttcttttga
tttttagtag agacagggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtttogaact cctgacctca
ggtgatcctc ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccacac
tgacctatag gtcttcaata aatatttfaat ggaaggttcc acaagtcacc ctgtgatcaa
cagtaccctg atgggacaaa gctgcaaggt caagatggtt cattatggct gtgttaccac
tagcaaatct gaaacaatct agatatccaa cagtgagggt taagcaacat ggtgcatctg
tggatagaac gccaccacag cgcocggagc agggactgtc attcaggag gctaaggaga
gaggcttctg tgggatatag aaagatatcc tgacattggc caggcatggt ggctcacgcc
tgtaatcctg gcactttggg aggacgaagc gagtggatca ctgaagtcca agagttcgag
accggcctgc gagacatggc aaaaccctgt ctcaaaaaag aaagaatgat gtctgacat
gaaacagcag gctacaaaaa cactgcatgc tgtgatccca attttgtgtt tttctttcta
tataatggatt aaaacaaaaa tcctaaaggg aaatacgcca aaatgttgac aatgactgtc
tccaggtcaa aggagagagg tgggattgtg ggtgactttt aatgtgtatg attgtctgta
ttttacagaa tttctgccat gactgtgtat tttgcatgac acattttaaa aataataaac
actattttta gaat

```

10

20

30

配列番号 7 2 ヒトインターロイキン 1 1 (I L 1 1) (N P _ 0 0 0 6 3 2 . 1)

【 0 2 6 7 】

【 化 9 8 】

```

MNCVCRLVLVLSLWPDVAVAPGPPPGPPRVSPDPRAELDSTVLLTRSLLADTRQLAAQLRDKFPADGDHNLDSL
PTLAMSAGALGALQLPGVLRRLRADLLSYLRHVQWLRAGSSSLKTLPELGTLOARLDRLRLQLLMSRLALP
QPPDPAPPPLAPPSSAWGGIRAAHAILGGLHLTLDWAVRGLLLLKTRL

```

配列番号 7 3 ヒトケモカイン (C モチーフ) リガンド 2 (X C L 2) (N M _ 0 0 3 1

7 5)

40

【 0 2 6 8 】

【 化 9 9 】

```

agctcagcgg gacctcagcc atgagacttc tcactcctggc cctccttggc atctgctctc
tcactgcata catgtggaa ggtgtagga gtgaagtctc acataggagg acctgtgtga
gcctcactac ccagcgactg ccagttagca gaatcaagac ctacaccatc acggaaggct
ccttgagagc agtaattttt attaccaaac gtggcctaaa agtctgtgct gatccacaag
ccacgtgggt gagagacgtg gtcaggagca tggacaggaa atccaacacc agaaataaca
tgatccagac caagccaaca ggaaccacgc aatcgacca tacagctgtg acctgactg
gctagtagtc tctggcaccg tgcctcctc cagccagcca gctcatttca ctttacacc

```

【 0 2 6 9 】

【化100】

tcattgactg agattatact caccttttat gaaagcactg catgaataaa attattcctt
tgtattttta cttttaaatg tcttctgtat tcacttatat gttctaatta ataaattatt
tattattaag aa

配列番号74 ヒトケモカイン(Cモチーフ)リガンド2(XCL2)(NP_003166.1)

【0270】

【化101】

MRLILALLGICSLTAYIVEGVGSEVSHRRTCVSLTTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIFITKRGLKVCADPQAT
WVRDVVRSMDRKSNTNRNMIQTKPTGTQQSTNTAVTLTG

10

配列番号74 ヒトプロスタグランジンE受容体4(サブタイプEP4)(PTGER4)
(NM_000958)

【0271】

【化 1 0 2】

```

gcgagagcgg agctccaagc cggcagccc gagaggaaga tgaacagccc caggccagag
cctctggcag agtggacccc gagccgcccc caggtagcca ggagcggcct cagcggcagc
cgcaaacctc agtagccgcc cgtgetgccc gtggctgggg cggagggcag ccagagctgg
ggaccaaggg tccggcccac ctgcgcgcac agcctcacac ctgaacgctg tcctcccgca
gacgagaccg gcgggacctg caaagctggg actcgtottt gaaggaaaaa aaatagcgag
taagaaatcc agcaccattc ttcactgacc catccoogctg cacctcttgt ttoccaaagt
tttgaaagct ggcaactctg acctcgggtgt ccaaaaatcg acagccactg agaccggcct
tgagaagccg aagatttggc agtttccaga ctgagcagga caaggtgaaa gcaggttggg
ggcgggtcca ggacatctga gggctgacct tgggggctcg tgaggctgcc accgctgctg
ccgctacaga cccagccttg cactccaagg ctgcccaccg ccagccacta tcatgtccac
tcccgggggtc aatctgtccg cctccttgag ccccgaccgg ctgaacagcc cagtgaccat
cccggcgggt agtttcatct ctgggggtgtt gggcaacctg gtggccatcg tgggtgctgtg
caagtcgctc aaggagcaga aggagacgac cttctacacg ctggtatgtg ggctggctgt
caccgacctg ttgggcaact tgttgggtgag cccggtgacc atcgccacgt acatgaaggg
ccaatggccc gggggccagc cgctgtgcca gtacagcacc ttcattctgc tcttcttcag
cctgtccggc ctacagatca tctgcgccat gagtgtogag cgctacctgg ccatcaacca
tgccatattc tacagccact acgtggacaa gcgattggcg ggcctcacgc tctttgcagt
ctatgcgtcc aacgtgctct tttgcgcgct gcccaacatg ggtctcggtg gctcgcggct
gcagtaccca gacacctggt gcttcatcga ctggaccacc aacgtgacgg cgcacgcccgc
cactcctac atgtaccggg gcttcagctc cttcctcatt ctgcccaccg tcctctgcaa
cgtgcttgtg tgccgcgcgc tgctccgcat gcaccgcccag tcatgccc gcacctcgct
gggcaccgag cagcaccacg cggccgcggc cgctcgggtt gctcccggg gccaccccgc
tgctccccc gccttgccc gcctcagcga ctttcggcgc cgcggagct tccgcgcgat
cgcggggcgc gagatccaga tggatcatctt actcattgcc acctccctgg tgggtgctcat
ctgctccatc ccgctcgtgg tgcgagtatt cgtcaaccag ttatatcagc caagtttggg
gcgagaagtc agtaaaaatc cagatttgca ggccatccga attgcttctg tgaaccccat
octagacccc tgatataata tcctcctgag aaagacagtg ctcagtaaa caatagagaa
gatcaaatgc ctcttctgcc gcattggcgg gtcccgcagg gagcgcctccg gacagcactg
ctcagacagt caaaggacat cttctgccat gtcaggccac tctcgtcctt tcatctcccg
ggagctgaag gagatcagca gtacatctca gaccctcctg ccagacctct cactgccaga
cctcagtgaa aatggccttg gaggcaggaa tttgcttcca ggtgtgctg gcatgggctt
ggcccaggaa gacaccacct cactgaggac tttgcgaata tcagagacct cagactcttc
acagggctcag gactcagaga gtgtcttact ggtggatgag gctgggtgga gcggcagggc
tgggctgccc cctaaggggg gctccctgca agtcacattt cccagtgaaa cactgaactt
atcagaaaaa tgatataaat aggcaaggaa agaaatacag tactgtttct ggaccttat
aaaaatcctgt gcaatagaca catacatgtc acatttagct gtgctcagaa gggctatcat
catcctacaa ctacattag agaacatcct ggcttttgag cacttttcaa acaatcaagt
tgactcacgt gggctcctgag gcctgcagca cgtcggatgc taccacctata tgacagagga
ttgtggctac aacttgatgg ctgcgaagac ctaccctccg tttttctact agataggagg
atggtagaag tttgctgct gtcataacat ccagagcttt gtcgtatttg gcacacagca
gaggcccaga tattagaaa gctctattcc aataaactat gaggactgcc ttatggatga
tttaagtgtc tcactaaagc atgaaatgtg aatttttatt gttgtacata cgatttaagg
tatttaaagt attttcttct ctgtgagaag gtttattggt aatacaaggt ataataaat
tatcgcaacc cctctccttc cagtataacc agctgaagtt gcagatgta gatatttttc
ataaacaagt tcgagtcaaa gttgaaaatt catagtaaga ttgatctcta taaaatagat
ataaattttt aagagaaaga atttagtatt atcaaaggga taaagaaaaa aatactattt
aagatgtgaa aattacagtc caaaatactg ttctttccag gctatgtata aaatacatag
tgaaaattgt ttagtgatat tacatattatt tatccagaaa actgtgattt caggagaacc
taacatgctg gtgaatatt tcaacttttt ccctcactaa ttggtacttt taaaaacata
acataaattt tttgaagtct ttaataaata acccataatt gaagtgtata atataaaaa

```

10

20

30

【 0 2 7 2】

【化 1 0 3】

