

(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2006-512924

(P2006-512924A)

(43) 公表日 平成18年4月20日(2006.4.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	4 B O 6 3
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 H	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 5
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 92 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-502059 (P2005-502059)	(71) 出願人	500034653
(86) (22) 出願日	平成15年8月15日 (2003.8.15)		ジェンザイム・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月6日 (2005.4.6)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州017
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/025614		01-9322, フレイミングム, ワン・
(87) 国際公開番号	W02004/016758		マウンテン・ロード
(87) 国際公開日	平成16年2月26日 (2004.2.26)	(71) 出願人	503392851
(31) 優先権主張番号	60/403,390		ザ ジョンズ ホプキンス ユニバーシテ
(32) 優先日	平成14年8月15日 (2002.8.15)		イー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 メリーランド州 ボルテ
(31) 優先権主張番号	60/458,978		イモア 5ス フロアー チャールズ ス
(32) 優先日	平成15年4月1日 (2003.4.1)		トリート ノース 100
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102978
			弁理士 清水 初志
		(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 脳内皮細胞発現パターン

(57) 【要約】

脳腫瘍血管形成のより良好な理解を得るために、脳内皮細胞 (EC) を単離するため、および遺伝子発現パターンを評価するための新しい技術が開発された。正常および悪性の結腸直腸組織から誘導された脳ECからの転写物が非内皮細胞からの転写物と比較された場合、内皮中で優勢に発現する遺伝子が同定された。正常な内皮と腫瘍由来の内皮との間の比較は、腫瘍関連脳内皮において特異的に上昇した遺伝子を示した。これらの結果は、ヒト脳における新生物内皮および正常な内皮が分子レベルで識別可能であること、および将来において抗血管形成治療の開発のための顕著な意味を有することを確認する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

神経腫瘍を診断するのを補助するための方法であって、以下の工程を含む方法：

新生物であることが疑われる第1の脳組織試料における少なくとも1種の遺伝子の発現産物を検出する工程であって、該少なくとも1種の遺伝子が、

シグナル配列レセプター、 δ （トランスロコン結合タンパク質 δ ）；DC2タンパク質；KIAA0404タンパク質；シンプレキン；Huntingtin相互作用タンパク質I；原形質膜小胞結合タンパク質；KIAA0726遺伝子産物；ラテキシンタンパク質；トランスフォーミング成長因子、 β 1；仮想タンパク質FLJ22215；Rag Cタンパク質；仮想タンパク質FLJ23471；N-ミリスチルトランスフェラーゼ1；仮想タンパク質dJ1181N3.1；リボソームタンパク質L27；分泌タンパク質、酸性、システインリッチ（オステオネクチン）；Hs 111988；Hs 112238；ラミニン、 α 5； β -ガラクトシダーゼの保護タンパク質（ガラクトシアリドーシス）；メラノーマ関連遺伝子；メラノーマ関連遺伝子；E3ユビキチンリガーゼSMURF1；コラーゲン、IV型、 α 1；コラーゲン、IV型、 α 1；コラーゲン、IV型、 α 1；インスリン様増殖因子結合タンパク質7；完全コード配列を有するcDNAから推定される遺伝子；Thy-1細胞表面抗原；Hs 127824；GTP結合タンパク質2；ホモサピエンス(*Homo sapiens*) mRNA；cDNA DKFZp586D0918（クローンDKFZp586D0918由来）；皮膚T細胞リンパ腫関連腫瘍抗原se20-4；差次的に発現される核小体TGF- β 1標的タンパク質（DENTT）；ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー-2B（常染色体劣性）；スムーズリン；インテグリン、 α 5（フィブ्रोネクチンレセプター、 α ポリペプチド）；推定の翻訳開始因子；レチノイン酸誘導14；マトリックスメタロプロテイナーゼ9（ゼラチナーゼB、92kDゼラチナーゼ、92kD IV型コラゲナーゼ）；Lutheran血液型（Auburger b抗原含有）；スタニオカルシン2；核因子（赤血球由来2）様2；タンパク質チロシンホスファターゼ、非レセプター型1；インテグリン、 α 10；コラーゲン、VI型、 α 2；第21染色体オープンリーディングフレーム25；CDC37（細胞分裂周期37、出芽酵母(*S. cerevisiae*)、ホモログ）；Hs 16450；Rhoグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）7；クレアチンキナーゼ、脳；仮想タンパク質FLJ10297；仮想タンパク質FLJ10350；TNF誘導タンパク質；腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー12（転座鎖結合膜タンパク質）；コフィリン1（非筋肉）；スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ（ポリピリミジントラクト(tract)結合タンパク質関連）；スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ（ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連）；v-etsニワトリ赤芽球症ウイルスE26オンコジーンホモログ1；プロテアーゼ、システイン、1（レグマイン）；リボソームタンパク質L13；第22染色体オープンリーディングフレーム5；ジンクフィンガータンパク質144（Me1-18）；変性精母細胞（ショウジョウバエ(*Drosophila*)ホモログ；脂質デサチュラーゼ）；真核生物翻訳開始因子2C、2；ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；前立腺腫瘍過剰発現遺伝子1；NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノ）1 α サブ複合体、7（14.5kD、B14.5a）；神経腫瘍内皮マーカー1前駆体；NS1-結合タンパク質；リボソームタンパク質L38；タフテリン相互作用タンパク質；HLAクラスII領域発現遺伝子KE2；ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ17ホモログA（酵母）；sudD（bimD6のサブレッサー、偽巢性コウジ菌(*Aspergillus nidulans*)）ホモログ；ヘパラン硫酸プロテオグリカン2（パーレカン）；SEC24（*S. cerevisiae*）関連遺伝子ファミリー、メンバーA；NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノ）Fe-Sタンパク質7（20kD）（NADH-コエンザイムQ還元酵素）；X染色体およびY染色体（固有）155発現配列上のDNAセグメント；アネキシンA2；*Homo sapiens*クローン24670 mRNA配列；仮想タンパク質；マトリックスメタロプロテイナーゼ10（ストロメライシン2）；KIAA1049タンパク質；Gタンパク質共役レセプター；仮想タンパク質FLJ20401；マトリックスメタロプロテイナーゼ14（膜挿入）；KIAA0470遺伝子産物；溶質担体ファミリー29（ヌクレオシドトランスポーター）、メンバー1；スタニオカルシン1；スタニオカルシン1；スタニオカルシン1；口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー；口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー；アポリボタンパク質C-I；グルタチオンペルオキシダーゼ4（リン脂質ヒドロペルオキシダーゼ）；Hs 272106；IGHMエンハンサー3に結合する転写因子；仮想タンパク質DKFZp762A227；

仮想タンパク質FLJ22362; CD59抗原p18-20 (モノクローナル抗体16.3A5、EJ16、EJ30、EL32、およびG344によって同定された抗原); PR00628タンパク質; 細胞傷害性Tリンパ球によって認識されるメラノーマ関連抗原; LOC88745; Homo sapiens β -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ-6 (B3GALT6) mRNA、完全cds; 新芽 (Drosophila) ホモログ4; 新芽 (Drosophila) ホモログ4; Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp434E1515 (クローンDKFZp434E1515由来); コアクトシン様タンパク質; 仮想タンパク質FLJ21865; Hs296234; KIAA0685遺伝子産物; 仮想タンパク質FLJ10980; リボソームタンパク質L10; リボソームタンパク質S19; Hs 299251; Huntingtin相互作用タンパク質K; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 50374; Hs 311780; Hs 212191; v-aktマウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ2; Hs 328774; スプリット2のトランスデューシン様エンハンサー、Drosophila E(sp1)のホモログ; KIAA1870タンパク質; リボソームタンパク質L10a; ペプチジルプロリルイソメラーゼA (サイクロフィリンA); Hs 344224; 仮想タンパク質FLJ23239; 仮想タンパク質DKFZp761H221; KIAA1887タンパク質; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 701679; Homo sapiens cDNA FLJ30634 fis、クローンCTONG2002453; Homo sapiens cDNA FLJ32203 fis、クローンPLACE6003038、ジンクフィンガータンパク質84に少し類似する; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1035904; 仮想タンパク質LOC57333; ミオシンID; プレキシンB2; レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、8 (ガレクチン8); ダブルリングフィンガー (double ring-finger) タンパク質、Dorfin; DKFZP434B168タンパク質; LIMドメイン結合2; インテグリン β 4結合タンパク質; シナプトポジン; Hs 54828; インスリン誘導性遺伝子1; アセチルLDLレセプター; SREC; 除去修復交差相補 (cross-complementing) 齧歯類修復欠損、相補群1 (重複アンチセンス配列を含む); 仮想タンパク質FLJ22329; シュワノミン (Schwannomin) 相互作用タンパク質1; PTEN誘導性推定キナーゼ1; ミオシンX; Homo sapiens cDNA FLJ32424 fis、クローンSKMUS2000954、Homo sapiens F-ボックスタンパク質Fbx25 (FBX25) 97に中程度に類似する; ゴルジホスホタンパク質1; スプライシング因子、アルギニン/セリンリッチ6; ラミニン、 γ 3; システインリッチタンパク質2; U6 snRNA関連Sm様タンパク質LSm7; 仮想タンパク質FLJ10707; Homo sapiens、RIKEN cDNA 2310012N15遺伝子に類似、クローンIMAGE:3342825、mRNA、部分cds; マクロファージ移動阻害因子 (グリコシル化阻害因子); ユビキノール-シトクロムc還元酵素ヒンジタンパク質; ギャップ結合タンパク質、 α 1、43kD (コネキシン43); ジヒドロピリミジナーゼ様-3; アクアポリン1 (チャンネル形成内在性タンパク質、28kD); 甲状腺において発現されるタンパク質; マクロファージミリスチル化アラニンリッチCキナーゼ基質; プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ (リジンヒドロキシラーゼ、VI型エーラーズ-ダンロー (Ehlers-Danlos) 症候群); プロテアーゼ、セリン、11 (IGF結合); 24-デヒドロコレステロール還元酵素; コラーゲン、IV型、 α 2; プロフィリン1; アポリポタンパク質D; ヒアルロノグルコサミニダーゼ2; 仮想タンパク質FLJ22678; クイエシンQ6; rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA; rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA; プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ; インスリン様増殖因子結合タンパク質3; ウリジンホスホリラーゼ; KIAA0638タンパク質; B7ホモログ3; ラミンA/C; ラミンA/C; ラミンA/C; Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12; プロテアソーム (プロソーム、マクロパイン) 26Sサブユニット、非ATPase、8; Homo sapiens、RIKEN cDNA 5730528L13遺伝子に類似、クローンMGC:17337 IMAGE:4213591、mRNA、完全cds; プロサポシン (異型ゴーシェ病および異型異染性白質萎縮症); ラミニン、 α 4; 転写伸長因子A (SII)、1; レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3結合タンパク質; リボソームタンパク質S16; グリコホリンC (Gerbich血液型); B型エンドセリンレセプター; セリン (またはシステイン) プロテイナーゼインヒビター、クレードE (ネキシン、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1型)、メンバー1; ビグリカン; 核内低分子リボヌクレオタンパク質ポリペプチドB"; 膜貫通4スーパーファミリーメンバー2; TAF11 RNAポリメラーゼII、TATAボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、28kD; リシルオキシダーゼ様2; SRY (性決定領域Y) -ボックス4; SOX4 SRY (性決定領域Y) -ボックス4; SRY (性決定領域Y) -ボックス4; アクチン関連タンパク質2/3複合体、サブユ

10

20

30

40

50

ニット2 (34kD) ; Homo sapiens cDNA:FLJ23507 fis、クローンLNG03128 ; 仮想タンパク質FLJ12442 ; Fas (TNFRSF6)、デスドメインを介して結合 ; 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11 ; TEKチロシンキナーゼ、内皮性 (静脈形成異常、複数の皮膚性および粘膜性) ; インスリンレセプター ; 細胞膜糖タンパク質、110000M(r) (表面抗原) ; Homo sapiens cDNA FLJ11863 fis、クローンHEMBA1006926 ; ジャグド(jagged)1 (Alagille症候群) ; KIAA0304遺伝子産物 ; プレB細胞白血病転写因子2 ; Homo sapiens cDNA FLJ31238 fis、クローンKIDNE2004864 ; p53誘導タンパク質 ; 補体成分1、q小成分、レセプター1 ; 補体成分1、q小成分、レセプター1 ; アポリポタンパク質E ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド3 ; 凝固因子II (トロンピン) レセプター様3 ; 凝固因子III (トロンボプラスチン、組織因子) ; コラーゲン、I型、 $\alpha 1$; コラーゲン、III型、 $\alpha 1$ (IV型エーラス-ダンロー症候群、常染色体優性) ; C型 (カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン) レクチン、スーパーファミリーメンバー9 ; シスタチンC (アミロイド血管障害および脳出血) ; 小胞体結合タンパク質140kDa ; EST ; EST ; EST、仮想タンパク質FLJ10350に高度に類似する [Homo sapiens] [H.sapiens] ; EST、ITB1_HUMANインテグリン β -1前駆体 (フィブロネクチンレセプター β サブユニット) (CD29) (インテグリンVLA-4 β サブユニット) に高度に類似する [H.sapiens] ; EST、仮想タンパク質FLJ20489に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens] ; EST、T17346仮想タンパク質DKFZp58601624.1-ヒト (断片) に少し類似する [H.sapiens] ; EST、T21371仮想タンパク質F25H8.3-線虫 (Caenorhabditis elegans) に少し類似する [C.elegans] ; 真核生物翻訳開始因子4A、アイソフォーム1 ; ヘムオキシゲナーゼ (デサイクリング) 1 ; ヘルマンスキー-パドラック (Hermansky-Pudlak) 症候群4 ; Homo sapiens cDNA FLJ34888 fis、クローンNT2NE2017332 ; Homo sapiens cDNA FLJ39848 fis、クローンSPLEN2014669 ; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1977059 ; Homo sapiens、クローン IMAGE:4845226、mRNA ; 仮想タンパク質FLJ22329 ; 仮想タンパク質FLJ32205 ; 仮想タンパク質MGC4677 ; インヒピン、 β B (アクチビンAB β ポリペプチド) ; インスリン様増殖因子結合タンパク質5 ; ジャンクションプラコグロビン ; KIAA0620タンパク質 ; KIAA0943タンパク質 ; ラット液胞膜タンパク質1の可能性のあるオルソログ ; リソソーム結合マルチスパニング膜タンパク質-5 ; 主要組織適合複合体、クラスI、B ; 主要組織適合複合体、クラスI、C ; マトリックスGlaタンパク質 ; マトリックスメタロプロテイナーゼ1 (間質性コラゲナーゼ) ; 微小管結合タンパク質1軽鎖3 β ; 神経増殖因子レセプター (TNFRスーパーファミリー、メンバー16) ; リボソームタンパク質S9 ; リングフィンガータンパク質40 ; S100カルシウム結合タンパク質、 β (神経性) ; セマドメイン、膜貫通ドメイン (TM)、および細胞質ドメイン、(セマホリン) 6B ; SPARC様1 (マスト9、ヘビン (hevin)) ; 腫瘍壊死因子、 α 誘導タンパク質3 ; UDP-Gal : β GlcNAc β 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド3 ; UDP-GlcNAc : β Gal β -1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ5 ; フォン・ウィルブランド因子 ; v-aktマウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ2 ; サイクリン依存性キナーゼ (cdc2様) 10 ; オルソログマウス筋細胞誘導/分化オリジネーター ; 脳特異的血管形成インヒビター1 ; EGF-TM7ラトロフィリン (latrophilin) 関連タンパク質 ; セマドメイン ; インテグリン、 α 5 ; マウスフィブロネクチンIII型の可能性のあるオルソログ ; Lutheran血液型 (Auburger b抗原含有) ; SSR4、TRAPD ; 神経増殖因子レセプター (TNFRスーパーファミリー、メンバー16) ; インスリン様増殖因子結合タンパク質 ; 白血病阻害因子 ; タンパク質チロシンホスファターゼ、I型非レセプター ; およびHomo sapiens、クローン IMAGE:3908182、mRNA、部分cdsからなる群より選択される工程 ; ならびに

第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現を、正常である第2の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現と比較する工程であって、第2の組織試料に対する第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加により、第1の脳組織試料が、新生物の可能性があると同定される工程。

【請求項2】

第2の組織試料に対する第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が少なくとも2倍の高さである、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

第2の組織試料に対する第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が少なくとも5倍の高さである、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

第2の組織試料に対する第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が少なくとも10倍の高さである、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

発現産物がRNAである、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

発現産物がタンパク質である、請求項1記載の方法。

10

【請求項 7】

第1の組織試料および第2の組織試料がヒト由来である、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

第1の組織試料および第2の組織試料が同じヒト由来である、請求項1記載の方法。

【請求項 9】

検出する工程がウェスタンブロットを使用して実行される、請求項6記載の方法。

【請求項 10】

検出する工程がイムノアッセイを使用して実行される、請求項6記載の方法。

【請求項 11】

検出する工程が免疫組織化学アッセイを使用して実行される、請求項6記載の方法。

20

【請求項 12】

検出する工程がSAGEを使用して実行される、請求項5記載の方法。

【請求項 13】

検出する工程がマイクロアッセイに対するハイブリダイゼーションを使用して実行される、請求項5記載の方法。

【請求項 14】

神経膠腫を治療する方法であって、神経膠腫の細胞を抗体と接触させる工程を包含し、ここで、該抗体が、原形質膜小胞結合タンパク質；KIAA0726遺伝子産物；オステオネクチン；ラミニン、 $\alpha 5$ ；コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$ ；インスリン様増殖因子結合タンパク質7；Thy-1細胞表面抗原；ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー2B；インテグリン、 $\alpha 5$ ；マトリックスメタロプロテイナーゼ9；Lutheran血液型；インテグリンk、 $\alpha 10$ ；コラーゲン、VI型、 $\alpha 2$ ；神経膠腫内皮マーカー1前駆体；ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ17ホモログA；ヘパラン硫酸プロテオグリカン2；アネキシンA2；マトリックスメタロプロテイナーゼ10；Gタンパク質共役レセプター；マトリックスメタロプロテイナーゼ14；溶質担体ファミリー29、メンバー1；CD59抗原p18-20；KIAA1870タンパク質；プレキシシンB2；レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、8；インテグリン $\beta 4$ 結合タンパク質；アセチルLDLレセプター；ラミニン、 $\gamma 3$ ；マクロファージ移動障害因子；ギャップ結合タンパク質、 $\alpha 1$ 、43kD；アクアポリン1；プロテアーゼ、セリン、11；コラーゲン、IV型、 $\alpha 2$ ；アポリポタンパク質D；プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ；インスリン様増殖因子結合タンパク質3；Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12；プロサポシン；ラミニン、 $\alpha 4$ ；レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3結合タンパク質；グリコホリンC；B型エンドセリンレセプター；ピグリカン；膜貫通4スーパーファミリーメンバー2；リシルオキシダーゼ様2；TEKチロシンキナーゼ、内皮；インスリンレセプター；細胞膜糖タンパク質、110000M(r)；ジャグド1；原形質膜小胞結合タンパク質；TEM13、Thy-1細胞表面抗原；凝固因子II（トロンビン）レセプター様3；ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー2B（常染色体劣性）；セマドメイン、膜貫通ドメイン（TM）、および細胞質ドメイン、（セマホリン）6B；インテグリン、 $\alpha 5$ （フィブネクチンレセプター、 α ポリペプチド）；ラット液胞膜タンパク質1の可能性のあるオルソログ；神経増殖因子レセプター（TNFRスーパーファミリー、メンバー16）；変性精母細胞ホモログ、脂質デサチュラーゼ（Drosophila）；TEM1、エンドシアリン；ヘムオキシゲナーゼ（デサイクリング）1；Gタンパク質共役

30

40

50

レセプター；C型（カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン）レクチン、スーパーファミリーメンバー9；マトリックスメタロプロテイナーゼ14（膜挿入）；溶質担体ファミリー29（ヌクレオシドトランスポーター）、メンバー1；マウス胚性上皮遺伝子1の可能性のあるオルソログ；主要組織適合複合体、クラスI、C；マウスフィブロネクチンIII型反復含有タンパク質1の可能性のあるオルソログ；新芽ホモログ4（*Drosophila*）；KIAA0620タンパク質；凝固因子III（トロンボプラスチン、組織因子）；アクアポリン1（チャンネル形成内在性タンパク質、28kD）；主要組織適合複合体、クラスI、B；リソソーム結合マルチスパニング膜タンパク質-5；B型エンドセリンレセプター；インスリンレセプター；補体成分1、q小成分、レセプター1；脳特異的血管形成インヒビター1；EGF-TM7ラトロフィリン関連タンパク質；セマドメイン；インテグリン、 $\alpha 5$ ；マウスフィブロネクチンIII型の可能性のあるオルソログ；Lutheran血液型（Auberger b抗原含有）；SSR4、TRAPD；神経増殖因子レセプター（TNFRスーパーファミリー、メンバー16）；補体成分1、q小成分、レセプター1；

からなる群より選択されるタンパク質の細胞外エピトープに特異的に結合し；それによって該神経膠腫の細胞の免疫破壊が引き起こされる、

方法。

【請求項 15】

抗体が診断用薬剤または治療用薬剤である、請求項14記載の方法。

【請求項 16】

神経膠腫が多剤耐性感受性である、請求項14記載の方法。

【請求項 17】

薬剤が化学療法剤である、請求項15記載の方法。

【請求項 18】

薬剤が細胞毒である、請求項15記載の方法。

【請求項 19】

薬剤が非放射活性標識である、請求項15記載の方法。

【請求項 20】

薬剤が放射活性化合物である、請求項15記載の方法。

【請求項 21】

神経膠腫がヒトにおけるものである、請求項14記載の方法。

【請求項 22】

試験化合物を潜在的な抗癌剤または抗神経膠腫剤として同定する方法であって、

試験化合物を、シグナル配列レセプター、 δ （トランスロコン結合タンパク質 δ ）；DC2タンパク質；KIAA0404タンパク質；シンプレキシン；Huntingtin相互作用タンパク質I；原形質膜小胞結合タンパク質；KIAA0726遺伝子産物；ラテキシンタンパク質；トランスフォーミング成長因子、 $\beta 1$ ；仮想タンパク質FLJ22215；Rag Cタンパク質；仮想タンパク質FLJ23471；N-ミリスチルトランスフェラーゼ1；仮想タンパク質dJ1181N3.1；リボソームタンパク質L27；分泌タンパク質、酸性、システインリッチ（オステオネクチン）；Hs 111988；Hs 112238；ラミニン、 $\alpha 5$ ； β -ガラクトシダーゼの保護タンパク質（ガラクトシアリドーシス）；メラノーマ関連遺伝子；メラノーマ関連遺伝子；E3ユビキチンリガーゼ SMURF1；コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$ ；コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$ ；コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$ ；インスリン様増殖因子結合タンパク質7；完全コード配列を有するcDNAから推定される遺伝子；Thy-1細胞表面抗原；Hs 127824；GTP結合タンパク質2；Homo sapiens mRNA；cDNA DKFZp586D0918（クローンDKFZp586D0918より）；皮膚T細胞リンパ腫関連腫瘍抗原se20-4；差次的に発現される核小体TGF- $\beta 1$ 標的タンパク質（DENTT）；ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー2B（常染色体劣性）；スムーズリン；インテグリン、 $\alpha 5$ （フィブロネクチンレセプター、 α ポリペプチド）；推定の翻訳開始因子；レチノイン酸誘導14；マトリックスメタロプロテイナーゼ9（ゼラチナーゼB、92kDゼラチナーゼ、92kD IV型コラゲナーゼ）；Lutheran血液型（Auberger b抗原含有）；スタニオカルシン2；核因子（赤血球由来2）様2；タンパク質チロシンホスファターゼ、非レセプター型1；インテグリン、 $\alpha 10$ ；コ