```

ttttaaaaat ctaagcagct tattgtttct ctgaaagtgt gtgtagtttt actttcctaa
ggaattacca agaatatcct ttaaaattta aaaggatggc aagttgcatc agaaagcttt
attttgagat gtaaaaagat tcccaaactg ggttacatta gccattcatg tatgtcagaa
gtgcagaatt ggggcaacta atggctcact tgtaacagtt ttgtgtaact cccagtgatg
ctgtacacat atttgaaggg tctttctcaa agaaatatta agcatgtttt gttgctcagt
gtttttgtga attgcttggg tgtaattaaa ttctgagcct gatattgata tggttttaag
aagcagttgt accaagtgaa attattttgg agattataat aaatatatac attcaaaaaa
aaaaaaaaaa aa

```

40

【 0 2 7 3 】

【 化 1 0 4 】

MSTPGVNSSASLSPDRLNSPVTIPAVMFI FGVVGNLVAIVVLCKSRKEQKETTFFYTLVCGLAVTDLLGTLVSPV
 TIATYMKGQWPGGQPLCEYSTFILLFFSLSGLSIIICAMSVERYLAINHAYFYSHYVDKRLAGLTLFAVYASNVLF
 CALPNMGLGSSRLQYPDTWCFIDWTTNVTAHAAYSIMYAGFSSFLILATVLCNVLVCGALLRMHROFMRRTSLGT
 EQHHAAAAASVASRQHPAASPALPRLSDFRRRRSFRRIAGAEIQMVILLIATSLVVLICSIPLVVRVFNQLYQP
 SLEREVSKNPDQLAIRIASVNPILDPIWIYILLRKTVLSKAIEKIKCLFCRIGGSRRERSGQHCSDSQRTSSAMSG
 HRSFISRELKEISSTSQTLLPDLPLDSENGLGGRNLLPGVPGMGLAQEDTTLRLTRISSETSDSSQGQDSES
 VLLVDEAGGSGRAGPAPKGSLSLQVTFPSETLNLSEKCI

配列番号 77 ヒトカスパーゼ 2、アポトーシス関連システインペプチダーゼ (神経前駆
 体細胞発現、発生的に下方制御される 2) (CASP2) (NM_032982)

10

【 0 2 7 4 】

【 化 1 0 5 】

gggtggcctg gtgtgtgggc gggcagggc gcaggcgag ggcagtggtg cgtccgcgtc
 tgaggggagg gatgtggggg aagcgacggc ccccggtttg tttgggctgt gggcggtgcg
 cagcggagag cccgggaaaa gcgggaaatg gggcgccga ggcgggggtc ttggtccacc
 ttccagcaca aggagctgat ggccgctgac aggggacgca ggatattggg agtgtgtggc
 atgcatcctc atcatcagga aactctaaaa aagaaccgag tgggtgctagc caaacagctg
 ttgttgagcg aattgttaga acatcttctg gagaaggaca tcatcacctt ggaaatgagg
 gagctcatcc aggccaaagt gggcagtttc agccagaatg tggaaactcct caacttgctg
 cctaagaggg gtccccaagc ttttgatgcc ttctgtgaag cactgagggg gaccaagcaa
 ggccacctgg aggatatgtt gctcaccacc ctttctgggc ttcagcatgt actcccaccg
 ttgagctgtg actacgactt gagtctccct tttccgggtg gtgagtcctg tcccctttac
 aagaagctcc gcctgtcgac agatactgtg gaacactccc tagacaataa agatggtcct
 gtctgccttc aggtgaagcc ttgcaactcc gaattttatc aaacacactt ccagctggca
 tatagttgc agtctcggcc tcgtggccta gcaactgggtg tgagcaatgt gcacttcact
 ggagagaaaag aactggaatt tcgctctgga ggggatgtgg accacagtac tctagtacc
 ctcttcaagc ttttgggcta tgacgtccat gttctatgtg accagactgc acaggaaatg
 caagagaaac tgcagaatth tgacagttta cctgcacacc gactcacgga ctctgcatc
 gtggcactcc tctcgcatgg tgtggagggc gccatctatg gtgtggatgg gaaactgctc
 cagctccaag aggtttttca gctctttgac aacgccaaact gcccaagcct acagaacaaa
 ccaaaaatgt tcttcatcca ggccctgccg ggagatgaga ctgatcgtgg ggttgaccaa
 caagatgga agaaccacgc aggatccctt ggggtgcagg agagtgatgc cggtaaagaa
 aagtggccga agatgagact gccacgcgc tcagacatga tatgcccgtc tgcctgcctc
 aaagggactg ccgccatgcy gaacaccaa aagagttcct ggtacatcga ggctcttget
 caagtgtttt ctgagcgggc ttgtgatatg cacgtggccg acatgctggt taaggtgaac
 gcacttatca aggatcggga aggttatgct cctggcacag aattccaccg gtgcaaggag
 atgtctgaat actgcagcac tctgtgccc caccctacc tgttcccagg acaccctccc
 acatgatgtc acctccccat catccacgcc aagtggaagc cactggacca caggaggtgt
 gatagagcct ttgatcttca ggatgcacgg tttctgttct gccccctcag ggatgtggga
 atctcccaga ctgttttctt gtgcccata tctctgcctt tgagtgtggg actccaggcc
 agctcctttt ctgtgaagcc ctttgcctgt agagccagcc ttggttggac ctattgccag
 gaatgtttca gctgcagttg aagagcctga caagtgaagt tgtaaacaca gtgtggttat
 ggggagaggg catataaatt ccccatatth gtgttcagtt ccagcttttg tagatggcac
 tttagtgatt gcttttatta cattagttaa gatgtctgag agaccatctc ctatctttha
 tttcattcat atcctccgpc ctttttgtec tagagtgaga gtttggaagg tgtccaaatt
 taatgtagac attatctttt ggctctgaag aagcaaacat gactagagac gcaccttgct
 gcagtgtcca gaagcggcct gtgogtccc ttcagtactg cagcgcacc cagtggagg
 aactctttg ctogtttggg ctcaaggcac cgcagcctgt cagccaacat tgccttgcct
 ttgtacctta ttgatctttg cccatggaag tctcaaagat ctttctgttg ttgtttctct
 gagctttggt actgaaatga gcctcgtggg gagcatcaga gaaggccagg aagaatggtg

20

30

40

【 0 2 7 5 】

【化 1 0 6】

```

tgtttcccta gactctgtaa ccacctctct gtctttttcc ttcttgagaa acgtccatct
ctctccctta ctattcccaac ttctattcaa tcaacctgca cttcatatct agatttctag
aaaagcttcc tagcttatct ccctgcttca tatctctccc ttctttacct tcatttcatc
ctggttgctg ctgccaccaa atctgtctag aatctctgct tacaggatca tgtaaagtct
caaagatgta atgtagttct ttgttctctg tttctctttc agtattaaac tctcctttga
tattatgtgg cttttatttc agtgccatac atgttattgt tttcaaccta gaaaccttta
tccctgctta tctgaaactt cccaacttcc ctgttcttta agactttttt ttttttttt
tttttttttg agacagagtc tcgctctgtc gccaggctg gagggcagtg gcacgatctc
agctcaactgc aagctccaac tcccgggttc acgccattct cctgcctcag ccttccaagt
agctgggact acaggtgcc gccacogtgc cgggctaatt tttttgtatt tttagtagag
acaggggttc accatgtag cgggatgggt ctgatctcc tgacctcatg atccaccac
ctcagcctcc caaagtgttg ggattacagg cgtgagccac tgcgcccggg caagacctt
ttttaaaaa aaaaaaaaa aaacttccat tctttcttcc tccagtctgt tctcacataa
cagagtagtt ttggttttta attttttttg gttgtttgct gttttttgtt ttttaaggtg
agtctctact atgtttctca gactggctct gaactcctgg cctcaagcca tcttcccggc
tcagcctctc aaatagctgg gcttacaggc atgagccacc acacctggcc aggtattggg
tgtttaaaa taaactctgat cacccccctg cttagaacct tctgctttc tattaccct
catttaaaat gttaaactct caccttgggt tatgagaact ggttcttggc tccccctga
acctcattaa atggtgatt ctgtctaagc tccagcccga gtggtctct ctcagctct
aattttggc tctttctctg ccttttctg ggcttctca gctctccacc cccaccactc
ttgactcagg tgggtgctct ctctcctcaag tcttgacaat tcccgggccc ttcagtcct
gagcagtcta cttctgtgtc tgtcaccaca tcttgtcttt tcccctcatt gcatatttg
cagtttatat atatgctact ttacttgtt catttctgtc tcccctacca ggctgtaaat
gagggcagaa acctgtttg ttttattcac catcatgtac caagtgttg gcacatagtg
ggcttctt aaatgtttgt tgaataaaag agggaagaag gcaagccaac cttagctaca
atcctacctt ttgataaaat gttccttttg acaatataca cggattatta tttgtacttt
gttttccat gtgttttct tttatccact ggcattttta gctccttgaa gacatatcat
gtgtgagata acttccctca catctcccat ggtccctagc aaaatgctag gcctgtagta
gtcaaggtgc tcaataaata tttgtttggg tggttgtgga gccttgcctgc caagtcctgc
ctttgggtcg acatagtatg gaagtatttg agagagagaa cctttccact cccactgcca
ggattttgta ttgccatcgg gtgccaaaata aatgctcata tttattaaaa aaaaaaaaa aaaaa

```

10

20

配列番号 78 ヒトカスパーゼ 2、アポトーシス関連システインペプチダーゼ (神経前駆体細胞発現、発生的に下方制御される 2) (CASP2) (NP_116764.2)

【0 2 7 6】

【化 1 0 7】

```

MAAPSAGSWSTFQHKELMAADRGRRIILGVCGMHPHHQETLKKNRVVLAKQLLSELEHLLLEKDIITLEMRELIQ
AKVGSFSQNVLLNLLPKRGPQAFDAFCEALRETKQGHLEMLLTTLSGLQHVLPPLSCDYDLSLPPVCECPL
YKKLRLSTDTVEHSLDNKDGVPVCLQVKPCTPEFYQTHFQLAYRLQSRPRGLALVLSNVHFTGEKELEFRSGGDVD
HSTLVTLFKLLGYDVHVLCDQTAQEMQEKLNFAQLPAHRVTFDSCIVALLSHGVEGAIYVDGKLLQLQEVFQLF
DNANCPSLQNKPKMFFIQACRGDETDRGVDQDQGNHAGSPGCEESDAGKEKLPKMRLPTRSDMICGYACLKGT
AMRNTKRGSWYIEALAQVFSERACDMHVADMLVKVNALIKDREGYAPGTEFHRCKEMSEYCSLTCRHLFLYFPGHP
PT

```

30

配列番号 79 ヒトキラー細胞免疫グロブリン様受容体、2ドメイン、短い細胞質テイル 1 (KIR2DS1) (NM_014512)

【0 2 7 7】

【化 1 0 8】

```

caccggcagc accatgtgoc tcacggctgt cagcatggcg tgtgttgggt tcttcttctgct
gcagggggcc tggccacatg agggagtcca cagaaaacct tccctcctgg cccaccagg
tcgcctggtg aaatcagaag agacagtcac cctgcaatgt tggcagatg tcatgtttga
acacttctct ctgcacagag aggggatggt taacgacact ttgcgctca ttggagaaca
ccatgatggg gtctccaagg ccaacttctc catcagtcgc atgaagcaag acctggcagg
gacctacaga tgctacgggt ctgttactca ctccccctat cagttgtcag ctcccagtg
cctctggac atcgtgatca taggtctata tgagaaacct tctctctcag cccagccggg
ccccacggt ctggcaggag agaattgtac cttgtcctgc agctcccgga gctcctatga
catgtacat ctatccaggg aaggggaggc ccatgaacgt aggtccctg cagggacca
ggtcaacgga acattccagg ccaactttcc tctgggcccct gccacccatg gagggacct
cagatgcttc ggctctttcc gtgactctcc atacgagtgg tcaaagtcaa gtgaccact
gcttgtttct gtccacaggaa acccttcaaa tagttggcct tcacccactg aaccaagctc
cgaaaccggt aaccccagac acctacatgt tctgattggg acctcagtg tcaaaatccc
tttaccatc ctctctctt ttctccttca tcgctggtgc tccgacaaaa aaaatgctgc
tgtaatggac caagagcctg caggaacag aacagtgaac agcagagatt ctgatgaaca

```

40

50

【 0 2 7 8 】

【 化 1 0 9 】

agaccatcag gaggtgtcat acgcataatt ggatcactgt gttttcacac agagaaaaat
 cactcgcct tctgagagc ccaagacacc cccaacagat accagcatgt acatagaact
 tccaaatgct gagcccagat ccaaagttgt cttctgtcca cgagcaccac agtcaggcct
 tgaggggatc ttctagggag a

配列番号 8 0 ヒトキラー細胞免疫グロブリン様受容体、2ドメイン、短い細胞質テイル
 1 (K I R 2 D S 1) (N P _ 0 5 5 3 2 7 . 1)

【 0 2 7 9 】

【 化 1 1 0 】

MSLTVVSMACVGFLLQGAWPHEGVHRKPSLLAHPGRLVKSEETVILQCWSDVMFEHLLHREGMFNDTLRLIGE
 HHDGVSKANFSISRKQDLAGTYRCYGSVTHSPYQLSAPSDPLDIVIIGLYEKPSLSAQPGPTVLAGENVTLSCS
 SRSSYDMYHLSREGEAHERRLPAGTKVNGTFQANFPLGPATHGGTYRCFGSFRDSPYEWSKSSDPLLVSVTGNPS
 NSWSPTEPSSETGNPRHLHVLIGTSVVKIPFTILLFLLHRWCSDDKNAAVMDQEPAGNRTVNSEDSDEQDHQE
 VSYA

10

配列番号 8 1 ヒトマイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ
 2 (M A P 4 K 2) (N M _ 0 0 4 5 7 9)

【 0 2 8 0 】

【化 1 1 1】