ラーゲン、VI型、 $\alpha 2$; 第21染色体オープンリーディングフレーム25; CDC37 (細胞分裂周期37、出芽酵母(*S. cerevisiae*)、ホモログ); Hs 16450; Rhoグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 7; クレアチンキナーゼ、脳; 仮想タンパク質FLJ10297; 仮想タンパク質FLJ10350; TNF誘導タンパク質; 腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー12 (転座鎖結合膜タンパク質); コフィリン1 (非筋肉); スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ (ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連); スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ (ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連); v-etsニワトリ赤芽球症ウイルスE26オンコジーンホモログ1; プロテアーゼ、システイン、1 (レグマイン); リボソームタンパク質L13; 第22染色体オープンリーディングフレーム5; ジンクフィンガータンパク質144 (Mel-18); 変性精母細胞 (ショウジョウバエ(*Drosophila*)ホモログ; 脂質デサチュラーゼ); 真核生物翻訳開始因子2C、2; ミトコンドリアリボソームタンパク質L45; 前立腺腫瘍過剰発現遺伝子1; NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1α サブ複合体、7 (14.5kD、B14.5a); 神経膠腫内皮マーカー1前駆体; NS1-結合タンパク質; リボソームタンパク質L38; タフテリン相互作用タンパク質; HLAクラスII領域発現遺伝子KE2; ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ17ホモログA (酵母); sudD (*bimD6*のサブレッサー、偽巢性コウジ菌(*Aspergillus nidulans*))ホモログ; ヘパラン硫酸プロテオグリカン2 (パーレカン); SEC24 (*S. cerevisiae*) 関連遺伝子ファミリー、メンバーA; NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノン) Fe-Sタンパク質7 (20kD) (NADH-コエンザイムQ還元酵素); X染色体およびY染色体 (固有) 155発現配列上のDNAセグメント; アネキシンA2; Homo sapiens クローン24670 mRNA配列; 仮想タンパク質; マトリックスメタロプロテイナーゼ10 (ストロメライシン2); KIAA1049タンパク質; Gタンパク質共役レセプター; 仮想タンパク質FLJ20401; マトリックスメタロプロテイナーゼ14 (膜挿入); KIAA0470遺伝子産物; 溶質担体ファミリー29 (ヌクレオシドトランスポーター)、メンバー1; スタニオカルシン1; スタニオカルシン1; スタニオカルシン1; 口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー; 口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー; アポリポタンパク質C-I; グルタチオンペルオキシダーゼ4 (リン脂質ヒドロペルオキシダーゼ); Hs 272106; IGHMエンハンサー3に結合する転写因子; 仮想タンパク質DKFZp762A227; 仮想タンパク質FLJ22362; CD59抗原p18-20 (モノクローナル抗体16.3A5、EJ16、EJ30、EL32、およびG344によって同定された抗原); PR00628タンパク質; 細胞傷害性Tリンパ球によって認識されるメラノーマ関連抗原; LOC88745; Homo sapiens β -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ-6 (B3GALT6) mRNA、完全cds; 新芽 (*Drosophila*) ホモログ4; 新芽 (*Drosophila*) ホモログ4; Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp434E1515 (クローンDKFZp434E1515由来); コアクトシン様タンパク質; 仮想タンパク質FLJ21865; Hs296234; KIAA0685遺伝子産物; 仮想タンパク質FLJ10980; リボソームタンパク質L10; リボソームタンパク質S19; Hs 299251; Huntingtin相互作用タンパク質K; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 50374; Hs 311780; Hs 212191; v-aktマウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ2; Hs 328774; スプリット2のトランスデュシ様エンハンサー、*Drosophila* E(sp1)のホモログ; KIAA1870タンパク質; リボソームタンパク質L10a; ペプチジルプロリルイソメラーゼA (サイクロフィリンA); Hs 344224; 仮想タンパク質FLJ23239; 仮想タンパク質DKFZp761H221; KIAA1887タンパク質; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 701679; Homo sapiens cDNA FLJ30634 fis、クローンCTONG2002453; Homo sapiens cDNA FLJ32203 fis、クローンPLACE6003038、ジンクフィンガータンパク質84に少し類似する; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1035904; 仮想タンパク質LOC57333; ミオシンID; プレキシンB2; レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、8 (ガレクチン8); ダブルリングフィンガータンパク質、Dorfin; DKFZp434B168タンパク質; LIMドメイン結合2; インテグリン β 4結合タンパク質; シナプトポジン; Hs 54828; インスリン誘導性遺伝子1; アセチルLDLレセプター; SREC; 除去修復交差相補齧歯類修復欠損、相補群1 (重複アンチセンス配列を含む); 仮想タンパク質FLJ22329; シュワノミン相互作用タンパク質1; PTEN誘導性推定キナーゼ1; ミオシンX; Homo sapiens cDNA FLJ32424 fis、クローンSKMUS2000954、Homo sapiens F-ボックスタンパク質Fbx25 (FBX25) 97に中程

10

20

30

40

50

度に類似する；ゴルジホスホタンパク質1；スプライシング因子、アルギニン/セリンリッ
 チ6；ラミニン、 γ 3；システインリッチタンパク質2；U6 snRNA関連Sm様タンパク質LSm7
 ；仮想タンパク質FLJ10707；Homo sapiens、RIKEN cDNA 2310012N15遺伝子に類似、クロ
 ーンIMAGE:3342825、mRNA、部分cds；マクロファージ移動阻害因子（グリコシル化阻害因
 子）；ユビキノール-シトクロムc還元酵素ヒンジタンパク質；ギャップ結合タンパク質、
 α 1、43kD（コネキシン43）；ジヒドロピリミジナーゼ様-3；アクアポリン1（チャンネル
 形成内在性タンパク質、28kD）；甲状腺において発現されるタンパク質；マクロファージ
 ミリスチル化アラニンリッチCキナーゼ基質；プロコラーゲン-リジン、2-オキシグルタ
 ル酸 5-ジオキシゲナーゼ（リジンヒドロキシラーゼ、VI型エーラーズ-ダンロー症候群）
 ；プロテアーゼ、セリン、11（IGF結合）；24-デヒドロコレステロール還元酵素；コラー
 ゲン、IV型、 α 2；プロフィリン1；アポリポタンパク質D；ヒアルロノグルコサミニダー
 ゼ2；仮想タンパク質FLJ22678；クイエシンQ6；rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバー
 A；rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA；プラスミノゲン活性化因子、ウロキナ
 ーゼ；インスリン様増殖因子結合タンパク質3；ウリジンホスホリラーゼ；KIAA0638タン
 パク質；B7ホモログ3；ラミンA/C；ラミンA/C；ラミンA/C；Gタンパク質シグナル伝達の
 レギュレーター12；プロテアソーム（プロソーム、マクロパイン）26Sサブユニット、非A
 TPase、8；Homo sapiens、RIKEN cDNA 5730528L13遺伝子に類似、クローンMGC:17337 IMA
 GE:4213591、mRNA、完全cds；プロサポシン（異型ゴースト病および異型異染性白質萎縮
 症）；ラミニン、 α 4；転写伸長因子A（SII）、1；レクチン、ガラクトシド結合、可溶性
 、3結合タンパク質；リボソームタンパク質S16；グリコホリンC（Gerbich血液型）；B型
 エンドセリンレセプター；セリン（またはシステイン）プロテイナーゼインヒビター、ク
 レードE（ネキシン、プラスミノゲン活性化因子インヒビター1型）、メンバー1；ピグ
 リカン；核内低分子リボヌクレオタンパク質ポリペプチドB"；膜貫通4スーパーファミリ
 ーメンバー2；TAF11 RNAポリメラーゼII、TATAボックス結合タンパク質（TBP）関連因子
 、28kD；リシルオキシダーゼ様2；SRY（性決定領域Y）-ボックス4；SOX4 SRY（性決定領
 域Y）-ボックス4；SRY（性決定領域Y）-ボックス4；アクチン関連タンパク質2/3複合体、
 サブユニット2（34kD）；Homo sapiens cDNA:FLJ23507 fis、クローンLNG03128；仮想タ
 ンパク質FLJ12442；Fas（TNFRSF6）、デスドメインを介して結合；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11；TEKチロシンキナーゼ、内皮的（静脈形成異常、
 複数の皮膚性および粘膜性）；インスリンレセプター；細胞膜糖タンパク質、110000M(r)
 （表面抗原）；Homo sapiens cDNA FLJ11863 fis、クローンHEMBA1006926；ジャグド1（A
 lagille症候群）；KIAA0304遺伝子産物；プレB細胞白血病転写因子2；Homo sapiens cDNA
 FLJ31238 fis、クローンKIDNE2004864；p53誘導タンパク質；補体成分1、q小成分、レセ
 プター1；補体成分1、q小成分、レセプター1；アポリポタンパク質E；ケモカイン（C-Cモ
 チーフ）リガンド3；凝固因子II（トロンビン）レセプター様3；凝固因子III（トロンボプ
 ラスチン、組織因子）；コラーゲン、I型、 α 1；コラーゲン、III型、 α 1（IV型エーラー
 ス-ダンロー症候群、常染色体優性）；C型（カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン）
 レクチン、スーパーファミリーメンバー9；シスタチンC（アミロイド血管障害および脳出
 血）；小胞体結合タンパク質140kDa；EST；EST；EST、仮想タンパク質FLJ10350に高度に
 類似する[Homo sapiens][H.sapiens]；EST、ITB1_HUMANインテグリン β -1前駆体（フィブ
 ロネクチンレセプター β サブユニット）（CD29）（インテグリンVLA-4 β サブユニット）
 に高度に類似する[H.sapiens]；EST、仮想タンパク質FLJ20489に少し類似する[Homo sapi
 ens][H.sapiens]；EST、T17346仮想タンパク質DKFZp58601624.1-ヒト（断片）に少し類似
 する[H.sapiens]；EST、T21371仮想タンパク質F25H8.3-Caenorhabditis elegansに少し類
 似する[C.elegans]；真核生物翻訳開始因子4A、アイソフォーム1；ヘムオキシゲナーゼ（
 デサイクリング）1；ヘルマンスキー-パドラック症候群4型；Homo sapiens cDNA FLJ3488
 8 fis、クローンNT2NE2017332；Homo sapiens cDNA FLJ39848 fis、クローンSPLEN201466
 9；Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1977059；Homo sapiens、クロ
 ーン IMAGE:4845226、mRNA；仮想タンパク質FLJ22329；仮想タンパク質FLJ32205；仮想タ
 ンパク質MGC4677；インヒピン、 β B（アクチピンAB β ポリペプチド）；インスリン様増

10

20

30

40

50

殖因子結合タンパク質5；ジャンクションブラコグロビン；KIAA0620タンパク質；KIAA0943タンパク質；ラット液胞膜タンパク質1の可能性のあるオルソログ；リソソーム結合マルチスパニング膜タンパク質-5；主要組織適合複合体、クラスI、B；主要組織適合複合体、クラスI、C；マトリックスGlaタンパク質；マトリックスメタロプロテイナーゼ1（間質性コラゲナーゼ）；微小管結合タンパク質1軽鎖3 β ；神経増殖因子レセプター（TNFRスーパーファミリー、メンバー16）；リボソームタンパク質S9；リングフィンガータンパク質40；S100カルシウム結合タンパク質、 β （神経性）；セマドメイン、膜貫通ドメイン（TM）、および細胞質ドメイン、（セマホリン）6B；SPARC様1（マスト9、ヘビン）；腫瘍壊死因子、 α 誘導タンパク質3；UDP-Gal： β GlcNAc β 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド3；UDP-GlcNAc： β Gal β -1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 10
 5；フォン・ウィルブランド因子；v-aktマ
 ウスウイルス胸腺腫パイアル（vial）オンコジーンホモログ2；サイクリン依存性キナーゼ（cdc2様）10；オルソログマウス筋細胞誘導/分化オリジネーター；脳特異的血管形成インヒビター1；EGF-TM7ラトロフィリン関連タンパク質；セマドメイン；インテグリン、 α 5；マウスフィブロネクチンIII型の可能性のあるオルソログ；Lutheran血液型（Auberg
 er b抗原含有）；SSR4、TRAPD；神経増殖因子レセプター（TNFRスーパーファミリー、メンバー16）；インスリン様増殖因子結合タンパク質；白血病阻害因子；タンパク質チロシンホスファターゼ、I型非レセプター；およびHomo sapiens、クローンIMAGE:3908182、mRNA、部分cds；
 からなる群より選択される少なくとも1種の遺伝子を発現する細胞と接触させる工程； 20
 少なくとも1種の遺伝子の発現産物をモニターする工程；ならびに
 試験化合物を、それが少なくとも1種の遺伝子の発現を減少させた場合に潜在的な抗癌剤として同定する工程、
 を包含する、方法。
 【請求項23】
 細胞がヒト細胞である、請求項22記載の方法。
 【請求項24】
 細胞が神経膠腫細胞である、請求項22記載の方法。
 【請求項25】
 細胞がヒト神経膠腫細胞である、請求項22記載の方法。 30
 【請求項26】
 発現産物がRNAである、請求項22記載の方法。
 【請求項27】
 発現産物がタンパク質である、請求項22記載の方法。
 【請求項28】
 細胞が同じ組織の正常細胞と比較して少なくとも1種の遺伝子を過剰発現する、請求項22記載の方法。
 【請求項29】
 少なくとも2種の遺伝子の発現がモニターされる、請求項22記載の方法。
 【請求項30】 40
 少なくとも3種の遺伝子の発現がモニターされる、請求項22記載の方法。
 【請求項31】
 少なくとも4種の遺伝子の発現がモニターされる、請求項22記載の方法。
 【請求項32】
 試験化合物が、発現の減少が少なくとも50%である場合に同定される、請求項22記載の方法。
 【請求項33】
 試験化合物が、発現の減少が少なくとも80%である場合に同定される、請求項22記載の方法。
 【請求項34】 50

発現の減少が少なくとも90%である、請求項22記載の方法。

【請求項35】

試験化合物が抗神経腫剤として同定される、請求項22記載の方法。

【請求項36】

神経腫を診断する際に補助するための方法であって、

新生物であると疑われる第1の脳組織試料中で少なくとも1種の遺伝子のmRNAを検出する工程であって、ここで、該少なくとも1種の遺伝子が配列番号:1~32からなる群より選択されるタグによって同定される、工程；および

該第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現を、正常である第2の脳組織試料中の少なくとも1種の発現と比較する工程であって、ここで、該第2の脳組織試料と比較して該第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が、該第1の脳組織試料を新生物である可能性があると同定する、工程、

10

【請求項37】

第2の組織試料と比較した第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が少なくとも2倍の高さである、請求項36記載の方法。

【請求項38】

第2の組織試料と比較した第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が少なくとも5倍の高さである、請求項36記載の方法。

【請求項39】

20

第2の組織試料と比較した第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が少なくとも10倍の高さである、請求項36記載の方法。

【請求項40】

第1の組織試料および第2の組織試料がヒト由来である、請求項36記載の方法。

【請求項41】

第1の組織試料および第2の組織試料が同じヒト由来である、請求項36記載の方法。

【請求項42】

検出する工程がウェスタンブロットを使用して実行される、請求項36記載の方法。

【請求項43】

検出する工程がイムノアッセイを使用して実行される、請求項36記載の方法。

30

【請求項44】

検出する工程が免疫組織化学アッセイを使用して実行される、請求項36記載の方法。

【請求項45】

検出する工程がSAGEを使用して実行される、請求項36記載の方法。

【請求項46】

検出する工程がマイクロアレイに対するハイブリダイゼーションを使用して実行される、請求項36記載の方法。

【請求項47】

試験化合物を潜在的な抗癌剤または抗神経腫剤として同定する方法であって、

試験化合物を、配列番号:1~32からなる群より選択されるタグによって同定された少なくとも1種の遺伝子のmRNAを発現する細胞と接触させる工程；

40

少なくとも1種の遺伝子のmRNAをモニターする工程；および

試験化合物を、それが少なくとも1種の遺伝子の発現を減少させる場合に潜在的な抗癌剤として同定する工程、

を包含する、方法。

【請求項48】

細胞がヒト細胞である、請求項47記載の方法。

【請求項49】

細胞が神経腫細胞である、請求項47記載の方法。

【請求項50】

50

細胞がヒト神経膠腫細胞である、請求項47記載の方法。

【請求項51】

発現産物がRNAである、請求項47記載の方法。

【請求項52】

発現産物がタンパク質である、請求項47記載の方法。

【請求項53】

細胞が同じ組織の正常細胞と比較して少なくとも1種の遺伝子を過剰発現する、請求項47記載の方法。

【請求項54】

少なくとも2種の遺伝子の発現がモニターされる、請求項47記載の方法。

10

【請求項55】

少なくとも3種の遺伝子の発現がモニターされる、請求項47記載の方法。

【請求項56】

少なくとも4種の遺伝子の発現がモニターされる、請求項47記載の方法。

【請求項57】

試験化合物が、発現の減少が少なくとも50%である場合に同定される、請求項47記載の方法。

【請求項58】

試験化合物が、発現の減少が少なくとも80%である場合に同定される、請求項47記載の方法。

20

【請求項59】

発現の減少が少なくとも90%である、請求項47記載の方法。

【請求項60】

試験化合物が抗神経膠腫剤として同定される、請求項47記載の方法。

【請求項61】

神経膠腫に対して免疫応答を誘導するための方法であって、哺乳動物に、シグナル配列レセプター、 δ (トランスロコン結合タンパク質 δ) ; DC2タンパク質 ; KIAA0404タンパク質 ; シンプレキン ; Huntingtin相互作用タンパク質I ; 原形質膜小胞結合タンパク質 ; KIAA0726遺伝子産物 ; ラテキシンタンパク質 ; トランスフォーミング成長因子、 β 1 ; 仮想タンパク質FLJ22215 ; Rag Cタンパク質 ; 仮想タンパク質FLJ23471 ; N-ミリスチルトランスフェラーゼ1 ; 仮想タンパク質dJ1181N3.1 ; リボソームタンパク質L27 ; 分泌タンパク質、酸性、システインリッチ (オステオネクチン) ; Hs 111988 ; Hs 112238 ; ラミニン、 α 5 ; β -ガラクトシダーゼの保護タンパク質 (ガラクトシアリドーシス) ; メラノーマ関連遺伝子 ; メラノーマ関連遺伝子 ; E3ユビキチンリガーゼSMURF1 ; コラーゲン、IV型、 α 1 ; コラーゲン、IV型、 α 1 ; コラーゲン、IV型、 α 1 ; インスリン様増殖因子結合タンパク質7 ; 完全コード配列を有するcDNAから推定される遺伝子 ; Thy-1細胞表面抗原 ; Hs 127824 ; GTP結合タンパク質2 ; Homo sapiens mRNA ; cDNA DKFZp586D0918 (クローンDKFZp586D0918より) ; 皮膚T細胞リンパ腫関連腫瘍抗原se20-4 ; 差次的に発現される核小体TGF- β 1標的タンパク質 (DENTT) ; ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー2B (常染色体劣性) ; スムーズリン ; インテグリン、 α 5 (フィブロネクチンレセプター、 α ポリペプチド) ; 推定の翻訳開始因子 ; レチノイン酸誘導14 ; マトリックスメタロプロテイナーゼ9 (ゼラチナーゼB、92kDゼラチナーゼ、92kD IV型コラゲナーゼ) ; Lutheran血液型 (Auberger b抗原含有) ; スタニオカルシン2 ; 核因子 (赤血球由来2) 様2 ; タンパク質チロシンホスファターゼ、非レセプター型1 ; インテグリン、 α 10 ; コラーゲン、VI型、 α 2 ; 第21染色体オープンリーディングフレーム25 ; CDC37 (細胞分裂周期37、出芽酵母 (*S. cerevisiae*)、ホモログ) ; Hs 16450 ; Rhoグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 7 ; クレアチンキナーゼ、脳 ; 仮想タンパク質FLJ10297 ; 仮想タンパク質FLJ10350 ; TNF誘導タンパク質 ; 腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー12 (転座鎖結合膜タンパク質) ; コフィリン1 (非筋肉) ; スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ (ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連) ; スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ (ポリ

30

40

50

ピリミジントラクト結合タンパク質関連) ; v-etsニワトリ赤芽球症ウイルスE26オンコジ
 ーンホモログ1 ; プロテアーゼ、システイン、1 (レグマイン) ; リボソームタンパク質L1
 3 ; 第22染色体オープンリーディングフレーム5 ; ジンクフィンガータンパク質144 (Mel-1
 8) ; 変性精母細胞 (ショウジョウバエ (*Drosophila*) ホモログ ; 脂質デサチュラーゼ) ;
 真核生物翻訳開始因子2C、2 ; ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; 前立腺腫瘍過剰
 発現遺伝子1 ; NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノ) 1 α サブ複合体、7 (14.5kD、B14.5a
) ; 神経膠腫内皮マーカー1前駆体 ; NS1-結合タンパク質 ; リボソームタンパク質L38 ; タ
 フテリン相互作用タンパク質 ; HLAクラスII領域発現遺伝子KE2 ; ミトコンドリア内膜のト
 ランスロカーゼ17ホモログA (酵母) ; sudD (bimD6のサプレッサー、偽巢性コウジ菌 (*Asp
 ergillus nidulans*)) ホモログ ; ヘパラン硫酸プロテオグリカン2 (パーレカン) ; SEC24 10
 (*S. cerevisiae*) 関連遺伝子ファミリー、メンバーA ; NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノ
) Fe-Sタンパク質7 (20kD) (NADH-コエンザイムQ還元酵素) ; X染色体およびY染色体
 (固有) 155発現配列上のDNAセグメント ; アネキシンA2 ; Homo sapiensクローン24670 mR
 NA配列 ; 仮想タンパク質 ; マトリックスメタロプロテイナーゼ10 (ストロメライシン2)
 ; KIAA1049タンパク質 ; Gタンパク質共役レセプター ; 仮想タンパク質FLJ20401 ; マトリ
 ックスメタロプロテイナーゼ14 (膜挿入) ; KIAA0470遺伝子産物 ; 溶質担体ファミリー29
 (ヌクレオシドトランスポーター)、メンバー1 ; スタニオカルシン1 ; スタニオカルシン
 1 ; スタニオカルシン1 ; 口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー ; 口腔癌関
 連1において欠損している腫瘍サプレッサー ; アポリポタンパク質C-I ; グルタチオンペル
 オキシダーゼ4 (リン脂質ヒドロペルオキシダーゼ) ; Hs 272106 ; IGHMエンハンサー3に 20
 結合する転写因子 ; 仮想タンパク質DKFZp762A227 ; 仮想タンパク質FLJ22362 ; CD59抗原p1
 8-20 (モノクローナル抗体16.3A5、EJ16、EJ30、EL32、およびG344によって同定された抗
 原) ; PR00628タンパク質 ; 細胞傷害性Tリンパ球によって認識されるメラノーマ関連抗原
 ; LOC88745 ; Homo sapiens β -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ-6 (B3GALT6) mRNA
 、完全cds ; 新芽 (*Drosophila*) ホモログ4 ; 新芽 (*Drosophila*) ホモログ4 ; Homo sapien
 s mRNA ; cDNA DKFZp434E1515 (クローンDKFZp434E1515由来) ; コアクトシン様タンパク
 質 ; 仮想タンパク質FLJ21865 ; Hs296234 ; KIAA0685遺伝子産物 ; 仮想タンパク質FLJ10980
 ; リボソームタンパク質L10 ; リボソームタンパク質S19 ; Hs 299251 ; Huntingtin相互作
 用タンパク質K ; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 50374 ; Hs 311780
 ; Hs 212191 ; v-aktマウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ2 ; Hs 328774 ; スプリッ 30
 ト2のトランスデューシン様エンハンサー、*Drosophila* E(sp1)のホモログ ; KIAA1870タン
 パク質 ; リボソームタンパク質L10a ; ペプチジルプロリルイソメラーゼA (サイクロフィ
 リンA) ; Hs 344224 ; 仮想タンパク質FLJ23239 ; 仮想タンパク質DKFZp761H221 ; KIAA1887
 タンパク質 ; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 701679 ; Homo sapien
 s cDNA FLJ30634 fis、クローンCTONG2002453 ; Homo sapiens cDNA FLJ32203 fis、クロ
 ーンPLACE6003038、ジンクフィンガータンパク質84に少し類似する ; Homo sapiens mRNA
 全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1035904 ; 仮想タンパク質LOC57333 ; ミオシンID ; プ
 レキシニンB2 ; レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、8 (ガレクチン8) ; ダブルリングフ
 ィンガータンパク質、Dorfin ; DKFZP434B168タンパク質 ; LIMドメイン結合2 ; インテグリン
 β 4結合タンパク質 ; シナプトポジン ; Hs 54828 ; インスリン誘導性遺伝子1 ; アセチル 40
 LDLレセプター ; SREC ; 除去修復交差相補齧歯類修復欠損、相補群1 (重複アンチセンス配
 列を含む) ; 仮想タンパク質FLJ22329 ; シュワノミン相互作用タンパク質1 ; PTEN誘導性
 推定キナーゼ1 ; ミオシンX ; Homo sapiens cDNA FLJ32424 fis、クローンSKMUS2000954、
 Homo sapiens F-ボックスタンパク質Fbx25 (FBX25) 97に中程度に類似する ; ゴルジホス
 ホタンパク質1 ; スプライシング因子、アルギニン/セリンリッチ6 ; ラミニン、 γ 3 ; シス
 テインリッチタンパク質2 ; U6 snRNA関連Sm様タンパク質LSm7 ; 仮想タンパク質FLJ10707
 ; Homo sapiens、RIKEN cDNA 2310012N15遺伝子に類似、クローンIMAGE:3342825、mRNA、
 部分cds ; マクロファージ移動阻害因子 (グリコシル化阻害因子) ; ユビキノール-シトク
 ロムc還元酵素ヒンジタンパク質 ; ギャップ結合タンパク質、 α 1、43kD (コネキシン43)
 ; ジヒドロピリミジナーゼ様-3 ; アクアポリン1 (チャンネル形成内在性タンパク質、28k 50