```

cagagccacg ggcgcccgcg ccgccccgcg ccgccccgcg cgggctccgc agctcgcgcc
cgcccgctg ccggcccgcg cggcgccggg ccatggcgct gctgcgggat gtgtcgctgc
aggaccgcg ggaccgcttc gagctgctgc agcgctggg ggccgggacc tatggcgacg
tctacaaggc ccgcgacacg gtacgctccg aactggccgc cgtgaagata gtcaagctag
accagggga cgacatcagc tcctccagc aggaaatcac catcctgctg gatgcccgc
acccaatgt ggtggcctac attggcagct acctcaggaa tgaccgcttg tggatctgca
tggagtctg cggagggggc tcctgcagg agatttacca tgccactggg cccctggagg
agcggcagat tgcctacgtc tgccgagagg cactgaaggg gctccaccac ctgcattctc
aggggaagat ccacagagac atcaaggagg ccaaccttct cctcactctc cagggagatg
tcaaactggc tgactttggg gtgtcaggcg agctgacagc gtctgtggcc aagaggagggt
ctttcattgg gactccctac tggatggctc ccgaggtggc tgctgtggag cgcaaagggt
gctacaatga gctatgtgac gtctgggccc tgggcatcac tgccattgag ctgggcgagc
tgcagcccc tctgttccac ctgcacccc tgagggccct gatgctcatg tcgaagagca
gcttccagcc gcccaactg agagataaga ctcgctggac ccagaatttc caccactttc
tcaaactggc cctgaccaag aatcctaaga agaggccgac agcagagaag ctctcgagc
accggttac gactcagcag ctccctggg cctcctcac acagctgctg gacaaagcca
gtgaccctca tctggggacc cctccctctg aggactgtga gctggagacc tatgacatgt
tccagacac cactcctcc ccggggcagc acggcccagc cgagaggacc cctcggaga
tccagtttca ccagggtgaaa tttggcgccc cacgcaggaa ggaaactgac cactgaaatg
agcctgggga ggaagagtgg acaactactg gaaaggaaga gttgagtggg agcctgctgc
agtgcgtcca ggaggccctg gaggaaagga gtctgactat tcggtcagcc tcagaattcc
aggagctgga ctcccagac gataccatgg gaaccatcaa gggggccccg ttcttagggc
cactccccac tgaccctcca gcagaggagc ctctgtccag tccccagga accctgcccc
cacctccttc aggcccaaac agtccccac tgctgcccc ggctggggc accatgaagc
agcgggagga tcctgagagg tcatcctgcc acgggctccc cccaactccc aaggtgcata
tggggcctg cttctccaag gtcttcaatg gctgccccct gctgctccac ctgctgtca
cctggattca ccctgttact cgggaccagt tcctgggtgg aggggcccag gaaggcatct
acacactcaa cctgcatgaa ctgcatgagg atacgctgga gaagctgatt tcacatcgct
gctcctggct ctactgctg aacaacgtgc tgctgtcact ctcagggaaa tccacgcaca
tctgggcca tgacctcca ggctgtttg agcagcggag gctacagcaa caggttcccc
tctccatccc caccaaccgc ctcacccagc gcatcatccc caggcgcttt gctctgtcca
ccaagatcc tgacaccaa ggctgcttgc agtgtcgtgt ggtgcggaac cctacacgg
gtgccaectt cctgctggcc gccctgccc ccagcctgct cctgctgcag tggatgagc
cgctgcagaa gtttctgcty ctgaagaact tctccagccc tctgcccag ccagctggga
tgctggagcc gctgggtgct gatgggaagg agctgccgca ggtgtgtgtt ggggcccagg
ggcctgaggg gcccgctgc cgcgtcctgt tccatgtcct gccctggag gctggcctga
cgccgacat cctcatcca cctgagggga tcccaggctc ggcccagcag gtgatccagg
tggacagggg cacaatccta gtcagctttg aacgctgtgt gaggattgtc aacatgcagg
gcgagccccac ggccacactg gcaacctgagc tgaccttga tttcccac gagactgtgg
tgtgcctgca ggacagtgtg ctggccttct ggagccatgg gatgcaaggc cgaagcctgg
ataccaatga ggtgaccag gagatcacag atgaaacaag gatcttccga gtgcttggg
cccacagaga catcatcctg gagagcattc cactgacaa cccagaggcg cacagcaacc
tctacatcct cacgggccac cagagcacct actaagagca gggggcctgt ccaggggctc
cccgccccac cccagcctt agctgcaggc ccttttgggc aaaggggccc atcctagacc

```

10

20

30

【 0 2 8 1】

【化 1 1 2】