D) ; 甲状腺において発現されるタンパク質 ; マクロファージミリスチル化アラニンリッチCキナーゼ基質 ; プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ (リジンヒドロキシラーゼ、VI型エーラース-ダンロー症候群) ; プロテアーゼ、セリン、11 (IGF結合) ; 24-デヒドロコレステロール還元酵素 ; コラーゲン、IV型、 $\alpha 2$; プロフィリン1 ; アポリポタンパク質D ; ヒアルロノグルコサミニダーゼ2 ; 仮想タンパク質FLJ22678 ; クイエシンQ6 ; rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA ; rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA ; プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ ; インスリン様増殖因子結合タンパク質3 ; ウリジンホスホリラーゼ ; KIAA0638タンパク質 ; B7ホモログ3 ; ラミンA/C ; ラミンA/C ; ラミンA/C ; Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12 ; プロテアソーム (プロソーム、マクロパイン) 26Sサブユニット、非ATPase、8 ; Homo sapiens、RIKEN cDNA 5730528L13遺伝子に類似、クローンMGC:17337 IMAGE:4213591、mRNA、完全cds ; プロサボシン (異型ゴースェ病および異型異染性白質萎縮症) ; ラミニン、 $\alpha 4$; 転写伸長因子A (SII)、1 ; レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3結合タンパク質 ; リボソームタンパク質S16 ; グリコホリンC (Gerbich血液型) ; B型エンドセリンレセプター ; セリン (またはシステイン) プロテイナーゼインヒビター、クレードE (ネキシン、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1型)、メンバー1 ; ビグリカン ; 核内低分子リボヌクレオタンパク質ポリペプチドB" ; 膜貫通4スーパーファミリーメンバー2 ; TAF11 RNAポリメラーゼII、TATAボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、28kD ; リシルオキシダーゼ様2 ; SRY (性決定領域Y) -ボックス4 ; SOX4 SRY (性決定領域Y) -ボックス4 ; SRY (性決定領域Y) -ボックス4 ; アクチン関連タンパク質2/3複合体、サブユニット2 (34kD) ; Homo sapiens cDNA:FLJ23507 fis、クローンLNG03128 ; 仮想タンパク質FLJ12442 ; Fas (TNFRSF6)、デスドメインを介して結合 ; 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11 ; TEKチロシンキナーゼ、内皮的 (静脈形成異常、複数の皮膚性および粘膜性) ; インスリンレセプター ; 細胞膜糖タンパク質、110000M(r) (表面抗原) ; Homo sapiens cDNA FLJ11863 fis、クローンHEMBA1006926 ; ジャグド1 (Alagille症候群) ; KIAA0304遺伝子産物 ; プレB細胞白血病転写因子2 ; Homo sapiens cDNA FLJ31238 fis、クローンKIDNE2004864 ; p53誘導タンパク質 ; 補体成分1、q小成分、レセプター1 ; 補体成分1、q小成分、レセプター1 ; アポリポタンパク質E ; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド3 ; 凝固因子II (トロンピン) レセプター様3 ; 凝固因子III (トロンボプラスチン、組織因子) ; コラーゲン、I型、 $\alpha 1$; コラーゲン、III型、 $\alpha 1$ (IV型エーラース-ダンロー症候群、常染色体優性) ; C型 (カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン) レクチン、スーパーファミリーメンバー9 ; シスタチンC (アミロイド血管障害および脳出血) ; 小胞体結合タンパク質140kDa ; EST ; EST ; EST、仮想タンパク質FLJ10350に高度に類似する [Homo sapiens] [H. sapiens] ; EST、ITB1_HUMANインテグリン β -1前駆体 (フィブロネクチンレセプター β サブユニット) (CD29) (インテグリンVLA-4 β サブユニット) に高度に類似する [H.sapiens] ; EST、仮想タンパク質FLJ20489に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens] ; EST、T17346仮想タンパク質DKFZp58601624.1-ヒト (断片) に少し類似する [H.sapiens] ; EST、T21371仮想タンパク質F25H8.3-Caenorhabditis elegansに少し類似する [C.elegans] ; 真核生物翻訳開始因子4A、アイソフォーム1 ; ヘムオキシゲナーゼ (デサイクリング) 1 ; ヘルマンスキー-パドラック症候群4型 ; Homo sapiens cDNA FLJ34888 fis、クローンNT2NE2017332 ; Homo sapiens cDNA FLJ39848 fis、クローンSPLEN2014669 ; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1977059 ; Homo sapiens、クローン IMAGE:4845226、mRNA ; 仮想タンパク質FLJ22329 ; 仮想タンパク質FLJ32205 ; 仮想タンパク質MGC4677 ; インヒビン、 β B (アクチビンAB β ポリペプチド) ; インスリン様増殖因子結合タンパク質5 ; ジャンクションブラコグロビン ; KIAA0620タンパク質 ; KIAA0943タンパク質 ; ラット液胞膜タンパク質1の可能性のあるオルソログ ; リソソーム結合マルチスパニング膜タンパク質-5 ; 主要組織適合複合体、クラスI、B ; 主要組織適合複合体、クラスI、C ; マトリックスGlaタンパク質 ; マトリックスメタロプロテイナーゼ1 (間質性コラゲナーゼ) ; 微小管結合タンパク質1軽鎖3 β ; 神経増殖因子レセプター (TNFRスーパーファミリー、メンバー16) ; リボソームタンパク質S9 ; リングフィンガータンパク質40 ; S100カルシウム結合タ

ンパク質、 β （神経性）；セマドメイン、膜貫通ドメイン（TM）、および細胞質ドメイン、（セマホリン）6B；SPARC様1（マスト9、ヘピン）；腫瘍壊死因子、 α 誘導タンパク質3；UDP-Gal： β GlcNAc β 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド3；UDP-GlcNAc： β Gal β -1,3-N-アセチルグルコサミニルトラ

ンスフェラーゼ5；フォン・ウィルブランド因子；v-aktマウスウイルス胸腺腫バイアル（vial）オンコジーンホモログ2；サイクリン依存性キナーゼ（cdc2様）10；オルソログマウス筋細胞誘導/分化オリジネーター；脳特異的血管形成インヒビター1；EGF-TM7ラトロフィリン関連タンパク質；セマドメイン；インテグリン、 α 5；マウスフィブロネクチンI II型の可能性のあるオルソログ；Lutheran血液型（Auburger b抗原含有）；SSR4、TRAPD；神経増殖因子レセプター（TNFRスーパーファミリー、メンバー16）；インスリン様増殖因子結合タンパク質；白血病阻害因子；タンパク質チロシンホスファターゼ、I型非レセプター；およびHomo sapiens、クローンIMAGE:3908182、mRNA、部分cds；
 からなる群より選択されるタンパク質またはタンパク質をコードする核酸を投与する工程を包含し、それによって該タンパク質に対する免疫応答が誘導される、方法。

【請求項62】

タンパク質が投与される、請求項61記載の方法。

【請求項63】

核酸が投与される、請求項61記載の方法。

【請求項64】

核酸が筋肉内に投与される、請求項63記載の方法。

【請求項65】

哺乳動物に免疫アジュバントを投与する工程をさらに包含する、請求項62記載の方法。

【請求項66】

哺乳動物が神経膠腫を有する、請求項61記載の方法。

【請求項67】

哺乳動物が神経膠腫を外科的に除去されている、請求項61記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2002年8月15日に出願された仮出願シリアル番号第60/403,390号および2003年4月1日に提出された同第60/458,978号の利益を主張する。各々の開示は明白に本明細書中に組み入れられる。

【0002】

本発明は、血管形成および抗血管形成の分野に関する。詳細には、本発明は脳神経膠腫の内皮細胞中で特徴的に発現される遺伝子に関する。

【背景技術】

【0003】

脳腫瘍は、最近30年間にわたって生存度の改善がほとんど見られていない、まれであるが癌の致死的な型を表す。腫瘍の切除とそれに続く旧態依然とした細胞毒および放射線治療に頼っている治療は、不可避免的に生活の質の減少を生じる。神経膠腫は、神経膠腫を知られている中で最も攻撃的な腫瘍の1つとして規定する、より高度な血管性かつ侵襲性の特性を有する、最も一般的な脳の新生物を表す。神経膠腫の分類は、細胞起源と攻撃性の段階の両方に由来する。星状細胞または稀突起神経膠細胞のいずれかに由来して、神経膠星状細胞腫および乏突起神経膠腫は最も一般的な型の神経膠腫を構成する。他の腫瘍型の分類に対して共通であるように、神経膠腫は、疾患の第I段階から第III段階まで攻撃性を増大させ、第IV段階、多形神経膠腫では最も攻撃的である。さらに、神経膠腫腫瘍は、知られている最も血管性の腫瘍の1つを構成する。

【0004】

脳内での血管の透過性は他の器官と比較して限られている。同様に、免疫監視に対する脳の悪性腫瘍の接近可能性は同様に制限されていると考えられていたが、より最近の証拠

は、脳が全体としては免疫学的に特別扱いされていないことを示唆している。このいわゆる血液脳関門は、主として、脳特異的な毛細血管輸送系および星状細胞によって調節される内皮細胞に基づく血管系とのクロストークとの組み合わせに由来すると考えられている（総説としては、Bart, J., Groen, H.J., Hendrikse, N.H., van der Graaf, W. T., Vaalburg, W.およびde Vries, E. G. (2000). The blood-brain barrier and oncology: new insights into function and modulation (血液脳関門および腫瘍学：機能および調節への新しい洞察). *Cancer Treat Rev* 26, 449-62を参照されたい)。密着結合の存在および観察された高い電氣的抵抗の両方が、血管を横切る分子交換の制限に寄与する。治療的に不浸透性の血管構造の存在は、脳の悪性腫瘍および他のCNS疾患において介在することを目的とする比較的限られた量の研究を生じてきた。正常な脳または疾患を有する脳のいずれかの内皮細胞で優先的に発現されたタンパク質を規定することは、CNS治療レジメンを拡張することが期待できる。 10

【 0 0 0 5 】

神経膠腫中の血管の微環境は、主として、形態学的な、循環の、および灌流に基づく実験を通して研究されてきた（概説としては、Vajkoczy, P.およびMenger, M.D.(2000). Vascular microenvironment in gliomas (神経膠腫における血管の微環境). *J Neurooncol* 50, 99-108; およびBart, J., Groen, H.J., Hendrikse, N.H., Van der Graaf, W.T., Vaalburg, W. およびde Vries, E. G. (2000). The blood-brain barrier and oncology: new insights into function and modulation. (血液脳関門および腫瘍学：機能および調節への新しい洞察) *Cancer Treat Rev* 26, 449-62を参照されたい)。これらの研究は、腫瘍の進行と関連する血管系構造の著しい変化を実証する。開窓術の増加、灌流の不良、過剰な透過性、および白血球-EC相互作用の減少はすべて、神経膠腫の微環境と関連した表現型的な観察である（Bernsen, H.J., Rijken, P.F., Oostendorp, T., およびvan der Kogel, A.J. (1995) Vascularity and perfusion of human gliomas xenografted in the athymic nude mouse. *Br J Cancer* 71, 721-6 (胸腺欠損マウスにおいて異種移植されたヒト神経膠腫の血管分布および灌流) ; Vick, N.A.およびBigner, D.D. (1972) Microvascular abnormalities in virally-induced canine brain tumors. Structural bases for altered blood-brain barrier function. (ウイルス誘導されたイヌ脳腫瘍における微小血管異常。変化した血液脳関門機能についての構造的基礎) *J Neurol Sci* 17, 29-39; ならびにHobbs, S. K., Monskey, W.L., Yuan, F., Roberts, W.G., Griffith, L., Torchilin, V.P., およびJain, R.K. (1998) Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. (腫瘍血管中の輸送経路の調節：腫瘍型および微環境の役割) *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 4607-12)。より初期の段階の神経膠腫が血管増殖を進行させるために主として出芽および吸収することの両方を利用するのは異なり、より高度な程度の神経膠腫は、はるかにより大きな程度までの重積的な毛細血管増殖を利用することもまた示唆されている。Vajkoczy, P., Schilling, L., Ullrich, A., Schmiedek, P., およびMenger, M.D. (1998) Characterization of angiogenesis and microcirculation of high-grade glioma: an intravital multicolor fluorescence microscopic approach in the athymic nude mouse. (高度な程度の神経膠腫の血管形成および微小循環の特徴付け：胸腺欠損マウスにおける生体内複数の蛍光顕微鏡的アプローチ) *J Cereb Blood Flow Metab* 18, 510-20。神経膠腫ECの分子的特徴付けは、これまでに一般的な増殖因子または以前に規定された脳のECトランスポーターの評価に限定されてきた。Holash, J., Maisonpierre, P. C., Compton, D., Boland, P., Alexander, C.R., Zagzag, D., Yancopoulos, G.D.およびWiegand, S.J. (1999) Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. (アンジオポエチンおよびVEGFによって媒介される、腫瘍における血管の吸収、退化、および増殖) *Science* 284, 1994-8; Guerin, C., Wolff, J.E., Laterra, J., Drewes, L.R., Brem, H.およびGoldstein, G.W. (1992). Vascular differentiation and glucose transporter expression in rat gliomas: effect of steroids. (ラット神経膠腫における血管分化およびグルコーストランスポーター発現：ステロイドの効果) *Ann Neurol* 31, 481-7。 40 50

【 0 0 0 6 】

現在まで、内皮細胞特異的集団からの全体的な遺伝子発現プロファイルは、正常なおよび腫瘍形成性の結腸組織に限られている。St Croix, B., Rago, C., Velculescu, V., Traverso, G., Romans, K.E., Montgomery, E., Lal, A., Riggins, G.J., Lengauer, C., Vogelstein, B., およびKinzler, K.W. (2000). Genes expressed in human tumor endothelium. (ヒト腫瘍内皮において発現される遺伝子) Science 289, 1197-202。結腸でない腫瘍についての診断および治療が開発され得るように、当該分野において他の組織からの内皮細胞の分析のための必要性が存在している。

【 発明の開示 】

【 0 0 0 7 】

10

(発明の要旨)

本発明の1つの態様に従って、神経膠腫を診断する際に補助するための方法が提供される。新生物であると疑われる第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現産物が検出される。少なくとも1種の遺伝子は以下からなる群より選択される：シグナル配列レセプター、 δ (トランスロコン結合タンパク質 δ) ; DC2タンパク質 ; KIAA0404タンパク質 ; シンプレキン ; Huntingtin相互作用タンパク質I ; 原形質膜小胞結合タンパク質 ; KIAA0726遺伝子産物 ; ラテキシンタンパク質 ; トランスフォーミング成長因子、 β 1 ; 仮想タンパク質FLJ22215 ; Rag Cタンパク質 ; 仮想タンパク質FLJ23471 ; N-ミリストイルトランスフェラーゼ1 ; 仮想タンパク質dJ1181N3.1 ; リボソームタンパク質L27 ; 分泌タンパク質、酸性、システインリッチ (オステオネクチン) ; Hs 111988 ; Hs 112238 ; ラミニン、 α 5 ; β -ガラクトシダーゼの保護タンパク質 (ガラクトシアリドーシス) ; メラノーマ関連遺伝子 ; メラノーマ関連遺伝子 ; E3ユビキチンリガーゼSMURF1 ; コラーゲン、IV型、 α 1 ; コラーゲン、IV型、 α 1 ; コラーゲン、IV型、 α 1 ; インスリン様増殖因子結合タンパク質7 ; 完全コード配列を有するcDNAから推定される遺伝子 ; Thy-1細胞表面抗原 ; Hs 127824 ; GTP結合タンパク質2 ; Homo sapiens mRNA ; cDNA DKFZp586D0918 (クローンDKFZp586D0918より) ; 皮膚T細胞リンパ腫関連腫瘍抗原se20-4 ; 差次的に発現される核小体TGF- β 1標的タンパク質 (DENTT) ; ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー2B (常染色体劣性) ; スムーズリン ; インテグリン、 α 5 (フィブ्रोネクチンレセプター、 α ポリペプチド) ; 推定の翻訳開始因子 ; レチノイン酸誘導14 ; マトリックスメタロプロテイナーゼ9 (ゼラチナーゼB、92kDゼラチナーゼ、92kD IV型コラゲナーゼ) ; Lutheran血液型 (Auburger b抗原含有) ; スタニオカルシン2 ; 核因子 (赤血球由来2) 様2 ; タンパク質チロシンホスファターゼ、非レセプター型1 ; インテグリン、 α 10 ; コラーゲン、VI型、 α 2 ; 第21染色体オープンリーディングフレーム25 ; CDC37 (細胞分裂周期37、出芽酵母 (*S. cerevisiae*)、ホモログ) ; Hs 16450 ; Rhoグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 7 ; クレアチンキナーゼ、脳 ; 仮想タンパク質FLJ10297 ; 仮想タンパク質FLJ10350 ; TNF誘導タンパク質 ; 腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー12 (転座鎖結合膜タンパク質) ; コフィリン1 (非筋肉) ; スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ (ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連) ; スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ (ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連) ; v-etsニワトリ赤芽球症ウイルスE26オンコジーンホモログ1 ; プロテアーゼ、システイン、1 (レグマイン) ; リボソームタンパク質L13 ; 第22染色体オープンリーディングフレーム5 ; ジンクフィンガータンパク質144 (Mel-18) ; 変性精母細胞 (ショウジョウバエ (*Drosophila*) ホモログ ; 脂質デサチュラーゼ) ; 真核生物翻訳開始因子2C、2 ; ミトコンドリアリボソームタンパク質L45 ; 前立腺腫瘍過剰発現遺伝子1 ; NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノ) 1 α サブ複合体、7 (14.5kD、B14.5a) ; 神経膠腫内皮マーカー1前駆体 ; NS1-結合タンパク質 ; リボソームタンパク質L38 ; タフテリン相互作用タンパク質 ; HLAクラスII領域発現遺伝子KE2 ; ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ17ホモログA (酵母) ; sudD (bimD6のサブレッサー、偽巢性コウジ菌 (*Aspergillus nidulans*)) ホモログ ; ヘパラン硫酸プロテオグリカン2 (パーレカン) ; SEC24 (*S. cerevisiae*) 関連遺伝子ファミリー、メンバーA ; NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノ) Fe-Sタンパク質7 (20kD) (NADH-コエンザイムQ還元酵素) ; X染色体およびY染色体

20

30

40

50

(固有) 155発現配列上のDNAセグメント; アネキシンA2; Homo sapiensクローン24670 mRNA配列; 仮想タンパク質; マトリックスメタロプロテイナーゼ10(ストロメライシン2); KIAA1049タンパク質; Gタンパク質共役レセプター; 仮想タンパク質FLJ20401; マトリックスメタロプロテイナーゼ14(膜挿入); KIAA0470遺伝子産物; 溶質担体ファミリー29(ヌクレオシドトランスポーター)、メンバー1; スタニオカルシン1; スタニオカルシン1; スタニオカルシン1; 口腔癌関連1において欠損している腫瘍抑制剤; 口腔癌関連1において欠損している腫瘍抑制剤; アポリポタンパク質C-I; グルタチオンペルオキシダーゼ4(リン脂質ヒドロペルオキシダーゼ); Hs 272106; IGHMエンハンサー3に結合する転写因子; 仮想タンパク質DKFZp762A227; 仮想タンパク質FLJ22362; CD59抗原p18-20(モノクローナル抗体16.3A5、EJ16、EJ30、EL32、およびG344によって同定された抗原); PR00628タンパク質; 細胞傷害性Tリンパ球によって認識されるメラノーマ関連抗原; LOC88745; Homo sapiens β -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ-6(B3GALT6)mRNA、完全cds; 新芽(Drosophila)ホモログ4; 新芽(Drosophila)ホモログ4; Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp434E1515(クローンDKFZp434E1515由来); コアクトシン様タンパク質; 仮想タンパク質FLJ21865; Hs296234; KIAA0685遺伝子産物; 仮想タンパク質FLJ10980; リボソームタンパク質L10; リボソームタンパク質S19; Hs 299251; Huntingtin相互作用タンパク質K; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 50374; Hs 311780; Hs 212191; v-aktマウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ2; Hs 328774; スプリット2のトランスデュエーション様エンハンサー、Drosophila E(sp1)のホモログ; KIAA1870タンパク質; リボソームタンパク質L10a; ペプチジルプロリルイソメラーゼA(サイクロフィリンA); Hs 344224; 仮想タンパク質FLJ23239; 仮想タンパク質DKFZp761H221; KIAA1887タンパク質; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 701679; Homo sapiens cDNA FLJ30634 fis、クローンCTONG2002453; Homo sapiens cDNA FLJ32203 fis、クローンPLACE6003038、ジンクフィンガータンパク質84に少し類似する; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1035904; 仮想タンパク質LOC57333; ミオシンID; プレキシンB2; レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、8(ガレクチン8); ダブルリングフィンガータンパク質、Dorfin; DKFZp434B168タンパク質; LIMドメイン結合2; インテグリン β 4結合タンパク質; シナプトポジン; Hs 54828; インスリン誘導性遺伝子1; アセチルLDLレセプター; SREC; 除去修復交差相補齧歯類修復欠損、相補群1(重複アンチセンス配列を含む); 仮想タンパク質FLJ22329; シュワノミン相互作用タンパク質1; PTEN誘導性推定キナーゼ1; ミオシンX; Homo sapiens cDNA FLJ32424 fis、クローンSKMUS2000954、Homo sapiens F-ボックスタンパク質Fbx25(FBX25)97に中程度に類似する; ゴルジホスホタンパク質1; スプライシング因子、アルギニン/セリンリッチ6; ラミニン、 γ 3; システインリッチタンパク質2; U6 snRNA関連Sm様タンパク質LSm7; 仮想タンパク質FLJ10707; Homo sapiens、RIKEN cDNA 2310012N15遺伝子に類似、クローンIMAGE:3342825、mRNA、部分cds; マクロファージ移動阻害因子(グリコシル化阻害因子); ユビキノール-シトクロムc還元酵素ヒンジタンパク質; ギャップ結合タンパク質、 α 1、43kD(コネキシン43); ジヒドロピリミジナーゼ様-3; アクアポリン1(チャンネル形成内在性タンパク質、28kD); 甲状腺において発現されるタンパク質; マクロファージミリスチル化アラニンリッチCキナーゼ基質; プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ(リジンヒドロキシラーゼ、VI型エーラーズ-ダンロー症候群); プロテアーゼ、セリン、11(IGF結合); 24-デヒドロコレステロール還元酵素; コラーゲン、IV型、 α 2; プロフィリン1; アポリポタンパク質D; ヒアルロノグルコサミニダーゼ2; 仮想タンパク質FLJ22678; クイエシンQ6; rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA; rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA; プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ; インスリン様増殖因子結合タンパク質3; ウリジンホスホリラーゼ; KIAA0638タンパク質; B7ホモログ3; ラミンA/C; ラミンA/C; ラミンA/C; Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12; プロテアソーム(プロソーム、マクロパイン)26Sサブユニット、非ATPase、8; Homo sapiens、RIKEN cDNA 5730528L13遺伝子に類似、クローンMGC:17337 IMAGE:4213591、mRNA、完全cds; プロサボシン(異型ゴーシェ病および異型異染性白質萎縮症); ラミニン、 α 4; 転写

伸長因子A (SII)、1; レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3結合タンパク質; リボソームタンパク質S16; グリコホリンC (Gerbich血液型); B型エンドセリンレセプター; セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレードE (ネキシシ、プラスミノゲン活性化因子インヒビター-1型)、メンバー1; ピグリカン; 核内低分子リボヌクレオタンパク質ポリペプチドB"; 膜貫通4スーパーファミリーメンバー2; TAF11 RNAポリメラーゼII、TATAボックス結合タンパク質(TBP)関連因子、28kD; リシルオキシダーゼ様2; SRY(性決定領域Y)-ボックス4; SOX4 SRY(性決定領域Y)-ボックス4; SRY(性決定領域Y)-ボックス4; アクチン関連タンパク質2/3複合体、サブユニット2(34kD); Homo sapiens cDNA:FLJ23507 fis、クローンLNG03128; 仮想タンパク質FLJ12442; Fas(TNFRSF6)、デスドメインを介して結合; 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11; TEKチロシンキナーゼ、内皮的(静脈形成異常、複数の皮膚性および粘膜性); インスリンレセプター; 細胞膜糖タンパク質、110000M(r)(表面抗原); Homo sapiens cDNA FLJ11863 fis、クローンHEMBA1006926; ジャグド1(Alagille症候群); KIAA0304遺伝子産物; プレB細胞白血病転写因子2; Homo sapiens cDNA FLJ31238 fis、クローンKIDNE2004864; p53誘導タンパク質; 補体成分1、q小成分、レセプター1; 補体成分1、q小成分、レセプター1; アポリポタンパク質E; ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド3; 凝固因子II(トロンビン)レセプター様3; 凝固因子III(トロンボプラスチン、組織因子); コラーゲン、I型、 $\alpha 1$; コラーゲン、III型、 $\alpha 1$ (IV型エーラース-ダンロー症候群、常染色体優性); C型(カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン)レクチン、スーパーファミリーメンバー9; シスタチンC(アミロイド血管障害および脳出血); 小胞体結合タンパク質140kDa; EST; EST; EST、仮想タンパク質FLJ10350に高度に類似する[Homo sapiens][H. sapiens]; EST、ITB1_HUMANインテグリン β -1前駆体(フィブ्रोネクチンレセプター β サブユニット)(CD29)(インテグリンVLA-4 β サブユニット)に高度に類似する[H. sapiens]; EST、仮想タンパク質FLJ20489に少し類似する[Homo sapiens][H. sapiens]; EST、T17346仮想タンパク質DKFZp58601624.1-ヒト(断片)に少し類似する[H. sapiens]; EST、T21371仮想タンパク質F25H8.3-Caenorhabditis elegansに少し類似する[C. elegans]; 真核生物翻訳開始因子4A、アイソフォーム1; ヘムオキシゲナーゼ(デサイクリング)1; ヘルマンスキー-パドラック症候群4型; Homo sapiens cDNA FLJ34888 fis、クローンNT2NE2017332; Homo sapiens cDNA FLJ39848 fis、クローンSPLEN2014669; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1977059; Homo sapiens、クローン IMAGE:4845226、mRNA; 仮想タンパク質FLJ22329; 仮想タンパク質FLJ32205; 仮想タンパク質MGC4677; インヒビン、 βB (アクチビンAB β ポリペプチド); インスリン様増殖因子結合タンパク質5; ジャンクションブラコグロビン; KIAA0620タンパク質; KIAA0943タンパク質; ラット液胞膜タンパク質1の可能性のあるオルソログ; リソソーム結合マルチスパニング膜タンパク質-5; 主要組織適合複合体、クラスI、B; 主要組織適合複合体、クラスI、C; マトリックスGlaタンパク質; マトリックスメタロプロテイナーゼ1(間質性コラゲナーゼ); 微小管結合タンパク質1軽鎖 3β ; 神経増殖因子レセプター(TNFRスーパーファミリー、メンバー16); リボソームタンパク質S9; リングフィンガータンパク質40; S100カルシウム結合タンパク質、 β (神経性); セマドメイン、膜貫通ドメイン(TM)、および細胞質ドメイン、(セマホリン)6B; SPARC様1(マスト9、ヘビン);

腫瘍壊死因子、 α 誘導タンパク質3; UDP-Gal: β GlcNAc β 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド3; UDP-GlcNAc: β Gal β -1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ5; フォン・ウィルブランド因子; v-aktマウスウイルス胸腺腫バイアル(vial)オンコジーンホモログ2; サイクリン依存性キナーゼ(cdc2様)10; オルソログマウス筋細胞誘導/分化オリジネーター; 脳特異的血管形成インヒビター1; EGF-TM7ラトロフィリン関連タンパク質; セマドメイン; インテグリン、 $\alpha 5$; マウスフィブ्रोネクチンIII型の可能性のあるオルソログ; Lutheran血液型(Auberger b抗原含有); SSR4、TRAPD; 神経増殖因子レセプター(TNFRスーパーファミリー、メンバー16); インスリン様増殖因子結合タンパク質; 白血病阻害因子; タンパク質チロシンホスファターゼ、I型非レセプター; およびHomo sapiens、クローンIMAGE:3908182、mRNA、部分cds。第1の脳組織試料にお

ける少なくとも1種の遺伝子の発現が、正常である第2の脳組織試料における少なくとも1種の遺伝子の発現と比較される。第2の組織試料と比較した、第1の脳組織試料中での少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が、第1の脳組織試料を新生物である可能性があるとして同定する。

【0008】

本発明の別の態様に従って、神経膠腫を治療する方法が提供される。神経膠腫の細胞は抗体と接触される。この抗体は、以下からなる群より選択されるタンパク質の細胞外エピトープに結合する：原形質膜結合タンパク質；KIAA0726遺伝子産物；オステオネクチン；ラミニン、 $\alpha 5$ ；コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$ ；インスリン様増殖因子結合タンパク質7；Thy-1細胞表面抗原；ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー2B；インテグリン、 $\alpha 5$ ；マトリックスメタロプロテイナーゼ9；Lutheran血液型；インテグリン、 $\alpha 10$ ；コラーゲン、VI型、 $\alpha 2$ ；神経膠腫内皮マーカー1前駆体；ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ17ホモログA；ヘパラン硫酸プロテオグリカン2；アネキシンA2；マトリックスメタロプロテイナーゼ10；Gタンパク質共役レセプター；マトリックスメタロプロテイナーゼ14；溶質担体ファミリー29、メンバー1；CD59抗原p18-20；KIAA1870タンパク質；プレキシシンB2；レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、8；インテグリン $\beta 4$ 結合タンパク質；アセチルLDLレセプター；ラミニン、 $\gamma 3$ ；マクロファージ移動障害因子；ギャップ結合タンパク質、 $\alpha 1$ 、43kD；アクアポリン1；プロテアーゼ、セリン、11；コラーゲン、IV型、 $\alpha 2$ ；アポリポタンパク質D；プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ；インスリン様増殖因子結合タンパク質3；Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12；プロサポシン；ラミニン、 $\alpha 4$ ；レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3結合タンパク質；グリコホリンC；B型エンドセリンレセプター；ビグリカン；膜貫通4スーパーファミリーメンバー2；リシルオキシダーゼ様2；TEKチロシンキナーゼ、内皮；インスリンレセプター；細胞膜糖タンパク質、110000M(r)；ジャグド1；原形質膜小胞結合タンパク質；TEM13、Thy-1細胞表面抗原；凝固因子II（トロンビン）レセプター様3；ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー2B（常染色体劣性）；セマドメイン膜貫通ドメイン（TM）、および細胞質ドメイン、（セマホリン）6B；インテグリン、 $\alpha 5$ （フィブロネクチンレセプター、 α ポリペプチド）；ラット液胞膜タンパク質1の可能性のあるオルソログ；神経増殖因子レセプター（TNFRスーパーファミリー、メンバー16）；変性精母細胞ホモログ、脂質デサチュラーゼ（Drosophila）；TEM1、エンドシアリン；ヘムオキシゲナーゼ（デサイクリング）1；Gタンパク質共役レセプター；C型（カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン）レクチン、スーパーファミリーメンバー9；マトリックスメタロプロテイナーゼ14（膜挿入）；溶質担体ファミリー29（ヌクレオシドトランスポーター）、メンバー1；マウス胚性上皮遺伝子1の可能性のあるオルソログ；主要組織適合複合体、クラスI、C；マウスフィブロネクチンIII型反復含有タンパク質1の可能性のあるオルソログ；新芽（Drosophila）ホモログ4；KIAA0620タンパク質；凝固因子III（トロンボプラスチン、組織因子）；アクアポリン1（チャンネル形成内在性タンパク質、28kD）；主要組織適合複合体、クラスI、B；リソソーム結合マルチスパニング膜タンパク質-5；B型エンドセリンレセプター；インスリンレセプター；補体成分1、q小成分、レセプター1；脳特異的血管形成インヒビター1；EGF-TM7ラトロフィリン関連タンパク質；セマドメイン；インテグリン、 $\alpha 5$ ；マウスフィブロネクチンIII型の可能性のあるオルソログ；Lutheran血液型（Auburger b抗原含有）；SSR4、TRAPD；神経増殖因子レセプター（TNFRスーパーファミリー、メンバー16）；補体成分1、q小成分、レセプター1。神経膠腫の細胞の免疫破壊がそれによって引き起こされる。

【0009】

本発明のなお別の態様に従って、試験化合物を潜在的な抗癌剤または抗神経膠腫剤として同定する方法が提供される。試験化合物は、以下からなる群より選択される少なくとも1種の遺伝子を発現する細胞と接触される：シグナル配列レセプター、 δ （トランスロコン結合タンパク質 δ ）；DC2タンパク質；KIAA0404タンパク質；シンプレキシン；Huntingtin相互作用タンパク質I；原形質膜小胞結合タンパク質；KIAA0726遺伝子産物；ラテキシンタンパク質；トランスフォーミング成長因子、 $\beta 1$ ；仮想タンパク質FLJ22215；Rag Cタン

パク質；仮想タンパク質FLJ23471；N-ミリスチルトランスフェラーゼ1；仮想タンパク質dJ1181N3.1；リボソームタンパク質L27；分泌タンパク質、酸性、システインリッチ（オステオネクチン）；Hs 111988；Hs 112238；ラミニン、 α 5； β -ガラクトシダーゼの保護タンパク質（ガラクトシアリド-シス）；メラノーマ関連遺伝子；メラノーマ関連遺伝子；E3ユビキチンリガーゼSMURF1；コラーゲン、IV型、 α 1；コラーゲン、IV型、 α 1；コラーゲン、IV型、 α 1；インスリン様増殖因子結合タンパク質7；完全コード配列を有するcDNAから推定される遺伝子；Thy-1細胞表面抗原；Hs 127824；GTP結合タンパク質2；Homo sapiens mRNA；cDNA DKFZp586D0918（クローンDKFZp586D0918より）；皮膚T細胞リンパ腫関連腫瘍抗原se20-4；差次的に発現される核小体TGF- β 1標的タンパク質（DENTT）；ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー-2B（常染色体劣性）；スムーズリン；インテグリン、 α 5（フィブロンネクチンレセプター、 α ポリペプチド）；推定の翻訳開始因子；レチノイン酸誘導14；マトリックスメタロプロテイナーゼ9（ゼラチナーゼB、92kDゼラチナーゼ、92kD IV型コラゲナーゼ）；Lutheran血液型（Auburger b抗原含有）；スタニオカルシン2；核因子（赤血球由来2）様2；タンパク質チロシンホスファターゼ、非レセプター型1；インテグリン、 α 10；コラーゲン、VI型、 α 2；第21染色体オープンリーディングフレーム25；CDC37（細胞分裂周期37、出芽酵母（*S. cerevisiae*）、ホモログ）；Hs 16450；Rhoグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）7；クレアチンキナーゼ、脳；仮想タンパク質FLJ10297；仮想タンパク質FLJ10350；TNF誘導タンパク質；腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー12（転座鎖結合膜タンパク質）；コフィリン1（非筋肉）；スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ（ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連）；スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ（ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連）；v-etsニワトリ赤芽球症ウイルスE26オンコジーンホモログ1；プロテアーゼ、システイン、1（レグマイン）；リボソームタンパク質L13；第22染色体オープンリーディングフレーム5；ジンクフィンガータンパク質144（Me1-18）；変性精母細胞（ショウジョウバエ（*Drosophila*）ホモログ；脂質デサチュラーゼ）；真核生物翻訳開始因子2C、2；ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；前立腺腫瘍過剰発現遺伝子1；NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノ）1 α サブ複合体、7（14.5kD、B14.5a）；神経膠腫内皮マーカー1前駆体；NS1-結合タンパク質；リボソームタンパク質L38；タフテリン相互作用タンパク質；HLAクラスII領域発現遺伝子KE2；ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ17ホモログA（酵母）；sudD（bimD6のサプレッサー、偽巢性コウジ菌（*Aspergillus nidulans*））ホモログ；ヘパラン硫酸プロテオグリカン2（パーレカン）；SEC24（*S. cerevisiae*）関連遺伝子ファミリー、メンバーA；NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノ）Fe-Sタンパク質7（20kD）（NADH-コエンザイムQ還元酵素）；X染色体およびY染色体（固有）155発現配列上のDNAセグメント；アネキシンA2；Homo sapiensクローン24670 mRNA配列；仮想タンパク質；マトリックスメタロプロテイナーゼ10（ストロメライシン2）；KIAA1049タンパク質；Gタンパク質共役レセプター；仮想タンパク質FLJ20401；マトリックスメタロプロテイナーゼ14（膜挿入）；KIAA0470遺伝子産物；溶質担体ファミリー29（ヌクレオシドトランスポーター）、メンバー1；スタニオカルシン1；スタニオカルシン1；スタニオカルシン1；口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー；口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー；アポリポタンパク質C-I；グルタチオンペルオキシダーゼ4（リン脂質ヒドロペルオキシダーゼ）；Hs 272106；IGHMエンハンサー3に結合する転写因子；仮想タンパク質DKFZp762A227；仮想タンパク質FLJ22362；CD59抗原p18-20（モノクローナル抗体16.3A5、EJ16、EJ30、EL32、およびG344によって同定された抗原）；PR00628タンパク質；細胞傷害性Tリンパ球によって認識されるメラノーマ関連抗原；LOC88745；Homo sapiens β -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ-6（B3GALT6）mRNA、完全cds；新芽（*Drosophila*）ホモログ4；新芽（*Drosophila*）ホモログ4；Homo sapiens mRNA；cDNA DKFZp434E1515（クローンDKFZp434E1515由来）；コアクトシン様タンパク質；仮想タンパク質FLJ21865；Hs296234；KIAA0685遺伝子産物；仮想タンパク質FLJ10980；リボソームタンパク質L10；リボソームタンパク質S19；Hs 299251；Huntingtin相互作用タンパク質K；Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 50374；Hs 311780；Hs 212191；v-aktマウス胸

腺腫ウイルスオンコジーンホモログ2; Hs 328774; スプリット2のトランスデューション様
 エンハンサー、Drosophila E(sp1)のホモログ; KIAA1870タンパク質; リボソームタンパ
 ク質L10a; ペプチジルプロリルイソメラーゼA (サイクロフィリンA); Hs 344224; 仮想
 タンパク質FLJ23239; 仮想タンパク質DKFZp761H221; KIAA1887タンパク質; Homo sapiens
 mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 701679; Homo sapiens cDNA FLJ30634 fis、ク
 ローンCTONG2002453; Homo sapiens cDNA FLJ32203 fis、クローンPLACE6003038、ジンク
 フィンガータンパク質84に少し類似する; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUR
 OIMAGE 1035904; 仮想タンパク質LOC57333; ミオシンID; プレキシニンB2; レクチン、ガラ
 クトシド結合、可溶性、8 (ガレクチン8); ダブルリングフィンガータンパク質、Dorfin
 ; DKFZP434B168タンパク質; LIMドメイン結合2; インテグリン β 4結合タンパク質; シナ
 プトポジン; Hs 54828; インスリン誘導性遺伝子1; アセチルLDLレセプター; SREC; 除去
 修復交差相補齧歯類修復欠損、相補群1 (重複アンチセンス配列を含む); 仮想タンパク
 質FLJ22329; シュワノミン相互作用タンパク質1; PTEN誘導性推定キナーゼ1; ミオシンX
 ; Homo sapiens cDNA FLJ32424 fis、クローンSKMUS2000954、Homo sapiens F-ボックス
 タンパク質Fbx25 (FBX25) 97に中程度に類似する; ゴルジホスホタンパク質1; スプライ
 シング因子、アルギニン/セリンリッチ6; ラミニン、 γ 3; システインリッチタンパク質2
 ; U6 snRNA関連Sm様タンパク質LSm7; 仮想タンパク質FLJ10707; Homo sapiens、RIKEN cD
 NA 2310012N15遺伝子に類似、クローンIMAGE:3342825、mRNA、部分cds; マクロファージ
 移動阻害因子 (グリコシル化阻害因子); ユビキノール-シトクロムc還元酵素ヒンジタン
 パク質; ギャップ結合タンパク質、 α 1、43kD (コネキシン43); ジヒドロピリミジナー
 ゼ様-3; アクアポリン1 (チャンネル形成内在性タンパク質、28kD); 甲状腺において発
 現されるタンパク質; マクロファージミリスチル化アラニンリッチCキナーゼ基質; プ
 ロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ (リジンヒドロキシラー
 ゼ、VI型エーラーズ-ダンロー症候群); プロテアーゼ、セリン、11 (IGF結合); 24-デ
 ヒドロコレステロール還元酵素; コラーゲン、IV型、 α 2; プロフィリン1; アポリポタン
 パク質D; ヒアルロノグルコサミニダーゼ2; 仮想タンパク質FLJ22678; クイエシンQ6; ra
 sホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA; rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA; プ
 ラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ; インスリン様増殖因子結合タンパク質3; ウ
 リジンホスホリラーゼ; KIAA0638タンパク質; B7ホモログ3; ラミンA/C; ラミンA/C; ラ
 ミンA/C; Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12; プロテアソーム (プロソーム、
 マクロバイン) 26Sサブユニット、非ATPase、8; Homo sapiens、RIKEN cDNA 5730528L13
 遺伝子に類似、クローンMGC:17337 IMAGE:4213591、mRNA、完全cds; プロサポシン (異型
 ゴーシェ病および異型異染性白質萎縮症); ラミニン、 α 4; 転写伸長因子A (SII)、1;
 レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3結合タンパク質; リボソームタンパク質S16; グ
 リコホリンC (Gerbich血液型); B型エンドセリンレセプター; セリン (またはシステイ
 ン) プロテイナーゼインヒビター、クレードE (ネキシン、プラスミノゲン活性化因子
 インヒビター1型)、メンバー1; ビグリカン; 核内低分子リボヌクレオタンパク質ポリペ
 プチドB"; 膜貫通4スーパーファミリーメンバー2; TAF11 RNAポリメラーゼII、TATAボッ
 クス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、28kD; リシルオキシダーゼ様2; SRY (性決定領域Y
) -ボックス4; SOX4 SRY (性決定領域Y) -ボックス4; SRY (性決定領域Y) -ボックス4;
 アクチン関連タンパク質2/3複合体、サブユニット2 (34kD); Homo sapiens cDNA:FLJ235
 07 fis、クローンLNG03128; 仮想タンパク質FLJ12442; Fas (TNFRSF6)、デスドメインを
 介して結合; 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11; TEKチロシン
 キナーゼ、内皮性 (静脈形成異常、複数の皮膚性および粘膜性); インスリンレセプター
 ; 細胞膜糖タンパク質、110000M(r) (表面抗原); Homo sapiens cDNA FLJ11863 fis、ク
 ローンHEMBA1006926; ジャグド1 (Alagille症候群); KIAA0304遺伝子産物; プレB細胞白
 血病転写因子2; Homo sapiens cDNA FLJ31238 fis、クローンKIDNE2004864; p53誘導タン
 パク質; 補体成分1、q小成分、レセプター1; 補体成分1、q小成分、レセプター1; アポリ
 ポタンパク質E; ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド3; 凝固因子II (トロンビン) レセプ
 ター様3; 凝固因子III (トロンボプラスチン、組織因子); コラーゲン、I型、 α 1; コラ

ーゲン、III型、 $\alpha 1$ (IV型エーラース-ダンロー症候群、常染色体優性) ; C型 (カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン) レクチン、スーパーファミリーメンバー9 ; シスタチンC (アミロイド血管障害および脳出血) ; 小胞体結合タンパク質140kDa ; EST ; EST ; EST、仮想タンパク質FLJ10350に高度に類似する[Homo sapiens][H.sapiens] ; EST、ITB1_HUMANインテグリン β -1前駆体 (フィブロネクチンレセプター β サブユニット) (CD29) (インテグリンVLA-4 β サブユニット) に高度に類似する[H.sapiens] ; EST、仮想タンパク質FLJ20489に少し類似する[Homo sapiens][H.sapiens] ; EST、T17346仮想タンパク質DKFZp58601624.1-ヒト (断片) に少し類似する[H.sapiens] ; EST、T21371仮想タンパク質F25H8.3-Caenorhabditis elegansに少し類似する[C.elegans] ; 真核生物翻訳開始因子4A、アイソフォーム1 ; ヘムオキシゲナーゼ (デサイクリング) 1 ; ヘルマンスキー-パドラック症候群4型 ; Homo sapiens cDNA FLJ34888 fis、クローンNT2NE2017332 ; Homo sapiens cDNA FLJ39848 fis、クローンSPLEN2014669 ; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1977059 ; Homo sapiens、クローン IMAGE:4845226、mRNA ; 仮想タンパク質FLJ22329 ; 仮想タンパク質FLJ32205 ; 仮想タンパク質MGC4677 ; インヒピン、 β B (アクチビンAB β ポリペプチド) ; インスリン様増殖因子結合タンパク質5 ; ジャンクションプラコグロビン ; KIAA0620タンパク質 ; KIAA0943タンパク質 ; ラット液胞膜タンパク質1の可能性のあるオルソログ ; リソソーム結合マルチスパニング膜タンパク質-5 ; 主要組織適合複合体、クラスI、B ; 主要組織適合複合体、クラスI、C ; マトリックスGlaタンパク質 ; マトリックスメタロプロテイナーゼ1 (間質性コラゲナーゼ) ; 微小管結合タンパク質1軽鎖 β ; 神経増殖因子レセプター (TNFRスーパーファミリー、メンバー16) ; リボソームタンパク質S9 ; リングフィンガータンパク質40 ; S100カルシウム結合タンパク質、 β (神経性) ; セマドメイン、膜貫通ドメイン (TM)、および細胞質ドメイン、(セマホリン) 6B ; SPARC様1 (マスト9、ヘピン) ; 腫瘍壊死因子、 α 誘導タンパク質3 ; UDP-Gal : β GlcNAc β 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド3 ; UDP-GlcNAc : β Gal β -1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ5 ; フォン・ウィルブランド因子 ; v-aktマウスウイルス胸腺腫バイアル (vial) オンコジーンホモログ2 ; サイクリン依存性キナーゼ (cdc2様) 10 ; オルソログマウス筋細胞誘導/分化オリジネーター ; 脳特異的血管形成インヒビター1 ; EGF-TM7ラトロフィリン関連タンパク質 ; セマドメイン ; インテグリン、 α 5 ; マウスフィブロネクチンIII型の可能性のあるオルソログ ; Lutheran血液型 (Auburger b抗原含有) ; SSR4、TRAPD ; 神経増殖因子レセプター (TNFRスーパーファミリー、メンバー16) ; インスリン様増殖因子結合タンパク質 ; 白血病阻害因子 ; タンパク質チロシンホスファターゼ、I型非レセプター ; およびHomo sapiens、クローン IMAGE:3908182、mRNA、部分cds。少なくとも1種の遺伝子の発現産物がモニターされる。試験化合物は、それが少なくとも1種の遺伝子の発現を減少させる場合に潜在的な抗癌剤として同定される。

10

20

30

40

【0010】

本発明のさらに別の態様に従って、神経膠腫を診断する際に補助するための方法が提供される。新生物であると疑われる第1の脳組織試料中で少なくとも1種の遺伝子のmRNAが検出される。この少なくとも1種の遺伝子は、配列番号:1~32からなる群より選択されるタグによって同定される。第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現は、正常である第2の脳組織中の少なくとも1種の発現と比較される。第2の脳組織試料と比較した第1の脳組織試料中の少なくとも1種の遺伝子の発現の増加が見い出された場合に、第1の脳組織試料を新生物である可能性があると同定する。

【0011】

本発明の別の態様は、試験化合物を潜在的な抗癌剤または抗神経膠腫剤として同定する方法である。試験化合物は細胞と接触される。この細胞は、配列番号:1~32からなる群より選択されるタグによって同定された少なくとも1種の遺伝子のmRNAを発現する。少なくとも1種の遺伝子のmRNAがモニターされる。試験化合物は、それが少なくとも1種の遺伝子の発現を減少させる場合に潜在的な抗癌剤として同定される。

【0012】

50

本発明のなお別の態様は、神経膠腫に対して免疫応答を誘導するための方法である。タンパク質またはタンパク質をコードする核酸が、哺乳動物、好ましくはヒトに投与される。このタンパク質は、以下からなる群より選択される：シグナル配列レセプター、 δ （トランスロコン結合タンパク質 δ ）；DC2タンパク質；KIAA0404タンパク質；シンプレキン；Huntingtin相互作用タンパク質I；原形質膜小胞結合タンパク質；KIAA0726遺伝子産物；ラテキシンタンパク質；トランスフォーミング成長因子、 β 1；仮想タンパク質FLJ22215；Rag Cタンパク質；仮想タンパク質FLJ23471；N-ミリスチルトランスフェラーゼ1；仮想タンパク質dJ1181N3.1；リボソームタンパク質L27；分泌タンパク質、酸性、システインリッチ（オステオネクチン）；Hs 111988；Hs 112238；ラミニン、 α 5； β -ガラクトシダーゼの保護タンパク質（ガラクトシアリドーシス）；メラノーマ関連遺伝子；メラノーマ関連遺伝子；E3ユビキチンリガーゼSMURF1；コラーゲン、IV型、 α 1；コラーゲン、I型、 α 1；コラーゲン、IV型、 α 1；インスリン様増殖因子結合タンパク質7；完全コード配列を有するcDNAから推定される遺伝子；Thy-1細胞表面抗原；Hs 127824；GTP結合タンパク質2；Homo sapiens mRNA；cDNA DKFZp586D0918（クローンDKFZp586D0918より）；皮膚T細胞リンパ腫関連腫瘍抗原se20-4；差次的に発現される核小体TGF- β 1標的タンパク質（DENTT）；ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー2B（常染色体劣性）；スムーズリン；インテグリン、 α 5（フィブロネクチンレセプター、 α ポリペプチド）；推定の翻訳開始因子；レチノイン酸誘導14；マトリックスメタロプロテイナーゼ9（ゼラチナーゼB、92kDゼラチナーゼ、92kD IV型コラゲナーゼ）；Lutheran血液型（Auburger b抗原含有）；スタニオカルシン2；核因子（赤血球由来2）様2；タンパク質チロシンホスファターゼ、非レセプター型1；インテグリン、 α 10；コラーゲン、VI型、 α 2；第21染色体オープンリーディングフレーム25；CDC37（細胞分裂周期37、出芽酵母（*S. cerevisiae*）、ホモログ）；Hs 16450；Rhoグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）7；クレアチンキナーゼ、脳；仮想タンパク質FLJ10297；仮想タンパク質FLJ10350；TNF誘導タンパク質；腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー12（転座鎖結合膜タンパク質）；コフィリン1（非筋肉）；スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ（ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連）；スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ（ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連）；v-etsニワトリ赤芽球症ウイルスE26オンコジーンホモログ1；プロテアーゼ、システイン、1（レグマイン）；リボソームタンパク質L13；第22染色体オープンリーディングフレーム5；ジンクフィンガータンパク質144（Mel-18）；変性精母細胞（ショウジョウバエ（*Drosophila*）ホモログ；脂質デサチュラーゼ）；真核生物翻訳開始因子2C、2；ミトコンドリアリボソームタンパク質L45；前立腺腫瘍過剰発現遺伝子1；NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノ）1 α サブ複合体、7（14.5kD、B14.5a）；神経膠腫内皮マーカー1前駆体；NS1-結合タンパク質；リボソームタンパク質L38；タフテリン相互作用タンパク質；HLAクラスII領域発現遺伝子KE2；ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ17ホモログA（酵母）；sudD（bimD6のサプレッサー、偽巢性コウジ菌（*Aspergillus nidulans*））ホモログ；ヘパラン硫酸プロテオグリカン2（パーレカン）；SEC24（*S. cerevisiae*）関連遺伝子ファミリー、メンバーA；NADHデヒドロゲナーゼ（ユビキノ）Fe-Sタンパク質7（20kD）（NADH-コエンザイムQ還元酵素）；X染色体およびY染色体（固有）155発現配列上のDNAセグメント；アネキシンA2；Homo sapiensクローン24670 mRNA配列；仮想タンパク質；マトリックスメタロプロテイナーゼ10（ストロメライシン2）；KIAA1049タンパク質；Gタンパク質共役レセプター；仮想タンパク質FLJ20401；マトリックスメタロプロテイナーゼ14（膜挿入）；KIAA0470遺伝子産物；溶質担体ファミリー29（ヌクレオシドトランスポーター）、メンバー1；スタニオカルシン1；スタニオカルシン1；スタニオカルシン1；口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー；口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー；アポリポタンパク質C-I；グルタチオンペルオキシダーゼ4（リン脂質ヒドロペルオキシダーゼ）；Hs 272106；IGHMエンハンサー3に結合する転写因子；仮想タンパク質DKFZp762A227；仮想タンパク質FLJ22362；CD59抗原p18-20（モノクローナル抗体16.3A5、EJ16、EJ30、EL32、およびG344によって同定された抗原）；PR00628タンパク質；細胞傷害性Tリンパ球によって認識されるメラノーマ関連抗原；LOC88745