```

agaggagccc aggcctggc cctgctggg ctgaaggta gaagtaatcc tgagaaatgt
ttcaggcctg gggaggagg ggagccccg acgcctctgc aataactgga ccagggggag
ctgctgtcac tccccatcc ccgaggcagc ccagtcctta gtgcccagg cagggaccct
ggcctgggc catccattcc atttgttcc acatttcct tctactctt ctgccaagag
cctgcccctg cattgtcct gggaaacag gtatttaaga gagaactata ttggtattaa
agctggtttg ttttaaaaa aaaa

```

40

配列番号 8 2 ヒトミトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ
2 (MAP4K2) (NP_004570.2)

【 0 2 8 2】

【化 1 1 3】

MALLRDVSLQDPRDRFELLQRVGAGTYGDVYKARDTVTSELAAVKIVKLDPGDDISSLQOEITILRECRHPNVVA
 YIGSYLRNDRNLWICMEFCGGGSLQEIYHATGPLEERQIAYVCREALKGLHHLHSQGKIHRDIKGANLLLLTLQGDV
 KLADFGVSGELTASVAKRRSFIGTPYWMAPEVAAVERKGGYNELCDVWALGITAIELGELQPPLFHLHPMRALML
 MSKSSFQPPKLRDKTRWQNFHHFLKLALTKNPKKRPTAEKLLQHPFTTQQLPRALLTQLLDKASDPHLGTPSPE
 DCELETYDMFPDTIHSRGQHGPAERTPSEIQFHQVKGAPRRKETDPLNEPWEEEWTLGKEELSGSLLQSVQEA
 LEERSLTIRSASEFQELDSPDDTMGTIKRAPFLGPLPTDPPAEPELSSPPGTLPPPPSGPNSSPLLPTAWATMKQ
 REDPERSSCHGLPPTPKVHMGACFSKVFNGCPLRIHAAVTWIHPVTRDQFLVVGAEEGIYTLNLHELHEDTLEKL
 ISHRCSWLYCVNNVLLSLSGKSTHIWAHDLPLGFEQRRLLQQQVPLSIPTNRLTQRIIPRRFALSTKIPDTKGCLQ
 CRVVRNRYTGTATFLALPTSLLLLQWYEPLOKFLLLKNFSSPLSPAGMLEPLVLDGKELPQVCVGAEGPEGPG
 CRVLFHVLPLEAGLTPDILIPPEGIPGSAQQVIQVDRDTILVSFERCVRIVNMQGEPTATLAPELTFDFPIETVV
 CLQDSVLAFWSHGMQGRSLDTNEVTQEITDETRIFRVLGAHRDIILESIPDNPEAHSNLYILTGHQSTY

10

配列番号 8 3 ヒトケモカイン (C - X - C モチーフ) リガンド 5 (C X C L 5) (N
 M _ 0 0 2 9 9 4)

【 0 2 8 3 】

【化 1 1 4】

gtgcagaagg caccgaggaag ccacagtgc ccggatcctc caatcttcgc tccccaatc
 tccgctcctc caccagttc aggaaccgc gaccgctcgc agcgcctctc tgaccactat
 gagcctcctg tccagccgcg cggcccggtg ccccggtcct tcgagctcct tgtgcgcgct
 gttggtgctg ctgctgctgc tgacgcagcc agggcccatc gccagcgcctg gtctgcccgc
 tgctgtgctg agagagctgc gttgcgcttg tttacagacc acgcaaggag ttcacccaa
 aatgatcagt aatctgcaag tgttcgccat agggccacag tgctccaagg tggaaagtgt
 agcctccctg aagaacggga aggaaatttg tcttgatcca gaagcccctt ttctaaagaa
 agtcatccag aaaattttgg acggtggaaa caaggaaaac tgattaagag aaatgagcac
 gcatggaaaa gtttcccagt cttcagcaga gaagtttct ggaggctctc gaaccaggg
 aagacaagaa ggaagattt tgttgttgtt tgtttatttg ttttccagt agttagcttt
 cttcctggat tccctacttt gaagagtgtg aggaaaacct atgtttgccc ctttagcttt
 cagctcagct aatgaagtgt ttagcatagt acctctgcta tttgctgcta ttttatctgc
 tatgctattg aagttttggc aattgactat agtgtgagcc aggaatcact ggctgtaaat
 ctttcaaagt gtcttgcaat gtaggtgact attatatttc caagaaatat tccctaagat
 attaactgag aaggctgtgg atttaatgtg gaaatgatgt ttcataagaa ttctgttgat
 ggaaatacac tgttatcttc acttttataa gaaataggaa atattttaat gtttcttggg
 gaatatgta gagaatttcc ttactcttga ttgtgggata ctatttaatt atttcacttt
 agaaagctga gtgtttcaca ccttatctat gtagaatata tttccttatt cagaatttct
 aaaagtttaa gttctatgag ggctaataatc ttatcttccct ataattttag acattcttta
 tctttttagt atggcaaact gccatcattt acttttaaac tttgatttta tatgctattt
 attaagtatt ttattaggag taccataatt ctggtagcta aatataatatt ttagatagat
 gaagaagcta gaaaacaggc aaattcctga ctgctagttt atatagaaat gtattccttt
 agtttttaa gtaaaggcaa acttaacaat gacttgact ctgaaagttt tggaaacgta
 ttcaaacaa ttgaatataa atttatcatt tagttataaa aatataatagc gacatcctcg
 aggccttagc atttctcctt ggatagggga ccagagagag cttggaatgt taaaaacaaa
 acaaaaacaaa aaaaaacaag gagaagtgtt ccaagggatg tcaatttttt atccctctgt
 atgggttaga ttttcaaaa tcataatttg aagaaggcca gcatttatgg tagaatatat
 aattatata aaggtggcca cgctggggca agttccctcc ccaactcacag ctttggcccc
 tttcacagag tagaacctgg gttagaggat tgcagaagac gagcggcagc ggggagggca
 ggaagatgc ctgtcgggtt tttagcacag ttcatttcac tgggattttg aagcatttct
 gtctgaatgt aaagcctggt ctagtctggt tgggacacac tgggggttggg ggtgggggaa
 gatgcggtaa tgaaccgggt tagtcagtgt tgtcttaata tccttgataa tgctgtaaag
 tttattttta caaatatttc tgtttaagct atttcacctt tgtttggaaa tccctcctt
 ttaaagagaa aatgtgacac ttgtgaaaag gctttagga aagctcctcc cttttttct
 ttaaaccctt aaatgacaaa cctaggtaat taatggtgt gaatttctat ttttctttg
 tttttaatga acatttgtct ttcagaatag gattctgtga taatatttaa atggcaaaaa
 caaacataa ttttgtgcaa ttaacaaagc tactgcaaga aaaataaaac atttcttgg

20

30

40

【 0 2 8 4 】

【化 1 1 5】

aaaaacgtat gtatttatat attatatatt tatatataat atatattata tatttagcat
 tgctgagctt tttagatgcc tattgtgtat cttttaaagg ttttgaccat tttgttatga
 gtaattacat atatattaca ttactatat taaaattgta cttttttact atgtgtctca
 ttggttcata gtctttattt tgtcctttga ataaacatta aaagatttct aaacttcaaa
 aaaaaaaaa aaaaa

配列番号 8 4 ヒトケモカイン (C - X - C モチーフ) リガンド 5 (C X C L 5) (N
 P _ 0 0 2 9 8 5 . 1)

50

【 0 2 8 5 】

【 化 1 1 6 】

MSLLSSRAARVPGPSSSLCALLVLLLLLTQPGPIASAGPAAAVLRELRCVCLQTTQGVHPKMISNLQVFAIGPQC
SKVEVVASLKNKEICLDPEAPFLKKVIQKILDGGNKEN

配列番号 8 5 ヒトケモカイン (C - X - C モチーフ) リガンド 3 (C X C L 3) (N
M _ 0 0 2 0 9 0)

【 0 2 8 6 】

【 化 1 1 7 】

gctccgggaa tttccctggc ccggccgctc cgggctttcc agtctcaacc atgcataaaa
agggttcgcc gatcttgagg agccacacag cccgggtcgc aggcacctcc ccgccagctc
tcccgcttct cgcacagctt cccgacgcgt ctgctgagcc ccatggcca cgccaogctc
tccgcccgcc ccagcaatcc ccggctcctg cgggtggcgc tgetgctcct gctcctgggtg
gccgccagcc ggcgcgagc aggagcgtcc gtggtcactg aactgcgctg ccagtgcctg
cagacactgc agggaaattca cctcaagaac atccaaagtg tgaatgtaag gtcccccgga
ccccactgcg cccaaaccga agtcatagcc acactcaaga atgggaagaa agcttgctc
aaccccgcac ccccatgggt tcagaaaatc atcgaaaaga tactgaacaa ggggagcacc
aactgacagg agagaagtaa gaagcttacc agcgtatcat tgacacttcc tgcagggtgg
tccctgccct taccagagct gaaaatgaaa aagagaacag cagctttcta gggacagctg
gaaaggactt aatgtgtttg actatctctt acgagggttc tacttattta tgtatttatt
tttgaaagct tgtattttaa tattttacat gctgttattt aaagatgtga gtgtgtttca