; Homo sapiens β -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ-6 (B3GALT6) mRNA、完全cds ;
 新芽 (Drosophila) ホモログ4 ; 新芽 (Drosophila) ホモログ4 ; Homo sapiens mRNA ; cDN
 A DKFZp434E1515 (クローンDKFZp434E1515由来) ; コアクトシン様タンパク質 ; 仮想タン
 パク質FLJ21865 ; Hs296234 ; KIAA0685遺伝子産物 ; 仮想タンパク質FLJ10980 ; リボソーム
 タンパク質L10 ; リボソームタンパク質S19 ; Hs 299251 ; Huntingtin相互作用タンパク質K
 ; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 50374 ; Hs 311780 ; Hs 212191 ;
 v-aktマウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ2 ; Hs 328774 ; スプリット2のトランス
 デューシン様エンハンサー、Drosophila E(sp1)のホモログ ; KIAA1870タンパク質 ; リボ
 ソームタンパク質L10a ; ペプチジルプロリルイソメラーゼA (サイクロフィリンA) ; Hs 3
 44224 ; 仮想タンパク質FLJ23239 ; 仮想タンパク質DKFZp761H221 ; KIAA1887タンパク質 ; H
 10
 omo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 701679 ; Homo sapiens cDNA FLJ306
 34 fis、クローンCTONG2002453 ; Homo sapiens cDNA FLJ32203 fis、クローンPLACE60030
 38、ジンクフィンガータンパク質84に少し類似する ; Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNA
 クローンEUROIMAGE 1035904 ; 仮想タンパク質LOC57333 ; ミオシンID ; プレキシニンB2 ; レ
 クチン、ガラクトシド結合、可溶性、8 (ガレクチン8) ; ダブルリングフィンガータンパ
 ク質、Dorfin ; DKFZP434B168タンパク質 ; LIMドメイン結合2 ; インテグリン β 4結合タン
 パク質 ; シナプトポジン ; Hs 54828 ; インスリン誘導性遺伝子1 ; アセチルLDLレセプター
 ; SREC ; 除去修復交差相補齧歯類修復欠損、相補群1 (重複アンチセンス配列を含む) ;
 仮想タンパク質FLJ22329 ; シュワノミン相互作用タンパク質1 ; PTEN誘導性推定キナーゼ1
 ; ミオシンX ; Homo sapiens cDNA FLJ32424 fis、クローンSKMUS2000954、Homo sapiens
 20
 F-ボックスタンパク質Fbx25 (FBX25) 97に中程度に類似する ; ゴルジホスホタンパク質1
 ; スプライシング因子、アルギニン/セリンリッチ6 ; ラミニン、 γ 3 ; システインリッチ
 タンパク質2 ; U6 snRNA関連Sm様タンパク質LSm7 ; 仮想タンパク質FLJ10707 ; Homo sapien
 s、RIKEN cDNA 2310012N15遺伝子に類似、クローンIMAGE:3342825、mRNA、部分cds ; マク
 ロファージ移動阻害因子 (グリコシル化阻害因子) ; ユビキノール-シトクロムc還元酵素
 ヒンジタンパク質 ; ギャップ結合タンパク質、 α 1、43kD (コネキシン43) ; ジヒドロピ
 リミジナーゼ様-3 ; アクアポリン1 (チャンネル形成内在性タンパク質、28kD) ; 甲状腺
 において発現されるタンパク質 ; マクロファージミリスチル化アラニンリッチCキナー
 ゼ基質 ; プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ (リジンヒド
 ロキシラーゼ、VI型エーラーズ-ダンロー症候群) ; プロテアーゼ、セリン、11 (IGF結合
 30
) ; 24-デヒドロコレステロール還元酵素 ; コラーゲン、IV型、 α 2 ; プロフィリン1 ; ア
 ポリポタンパク質D ; ヒアルロノグルコサミニダーゼ2 ; 仮想タンパク質FLJ22678 ; クイエ
 シンQ6 ; rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA ; rasホモログ遺伝子ファミリー、メ
 ンバーA ; プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ ; インスリン様増殖因子結合タン
 パク質3 ; ウリジンホスホリラーゼ ; KIAA0638タンパク質 ; B7ホモログ3 ; ラミンA/C ; ラ
 ミンA/C ; ラミンA/C ; Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12 ; プロテアソーム (
 プロソーム、マクロパイン) 26Sサブユニット、非ATPase、8 ; Homo sapiens、RIKEN cDNA
 5730528L13遺伝子に類似、クローンMGC:17337 IMAGE:4213591、mRNA、完全cds ; プロサ
 ポシン (異型ゴーシェ病および異型異染性白質萎縮症) ; ラミニン、 α 4 ; 転写伸長因子A
 (SII)、1 ; レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3結合タンパク質 ; リボソームタン
 40
 パク質S16 ; グリコホリンC (Gerbich血液型) ; B型エンドセリンレセプター ; セリン (ま
 たはシステイン) プロテイナーゼインヒビター、クレードE (ネキシン、プラスミノーゲ
 ン活性化因子インヒビター1型)、メンバー1 ; ビグリカン ; 核内低分子リボヌクレオタン
 パク質ポリペプチドB" ; 膜貫通4スーパーファミリーメンバー2 ; TAF11 RNAポリメラーゼI
 I、TATAボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、28kD ; リシルオキシダーゼ様2 ; SRY (性決定領域Y) -ボックス4 ; SOX4 SRY (性決定領域Y) -ボックス4 ; SRY (性決定領域Y) -
 ボックス4 ; アクチン関連タンパク質2/3複合体、サブユニット2 (34kD) ; Homo sapiens
 cDNA:FLJ23507 fis、クローンLNG03128 ; 仮想タンパク質FLJ12442 ; Fas (TNFRSF6)、デ
 スドメインを介して結合 ; 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11 ;
 TEKチロシンキナーゼ、内皮性 (静脈形成異常、複数の皮膚性および粘膜性) ; インスリ

ンレセプター；細胞膜糖タンパク質、110000M(r) (表面抗原)；Homo sapiens cDNA FLJ11863 fis、クローンHEMBA1006926；ジャグド1 (Alagille症候群)；KIAA0304遺伝子産物；プレB細胞白血病転写因子2；Homo sapiens cDNA FLJ31238 fis、クローンKIDNE2004864；p53誘導タンパク質；補体成分1、q小成分、レセプター1；補体成分1、q小成分、レセプター1；アポリポタンパク質E；ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド3；凝固因子II (トロンビン) レセプター様3；凝固因子III (トロンボプラスチン、組織因子)；コラーゲン、I型、 $\alpha 1$ ；コラーゲン、III型、 $\alpha 1$ (IV型エーラーズ-ダンロー症候群、常染色体優性)；C型 (カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン) レクチン、スーパーファミリーメンバー9；シスタチンC (アミロイド血管障害および脳出血)；小胞体結合タンパク質140kDa；EST；EST；EST、仮想タンパク質FLJ10350に高度に類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]；EST、ITB1_HUMANインテグリン β -1前駆体 (フィブロンネクチンレセプター β サブユニット) (CD29) (インテグリンVLA-4 β サブユニット) に高度に類似する [H.sapiens]；EST、仮想タンパク質FLJ20489に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]；EST、T17346仮想タンパク質DKFZp58601624.1-ヒト (断片) に少し類似する [H.sapiens]；EST、T21371仮想タンパク質F25H8.3-Caenorhabditis elegansに少し類似する [C.elegans]；真核生物翻訳開始因子4A、アイソフォーム1；ヘムオキシゲナーゼ (デサイクリング) 1；ヘルマンスキー-パドラック症候群4型；Homo sapiens cDNA FLJ34888 fis、クローンNT2NE2017332；Homo sapiens cDNA FLJ39848 fis、クローンSPLEN2014669；Homo sapiens mRNA全長挿入物cDNAクローンEUROIMAGE 1977059；Homo sapiens、クローン IMAGE:4845226、mRNA；仮想タンパク質FLJ22329；仮想タンパク質FLJ32205；仮想タンパク質MGC4677；インヒビリン、 β B (アクチビンAB β ポリペプチド)；インスリン様増殖因子結合タンパク質5；ジャンクションプラコグロビン；KIAA0620タンパク質；KIAA0943タンパク質；ラット液胞膜タンパク質1の可能性のあるオルソログ；リソソーム結合マルチスパニング膜タンパク質-5；主要組織適合複合体、クラスI、B；主要組織適合複合体、クラスI、C；マトリックスGlaタンパク質；マトリックスメタロプロテイナーゼ1 (間質性コラゲナーゼ)；微小管結合タンパク質1軽鎖3 β ；神経増殖因子レセプター (TNFRスーパーファミリー、メンバー16)；リソソームタンパク質S9；リングフィンガータンパク質40；S100カルシウム結合タンパク質、 β (神経性)；セマドメイン、膜貫通ドメイン (TM)、および細胞質ドメイン、(セマホリン) 6B；SPARC様1 (マスト9、ヘピン)；腫瘍壊死因子、 α 誘導タンパク質3；UDP-Gal: β GlcNAc β 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド3；UDP-GlcNAc: β Gal β -1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ5；フォン・ウィルブランド因子；v-aktマウスウイルス胸腺腫バイアル (vial) オンコジーンホモログ2；サイクリン依存性キナーゼ (cdc2様) 10；オルソログマウス筋細胞誘導/分化オリジネーター；脳特異的血管形成インヒビター1；EGF-TM7ラトロフィリン関連タンパク質；セマドメイン；インテグリン、 $\alpha 5$ ；マウスフィブロンネクチンIII型の可能性のあるオルソログ；Lutheran血液型 (Auburger b抗原含有)；SSR4、TRAPD；神経増殖因子レセプター (TNFRスーパーファミリー、メンバー16)；インスリン様増殖因子結合タンパク質；白血病阻害因子；タンパク質チロシンホスファターゼ、I型非レセプター；およびHomo sapiens、クローンIMAGE:3908182、mRNA、部分cds。それによってタンパク質に対する免疫応答が誘導される。

10

20

30

40

【0013】

従って、本発明は、神経膠腫および他の脳腫瘍を診断および治療する方法を当該分野に提供する。

【0014】

(発明の詳細な説明)

SAGE (Serial Analysis of Gene Expression、遺伝子発現の連続的分析) プロファイリングを使用して、本研究は、増殖しない内皮細胞と病的な内皮細胞との間を区別する以前には認識されていなかった血管形成特異的マーカーを同定することができた。本発明者らは、正常な脳内皮におけるよりも脳腫瘍内皮中で有意に高いレベルで発現された255個のヒト遺伝子を同定した。表1を参照されたい。本発明者らは、これらのマーカーをGEM (gl 50

ioma endothelial marker、神経膠腫内皮マーカー)と名付けた。いずれかの表に開示されているいくつかのGEMは、当業者の裁量に従って本発明の方法において使用され得る。

【0015】

ECは、正常組織または腫瘍組織中での全体の細胞のマイナーな画分のみを表し、より高いレベルで発現されたEC転写物のみが分画されていない組織から構築されたライブラリー中で表されることが期待される。それゆえに、現在の研究において記載される遺伝子は、未来におけるヒト脳血管形成の基礎的および臨床的な研究のための価値ある資源を提供する。正常脳内皮細胞におけるよりも神経膠腫内皮細胞においてより多く発現されると同定された遺伝子(GEM)には、配列番号:1~32において示されるタグに相当するものが含まれる。これらのタグは、アンカー酵素として使用された制限酵素NlaIIIについての最も3'の制限エンドヌクレアーゼ部位の3'であるcDNAのセグメントに相当する。示されるタグはmRNAと同じ鎖である。他のこのような遺伝子は表1および2に列挙される。

10

【0016】

(表1)

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
AAACCATCT	1	AAACCATCTCTCTCCG	256	
AAGCAGGGA	2	AAGCAGGAGGAGGAGG	257	
ACACAGCAAG	3	ACACAGCAAGACGAGAA	258	
AGCTGGAGTC	4	AGCTGGAGTCCTAGGCA	259	
AGCTGGCACC	5	AGCTGGCACCAGAGCCC	260	
ATAAATGAGG	6	ATAAATGAGGTAAGTC	261	
CAAGCACCCC	7	CAAGCACCCCCTTCCA	262	
CACTACCCAC	8	CACTACCCACCAGACGC	263	
CACTACTCAC	9	CACTACTCACCAGGCGC	264	
CCCACCTCCA	10	CCCACCTCCAGTCCAGC	265	
CCCGCCTCTT	11	CCCGCCTCTTCCAGGCG	266	
CCTCAGATGT	12	CCTCAGATGTTTGAAA	267	
CGCTACTCAC	13	CGCTACTCACCAGACGC	268	
CTAAGACCTC	14	CTAAGACCTCACCAGTC	269	
CTAAGACTTC	15	CTAAGACTTCACCGGTC	270	
GAGTGGGTGC	16	GAGTGGGTGCAGCCTCC	271	
GGGACAGCTG	17	GGGACAGCTGCTGTGG	272	
GGGTGGCTT	18	GGGTGGCTTGAAACCA	273	
GTAAGTGAC	19	GTAAGTGACTGGAAGT	274	
GTAAGTGAC	20	GTAAGTGACTGGTAAG	275	
GTAGGGGTAA	21	GTAGGGGTAAAGGAGG	276	
TAACCACTGC	22	TAACCACTGCACCTTCC	277	
TACTGCTCGG	23	TACTGCTCGGAGTCGG	278	
TCAGGCTGAA	24	TCAGGCTGAAGTCAGGC	279	
TCCATACACC	25	TCCATACACCTATCCC	280	
TCCTTTTAA	26	TCCTTTTAAACAAAC	281	
TGATTAAGGT	27	TGATTAAGGTGCGGCT	282	
TGGTATCACA	28	TGGTATCACACAAGGGG	283	
TGGTGTATGC	29	TGGTGTATGCATCGGGG	284	
TGTCACCTGG	30	TGTCACCTGGCAGGCGG	285	
TGTGGGAGGC	31	TGTGGGAGGCTGATGGG	286	
TTTAACGGCC	32	TTTAACGGCCGCGGTAC	287	

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
GCTCTCTATG	33	GCTCTCTATGCTGACGT	288	シグナル配列レセプター、 δ (トランスロコン結合タンパク質 δ)
AGAATGAAC	34	AGAATGAACAGCGGG	289	DC2 タンパク質
AAGTGAATA	35	AAGTGAATAAAGTCC	290	KIAA0404 タンパク質
GATGACGACT	36	GATGACGACTCGGGCT	291	シンブレキシン; Huntingtin 相互作用タンパク質 I
CCCTTTCACA	37	CCCTTTCACACACACTT	292	原形質膜小胞結合タンパク質
TCCTGGGGCA	38	TCCTGGGGCAGGGCGG	293	KIAA0726 遺伝子産物
TCTATTGATG	39	TCTATTGATGTATGC	294	ラテキシンタンパク質
GGGGCTGTAT	40	GGGGCTGTATTTAAGGA	295	トランスフォージン成長因子、 $\beta 1$
CCCAGGACAC	41	CCCAGGACACAGCTGG	296	仮想タンパク質 FLJ22215
GGAGCTGCTG	42	GGAGCTGCTGCTTGTGG	297	Rag C タンパク質
TGGACAGCAG	43	TGGACAGCAGGACCTG	298	仮想タンパク質 FLJ23471
TCTGGGAACA	44	TCTGGGAACAGGACCG	299	N-ミリスチルトランスフェラーゼ 1
CCTGTGTATG	45	CCTGTGTATGTGTAA	300	仮想タンパク質 dJ1181N3.1
GGCAAGAAGA	46	GGCAAGAAGAAGATCGC	301	リボソームタンパク質 L27
AAATGCTTGG	47	AAATGCTTGGAGGTAA	302	分泌タンパク質、酸性、システインリッチ (オステオネクチン)
CTAAAACCT	48	CTAAAACCTTATGACA	303	分泌タンパク質、酸性、システインリッチ (オステオネクチン)
GAGCATTGCA	49	GAGCATTGACACCCCG	304	分泌タンパク質、酸性、システインリッチ (オステオネクチン)
GGTGGACACG	50	GGTGGACACGATCTGC	305	分泌タンパク質、酸性、システインリッチ (オステオネクチン)
GCTCCTGAGC	51	GCTCCTGAGCCCCGCC	306	EST、I65992 遺伝子 MLL タンパク質に少し類似 [H.sapiens]
AAGAAAGTGA	52	AAGAAAGTGGAGATTGTC	307	EST
TGGGAAGTGG	53	TGGGAAGTGGGCTCCTT	308	母性的発現 3
ACTCGCTCTG	54	ACTCGCTCTGTGGAGGT	309	ラミニン、 $\alpha 5$
TTTCAGGGGA	55	TTTCAGGGGAGGGGAA	310	β -ガラクトシダーゼの保護タンパク質 (ガラクトシトリアリド-シス)
ACAACGTCCA	56	ACAACGTCCAGCTGGTG	311	メラノーマ関連遺伝子
GTCTCAGTGC	57	GTCTCAGTGTGAGGCG	312	メラノーマ関連遺伝子
CCCCCTGCC	58	CCCCCTGCCCTCTGCC	313	E3 ユビキチンリガーゼ SMURF1
AGAAACCACG	59	AGAAACCACGGAAATGG	314	コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$
GACCGCAGGA	60	GACCGCAGGAGGGCAGA	315	コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$
GTGCTACTTC	61	GTGCTACTTCTTCTTCT	316	コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$
GATAACTACA	62	GATAACTACATTACCTG	317	インスリン様増殖因子結合タンパク質 7
TGGCTGTGAC	63	TGGCTGTGACTGTGACT	318	完全コード配列を有する cDNA から推定される遺伝子
GAGTGAGACC	64	GAGTGAGACCCAGGAGC	319	Thy-1 細胞表面抗原
GAGTGGCTAC	65	GAGTGGCTACCCGCCCGC	320	EST、T28770 仮想タンパク質 W03D2.1 - Caenorhabditis elegans に少し類似

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
GACTCAGGGA	66	GACTCAGGGATTGTTG	321	GTP 結合タンパク質 2
GTTATATGCC	67	GTTATATGCCGGGAGA	322	Homo sapiens mRNA; cDNA DKFp586D0918 (クローンより)
GAGGCGCTGC	68	GAGGCGCTGCTGCCACC	323	皮膚 T 細胞リンパ腫関連腫瘍抗原 se20-4; 差次的に発現される核小体 TGF- β 1 標的タンパク質 (DENT1)
GAGCTCTGAG	69	GAGCTCTGAGATCACCC	324	ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー 2B (常染色体劣性)
GCCAGCCAGT	70	GCCAGCCAGTGCGAAGC	325	スムーズリン
ATGGCAACAG	71	ATGGCAACAGATCTGGA	326	インテグリン、 α 5 (フィブロネクチンレセプター、 α ポリペプチド)
AAGGAGTTAC	72	AAGGAGTTACACTAGTC	327	推定の翻訳開始因子
TCCACACAAG	73	TCCACACAAGCTGCTTG	328	レチノイン酸誘導 14
TAAATCCCCA	74	TAAATCCCCACTGGGAC	329	マトリックスメタプロテイナーゼ 9 (セラチナーゼ B、92kD セラチナーゼ、92kD IV 型コラゲナーゼ)
CCCGCCCCCG	75	CCCGCCCCCGCTTCCC	330	Lutheran 血液型 (Aubergier b 抗原含有)
CCCGAGGCAG	76	CCCGAGGCAGAGTCGGG	331	スタニオカルシン 2
CTACGTGATG	77	CTACGTGATGAAGATGG	332	核因子 (赤血球由来 2) 様 2
ATGGGTTTGC	78	ATGGGTTTGCATTTAG	333	タンパク質チロシンホスファターゼ、非レセプター型 1
GGCATTGTCT	79	GGCATTGTCTCTGTTTC	334	インテグリン、 α 10
GTGCTAAGCG	80	GTGCTAAGCGGGCCCGG	335	コラーゲン、VI 型、 α 2
ACCGTTTGCA	81	ACCGTTTGCAATCGAA	336	第 21 染色体オープニングリーディングフレーム 25
CAGCGCTGCA	82	CAGCGCTGCATTGACTC	337	CDC37 (細胞分裂周期 37, S. cerevisiae, ホモログ)
GAAGACACTT	83	GAAGACACTTGGTTTGA	338	EST
CGCTGGGCGT	84	CGCTGGGCGTCTGGGAC	339	Rho GTPase マスクレオチド交換因子 (GEF) 7
CACCCCTGAT	85	CACCCCTGATGTTGCGC	340	クレアチンキナーゼ、脳
GCCCCCCTGC	86	GCCCCCCTGCCCGCTGC	341	仮想タンパク質 FLJ10297
CCCCCTGCC	87	CCCCCTGCCCTCGCCTG	342	仮想タンパク質 FLJ10350
AGCATAAAAA	88	AGCATAAAAAATGCGTGC	343	TNF 誘導タンパク質
GGGCTGGACG	89	GGGCTGGACGGCTGCGGT	344	腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー 12 (転座鎖結合膜タンパク質)
CTGCCAACTT	90	CTGCCAACTTCTAACCG	345	コフィリン 1 (非筋肉)
AAGTGGATAG	91	AAGTGGATAGATACTTC	346	スプライミング因子プロリン/グルタミンリッチ (ポリペリミジントラクト結合タンパク質関連)
CGTACTGAGC	92	CGTACTGAGCGCTTTGG	347	スプライミング因子プロリン/グルタミンリッチ (ポリペリミジントラクト結合タンパク質関連)
CCGCTTACTC	93	CCGCTTACTCTGTTGGG	348	lv-ets ニワトリ赤芽球症ウイルス E26 オンコジーンホモログ 1

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
GGGGCTTCTG	94	GGGGCTTCTGTAGCCCC	349	プロテアーゼ システイン、1 (レグマイン)
CCCGTCCGGA	95	CCCGTCCGGAACGTCTA	350	リボソームタンパク質 L13
AGTTCCACCA	96	AGTTCCACCCAGAAAGCC	351	第22染色体オープンリーディングフレーム5
GGCCTCCAGC	97	GGCCTCCAGCCACCCAC	352	ジンクフィンガータンパク質 144 (Mel-18)
GGAGGCTGAG	98	GGAGGCTGAGGTGGGAG	353	変性精母細胞 (ホモログ <i>Drosophila</i> : 脂質デサチュラーゼ)
CAGAGGCGTC	99	CAGAGGCGTCCGCAGGT	354	真核生物網膜開始因子 2C、2
GACCAGCCTT	100	GACCAGCCTTCAGATGG	355	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L45
GAGGATGGTG	101	GAGGATGGTGTCTCTGAG	356	前立腺腫瘍過剰発現遺伝子 1
TCGTCCGAGA	102	TCGTCCGAGAAGCGCT	357	NADH デヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1 α サブ複合体、7 (14.5kD, B14.5a)
GGGGCTGCCC	103	GGGGCTGCCACGCTGGA	358	腫瘍内皮マーカー 1 前駆体
CTGTACATAC	104	CTGTACATACTTTTTGG	359	NS1- 結合タンパク質
GCGACGAGGC	105	GCGACGAGGCGCGCTGG	360	リボソームタンパク質 L38
GCCAAGTGAA	106	GCCAAGTGAAGTGTGGC	361	タフテリン相互作用タンパク質
AAGATAAACT	107	AAGATAAACTCTGGGCC	362	HLA クラス II 領域発現遺伝子 KE2
GAGAGTGATC	108	GAGAGTGACTGGCACT	363	ミトコンドリア内膜のトランスロカーゼ 17 ホモログ A (酵母)
CCACTGCACT	109	CCACTGCACTCCGGCCT	364	sudD (bimD6) のサブレッサー、 <i>Aspergillus nidulans</i> (ホモログ)
CCACCCTCAC	110	CCACCCTCACACACACA	365	ヘパラン硫酸プロテオグリカン 2 (バレーカン)
CAGACCATTG	111	CAGACCATTGTTTGATC	366	SEC24 (<i>S. cerevisiae</i>) 関連遺伝子ファミリー、メンバー A
GGGAGCTGCG	112	GGGAGCTGCGCCAACGG	367	NADH デヒドロゲナーゼ (ユビキノン) Fe-S タンパク質 7 (20kD) (NADH-コエンザイム Q還元酵素)
GGGATTTCTG	113	GGGATTTCTGTGTCTGC	368	X 染色体および Y 染色体 (固有) 155 発現配列上の DNA セグメント
CTTCCAGCTA	114	CTTCCAGCTAACAGGTC	369	アネキシン A2
CAGAAACAGA	115	CAGAAACAGACTGGGGG	370	Homo sapiens クローン 24670 mRNA 配列
TCTGTGCTCA	116	TCTGTGCTCAGGAAGAG	371	仮想タンパク質
TGCAATAGGT	117	TGCAATAGGTGAGAGAA	372	マトリックスメタプロテイナーゼ 10 (ストロメラーシン 2)
ATGGCCAACT	118	ATGGCCAACTTCCACCT	373	KIAA1049 タンパク質
TCACACAGTG	119	TCACACAGTGCCTGTCG	374	G タンパク質共役レセプター
GGCTTAGGAT	120	GGCTTAGGATGTGAATG	375	仮想タンパク質 FLJ20401
GGGAGGGGTG	121	GGGAGGGGTGGGGGTG	376	マトリックスメタプロテイナーゼ 14 (膜挿入)
GAAGTAGAAG	122	GAAGTAGAAGGTAAGGA	377	KIAA0470 遺伝子産物
CACCCTGTAC	123	CACCCTGTACAGTTGCC	378	溶質担体ファミリー 29 (スクレオシドトランスポーター)、メンバー 1
ATGTTTACAA	124	ATGTTTACAAAGATGGCG	379	スタニオカルシン 1
CAAACTGGTC	125	CAAACTGGTCTAGGTCA	380	スタニオカルシン 1
GTAATGACAG	126	GTAATGACAGATGCAAG	381	スタニオカルシン 1

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
ACCTGCCGAC	127	ACCTGCCGACAGTGTG	382	口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー
TGATGCGCG	128	TGATGCGCGCTTTGTG	383	口腔癌関連1において欠損している腫瘍サプレッサー
TGGCCCCAGG	129	TGGCCCCAGGTGCCACC	384	アポリポタンパク質 C-I
GCCTGCTGGG	130	GCCTGCTGGGCTTGCT	385	グルタチオンペルオキシダーゼ4 (リン脂質ヒドロペルオキシダーゼ)
TGCCTGTGGT	131	TGCCTGTGGTCCAGCT	386	EST
GAGGGTATAC	132	GAGGGTATAGAGGGG	387	IGHM エンハンサー3に結合する転写因子
GGAGCCAGCT	133	GGAGCCAGCTGACCTGC	388	仮想タンパク質 DKFZp762A227
GAGCCTCAGG	134	GAGCCTCAGGTGCTCCC	389	仮想タンパク質 FLJ22362
TACTTCACAT	135	TACTTCACATACAGTGC	390	CD59 抗原 p18-20 (モノクローナル抗体 16.3A5, EJ16, EJ30, EL32, および G344 によって同定された抗原)
TAATCCCAGC	136	TAATCCCAGCACCTTTGG	391	PRO0628 タンパク質
CACCTTCCAG	137	CACCTTCCAGCCCGGGG	392	細胞障害性 T リンパ球によって認識されるメラノーマ関連抗原
GAGTCTGTT	138	GAGTCTGTTGCTGACTC	393	LOC88745
GGATTTTGGT	139	GGATTTTGGTCTCTGTC	394	Homo sapiens β -1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ-6 (B3GALT6) mRNA
TGCTGTAGT	140	TGCTGTAGTCTCTAGTT	395	新芽 (Drosophila) ホモログ 4
TTACAAACAG	141	TTACAAACAGAAAAGCT	396	新芽 (Drosophila) ホモログ 4
TCTTCTTTCA	142	TCTTCTTTCAGAAATGG	397	Homo sapiens mRNA: cDNA DKFZp434E1515 (クロニン由来)
AGCACATTTG	143	AGCACATTTGATATAGC	398	コアクトシン様タンパク質
CAGGGCTCGC	144	CAGGGCTCGGTGCGGG	399	仮想タンパク質 FLJ21865
GCTGGTCCCA	145	GCTGGTCCAGGGGCCAG	400	EST, T31613 仮想タンパク質 Y50E8A.i - Caenorhabditis elegans に少し類似 [C. elegans]
TCCACGCCCT	146	TCCACGCCCTTCTCTGGC	401	KIAA0685 遺伝子産物
TTGCAATAGC	147	TTGCAATAGCAAAACCC	402	仮想タンパク質 FLJ10980
AGGGCTTCCA	148	AGGGCTTCCAATGTGCT	403	リボソームタンパク質 L10
CTGGGTTAAT	149	CTGGGTTAATAAATTGC	404	リボソームタンパク質 S19
AACCTGGGAG	150	AACCTGGGAGGTGGAGG	405	EST
GGCAACGTGG	151	GGCAACGTGGTAGAGGC	406	Huntingtin 相互作用タンパク質 K
GGATGCGCAG	152	GGATGCGCAGGGAGGC	407	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 50374
CACCTGTAGT	153	CACCTGTAGTCTAGCT	408	EST
GTGGTGGGCG	154	GTGGTGGGCGCTGTAG	409	EST
GCAGGGTGGG	155	GCAGGGTGGGAGGGG	410	v-akt マウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ 2
CAAGCATCCC	156	CAAGCATCCCCGTTCCA	411	EST
TGGGGGCCGA	157	TGGGGGCCGATGGGCAG	412	スプリット2のトランスジェニック様エンハンサー、Drosophila E(sp1)のホモログ
TCAGTGTATT	158	TCAGTGTATTAAACCC	413	KIAA1870 タンパク質

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
GGCAAGCCCC	159	GGCAAGCCCCCAGCGCCT	414	リボソームタンパク質 L10a
CCTAGCTGGA	160	CCTAGCTGGATTGCAGA	415	ペプチジルプロリルイソメラーゼ A (サイクロフィリン A)
GCAAAACCCCT	161	GCAAAACCCCTGCTCTCC	416	EST、遍在性 TPR モチーフ、Y アイソフォームに少し類似する [H. sapiens]
GCTGGTTCTCT	162	GCTGGTTCTCTGAGTGGC	417	仮想タンパク質 FLJ23239
GCACCTCAGC	163	GCACCTCAGCCAGGGGT	418	仮想タンパク質 DKFZp761H221
ACCAGCTGTC	164	ACCAGCTGTCCAGGGGC	419	KIAA1887 タンパク質
TTTGAATCAG	165	TTTGAATCAGTCTAGA	420	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROMIMAGE 701679
AGACTAGGGG	166	AGACTAGGGGCCGAGGC	421	Homo sapiens cDNA FLJ30634 fis. クローン CTONG2002453
AGCTCAGTGA	167	AGCTCAGTGAGAAAGGC	422	Homo sapiens cDNA FLJ32203 fis. クローン PLACE6003038、ジンクフィンガータンパク質 84 に少し類似する
GGCCAACATT	168	GGCCAACATTGGTCCA	423	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROMIMAGE 1035904
TTTGTGGGCA	169	TTTGTGGCAGTCAGGC	424	仮想タンパク質 LOC57333
ATTGTAGACA	170	ATTGTAGACAATGAGG	425	ミオシン ID
CCCTAGGTTG	171	CCCTAGGTTGGCCCCCT	426	ブレキシン B2
AAATCACCAA	172	AAATCACCAATCAAGGC	427	レクチン、ガラクトクトシド結合、可溶性、8 (ガラクトシン 8)
GGCTGCAGTC	173	GGCTGCAGTCTTCTTC	428	ダブルリンゲフィンガータンパク質、Dorfin
GTGGCAGGCG	174	GTGGCAGGCGCCTGTAG	429	DKFZP434B168 タンパク質
TAAAGGCACA	175	TAAAGGCACAGTGGCTC	430	LIM ドメイン結合 2
GGCTCCTGGC	176	GGCTCCTGGCTCTGGAC	431	インテグリン β 4 結合タンパク質
ATATTAGGAA	177	ATATTAGGAAGTCGGGG	432	シナプトボジン
GCTTCAGTGG	178	GCTTCAGTGGGGAGAG	433	EST
TGATTAAAC	179	TGATTAAACAAGTTGC	434	インスリン誘導性遺伝子 1
AGCCACCACG	180	AGCCACCACGCTGGTC	435	アセチル LDL レセプター; SREC
GGCGGCTGCA	181	GGCGGCTGCAGAGCCTG	436	除去修復交差相補菌類修復欠損、相補群 1 (重複アンチセンス配列を含む)
TGTTTGGGGG	182	TGTTTGGGGGCTTTTAG	437	仮想タンパク質 FLJ22329
CCTGCCTCGT	183	CCTGCCTCGTAGTGAAG	438	シェワノミン相互作用タンパク質 1
AGGCCTGGGC	184	AGGCCTGGGCCCTCTGCG	439	PTEN 誘導性推定キナーゼ 1
CAAACTGTT	185	CAAACTGTTTGTGGC	440	ミオシン X
GAGAGGACAT	186	GAGAGGACATTGGAGGG	441	Homo sapiens cDNA FLJ32424 fis. クローン SKMUS2000954、Homo sapiens F-ボックスタンパク質 Fbx25 (FBX25) 97 に中程度に類似する
GAGTTAGGCA	187	GAGTTAGGCACTTCCTG	442	ゴルジホスホタンパク質 1
CCGTAGTGCC	188	CCGTAGTGCCCTTATGG	443	スプラインシグ因子、アルギニン/セリンリッチ 6

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
CATAAACGGG	189	CATAAACGGGCACACCC	444	ラミニン、 γ 3
TCCCTGGCAG	190	TCCCTGGCAGAGGGCTT	445	システインリッチタンパク質2
GAGGCCATCC	191	GAGGCCATCCCCAACCC	446	U6 snRNA 関連 Sm 様タンパク質 LSm7
TGCGCTGGGA	192	TGCGCTGGGATGCTGGT	447	仮想タンパク質 FLJ10707
CTGTCAGCGG	193	CTGTCAGCGGCTGCCCC	448	Homo sapiens, RIKEN cdNA 2310012N15 遺伝子に類似、クロニン IMAGE:3342825, mRNA, 部分 cds
AAGCGGGCCA	194	AAGCGGGCCAATGTGGG	449	マクロファージ移動阻害因子(グリコシル化阻害因子)
GGTTTGGCTT	195	GGTTTGGCTTAGGCTGG	450	ユビキノールシクロロムC還元酵素ヒンジタンパク質
GATTTTGTG	196	GATTTTGTGGTGTGGG	451	ギャップ結合タンパク質、 α 1、43kD (コネキシン43)
GGCTGCCCTG	197	GGCTGCCCTGGCAGCC	452	ジヒドロピリミジンナーゼ様-3
ATGGCAACAG	198	ATGGCAACAGAAACCAA	453	アクトポリリン1 (チャネル形成内在性タンパク質、28kD)
CGCTGTGGG	199	CGCTGTGGGTGCAGAC	454	甲状腺において発現されるタンパク質
GGCAGCCAGA	200	GGCAGCCAGAGCTCAA	455	マクロファージミリスチル化アラニンリッチCキナーゼ基質
AGAGCAAACC	201	AGAGCAAACCGTAGTCC	456	プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸5-ジオキシゲナーゼ (リジンヒドロキシラーゼ、VI型エーラー-ダス-ダンロー症候群)
TTTCCCTCAA	202	TTTCCCTCAAAGACTCT	457	プロテアーゼ、セリン、11 (IGF 結合)
TCCCGCTGGC	203	TCCCGCTGGCTGTGGGG	458	24-デヒドロコレステロール還元酵素
TTCTCCCAA	204	TTCTCCCAATACCGTT	459	コラーゲン、IV型、 α 2
GGCTGGGGC	205	GGCTGGGGCCAGGGCT	460	プロフィリン1
CCCTACCCCTG	206	CCCTACCCCTGTACCTT	461	アポリポタンパク質D
TAGGACCCCTG	207	TAGGACCCCTGCAGGGG	462	ヒアルロノグルコサミニダーゼ2
GTTTTTGCTT	208	GTTTTTGCTTCAGCGGC	463	仮想タンパク質 FLJ22678
CTTGATTCCC	209	CTTGATTCCCACGCTAC	464	クイエシンQ6
GCTTGGCTCC	210	GCTTGGCTCCCAAGGG	465	ras ホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA
GGTGGCACTC	211	GGTGGCACTCAGTCTCT	466	ras ホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA
ACCTGTGACC	212	ACCTGTGACCAGCACTG	467	プラスミノーゲン活性化因子、ウロキナーゼ
ACTGAGGAAA	213	ACTGAGGAAAGGAGCTC	468	インスリン様増殖因子結合タンパク質3
TGCAGCGCCT	214	TGCAGCGCCTGCGGCCT	469	ウリジンホスホリラーゼ
CTGGGGGGAA	215	CTGGGGGGAAGGGACTG	470	KIAA0638 タンパク質
GTGCTATTCT	216	GTGCTATTCTGGGGCTG	471	B7 ホモログ3
GGAGGGGGCT	217	GGAGGGGGCTTGAAGCC	472	ラミンA/C
GTGCCTGAGA	218	GTGCCTGAGAGCAGGC	473	ラミンA/C
TCACAGGGTC	219	TCACAGGGTCCCCGGG	474	ラミンA/C
GGGCTCCCTG	220	GGGCTCCCTGCGCCTGG	475	Gタンパク質シグナル伝達のレギュレーター12

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
GCCCCAGGTA	221	GCCCCAGGTAGGGGAC	476	プロテアソーム(プロソーム、マクロバイン)26Sサブユニット、非ATPase、8
GAAAGTGGCT	222	GAAAGTGGCTGTCCTGG	477	Homo sapiens, RIKEN cDNA 5730528L13 遺伝子に類似、クロニン MGC:17337 IMAGE:4213591, mRNA、完全 cds
TCCTGGCTG	223	TCCTGGCTGTTGAGGC	478	プロサポシン(異型ゴーンシェ病および異型異染色性白質萎縮症)
ACAGAGCACA	224	ACAGAGCACAGCTGCC	479	ラミニン、 $\alpha 4$
CTTTGCACTC	225	CTTTGCACTCTCCTTTG	480	転写伸長因子 A (SII), 1
ATGCTCCCTG	226	ATGCTCCCTGAGGAGCT	481	レクチン、ガラクトクトシド結合、可溶性、3 結合タンパク質
CCGTCCAAGG	227	CCGTCCAAGGTCGCT	482	リボソームタンパク質 S16
GGCCCCCTG	228	GGCCCCCTGGGCAGTG	483	グリコホリン C (Gerbich 血液型)
CTTATGCTGC	229	CTTATGCTGCTGGTGCC	484	B 型エンドセリンレセプター
GGTTATTTG	230	GGTTATTTGGAGTGTA	485	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレード E (ネキシン、 プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 型)、メンバー1
GCCTGTCCT	231	GCCTGTCCTCCAAAGAC	486	ピグリカン
AAGATGAGGG	232	AAGATGAGGGGCGAGGC	487	核内低分子リボスクレオタンパク質ポリペプチド B"
CCAACAAGAA	233	CCAACAAGAAATGCATTG	488	膜貫通 4 スーパーファミリーメンバー2
AAGGATCGGG	234	AAGGATCGGGTGATGGC	489	TAF11 RNA ポリメラーゼ II, TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、 28 kD
TGTCATCACA	235	TGTCATCACAGACACTT	490	リシロオキシナーゼ様2
CAGGCTTTTT	236	CAGGCTTTTTGGCTTCC	491	SRY (性決定領域Y)-ボックス4
TCAAGTTCAC	237	TCAAGTTCACCTGCCTGT	492	SOX4 SRY (性決定領域Y)-ボックス4
TCCCTGGGCA	238	TCCCTGGGCAGCTTCAG	493	SRY (性決定領域Y)-ボックス4
CAGGAGTTCA	239	CAGGAGTTCAAAGAAGG	494	アクチン関連タンパク質 2/3 複合体、サブユニット2 (34 kD)
CAGGTGGTTC	240	CAGGTGGTTCGCCATC	495	Homo sapiens cDNA: FLJ23507 fis, クロニン LNG03128
GCCCCATCC	241	GCCCCATCCGCTGAGG	496	仮想タンパク質 FLJ12442
GCTGGGGTGG	242	GCTGGGGTGGGGTGG	497	Fas (TNFRSF6), デスドメインを介して結合
GACCTCCTGC	243	GACCTCCTGCCCTGGGG	498	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ11
AGTGAATAAA	244	AGTGAATAAATGCTTG	499	TEK チロシンキナーゼ、内皮性(静脈形成異常、複数の皮膚性 および粘膜炎)
AAGGTTCTTC	245	AAGGTTCTTCTCAAGGG	500	インスリンレセプター
AGCCTGGACT	246	AGCCTGGACTGAGCCAC	501	細胞膜糖タンパク質、110000M(r) (表面抗原)
CAACCCAGAT	247	CAACCCAGATTGGGGTG	502	Homo sapiens cDNA FLJ11863 fis, クロニン HEMBA1006926
TGCTTCTGCC	248	TGCTTCTGCCACCCCTGC	503	ジャグド1 (Alagille 症候群)
CAGGTGACAA	249	CAGGTGACAAAGGGCCCT	504	KIAA0304 遺伝子産物

標準タグ	SEQ ID	長いタグ	SEQ ID	機能
GCCGGGGC	250	GGCCGGGGCAGTTCTC	505	プレB細胞白血精転写因子2
GTGCGTAGG	251	GTGCGCTAGGGCCCCCGG	506	Homo sapiens cDNA FLJ31238 fis、クローン KIDNE2004864
AGGCTGTCCA	252	AGGCTGTCCAGGCTCTG	507	p53誘導タンパク質
TGTTATGTCC	253	TGTTATGTCCATTTTGC	508	補体成分1、q小成分、レセプター1
TTTCCCAAC	254	TTTCCCAAACTGTGAGG	509	補体成分1、q小成分、レセプター1
GGGGATGGG	255	GGGGATGGGTACTGCC	510	Homo sapiens、クローン IMAGE:3908182 mRNA、部分 cds

10

20

30

40

【 0 0 1 7 】

(表 2)

配列番号:	ユニジェン ID	OMIMID	遺伝子記号	遺伝子座リンク ID	細胞成分
33	Hs.102135	300090	SS	6748	小胞体、膜
34	Hs.103180				
35	Hs.105850		KIAA0404	23130	
36	Hs.107019	602388	SPK	8189	細胞質、核質
37	Hs.107125				膜
38	Hs.107809		KIAA0726	9746	膜
39	Hs.109276				
40	Hs.1103	190180	TGFB1	7040	
41	Hs.110443				
42	Hs.110950				
43	Hs.110964				
44	Hs.111039	160993	NMT1	4836	
45	Hs.11114		DJ1181N3	58476	
46	Hs.111611		RPL27	6155	細胞内、リボソーム
47	Hs.111779	182120	SPARC	6678	基底膜
48	Hs.111779	182120	SPARC	6678	基底膜
49	Hs.111779	182120	SPARC	6678	基底膜
50	Hs.111779	182120	SPARC	6678	基底膜
51	Hs.111988				
52	Hs.112238				
53	Hs.112844				
54	Hs.11669	601033	LAMA5	3911	基底板
55	Hs.118126	256540	PPGB	5476	小胞体、リソソーム

10

20

30

40

配列番号:	ユニジェン ID	OMIMID	遺伝子記号	遺伝子座リンク ID	細胞成分
56	Hs.118893	600134	D2S448	7837	未知の細胞成分
57	Hs.118893	600134	D2S448	7837	未知の細胞成分
58	Hs.119120	605568	SMURF1	57154	細胞内
59	Hs.119129	120130	COL4A1	1282	コラーゲン
60	Hs.119129	120130	COL4A1	1282	コラーゲン
61	Hs.119129	120130	COL4A1	1282	コラーゲン
62	Hs.119206	602867	IGFBP7	3490	細胞外
63	Hs.124				
64	Hs.125359	188230	THY1	7070	内在性原形質膜タンパク質
65	Hs.127824				
66	Hs.13011		GTPBP2	54676	
67	Hs.13350				
68	Hs.136164				
69	Hs.143897	603009	DYSF	8291	原形質膜
70	Hs.149098	602127	SMTN	6525	アクチン細胞骨格
71	Hs.149609	135620	ITGA5	3678	細胞骨格、細胞外マトリックス
72	Hs.150580		SUI1	10209	未知の細胞成分
73	Hs.15165				
74	Hs.151738	120361	MMP9	4318	細胞外マトリックス、細胞外空間
75	Hs.155048	111200	LU	4059	内在性原形質膜タンパク質
76	Hs.155223	603665	STC2	8614	
77	Hs.155396	600492	NFE2L2	4780	核
78	Hs.155894	176885	PTPN1	5770	細胞質、可溶性画分
79	Hs.158237	604042	ITGA10	8515	細胞骨格、細胞外マトリックス
80	Hs.159263	120240	COL6A2	1292	細胞外マトリックス
81	Hs.16007				
82	Hs.160958	605065	CDC37	11140	
83	Hs.16450				
84	Hs.172813	605477	P85SPR	8874	
85	Hs.173724	123280	CKB	1152	細胞質
86	Hs.173739				
87	Hs.177596				
88	Hs.17839		GG2	25816	

配列番号:	ユニゾン ID	OMIMID	遺伝子記号	遺伝子座リンク ID	細胞成分
89	Hs.180338	603366	TNFRSF12	8718	内在性原形質膜タンパク質
90	Hs.180370	601442	CFL1	1072	細胞骨格、核
91	Hs.180610	605199	SFPQ	6421	核
92	Hs.180610	605199	SFPQ	6421	核
93	Hs.18063	164720	ETS1	2113	核
94	Hs.18069	602620	PRSC1	5641	
95	Hs.180842	113703	RPL13	6137	細胞質リボソーム、細胞内
96	Hs.182626				
97	Hs.184669	600346	ZNF144	7703	核
98	Hs.185973		DEGS	8560	小胞体、内在性原形質
99	Hs.193053	606229	EIF2C2	27161	未知の細胞成分
100	Hs.19347		MRPL45	84311	ミトコンドリア
101	Hs.19555				
102	Hs.19561	602139	NDUFA7	4701	膜画分、ミトコンドリア
103	Hs.195727	606064	TEM1	57124	細胞外マトリックス
104	Hs.197298		NS1	10625	スプライセオソーム、転写因子
105	Hs.2017	604182	RPL38	6169	60S リボソームサブユニット、細胞内
106	Hs.20225				
107	Hs.205736	605660	HKE2	10471	プレフォールジン
108	Hs.20716	605057	TIM17	10440	内在性原形質膜タンパク質
109	Hs.209061	603579	SUDD	8780	
110	Hs.211573	142461	HSPG2	3339	基底膜、細胞外
111	Hs.211612		SEC24A	10802	COPII 小胞コート、小胞体
112	Hs.211914	601825	NDUFS7	4727	ミトコンドリア、NADH デヒドロゲナーゼ
113	Hs.21595	312095	DXYS155E	8227	未知の細胞成分
114	Hs.217493	151740	ANXA2	302	原形質膜、可溶性画分
115	Hs.21906				
116	Hs.22129				
117	Hs.2258	185260	MMP10	4319	細胞外マトリックス、細胞外空間
118	Hs.227835				
119	Hs.23016		RDC1	57007	内在性膜タンパク質、膜
120	Hs.233955				
121	Hs.2399	600754	MMP14	4323	細胞外マトリックス、内在性原形質
122	Hs.25132				

配列番号	ユニジュン ID	OMIMID	遺伝子記号	遺伝子座リンク ID	細胞成分
123	Hs.25450	602193	SLC29A1	2030	内在性原形質膜タンパク質
124	Hs.25590	601185	STC1	6781	
125	Hs.25590	601185	STC1	6781	
126	Hs.25590	601185	STC1	6781	
127	Hs.25664		DOC	10263	
128	Hs.25664		DOC	10263	
129	Hs.268571	107710	APOC1	341	
130	Hs.2706	138322	GPX4	2879	ミトコンドリア
131	Hs.272106				
132	Hs.274184	314310	TFE3	7030	核
133	Hs.274453				
134	Hs.27836				
135	Hs.278573	107271	CD59	966	膜画分、原形質膜
136	Hs.278941				
137	Hs.279869	604853	MAAT1	10573	
138	Hs.283636				
139	Hs.284284				
140	Hs.285814				
141	Hs.285814				
142	Hs.287830				
143	Hs.289092		CLP	23406	細胞内
144	Hs.29288				
145	Hs.296234				
146	Hs.296406				
147	Hs.29716				
148	Hs.29797	312173	RPL10	6134	60S リボソームサブユニット、細胞内、
149	Hs.298262	603474	RPS19	6223	40S リボソームサブユニット、細胞内、 リボソーム
150	Hs.299257				
151	Hs.300954				
152	Hs.302741				
153	Hs.311780				
154	Hs.312191				
155	Hs.326445	164731	AKT2	208	

配列番号 : ユニジュン ID	OMIMID	遺伝子記号	遺伝子座リンク ID	細胞成分
156	Hs.327884			
157	Hs.332173	601041		
158	Hs.334604		TLE2	核
159	Hs.334895		KIAA1870	コラーゲン
160	Hs.342389		RPL10A	60S リボソームサブユニット、細胞内、細胞質
161	Hs.344224		PPIA	
162	Hs.34516			
163	Hs.347297			
164	Hs.348428			
165	Hs.348967			
166	Hs.350065			
167	Hs.351706			
168	Hs.36353			
169	Hs.39619		LOC57333	
170	Hs.39871	606539	MYO1D	ミオシン
171	Hs.3989	604293	PLXNB2	膜
172	Hs.4082	606099	LGALS8	細胞外空間
173	Hs.48320		DORFIN	中心体
174	Hs.48604			
175	Hs.4980	603450	LDB2	核
176	Hs.5215	602912	ITGB4BP	外因性原形質膜タンパク質
177	Hs.5307			
178	Hs.54828			
179	Hs.56205	602055	INSIG1	
180	Hs.57735		SREC	膜
181	Hs.59544	126380	ERCC1	核
182	Hs.61478			
183	Hs.61490			
184	Hs.6163		PINK1	
185	Hs.61638			
186	Hs.61661			
187	Hs.6831			
188	Hs.6891	601944	SFRS6	核
189	Hs.69954	604349	LAMC3	細胞外マトリックス、膜

配列番号	ユニジュン ID	OMIMID	遺伝子記号	遺伝子座リンク ID	細胞成分
190	Hs.70327	601183	CRIP2	1397	
191	Hs.70830		LOC51690	51690	核、核内低分子
192	Hs.7187				
193	Hs.7247				
194	Hs.73798	153620	MIF	4282	細胞外空間
195	Hs.73818		UQCRH	7388	ミトコンドリア電子伝達鎖
196	Hs.74471	121014	GJA1	2697	コネクソン、内在性原形質膜
197	Hs.74566	601168	DPYSL3	1809	
198	Hs.74602	107776	AQP1	358	内在性原形質膜タンパク質
199	Hs.7486				
200	Hs.75061		MLP	65108	
201	Hs.75093	153454	PLOD	5351	小胞体
202	Hs.75111	602194	PRSS11	5654	細胞外空間
203	Hs.75616				
204	Hs.75617	120090	COL4A2	1284	コラーゲン、IV型コラーゲン
205	Hs.75721	176610	PFN1	5216	アクチン細胞骨格
206	Hs.75736	107740	APOD	347	細胞外空間
207	Hs.76873	603551	HYAL2	8692	リゾソーム
208	Hs.7718				
209	Hs.77266	603120	QSCN6	5768	
210	Hs.77273	165390	ARHA	387	細胞骨格
211	Hs.77273	165390	ARHA	387	細胞骨格
212	Hs.77274	191840	PLAU	5328	細胞外空間
213	Hs.77326	146732	IGFBP3	3486	細胞外空間
214	Hs.77573	191730	UP	7378	
215	Hs.77864				
216	Hs.77873	605715	B7	80381	未知の細胞成分
217	Hs.77886	150330	LMNA	4000	ラミン、核ラミナ、核
218	Hs.77886	150330	LMNA	4000	ラミン、核ラミナ、核
219	Hs.77886	150330	LMNA	4000	ラミン、核ラミナ、核
220	Hs.78281	602512	RGS12	6002	外在性原形質膜タンパク質
221	Hs.78466		PSMD8	5714	19S プロテアソーム調節粒子
222	Hs.78531				