tcaaacatag ctcagtcctg attatttfaat tggaaatga tgggttttaa atgtgtcatt
aaactaatat ttagtgggag accataatgt gtcagccacc ttgataaatg acagggtggg
gaactggagg gtgggggatg tgaatgcaa gcaattagtg gatcactgtt agggtaaggg
aatgtatgta cacatctatt ttttatactt tttttttaa aaaagaatgt cagttgttat
ttattcaaat tatctcacat tatgtgttca acatttttat gctgaagttt cccttagaca
ttttatgtct tgettgtagg gcataatgcc ttgtttaatg tccattctgc agcgtttctc
tttcccttgg aaaagagaat ttatcattac tgttacattt gtacaaatga catgataata
aaagttttat gaaaaaaaa aaaaaa

10

20

配列番号 8 6 ヒトケモカイン (C - X - C モチーフ) リガンド 3 (C X C L 3) (N
P _ 0 0 2 0 8 1 . 2)

【 0 2 8 7 】

【 化 1 1 8 】

MAHATLSAAPSNPRLLRVALLLLLVAASRRAGASVVTELRQCQLQTLQGIHLKNIQSVNVRSPGPHCAQTEVI
ATLKNKGKACLNPASPMVQKIIIEKILNKGSTN

30

配列番号 8 7 ヒトケモカイン (C - C モチーフ) リガンド 1 3 (C C L 1 3) (N M _
0 0 5 4 0 8)

【 0 2 8 8 】

【 化 1 1 9 - 1 】

aaaaggccgg cggaacagcc agaggagcag agaggcaaag aaacattgtg aaatctccaa
ctcttaacct tcaacatgaa agtctctgca gtgcttctgt gctgctgct catgacagca
gctttcaacc cccaggactg tgetcagcca gatgcactca acgtccatc tacttgctgc
ttcacattta gcagtaagaa gatctccttg cagaggctga agagctatgt gatcaccacc
agcagggtgc ccgagaagcc tgetcatctc agaaccacac tgggcaagga gatctgtgct
gacccaagg agaagtgggt ccagaattat atgaaacacc tgggccggaa agctcacacc
ctgaagactt gaactctgct acccctactg aatcaagct ggagtacgtg aaatgacttt
tccattctcc tctggcctcc tcttctatgc tttggaatac ttctaccata attttcaaat
aggatgcatt cggttttgtg attcaaaatg tactatgtgt taagtaatat tggctattat
ttgacttggt gctggtttgg agtttatttg agtattgctg atcttttcta aagcaaggcc
ttgagcaagt aggttgetgt ctctaagccc ccttccttc cactatgagc tgctggcagt
gggtttgata tcggttccca ggggttgaga gcatgcctgt gggagtcagc gacatgaagc
gatgctgcaa tgetaggaag agagctcttt gtgaatgtga ggtgttgcta aatattgtat
tgtgaaaga tgaatgcaat agtaggactg ctgacatttt gcagaaaata cattttattt

40

【 0 2 8 9 】

【 化 1 1 9 - 2 】

aaaatctcct aaaaaaaaa a

50

配列番号 88 ヒトケモカイン (C - Cモチーフ) リガンド 13 (C C L 13) (N P _ 0 0 5 3 9 9 . 1)

【 0 2 9 0 】
【 化 1 2 0 】

MKVSALLCLLLMTAAFNPOGLAQPDALNVPSTCCFTFSSKKISLQRLKSYVITTSRCPQKAVIFRTKLGKEICA
DPKEKWVQNYMKHLGRKAHTLKT

配列番号 89 ヒト - フェタンパク質 (A F P) (N M _ 0 0 1 1 3 4)

【 0 2 9 1 】
【 化 1 2 1 】

tccatattgt	gcttccacca	ctgccaataa	caaaaataact	agcaaccatg	aagtgggtgg	10
aatcaatfff	tttaatfff	ctactaaatt	ttactgaatc	cagaacactg	catagaaatg	
aatatggaat	agcttccata	ttggattctt	accaatgtac	tgcagagata	agtttagctg	
acctggctac	catatffff	gcccagtttg	ttcaagaagc	cacttacaag	gaagtaagca	
aaatggtgaa	agatgcattg	actgcaattg	agaaaaccac	tggagatgaa	cagtcttcag	
ggtgtttaga	aaaccagcta	cctgcctttc	tggagaagact	ttgccatgag	aaagaaatff	
tggagaagta	cggacattca	gactgctgca	gccaaagtga	agaggggaaga	cataactggt	
ttcttgcaca	caaaaagccc	actccagcat	cgatcccact	tttccaagtt	ccagaacctg	
tcacaagctg	tgaagcatat	gaagaagaca	gggagacatt	catgaacaaa	ttcatttatg	
agatagcaag	aaggcatccc	ttcctgtatg	cacctacaat	tcttctttgg	gctgctcgct	
atgacaaaat	aatfccatct	tgctgcaaag	ctgaaaatgc	agttgaatgc	ttccaaacaa	
aggcagcaac	agttacaaa	gaattaagag	aaagcagctt	gttaaatcaa	catgcatgtg	
cagtaatgaa	aaatffffg	accggaactt	tccaagccat	aactgttact	aaactgagtc	
agaagtttac	caaagttaat	tttactgaaa	tccagaaact	agtcttgat	gtggcccatg	
tacatgagca	ctgttgcaga	ggagatgtgc	tggattgtct	gcaggatggg	gaaaaaatca	20
tgtcctacat	atgttctcaa	caagacactc	tgtcaaacaa	aataacagaa	tgctgcaaac	
tgaccacgct	ggaacgtggt	caatgtataa	ttcatgcaga	aaatgatgaa	aaacctgaag	
gtctatctcc	aaatctaaac	aggfffftag	gagatagaga	ttttaaccaa	ttttcttcag	
gggaaaaaaaa	tatctctttg	gcaagffffg	ttcatgaata	ttcaagaaga	catcctcagc	
ttgctgtctc	agtaattcta	agagttgcta	aaggatacca	ggagttattg	gagaagtgtt	
tccagactga	aaaccctctt	gaatgccaa	ataaaggaga	agaagaatta	cagaaataca	
tccaggagag	ccaagcattg	gcaaagcgaa	gctgcggcct	cttccagaaa	ctaggagaat	
attacttaca	aatgctggtt	ctcgtttgct	acacaaaaga	agccccccag	ctgacctcgt	
cgagctgat	ggccatcacc	agaaaaatgg	cagccacagc	agccacttgt	tgccaactca	
gtgaggacaa	actattggcc	tgtggcgagg	gagcggctga	cattattatc	ggacacttat	
gtatcagaca	tgaaatgact	ccagtaaacc	ctgggtgttg	ccagtgtctc	acttcttcat	
atgccaacag	gaggccatgc	ttcagcagct	tgggtgtgga	tgaaacatat	gtccctcctg	
cattctctga	tgacaagttc	atffffcata	aggatctgtg	ccaagctcag	ggtgtagcgc	30
tgcaaacgat	gaagcaagag	tttctcatta	accttgtgaa	gcaaaagcca	caataaacag	
aggaacaact	tgaggctgtc	attgcagatt	tctcaggcct	ggttgagaaa	tgctgccaag	
gccaggaaca	ggaagtctgc	tttgcgtgag	aggacaaaa	actgatttca	aaaactcgtg	
ctgctttggg	agtttaaatt	acttcagggg	aagagaagac	aaaacgagtc	ttcattcgg	
tgtgaacttt	tctctttaat	tttaactgat	ttaacacttt	ttgtgaatta	atgaaatgat	
aaagactttt	atgtgagatt	tccttatcac	agaaataaaa	tatctccaaa	.tg	

配列番号 90 ヒト - フェタンパク質 (A F P) (N P _ 0 0 5 3 9 9 . 1)

【 0 2 9 2 】
【 化 1 2 2 】

MKWVESIFLIFLLNFTEsrTLHRNEYGIASILDSYQCTAEISLADLTIFFAQFVQEATYKEVSKMVKDALTAIE
KPTGDEQSSGLENQLPAFLLEELCHEKEILEKYGHSDCCSQSEEGRHNCFLAHKKPTPASIPLFQVPEPVTSC
YEEDRETFMNKFIYEIARRHPFLYAPTILLWAARYDKIIPSCCKAENAVECFQTKAATVTKELRESSLLNQHACA
VMKNFGTRTFQAITVTKLSQKFTKVNFTIEIQKLVLDVAHVHEHCCRGDVLDCLQDGEKIMSYICSQDQTLN
ECCKLTTLERGCQIHAENDEKPEGLSPNLNRFGLDRDFNQFSSGEKNI FLASFVHEYSRRHPQLAVSVILRVAK
GYQELLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEEYLLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI
TRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADI I IGHLCIRHEMTPVNPFGVGCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPA
FSDDKFI FHKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLINLVKQKQPITTEEQLEAVIADFSGLLEKCCQEQEQEVCFAEEGQKLI
SKTRALGV

配列番号 91 ヒト C 型 レクチン ドメイン 4、メンバー E (C L E C 4 E) (N M _ 0 1 4 3 5 8)

【 0 2 9 3 】

【化 1 2 3】

```

atattctaca tctatcggag ctgaacttcc taaaagacaa agtgtttatac tttcaagatt
cattctccct gaatcttacc aacaaaaacac tcctgaggag aaagaaagag agggagggag
agaaaaagag agagagagaa acaaaaaacc aaagagagag aaaaaatgaa ttcactctaaa
tcatctgaaa cacaatgcac agagagagga tgcttctctt cccaaatggt cttatggact
gttgctggga tccccatcct atttctcagt gcctgtttca tcaccagatg tgttgtgaca
tttgcacatct ttcaaacctg tgatgagaaa aagtttcagc tacctgagaa tttcacagag
ctctcctgct acaattatgg atcaggttca gtcaagaatt gttgtccatt gaactgggaa
tattttcaat ccagctgcta cttcttttct actgacacca ttctctgggc gttaagtta
aagaactgct cagccatggg ggctcacctg gtggttatca actcacagga ggagcaggaa
ttcctttcct acaagaaacc taaaaagaga gagtttttta ttggactgtc agaccagggt
gtcaggggtc agtggcaatg ggtggacggc acacctttga caaagtctct gagcttctgg
gatgtagggg agcccaacaa catagctacc ctggaggact gtgccaccat gagagactct
tcaaacccaa ggcaaaattg gaatgatgta acctgtttcc tcaattattt tccgatttgt
gaaatggtag gaataaatcc tttgaacaaa ggaaaaatctc ttttaagaaca gaaggcacia
ctcaaatgtg taaagaagga agagcaagaa catggccaca cccaccgccc cacacgagaa
atthgtgctc tgaacttcaa aggacttcat aagtatttgt tactctgata taaataaaaa
taagttagttt taaatgttat aattcatggt actggctgaa gtgcattttc tctctacgtt
agtctcaggt cctcttccca gaatttacia agcaattcac taccttttgc tacatttgc
tcatttttta gtgttcgtat gaaagtacag ggacacggag ccaagacaga gtctagcaaa
gaaggggatt ttggaagggt ccttcaaaaa atctcctgaa tccgggctct gtagcaggtc
ctcttctttc tagcttctga caagtctgtc ttctcttctt ggtttcatac cgttcttctc
tctgccccaa gcatatatac tctctttact cccctgtata atgagtaaga agcttcttca
agtcatgaaa cttatttctg ctcagaatac cgggtgtggcc tttctggcta caggcctcca
ctgcaccttc ttagggaagg gcatgccagc catcagctcc aaacaggctg taaccaagtc
caccatccc tggggcttcc tttgctctgc cttattttca attgactgaa tggatctcac
cagattttgt atctattgct cagctaggac cggagtccaa tagtcaattt attctaagcg
aacattcatc tocacacttt cctgtctcaa gccatccat tatttcttaa cttttatttt
agctttcggg ggtacatggt aaaggctttt tatataggta aactcatgtc gtggagggtt
gttgtagaga ttatttcatc acccagggtat taagcccagt gcctaataat gttttttctg
gctcctctcc ctctctctac ctccgcct caagtagact ccagtgtctg ttattccctt
ctttgtgttt atgaattctc atcathtagc tcccacttat aagtgaggac atgcagtatt
tggttttctg ttccatggt tgctaaggat aatggtttcc agttctaccg atgttcccac
aaaagacata attttctttt ttaaggctgc ttagtattcc atggatctta tgtatcacat
ttctctatc caatctattg ttgactcaca tttagattga ttccatgttt ttgctattgt
gaatagtgtc gcaatgaaca ttcgtgtgca tgtgtcttta tggtagaaag atttatattt
ctctgagtat gtatccagta atagcccatt catttattgc ataaaattct accaatac

```

10

20

配列番号 9 2 ヒト C 型レクチンドメイン 4、メンバー E (C L E C 4 E) (N P _ _ 0 5 5 1 7 3)

30

【 0 2 9 4 】

【化 1 2 4】

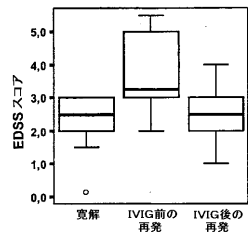
```