10

20

30

40

配列番号:	ユニジェン ID	OMIMID	遺伝子記号	遺伝子座リンク ID	細胞成分
223	Hs.78575	176801	PSAP	5660	細胞外空間、内在性膜
224	Hs.78672	600133	LAMA4	3910	基底板
225	Hs.78869	601425	TCEA1	6917	核
226	Hs.79339	600626	LGALS3BP	3959	細胞外空間、膜
227	Hs.80617	603675	RPS16	6217	40S リボソームサブユニット、細胞内
228	Hs.81994	110750	GYPC	2995	内在性原形質膜タンパク質、
229	Hs.82002	131244	EDNRB	1910	内在性原形質膜タンパク質、
230	Hs.82085	173360	SERPINE1	5054	内在性原形質膜タンパク質、
231	Hs.821	301870	BGN	633	細胞外マトリックス
232	Hs.82575	603520	SNRPB2	6629	核、snRNP U2e
233	Hs.82749	300096	TM4SF2	7102	内在性原形質膜タンパク質、
234	Hs.83126	600772	TAF2I	6882	核、TFIID 複合体
235	Hs.83354		LOXL2	4017	細胞外空間、膜
236	Hs.83484	184430	SOX4	6659	核
237	Hs.83484				
238	Hs.83484	184430	SOX4	6659	核
239	Hs.83583	604224	ARPC2	10109	アクチン細胞骨格、Arp2/3 タンパク質
240	Hs.84063				
241	Hs.84753				
242	Hs.86131	602457	FADD	8772	細胞質
243	Hs.89449	600050	MAP3K11	4296	
244	Hs.89640	600221	TEK	7010	内在性原形質膜タンパク質、
245	Hs.89695	147670	INSR	3643	内在性原形質膜タンパク質、
246	Hs.90107		GP110	11047	内在性原形質膜タンパク質、
247	Hs.9096				
248	Hs.91143	601920	JAG1	182	膜
249	Hs.92236		KIAA0304	9757	核
250	Hs.93728	176311	PBX2	5089	核
251	Hs.9408				
252	Hs.96908		PIG11	9537	
253	Hs.97199	120577	C1QR	22918	内在性原形質膜タンパク質、
254	Hs.97199	120577	C1QR	22918	内在性原形質膜タンパク質、
255	Hs.99093				

10

20

30

40

【 0 0 1 8 】

本発明に従う単離および精製された核酸は、それらがヒトゲノム中で連結された遺伝子には連結されていない核酸である。さらに、それらは、別個の遺伝子から区別される多数の配列を含むライブラリーのような混合物中には存在しない。しかし、それらは、それらが天然には隣接しないベクター配列または他の遺伝子の配列のような他の遺伝子に連結され得る。本明細書中に開始されたタグは、それらが作製された方法のために、SAGEタグを生成するために使用されたタグ酵素についての3'の大部分の制限酵素認識部位の3'である配列を表す。この場合において、タグはmRNAに相当するcDNA分子中の最も3'の大部分のNalll部位の3'である。タグに対応する核酸は、例えば、RNA、cDNA、またはゲノムDNAであ

50

り得る。このような対応する核酸は、配列同一性を決定するための配列データベースに対する比較によって決定され得る。配列比較は、National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Informationから利用可能なBLASTのような任意の利用可能な技術を使用して行われ得る。タグはまた、それらが由来する遺伝子を同定するためにゲノムまたはcDNAのライブラリーに対するハイブリダイゼーションプローブとして使用され得る。従って、配列比較またはクローニング、またはこれらの方法の組み合わせを使用して、当業者は、全長核酸配列を入手し得る。タグに対応する遺伝子は、コード配列または3'非翻訳領域(UTR)の3'末端、タグを作製するために使用された制限エンドヌクレアーゼについてのcDNA中の最も3'の認識部位の3'でタグの配列を含む。核酸配列は、センス鎖またはアンチセンス鎖のいずれかを表し得る。核酸およびタンパク質は特定の配列を伴って本明細書中で開示されたが、単一の個体に由来し得る。ヒトの集団中に存在する対立遺伝子改変体は、このような核酸およびタンパク質の範囲内に含まれる。当業者は、同じ遺伝子またはタンパク質であるとして対立遺伝子改変体を十分に同定することができる。核酸が与えられれば、当業者は容易に存在するオープンリーディングフレームを、および結果的にそのオープンリーディングフレームによってコードされるポリペプチドの配列を決定することができ、そして当該分野において周知の技術を使用して、適切な宿主中でこのようなタンパク質を発現することができる。このようなポリペプチドを含むタンパク質は、天然に存在するタンパク質、ヒトまたは他の種由来の他の遺伝子からの外因性配列を含む融合タンパク質、エピトープタグ化ポリペプチドなどであり得る。単離および精製されたタンパク質は細胞中になく、核酸、脂質などのような通常の細胞構成成分から分離されている。代表的には、タンパク質は、それがタンパク質の優勢な種を含むような程度まで、例えば、存在するタンパク質の50%、60%、70%、80%、90%、または95%さえよりも高くまで精製される。

【0019】

本発明に従うタンパク質を使用して、当業者は、タンパク質に特異的に結合する抗体を容易に産生し得る。このような抗体は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得る。これらは、キメラ抗体、ヒト化抗体、または全体としてヒト抗体であり得る。Fab、Fab'、Fab2、Fab'2、および単鎖可変領域を含む、抗体の任意の機能的フラグメントまたは誘導体を使用され得る。フラグメントまたは誘導体が内皮マーカータンパク質についての結合の特異性を保持する限り、それは使用され得る。抗体は、所定の一連の条件下での関連性のない抗原または抗原の混合物への結合に対して適切な抗原への結合を比較することによって結合の特異性について試験され得る。抗体が、関連性のない抗原または抗原の混合物よりも適切な抗原に少なくとも2倍、5倍、7倍、および好ましくは10倍結合するならば、これは特異的であると見なされる。

【0020】

このような部分的なヒト抗体から完全なヒト抗体までを作製するための技術は当該分野において公知であり、任意のそのような技術が使用され得る。1つの特に好ましい態様に従って、完全なヒト抗体配列は、ヒト重鎖抗体遺伝子およびヒト軽鎖抗体遺伝子を発現するように操作されたトランスジェニックマウスにおいて作製される。異なるクラスの抗体を産生し得るこのようなトランスジェニックマウスの複数の系統が作製され得る。所望の抗体を産生するトランスジェニックマウスからのB細胞は、所望の抗体の継続的な産生のためのハイブリドーマ細胞株を作製するために融合され得る。例えば、以下を参照されたい：

Nina D. Russel, Jose R. F. Corvalan,

Michael L. Gallo, C. Geoffrey Davis, Liise-Anne Pirofski. Production of Protective Human Antipneumococcal Antibodies by Transgenic Mice with Human Immunoglobulin Loci *Infection and Immunity* April 2000, p. 1820-1826; Michael L. Gallo, Vladimir E. Ivanov, Aya Jakobovits, and C. Geoffrey Davis. The human immunoglobulin loci introduced into mice: V (D) and J gene segment usage similar to that of adult humans *European Journal of Immunology* 30: 534-540, 2000; Larry L. Green. Antibody engineering via genetic engineering of the mouse: XenoMouse strains are a vehicle for the facile generation of therapeutic human monoclonal antibodies *Journal of Immunological Methods* 231 11-23, 1999; Yang X-D, Corvalan JRF, Wang P, Roy CM-N and Davis CG. Fully Human Anti-interleukin-8 Monoclonal Antibodies: Potential Therapeutics for the Treatment of Inflammatory Disease States. *Journal of Leukocyte Biology*

Vol. 66, pp401-410 (1999); Yang X-D, Jia X-C, Corvalan JRF, Wang P, CG Davis and Jakobovits A. Eradication of Established Tumors by a Fully Human Monoclonal Antibody to the Epidermal Growth Factor Receptor without Concomitant Chemotherapy. *Cancer Research* Vol. 59, Number 6, pp1236-1243 (1999) ; Jakobovits A. Production and selection of antigen-specific fully human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig loci. *Advanced Drug Delivery Reviews* Vol. 31, pp: 33-42 (1998); Green L and Jakobovits A. Regulation of B cell development by variable gene complexity in mice reconstituted with human immunoglobulin yeast artificial chromosomes. *J. Exp. Med.* Vol. 188, Number 3, pp: 483-495 (1998); Jakobovits A. The long-awaited magic bullets: therapeutic human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Exp. Opin. Invest. Drugs* Vol. 7(4), pp : 607-614 (1998) ; Tsuda H, Maynard-Currie K, Reid L, Yoshida T, Edamura K, Maeda N, Smithies O, Jakobovits A. Inactivation of Mouse HPRT locus by a 203-bp retrotransposon insertion and a 55-kb gene-targeted deletion: establishment of new HPRT-Deficient mouse embryonic sGEM cell lines. *Genomics* Vol. 42, pp: 413-421 (1997) ; Sherman-Gold, R. Monoclonal Antibodies: The Evolution from '80s Magic Bullets To Mature, Mainstream Applications as Clinical Therapeutics. *Genetic Engineering News* Vol. 17, Number 14 (August 1997); Mendez M, Green L, Corvalan J, Jia X-C, Maynard-Currie C, Yang X-d, Gallo M, Louie D, Lee D, Erickson K, Luna J, Roy C, Abderrahim H, Kirschenbaum F, Noguchi M, Smith D, Fukushima A, Hales J, Finer M, Davis C, Zsebo K, Jakobovits A. Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. *Nature Genetics* Vol. 15, pp: 146-156 (1997); Jakobovits A. Mice engineered with human immunoglobulin YACs: A new technology for production of fully human antibodies for autoimmunity therapy. *Weir's Handbook of Experimental Immunology, The Integrated Immune System* Vol. IV, pp: 194.1-194.7 (1996) ; Jakobovits A. Production of fully human antibodies by transgenic mice. *Current Opinion in Biotechnology* Vol. 6, No. 5, pp: 561-566 (1995) ; Mendez M, Abderrahim H, Noguchi M, David N, Hardy M, Green L, Tsuda H, Yeast S, Maynard-Currie C, Garza D, Gemmill R, Jakobovits A, Klapholz S. Analysis of the structural integrity of YACs comprising human immunoglobulin genes in yeast and in embryonic sGEM cells. *Genomics* Vol. 26, pp: 294-307 (1995); Jakobovits A. YAC Vectors: Humanizing the mouse genome. *Current Biology* Vol. 4, No. 8, pp: 761-763 (1994); Arbones M, Ord D, Ley K, Ratech H, Maynard-Curry K, Otten G, Capon D, Tedder T. Lymphocyte homing and

10

20

30

40

leukocyte rolling and migration are impaired in L-selectin-deficient mice. *Immunity* Vol. 1, No. 4, pp: 247-260 (1994); Green L, Hardy M, Maynard-Curry K, Tsuda H, Louie D, Mendez M, Abderrahim H, Noguchi M, Smith D, Zeng Y, et. al. Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nature Genetics* Vol. 7, No. 1, pp: 13-21 (1994); Jakobovits A, Moore A, Green L, Vergara G, Maynard-Curry K, Austin H, Klapholz S. Germ-line transmission and expression of a human-derived yeast artificial chromosome. *Nature* Vol. 362, No. 6417, pp: 255-258 (1993); Jakobovits A, Vergara G, Kennedy J, Hales J, McGuinness R, Casentini-Borocz D, Brenner D, Otten G. Analysis of homozygous mutant chimeric mice: deletion of the immunoglobulin heavy-chain joining region blocks B-cell development and antibody production. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* Vol. 90, No. 6, pp: 2551-2555 (1993); Kucherlapati et al., U.S. 6,1075,181.

10

【 0 0 2 1 】

抗体はまた、ファージディスプレイ技術を使用して作製され得る。このような技術は最初の抗体を単離するために、または変化した特異性または結合活性特性を有する改変体を生成するために使用され得る。単鎖Fvもまた、好都合に使用され得る。これらは、所望される場合、ワクチン投与されたトランスジェニックマウスから作製され得る。抗体は、細胞培養、ファージ、または種々の動物（雌ウシ、ウサギ、ヤギ、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ヒツジ、イヌ、ネコ、サル、チンパンジー、類人猿を含むがこれらに限定されない）中で産生され得る。

20

【 0 0 2 2 】

抗体は、放射性原子、発色団、蛍光団などのような検出可能な部分で標識され得る。このような標識された抗体は、インビボまたは単離された試験試料のいずれかにおいて、診断的技術のために使用され得る。抗体はまた、例えば、化学療法剤または毒素のような薬学的剤に結合体化され得る。これらは、サイトカイン、リガンド、別の抗体に結合され得る。抗腫瘍効果を達成するために抗体に結合するための適切な薬剤には、インターロイキン2 (IL-2) および腫瘍壊死因子 (TNF) のようなサイトカイン；光線力学的治療における使用のための光増感剤（アルミニウム(III)フタロシアニンテトラスルホネート、ヘマトポルフィリン、およびフタロシアニンを含む）；ヨウ素-131 (^{131}I)、イットリウム-90 (^{90}Y)、ビスマス-212 (^{212}Bi)、ビスマス-213 (^{213}Bi)、テクネチウム-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、レニウム-186 (^{186}Re)、およびレニウム-188 (^{188}Re) のような放射性核種；ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、メトトレキサート、ダウノマイシン、ネオカルチノスタチン、およびカルボプラチンのような抗生物質；ジフテリア毒素、pseudomonas外毒素A、staphylococcalエンテロトキシンA、abrin-A毒素、リシンA（脱グリコシル化リシンAおよび未変性リシンA）、TGF α 毒素、チャイニーズコブラ (naja naja atra) 由来のサイトトキシン、およびゲロニン（植物毒素）のような細菌、植物、および他の毒素；レストリクトシン (Aspergillus restrictusによって産生されるリボソーム不活性化タンパク質)、サポリン (Saponaria officinalisからのリボソーム不活性化タンパク質)、およびRNaseのような植物、細菌、および真菌からのリボソーム不活性化タンパク質；チロシンキナーゼインヒビター；ly207702（2フッ素化プリンヌクレオチド）；抗腫瘍剤を含むリボソーム（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、毒素、メトトレキサートなどをコードするプラスミド）；および他の抗体または抗体フラグメント（例えば、F(ab)）が含まれる。

30

40

【 0 0 2 3 】

当業者は、それらが当該分野において周知であるので、このような抗体誘導体を容易に理解しかつ作製することができる。この抗体は、それら自体上で細胞傷害性であり得、ま

50

たはこれらは身体の特定の位置に細胞傷害性薬剤を送達するために使用され得る。抗体は、受動免疫の形態としての必要に応じて個体に投与され得る。

【0024】

タンパク質配列からの細胞表面についての細胞外領域および分泌タンパク質の特徴付けは、シグナル配列、膜貫通ドメイン、および機能的ドメインの予測に基づく。抗体は、好ましくは、膜結合タンパク質と免疫反応性であり、特にそのようなタンパク質の細胞外ドメインに、または分泌タンパク質に対してであり得る。このような標的は、細胞または核の内部への接近を代表的には有しない抗体に対して容易に接近可能である。しかし、いくつかの適用において、細胞内タンパク質に指向された抗体が同様に有用であり得る。さらに、診断目的のために、細胞内タンパク質は等しく良好な標的であり得る。なぜなら、細胞溶解物が全細胞アッセイよりもむしろ使用され得るからである。

10

【0025】

コンピュータプログラムが、その配列が未知であるタンパク質の細胞外ドメインを同定するために使用され得る。そのようなプログラムには、SMARTソフトウェア (Schultzら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 : 5857-5864, 1998) および Pfamソフトウェア (BaGEManら、Nucleic acids Res. 28 : 263-266, 2000) ならびに PSORTII が含まれる。代表的には、そのようなプログラムは膜貫通ドメインを同定し；細胞外ドメインは膜貫通ドメインにじかに隣接すると同定される。細胞外ドメインおよびシグナル切断部位の予測は近似的にすぎない。これは、+5残基または-5残基の誤差の限界を有し得る。シグナル配列は、より高い正確さのために3つの異なる方法を使用して予測され得る (Nielsenら、Protein Engineering 10: 1-6, 1997、Jaglaら、Bioinformatics 16: 245-250, 2000、Nakai, K および Horton, P. Trends in Biochem. Sci. 24: 34-35, 1999)。同様に、膜貫通 (TM) ドメインは複数の予測方法によって同定され得る (Pasquierら、Protein Eng. 12: 381-385, 1999、Sonnhammerら、Proc. of Sixth Int. Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology, 175-182頁、J. Glasgow, T. Littlejohn, F. Major, R. Lathrop, D. Sankoff, and C. Sensen Menlo Park, CA 編: AAAI Press, 1998、Kleinら、Biochim. Biophys. Acta, 815: 468, 1985、Nakai および Kanehisa Genomics, 14: 897-911, 1992)。不明瞭な場合において、十分に特徴付けられたタンパク質中の機能的ドメインの位置が、細胞局在化を割り当てるためのガイドとして使用される。

20

【0026】

新規なタンパク質の推定の機能または機能ドメインは、BLAST検索 (Altschulら、Nucleic Acid Res. 25: 3389-3402, 1997) によって、ならびに / または Pfam (BaGEManら、Nucleic Acids Res. 27: 260-262, 1999)、BLOCKS (Henikoffら、Nucl. Acids Res. 28: 228-230, 2000)、および SMART (Pontingら、Nucleic Acid Res. 27, 229-232, 1999) のような保存性ドメインデータベースから、同定されたデータベース中の相同領域から推測され得る。細胞外ドメインには、単一の膜貫通ドメインタンパク質 (アウト-インまたはI型クラス) 中の膜貫通ドメインに隣接する領域が含まれる。複数の膜貫通ドメインタンパク質について、細胞外ドメインはまた、2つの隣接する膜貫通ドメイン (イン-アウトおよびアウト-イン) の間の領域を含む。N末端領域が細胞質性であるII型膜貫通ドメインについては、膜貫通ドメインの後の領域は一般的に細胞外である。他方、分泌されたタンパク質は膜貫通ドメインを有さず、それゆえに、全体のタンパク質が細胞外と見なされる。

30

40

【0027】

膜結合タンパク質は膜貫通ドメインを欠失するように操作され得、従って、リガンドに結合し得る細胞外部分を遊離させる。このような可溶性型の膜貫通レセプタータンパク質は、リガンドへの結合のための天然型と競合させるために使用され得る。従って、このような可溶性型はインヒビターとして機能し、抗血管形成剤として治療的に、天然のリガンドの定量のための診断ツールとして、および GEM: リガンド複合体の活性を調節または模倣する低分子の同定のためのアッセイにおいて使用され得る。

【0028】

代替的には、内皮マーカーそれ自体がワクチン投与された動物またはヒトにおける免疫

50

応答を惹起するためのワクチンとして使用され得る。このような使用のために、関心対象の細胞内、細胞外、または分泌性のGEMに対応するタンパク質またはこのようなタンパク質の免疫原性フラグメントが被験体に投与される。免疫原性薬剤は精製された調製物として、または適切に発現された細胞中で提供され得る。投与は、被験体に対する免疫原性薬剤の送達によって直接的であり得るか、または、被験体中で関心対象の免疫原性薬剤の発現を生じる条件下での免疫原性薬剤をコードする核酸の送達を通して間接的であり得る。関心対象のGEMは、神経膠腫内皮細胞の精製された集団または融合された神経膠腫内皮細胞および樹状細胞の集団のような発現細胞中で送達され得る。関心対象のGEMをコードする核酸はウイルス性または非ウイルス性の送達ベクターまたはビヒクル中で送達され得る。関心対象のヒトGEMまたは他の哺乳動物ホモログをコードする非ヒト配列が、ヒト被験体中の所望の免疫応答を誘導するために使用され得る。本発明のGEMのいくつかについては、マウス、ラット、または他のオルソログ配列が本明細書中で記載されるか、または、文献からもしくは当該分野に十分にある技術を使用して入手され得る。

10

【0029】

内皮細胞特異的であると本明細書に開示されているマーカーを使用して内皮細胞が同定され得る。これらには、配列番号:1-510によって同定されるヒトマーカーが含まれる。これらのマーカーに対して特異的な抗体は、抗体をいくつかの内皮細胞を含む細胞の集団と接触させることによって、このような細胞を同定するために使用され得る。抗体と交差反応性の物質の存在は、特定の細胞を内皮性であると同定する。同様に、細胞の溶解物は、交差反応性物質の存在について試験され得る。交差反応性物質を検出するための任意の公知の様式または技術が使用され得、これには、イムノブロット、ラジオイムノアッセイ、ELISA、免疫沈降、および免疫組織化学が含まれる。さらに、これらのマーカーのための核酸プローブもまた、内皮細胞を同定するために使用され得る。ノーザンブロッティング、RT-PCR、マイクロアッセイ、ハイブリダイゼーション、およびインサイチューハイブリダイゼーションを含む、当該分野において公知のハイブリダイゼーション技術が使用され得る。

20

【0030】

1種または複数のGEMを含むことが疑われる細胞を試験して、診断目的のために神経膠腫内皮細胞を同定し得る。被験体の組織と身体の間を両方を試験し得る。例えば、細胞内および膜結合GEMの証明のため、ならびに分泌されたGEMのために、患者の血液を試験し得る。細胞内および/または膜結合GEMは、これらの因子の高レベル発現の結果として、および/またはGEMを発現する細胞の溶解を通して、体液中に存在し得る。

30

【0031】

種々の型の内皮細胞の集団がまた、本発明の内皮マーカーに対する抗体を使用して作製され得る。この抗体は、蛍光活性化セルソーティングを含むがこれに限定されない、当該分野で公知の任意の技術に従って細胞集団を精製するために使用され得る。このような技術は、正常、腫瘍、または汎内皮的であるかに関わらず、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、および99%でさえも所望される内皮細胞である集団の単離を可能にする。抗体は、このような集団をポジティブに選択するのとネガティブに選択するのの両方のために使用され得る。好ましくは、適切なマーカーの少なくとも1%、5%、10%、15%、20%、または25%が内皮細胞集団によって発現される。

40

【0032】

本明細書中に記載されるように作製された内皮細胞の集団は、腫瘍の血管構造の増殖を阻害することによって、腫瘍の増殖を阻害することに適切な因子を同定するための薬物をスクリーニングするために使用され得る。

【0033】

本明細書中に記載されるように作製された内皮細胞の集団は、腫瘍の血管系の増殖を阻害することによって、腫瘍もしくは他の望ましくない血管構造の増殖を阻害すること、または代替的には、内皮細胞の増殖を促進し、および従って、新規なもしくはさらなる大きな血管もしくは微小血管構造を刺激することのような、血管形成を調節することに適切な

50

ものを同定するための候補薬物をスクリーニングするために使用され得る。

【0034】

内皮細胞の増殖を阻害することは、対照系と比較した場合に、すでに存在している血管構造の退化、または処理した系における新規な血管新生の発生の遅延化もしくは非存在のいずれかを意味する。内皮細胞の増殖を刺激することによって、新規な血管構造の発生（新血管形成）またはさらなる血管構造の発生（血管再生）に影響を与え得る。所定の候補薬物の血管形成特性および/または抗血管形成特性を試験するための種々のモデルスクリーニング系が利用可能である。典型的な試験には、増殖、移動、分化、および/または所定の候補薬物の細胞内相互作用のような内皮細胞応答を測定するアッセイが含まれる。このような試験によって、試験刺激のシグナルおよび効果を研究し得る。いくつかの一般的なスクリーニングには、ヘパラナーゼの阻害の測定、Matrigel上での内皮管形成、内皮細胞の引っ掻き傷誘導性運動性、血小板由来成長因子によって駆動される血管平滑筋細胞の増殖、および大動脈環アッセイ（これは1種のための細胞型よりも毛細血管形成の利点を提供する）の測定が含まれる。

10

【0035】

薬物は、腫瘍内皮細胞および/または内皮細胞の増殖を、模倣または調節、阻害または刺激する能力についてスクリーニングし得る。薬物は、腫瘍内皮増殖を阻害するが正常な内皮の増殖または生存を阻害しない能力についてスクリーニングされ得る。同様に、ヒト細胞集団、例えば、正常な内皮細胞または神経膠腫内皮細胞集団が、試験物質と接触され得、神経膠腫内皮マーカーおよび/または正常な内皮マーカーの発現が決定される。神経膠腫内皮マーカー（GEM）の発現を減少させる試験物質は、血管形成および腫瘍の増殖を阻害するための候補である。GEMの活性が既知である場合において、薬剤は活性を減少または増加させるそれらの能力についてスクリーニングされ得る。

20

【0036】

膜貫通領域を含むと同定された神経膠腫内皮マーカーについて、細胞表面で見い出されたGEMレセプターに結合することができる薬物候補を同定することが所望される。いくつかの応用のために、そのネイティブなリガンドからのGEMレセプターをブロックすることができる薬物候補の同定が所望される。いくつかの応用のために、GEMレセプターに結合することができる薬物候補の同定は、治療薬剤または診断薬剤を送達するための手段として使用され得る。他の応用のために、ネイティブなリガンドの活性を模倣することができる薬物候補の同定が所望される。従って、膜貫通GEMレセプター:リガンド複合体の結合を操作することによって、さらなる内皮細胞の発生、およびそれゆえに血管新生を促進または阻害することができ得る。

30

【0037】

分泌タンパク質であると同定された神経膠腫内皮マーカーについては、分泌されたGEMタンパク質に結合することができる薬物候補を同定することが所望される。いくつかの応用のために、分泌されたGEMの結合を妨害することができる薬物候補の同定は、ネイティブなレセプターである。他の適用のために、ネイティブなレセプターの活性を模倣することができる薬物候補の同定が所望される。従って、分泌されたGEM:レセプター複合体の結合を操作することによって、内皮細胞のさらなる発生、およびそれゆえに血管新生を促進または阻害することができ得る。