MNSSKSSETQCTERGCFFSSQMFLWTVAGIPIFLSACFITRCVVFRI FQTCDEKFKQLPENFTELSCYNYGSGSV
KNCCPLNWEYFQSSCYFFSTDTISWALS LKNCSAMGAHLVVINSQEEQEF LSYKKPKMREFFIGLSDQVVEGQWQ
WVDGTP LTK SLSFWDVGE PNNIATLEDCATMRDSSNPRQNWNDVTCFLNYFRICEMVGINPLNKGKSL

```

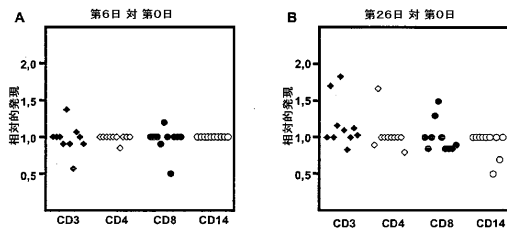
【 図 1 】

Fig 1



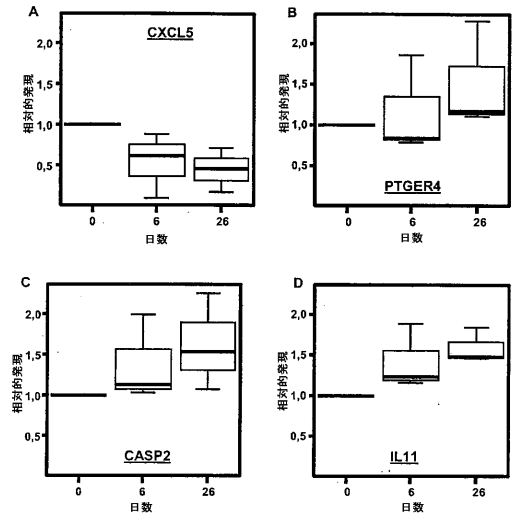
【 図 2 】

Fig 2 A-B



【 図 3 】

Fig 3 A-D



【 配列表 】

[201053582500001.app](#)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/006608

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12Q1/68		
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) C12Q		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/059604 A (OXFORD GLYCOSCIENCES UK LTD [GB]; HERATH HERATH MUDIYANSELAGE AT [GB];) 1 August 2002 (2002-08-01) page 1, lines 7-10 the whole document	1-10, 13-21
A	WO 2005/027733 A (SURROMED INC [US]; KANTOR AARON B [US]; BECKER CHRISTOPHER H [US] PPD) 31 March 2005 (2005-03-31) paragraph [0066] the whole document	1-10, 13-21
A	WO 2006/077126 A (SCHERING AG [DE]; ZIPP-NITSCH FRAUKE [DE]; INFANTE-DUARTE CARMEN [DE];) 27 July 2006 (2006-07-27) paragraph [0001] page 2, paragraph 4 the whole document	1-10, 13-21
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 document but 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 *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 January 2009		Date of mailing of the international search report 09/04/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helliot, Bertrand

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2008/006608

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/003327 A1 (ACHIRON ANAT [IL] ET AL) 5 January 2006 (2006-01-05) paragraph [0079] the whole document	1-10, 13-21
A	US 2004/053251 A1 (PERICAK-VANCE MARGARET A [US] ET AL) 18 March 2004 (2004-03-18) paragraphs [0004], [0036] table 5 the whole document	1-10, 13-21
A	US 2006/183117 A1 (PERICAK-VANCE MARGARET A [US] ET AL) 17 August 2006 (2006-08-17) paragraphs [0011], [0015] the whole document	1-10, 13-21
A	US 2004/014109 A1 (PERICAK-VANCE MARGARET A [US] ET AL) 22 January 2004 (2004-01-22) claim 1 the whole document	1-10, 13-21
A	WO 2005/067391 A (TECHNION RES & DEV FOUNDATION [IL]; YOUDIM MOUSSA B H [IL]; MANDEL SIL) 28 July 2005 (2005-07-28) page 6, lines 10-14	1-10, 13-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/006608**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2008 /006608

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)
 - A method of providing a prognosis of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject treated with intravenous immunoglobulin (IVIg);
 - A method of identifying a compound that prevents or treats multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease; wherein the expression level of TRERF1 in the sample is determined.
2. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)
 - Same method as herein above, wherein the expression level of C19orf28 in the sample is determined.
3. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)
 - Same method as herein above, wherein the expression level of CDKN1C in the sample is determined.
4. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)
 - Same method as herein above, wherein the expression level of BRCA1 in the sample is determined.
5. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)
 - Same method as herein above, wherein the expression level of SH3BP4 in the sample is determined.
6. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)
 - Same method as herein above, wherein the expression level of COL3A1 in the sample is determined.
7. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

International Application No. PCT/EP2008 /006608

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

- Same method as herein above, wherein the expression level of B3GALT2 in the sample is determined.

8. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of GPLD1 in the sample is determined.

9. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of MTMR7 in the sample is determined.

10. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of TMEFF1 in the sample is determined.

11. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of NDUFAS in the sample is determined.

12. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of COL3A1 in the sample is determined.

13. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of FAT2 in the sample is determined.

14. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CXCL5 in the sample is determined.

15. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

International Application No. PCT/EP2008 /006608

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

- Same method as herein above, wherein the expression level of LOC51333 in the sample is determined.

16. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of NPR3 in the sample is determined.

17. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of EGR2 in the sample is determined.

18. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of IL11 in the sample is determined.

19. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially), 14-21 and 26-27 (completely).

- Same method as herein above, wherein the expression level of XCL2 in the sample is determined.

- Methods of treating or preventing multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject.

20. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of PTGER4 in the sample is determined.

21. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CASP2 in the sample is determined.

22. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of KIR2DS1 in the sample is determined.

International Application No. PCT/EP2008/006608

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

23. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of MAP4K2 in the sample is determined.

24. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely), 22 (partially), 23 (completely), 24 (partially), 25 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CXCL5 in the sample is determined.

- Methods of treating or preventing multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject.

25. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely), 22 (partially), 23 (completely), 24 (partially), 25 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CXCL3 in the sample is determined.

- Methods of treating or preventing multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject.

26. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CLEC4E in the sample is determined.

27. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely), 22 (partially), 23 (completely), 24 (partially), 25 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CCL13 in the sample is determined.

- Methods of treating or preventing multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject.

28. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of AFP in the sample is determined.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/006608

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02059604	A	01-08-2002	EP 1354199 A2 JP 2004532386 T	22-10-2003 21-10-2004
WO 2005027733	A	31-03-2005	NONE	
WO 2006077126	A	27-07-2006	JP 2008526245 T US 2008194711 A1	24-07-2008 14-08-2008
US 2006003327	A1	05-01-2006	NONE	
US 2004053251	A1	18-03-2004	NONE	
US 2006183117	A1	17-08-2006	NONE	
US 2004014109	A1	22-01-2004	NONE	
WO 2005067391	A	28-07-2005	JP 2007525211 T US 2007281299 A1	06-09-2007 06-12-2007

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 8 6
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/50 Z	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/53 D	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	G 0 1 N 33/15 Z	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	
	C 1 2 N 15/00 A	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, ME, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(71) 出願人 501453189
 バクスター・ヘルスケア・ソシエテ・アノニム
 BAXTER HEALTHCARE S.A.
 スイス国 8152 グラットパーク (オプフィコン), サーガウアーシュトラッセ 130

(74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

(74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 ライパート, ビルギット
 オーストリア国 アーテ - 2232 ドイチュ ワグラム, ハイネガッセ 2

(72) 発明者 エルリッヒ, ハルトムート
 オーストリア国 アーテ - 1180 ウィーン, ドクター ハイブリッヒ - マイアー - シュトラッセ 20/1

(72) 発明者 シュワルツ, ハンス - ペーター
 オーストリア国 アー - 1180 ウィーン, ポエッツラインドルファー シュトラッセ 50/9/2

(72) 発明者 エロバーラ, イリナ
 フィンランド国 エフアイ - 33240 タンペレ, パラランカツ 4 - 6 エー 2

F ターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA25 BB20 CA02 CA11 CA17 CA24 CA25 CA26
 CB01 CB03 CB08 CB13 DA20 DA36 DA54 DA77 FB01 FB02
 FB03 FB07 FB12 GC12 GC15 JA06
 4B024 AA11 CA01 CA09 CA11 CA20 HA11 HA12
 4B063 QA01 QA13 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35
 QR55 QR59 QR62 QS25 QX01
 4C084 AA17 NA14 ZA022 ZA162 ZC022 ZC782
 4C085 AA08 CC22 CC23 DD63 EE01
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZC02 ZC78

专利名称(译)	调节趋化因子对多发性硬化症，阿尔茨海默氏病和帕金森氏病的治疗		
公开(公告)号	JP2010535825A5	公开(公告)日	2012-08-02
申请号	JP2010520478	申请日	2008-08-11
[标]申请(专利权)人(译)	巴克斯特国际公司 巴克斯特医疗保健股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	巴克斯特国际公司 巴克斯特Herusukeya，兴业ANONYME		
[标]发明人	ライパートビルギット エルリッヒハルトムート シュワルツハンスペーター エロバーライリナ		
发明人	ライパート, ビルギット エルリッヒ, ハルトムート シュワルツ, ハンス-ペーター エロバーラ, イリナ		
IPC分类号	A61K45/00 A61P25/00 A61P25/28 A61P25/16 A61K31/713 A61K39/395 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/15 C12Q1/68 C12N15/09		
CPC分类号	A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 C12Q1/6886 C12Q2600/118 C12Q2600/136 C12Q2600/158		
FI分类号	A61K45/00.ZNA A61P25/00 A61P25/28 A61P25/16 A61K31/713 A61K39/395.D A61K39/395.N G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/15.Z C12Q1/68.A C12N15/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA13 2G045/AA16 2G045/AA25 2G045/BB20 2G045/CA02 2G045/CA11 2G045/CA17 2G045 /CA24 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/CB08 2G045/CB13 2G045/DA20 2G045/DA36 2G045/DA54 2G045/DA77 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB07 2G045 /FB12 2G045/GC12 2G045/GC15 2G045/JA06 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA20 4B024/HA11 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063 /QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QR59 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QX01 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA022 4C084/ZA162 4C084 /ZC022 4C084/ZC782 4C085/AA08 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/DD63 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA02 4C086/ZA16 4C086 /ZC02 4C086/ZC78		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/955610 2007-08-13 US		
其他公开文献	JP2010535825A JP5555626B2		

摘要(译)

本发明提供了使用显示过表达的分子标记物提供治疗与脑炎性疾病相关的疾病(包括MS,例如复发缓解型多发性硬化症(RRMS),阿尔茨海默氏病和帕金森病)的预后的方法。或静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗的患者表达不足。还提供了鉴定可用于治疗或预防MS的化合物的方法,例如复发缓解型多发性硬化症(RRMS),阿尔茨海默氏病和帕金森氏病。