40

【0038】

任意の便利な方法に従って発現がモニターされ得る。タンパク質またはmRNAがモニターされ得る。特定の遺伝子発現をモニターするために当該分野において公知の任意の技術が使用され得、これらには、ELISA、SAGE、マイクロアレイハイブリダイゼーション、ウェスタンブロットが含まれるがこれらに限定されない。単一のマーカーの発現の変化は、潜在的な血管形成促進性、抗血管形成性、または抗腫瘍剤として有意な効果のための判断基準として使用され得る。しかし、少なくとも5、10、15、または20の関連するマーカーの発現を調節することができる試験物質（例えば、腫瘍内皮マーカーまたは正常な内皮マーカー）をスクリーニングすることもまた所望され得る。GEMタンパク質活性の阻害はまた

50

、薬物スクリーニングとして使用され得る。ヒトおよびマウスのGEMがこの目的のために使用され得る。

【0039】

スクリーニングのための試験物質は任意の供給源由来であり得る。これらは、天然産物のライブラリー、コンビナトリアル化学ライブラリー、組換えライブラリーによって作製された生物学的生成物などであり得る。試験物質の供給源は本発明に対して決定的ではない、本発明は、他のスクリーニングスキームにおいて以前に見落とされていたかもしれない化合物および組成物をスクリーニングするための手段を提供する。本発明の核酸および対応するコードされるタンパク質は種々の様式で治療的に使用され得る。GEMは、血管構造の増殖を刺激するために例えば、創傷治癒のために、またはブロックされた血管を回避するために使用され得る。核酸およびコードされたタンパク質は、当該分野で公知の任意の方法によって投与され得る。そのような方法には、リボソーム、ナノスフェア、ウイルスベクター、ポリカチオンを含む非ウイルスベクターなどを使用することが含まれる。適切なウイルスベクターには、アデノウイルス、レトロウイルス、およびシンドビスウイルスが含まれる。投与様式は当該分野において任意の公知のものであり得、非経口、静脈内、筋肉内、腹腔内、局所的、鼻内、直腸内、気管支内などが含まれる。

【0040】

GEMの特異的生物学的アンタゴニストはまた、治療的利益をののために使用され得る。例えば、抗体、GEMに特異的なT細胞、GEMに対するアンチセンス、およびGEMに特異的なリボザイムが、腫瘍または他の異常なまたは望ましくない血管系増殖を制限、阻害、減少、および/または減退させるために使用され得る。このようなアンタゴニストは、一般的にこれらのアンタゴニストのクラスについて当該分野において知られているように投与され得る。抗血管形成薬物および薬剤は、腫瘍増殖を阻害するために、ならびに、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、腎多嚢胞病（PKD）、およびそれらの病理のための血管形成を必要とする他の疾患を治療するために使用され得る。

【0041】

ヒトGEMに対するマウス対応物は、マウス癌モデルにおいて、または細胞株において、またはインビトロにおいて、潜在的な抗血管形成性または抗腫瘍性の化合物または治療剤を評価するために使用され得る。これらの発現は、効果の指標としてモニターされ得る。マウスGEMは、マウス腫瘍モデルにおいて試験され得る抗体を惹起させるための抗原として使用され得る。膜貫通ドメインを有するマウスGEMは、この目的のために特に好ましい。マウスGEMはまた、ヒトオルソログに対して、ヒトにおける免疫応答を惹起させるためのワクチンとして使用され得る。

【0042】

上記の開示は一般的に本発明を記載する。本明細書中で開示されるすべての参考文献は、明白に参照として組み入れられる。より完全な理解は、例証のみの目的のために提供され、本明細書の範囲を制限することを意図しない、以下の特定の実施例への参照によって得られ得る。

【実施例】

【0043】

（実施例1）

本研究において、本発明者らは、正常な脳組織および新生物脳組織からの転写物を誘導するためにSAGE転写プロファイリングを利用する。さらに、本発明者らは、SAGEの新規なバージョンであるロングSAGEを利用した。これは、21bpSAGEタグの誘導を可能にする。これらのより長いタグは、ゲノムDNAの直接的な取り調べを可能にし、細胞特異的な転写の独特な位置を同定する。正常な脳および異なる段階の神経膠腫からの内皮細胞を発現プロファイルし、互いにおよび結腸内皮細胞のデータと比較した。遺伝子の識別可能なセットは、全体的な腫瘍および正常な内皮細胞マーカーを規定し、ならびに神経膠腫特異的な内皮マーカーを規定する。この拡張された腫瘍内皮細胞データベースは、腫瘍血管形成を支配する複雑な調節メカニズムにおそらくさらなる洞察を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

(実施例 2)

組織の調達および内皮細胞の単離。以前に記載されたプロトコールに対するわずかな修飾を用いて、5つの別個の脳組織試料（表1）を切除し、すぐに内皮細胞単離に供した。St Croix, B., Rago, C., Velculescu, V., Traverso, G., Romans, K. E., Montgomery, E., Lal, A., Riggins, G.J., Lengauer, C., Vogelstein, B., およびKinzler, K. W. (2000). Genes expressed in human tumor endothelium. Science 289, 1197-202.

【 0 0 4 5 】

手短に述べると、試料を外科的に切除し、DMEM中に浸した。試料を2センチメートル角にミンチし、コラゲナーゼカクテルを用いる組織消化に供した。試料を溶解するまで37で混合した。細胞を遠心分離し、PBS/BSAで2回洗浄し、そして250、100、および40ミクロンのナイロンメッシュフィルターに連続して通して濾過した。試料をPBS/BSA中に再懸濁し、30%パーコール勾配遠心分離に800g、15分間適用した。パーコール勾配の上端5mlを50ml DMEM中で希釈し、細胞をペレット化し、PBSで洗浄し、そして3mlのPBS/BSA中に再懸濁した。細胞をファルコンブルートツプフィルターチューブを通して濾過し、遠心分離し、そして1mlのPBS/BSA中に再懸濁した。あらかじめ洗浄した100μlの抗CD45磁気ビーズ（DynaI）を加え、溶液を10分間、穏やかに混合した。ビーズに結合した細胞を廃棄し、上清を新鮮な微量遠心チューブに移した。10μlのP1H12 mAB (1:100) (Brain N1, T1, およびT2試料) またはUEA-Iレクチン (Brain N2およびT3試料) を加え、試料を穏やかに4で45分間混合した。細胞をペレット化し、PBS/BSA中で3回洗浄し、そして500μlのPBS/BSA中に再懸濁した。あらかじめ洗浄したヤギ抗マウスM450ダイナビーズを各チューブに加え、4で15分間混合させた。ビーズに結合した細胞をPBS/BSAで8回洗浄し、最終容量500μlのPBS中に再懸濁した。細胞を計数し、RNA抽出の前に-70で凍結させた。

【 0 0 4 6 】

(実施例 3)

RNA単離およびSAGEライブラリー生成。RNAを選択された細胞から単離し、最初にRT-PCR分析に供して、特異的な、既知の内皮細胞マーカーが比較的豊富であることを決定した。マイクロSAGEプロトコール、St Croix, B., Rago, C., Velculescu, V., Traverso, G., Romans, K. E., Montgomery, E., Lal, A., Riggins, G.J., Lengauer, C., Vogelstein, B., およびKinzler, K. W. (2000). Genes expressed in human tumor endothelium. Science 289, 1197-202 (サーバーwww、ドメイン名sagenet.org, ディレクトリsage_protocol) を使用して、BsmFIの代わりにタギング酵素MmeIを使用して、高品質の長いSAGEを生成した。21塩基タグを、ABI3700およびABI3100の組み合わせを使用するキャピラリーシーケンシングによって規定した。試料の記載および配列決定の深度を表3に示す。

【 0 0 4 7 】

(実施例 4)

データ分析。脳内皮試料由来の長いSAGEタグを、結腸SAGEデータの組み込みを可能にするために短いタグに減少させた。集めた短いタグは長いタグに由来した。1つより多くの対応する長いタグを有した任意の短いタグの総数は合計され、1つの短いタグとして表される総数であった。シーケンシングエラーおよび正当な長いタグの誘導体の両方は、複数の長いタグの生成に寄与する。転写物およびゲノムのマッピングのために、ディファレンシャルな長いタグを利用した。ディファレンシャルな遺伝子発現を以下のように評価した：2つの正常な脳試料のために、最大値または最小値のいずれかを、それぞれ、腫瘍/正常および正常/腫瘍の比率を決定するために使用した。3つの脳腫瘍試料のために、メジアン値を腫瘍/正常のために使用したのに対して、最大値を正常/腫瘍比率のために使用した。ベータ分布の2つのパラメーターファミリーを使用して、観察されたSAGEタグの豊富さにおける2倍の違いを観察する確率を評価した。Chen, H., Centola, M., Altschul, S. F., およびMetzger, H. (1998). Characterization of gene expression in resting and activated mast cells. J Exp Med 188, 1657-68.

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

50

(実施例5)

以下に脳内皮細胞を単離するために有用な詳細なプロトコールを提供する。すべての工程は、低温室中で4 で、および消化なしの遠心分離で行った。

1) 手術室から試料を取り、50mlコニカルチューブ中の既知量のDMEM+中に浸して、押しのけ容積によって腫瘍体積を測定した。ドライアイス上で腫瘍の2つの小さな断片を切断し、mRNA抽出/免疫組織化学/インサイチュー分析のために-70 で保存した。

2) 試料をコニカルから取り、フード中の10cm組織培養ディッシュ中の少量のDMEM+中に配置する。滅菌外科用メスを用いて試料を2mm角にミンチする。

3) 小さなエーレンマイヤーフラスコにミンチした試料を移し、5×量の消化カクテルを加える。>5mlの試料容量は複数のフラスコに分けるべきである。

4) 細菌シェーカー中で、または回転シェーカー上で37 、45分間もしくは試料が溶解するまで混合する。15分毎に10mlパイパーで滴定する。一旦良好な細胞懸濁物が得られたら、取り出して50mlコニカルに移す。

残りのプロトコールは4 で実行した。

5) 1500RPM (600×g)、4 、5分間遠心分離する。

6) PBS/BSAで2回洗浄し、再度遠心分離する。試料をプールする。

7) ナイロンメッシュ (250、100、40ミクロン) を通して濾過する。

8) 遠心分離する。

9) もともとの腫瘍体積の1/2にPBS/BSA中で再懸濁する。

10) 500μlアリコート中の試料をあらかじめ形成した30%パーコール勾配に適用する (必要な勾配=もともとの試料の体積)。

11) 1750RPM (800g) で15分間遠心分離する。

12) 各チューブから上端の5mlパーコールを取り出し、DMEMで50ml体積まで希釈する。

13) 1500RPMでの遠心分離で細胞をペレット化する、ペレット化した細胞をプールする。

14) PBS/BSAで2回洗浄し、3mlのPBS/BSA中に再懸濁する。

15) Falcon Blue Top Filterチューブを通して濾過する。

16) 遠心分離し、1.5ml微量遠心分離チューブ中で1mlのPBS/BSA中に再懸濁する。

17) 溶液にあらかじめ洗浄した100μlの抗CD-45ビーズ (造血欠損) を加え、10分間、低温室でひっくり返して回転させる。[脳組織単離のために、BerEP4上皮欠損を用いるさらなるネガティブ選択は必要でない]

18) ビーズ結合した細胞を取り出し、上清を新鮮な微量遠心分離チューブに移す。ビーズ結合した試料を-70 の凍結によって保存する。すべてのビーズの完全な除去を確実にするために、抽出を反復する。

19) 10μlのP1H12 mAb (1:100) を細胞に加え、45分間、低温室でひっくり返して回転させる。[代替として、UEA1レクチンを使用する選択はまた、良質の内皮細胞選択を提供する]

20) 細胞をペレット化し、PBS/BSAで3回洗浄する。

21) 細胞を500μlのPBS/BSA中に再懸濁する。

22) 試料を4本の1.5ml微量遠心分離チューブに分け (チューブあたり125μl)、容積を800μlにする。50μlのあらかじめ洗浄したヤギ抗マウスM450ダイナビーズを各チューブに加える。

23) チューブを低温室で15分間回転させる。

24) 磁気で分離し、上清を染色対照の腫瘍/脳画分として保存する。

25) PBS/BSAで8回すすぐ。

26) ビーズを単一の微量遠心分離チューブにプールする。

27) 最終的な細胞を500μlの通常のPBS中に再懸濁する。

28) 5μlの溶液を取り、5μlのMagic DAPIと合わせ、血球計で計数する。

29) 血球計の結果に基づく品質対照のための染色のために10k細胞を取り出す。

30) 再度ビーズを分離し、残りをmRNA抽出のために-70 で凍結させる。

【0049】

10

20

30

40

50

(実施例6)

本実施例は、脳内皮細胞から抽出されたmRNAからのSAGEタグの調製を記載する。この調製は当該分野において公知であるような標準的なSAGEタグ調製手順に対する参照を用いて記載される。

すべてのテンプレートをPCR SAGEジタグ工程において使用した。通常、本発明者らは本発明者らのテンプレートの小さな部分のみを取り、それを希釈し、そして～300PCR反応を実行する。これらのライブラリーのために本発明者らは本発明者らの材料のすべてを使用し、それを希釈し、そして～1200PCR反応を実行した。

* 増幅後のPCR産物精製工程の間、本発明者らは通常、標準的な多量のフェノール/クロロホルム抽出を行い、関心対象の生成物を含む水層を取り出す。これらのライブラリーのために、本発明者らは、水層と有機層との間の物理的障壁を作り、それによって後に残る生成物の量を減少させるEppendorf's Phase Lock製品を使用した。この製品を、プロトコルの後半においてすべてのP/C抽出のために使用した。

* 関心対象のジタグを遊離させるために、増幅したPCR産物をNlaIIIを用いて消化することを通常1回の反応において行う。これらのライブラリーのために、本発明者は材料を1/3ずつに分け、より多くの放出されたジタグを産出することを期待して3回のNlaIII反応を実行した。

* 少ない量の材料に起因して、コンカテマーおよび消化したpZEROライゲーション反応に入れる際に、本発明者は、これを適応させるためにこの反応のためのレシピを修飾した。標準的な反応は、6μlのコンカテマー、2μlの5×リガーゼ緩衝液、1μlの消化したpZEROベクター、および1μlの高濃度リガーゼを必要とする。本発明者は、これを、6μlのコンカテマー、2μlの5×リガーゼ緩衝液、0.3-0.5μlの消化したpZEROベクター、1μlの高濃度リガーゼに修飾し、不足した容量を水で満たした。本発明者の意図は、pZEROライゲーション反応にpZEROを競合させることに比例して、コンカテマーがpZEROライゲーション反応に好都合にすることであった。

この手順の間の大部分のゲルは可視化のためには少ない量の生成物を示し、そしてコンカテマーゲルは肉眼を通して目に見える産物を示さなかった（本発明者らはそれにも関わらず特定の画分を切り出した）。

【0050】

(実施例7)

マイクロアッセイ分析。606の独特な遺伝子エレメントを含む特注の50ヌクレオチドオリゴマーアレイを構築した。この606遺伝子は、結腸データと脳データの両方から誘導された腫瘍遺伝子および正常遺伝子（328遺伝子）、ならびに、文献レビューとハウスキーピング遺伝子の両方からの278遺伝子に由来した。アレイを、プラスチック、カラーゲン、フィブリン、またはMatrigel上で増殖させたHMVECを比較して、Cy3およびCy5色素交換した標識されたRNA試料を用いて問い合わせした。

【0051】

(実施例8)

インサイチューハイブリダイゼーションおよび免疫組織化学。PVIについてのインサイチューハイブリダイゼーションにおいて、VEGFR2およびvWFを以前に記載されたように実行した（10）。PV1およびCD31の同時染色を以下のように実行した：PV1に特異的な4つの500ヌクレオチドリボプローブフラグメントを転写し、ホルマリン固定された5ミクロン組織切片をプローブするために使用した。結合したリボプローブの最終的な検出は、CD31 IHC染色後まで遅らせた。PV1ハイブリダイゼーションおよび洗浄後、組織切片を4%ホルムアルデヒド中で20分間固定した。TBS中での手短なすすぎの後、抗原の検索を、DAKO標的検索溶液（DAKO、カタログ番号S 1699）を使用して製造業者の指示書に従って実行した。TBS中での5分間の洗浄後、スライドを、TBS中20ng/mlのプロテイナーゼKで、37℃で20分間消化し、次いでブロック溶液（10%ヤギ血清/0.5%カゼイン/0.05%Tween-20/PBS）中で室温で20分間ブロックした。スライドを、ブロック溶液中1マイクログラム/スライドの最終濃度のDAKO CD31（カタログ番号M0823）とともに、室温で60分間インキュベートした。2

10

20

30

40

50

回の室温で5分間のTBST (DAKO、カタログ番号S3306) 洗浄後、PV1リボプローブおよびCD3 1抗体を、PV1リボプローブについて5マイクログラム/スライドでストレプトアビジン-Cy2 (Jackson ImmunoResearch、カタログ番号016-220-084) を用いて、およびCD3.1について2.5マイクログラム/スライドでヤギ抗マウスCy3 (Jackson ImmunoResearch、カタログ番号115-165-146) を用いて、室温で60分間検出した。TBST中での3回の洗浄後、スライドに、DAPI核対比染色液を含む抗退色性媒体を組み込み、カバーガラスを付け、そして観察するまで-20℃に保存した。DAPI、Cy2、およびCy3の画像の単一の画像を、Zeiss Axioplan 上で、40倍で、Hamamatsuカメラを用いて取得し、次いで一般的な画像変形ソフトウェアを使用して複合画像を形成するために一緒に併合し、そして観察するまで-20℃に保存した。

10

【 0 0 5 2 】

(実施例9)

キャピラリー様細管形成アッセイ。キャピラリー様細管構造の形成をMatrigelコートされたマルチウェルプレート中で本質的に以前に記載されたように (12) 評価した。手短に述べると、300 μ lのMatrigel (BD、Bedford、MA) を24ウェルプレートの各ウェルに加え、37℃で30分間重合させた。HMVEC (BioWhittaker) に、Tem.1もしくはGFP遺伝子を有するアデノウイルス、または空のベクター (EV) に67時間、300MOI (Multiplicity of Infection、感染多重度) で感染させた。次いで、細胞を、Matrigelコートしたプレート中で、補充物 (BioWhittaker) を有する500 μ lのEGM-2培地中に、30 $\times$ 103細胞/ウェルの密度で播種し、37℃で24時間インキュベートし、そして位相差下のNikon Eclipse TE200顕微鏡を使用して観察しかつ写真撮影した。画像をソフトウェアScin Image (Scion Corporation、Frederick、MD) を使用して、統合的密度のモード下で分析した。

20

【 0 0 5 3 】

(実施例9)

細胞増殖アッセイ。HMVEC増殖を96ウェル細胞培養プレート中でCell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega、Madison、WI) によって評価した。HMVECを、100 μ l培地中のウェルあたり2,000細胞で播種し、プレートを37℃で48時間インキュベートした。試薬を製造業者の指示書に従って各ウェルに加え、蛍光をMillipore CytoFluor2350を使用して測定した。

【 0 0 5 4 】

(実施例10)

5つの独立した内皮細胞集団を神経膠腫腫瘍組織および正常脳組織から精製した。本研究において、正常であると規定された組織は、側頭部口ベクトミーを受けたてんかんを有する患者に由来する。試料を表3に要約する。試料N1、T1、およびT2は究極的にP1H12選択され、試料N2およびT3はUEA-I選択された。SAGE分析の前に、各試料を、RT-PCRによってvWF、グリア原線維酸性タンパク質 (GFAP) およびEF1のmRNAの相対的な豊富さについて評価した。vWFおよび対照ハウスキーパーEF1の豊富なレベル、ならびにグリア細胞特異的遺伝子GFAPの低いレベルは、細胞増殖が主として内皮性であったことを示唆した (データ示さず) 。SAGE分析を正確に50,000タグの深さまで実行した (表3) 。データ分析のために、各SAGE計画を正確に50,000タグまで標準化した。P1H12またはUEA-Iを用いて選択された腫瘍試料から誘導された発現データ間の2つ一組の比較は約80%の相関係数を示し、これは、P1H12を用いて選択された2つの腫瘍試料の両方の間の比較よりもわずかに高かった。このことは、P1H12またはUEA-Iのいずれかを用いて内皮細胞を選択することは、高度に類似の細胞集団を生じること示唆する。さらに、本研究で示された腫瘍特異的マーカーのほぼ半分が、使用された正常試料の各々において4倍誘導され、このことは、正常試料が同様に類似の集団であることを示唆する。このことに留意して、本発明者らは、2つの正常試料についてのデータおよび3つの腫瘍試料についてのデータを組み合わせることが適切であったと考えた。

40

【 0 0 5 5 】

(表 3) 本研究において使用された試料

50

試料	記載	生成したタグ	EC 選択
脳 N1	正常側頭部ロベクトミー EC	43,000	P1H12
脳 N2	正常側頭部ロベクトミー EC	49,000	UEA-I
脳 T1	IV度神経膠腫 Ec	46,000	P1H12
脳 T2	III度神経膠腫 Ec	50,000	P1H12
脳 T3	IV度神経膠腫 Ec	58,000	UEA-I
結腸 N*	正常結腸 Ec	96,000	P1H12
結腸 T*	腫瘍結腸 Ec	96,000	P1H12
胎児脳	正常バルク	204,000	-
胎児腎臓	正常バルク	50,000+	-

10

【 0 0 5 6 】

内皮細胞に特異的な遺伝子は以前に試験した結腸内皮SAGEデータと一致した発現レベルを示した(表4)。さらに、上皮細胞、造血細胞、またはグリア細胞に特異的なマーカーは、脳内皮ライブラリーにおいて限定された発現を示すか、または発現を示さず、非内皮細胞集団からの夾雑がほとんどないことを示唆した(表4)。最終的に、本実施例で生成されたデータは、12遺伝子のEC予測クラスの誘導を可能にし、そのうちの6つが以前にEC特異的であると記載されていた(Huminiecki, L., およびBicknell, R. (2000). In silico cloning of novel endothelial-specific genes. Genome Res 10, 1796-806) (データ示さず)。これは、本研究のために使用された純粋なEC集団のさらなる証拠を提供する。

20

【 0 0 5 7 】

(表4) 細胞特異的マーカー

遺伝子	特異性	結腸 N	結腸 T	脳 N1	脳 N2	脳 T1	脳 T2	脳 T3
ヘピン	EC	161	69	51	99	223	121	48
VWF	EC	35	33	12	53	37	51	110
Tie2/Tek	EC	4	2	2	4	1	4	3
CD34	EC	5	2	3	10	12	4	11
CD14	造血性	1	1	1	2	0	0	1
CK8	上皮性	1	2	0	0	2	1	1
GLUT1	脳EC	0	1	8	37	2	25	8
GFAP	グリア性	0	0	0	0	0	0	0

30

【 0 0 5 8 】

正常内皮細胞と反対に神経膠腫由来内皮細胞において優勢に発現された遺伝子は、血管形成依存的腫瘍増殖を調節することに潜在的に関与する。SAGEデータのソートおよびさらなる統計学的フィルターを重ねることのための特異的パラメーターは、正当なディファレンシャルに発現された遺伝子の保存的見積もりを可能にした(方法を参照されたい)。ミトコンドリアの遺伝子を除外して、131遺伝子を、4倍の誘導比に基づいて神経膠腫内皮細胞中で誘導されたことを観察した。14遺伝子のみが、さらなる統計的フィルターを適用する場合に、神経膠腫特異的であると受け入れられ得る(表5)。この場合、2倍の分布のパラメーターファミリーを使用して、少なくとも2倍の違いの値を観察する90%の確率を達成した。これらの12遺伝子のうちの1つ、アポリポタンパク質Dのみが、IV度腫瘍の少なくとも1つよりもIII度神経膠腫においてより高い発現を示す。このことは、この分析において示された高度に誘導された神経膠腫内皮遺伝子が、血管の新生の開始がすでに開始しているか、または星状細胞腫における表示を示すが乏突起細胞腫由来ECでは示さない神経膠腫型特異的である、血管形成の後期段階に関与し得ることを示唆する。より高度には誘導されない遺伝子、またはより攻撃的でない腫瘍段階において主として誘導される遺伝子は、

40

50

血管形成の開始をより反映し得る。細胞外マトリックス構造を調節するいくつかの遺伝子は本研究において高度に誘導されるとして示される。HSPG2 (パーレカン)、いくつかのI V型コラーゲン転写物改変体、およびマトリックスメタロプロテイナーゼ14 (MMP14) はすべて、細胞外マトリックスを再構築する際に役割を果たすことが示されてきた。興味深いことに、細胞シグナル伝達または細胞-細胞コミュニケーションのいずれかにおいて役割を果たす他の遺伝子もまた、神経膠腫関連内皮細胞において独占的に高度に発現される。メラノーマ関連抗原 (MG50)、エンドセリンレセプター、Gタンパク質共役レセプターRDC-1、およびインテグリン α Vはすべて、シグナル伝達カスケードにおいて役割を果たすことが以前に実証された細胞表面タンパク質である。エンドセリンレセプター、RDC-1、およびインテグリン α Vは血管形成を調節することが以前に示されていたが、MG50は血管形成と関連性を有しない。さらに、MG50は、まだ規定されていない機能を有するいくつかの型の腫瘍細胞と選択的に結合することが以前に示された。p53誘導性の脳特異的血管形成インヒビター (BAI-1) が有意なレベルで発現されたが、本研究において存在する初期の段階の腫瘍に制限されたことは注目に値する (データ示さず)。より後期の腫瘍段階におけるBAI-1の発現の損失は、より攻撃的な進行の血管発生に対する必要性を反映するという可能性がある。ディファレンシャルなHEYL SAGEタグの検出以外には、他の結腸内皮マーカーはIII度腫瘍において優勢的に発現されることは観察されなかった。全体として、列挙した14の腫瘍誘導性遺伝子のうちで、12が細胞表面に存在するか、または分泌されるかのいずれかである。残りの2つの遺伝子産物の局在は、これらの遺伝子が特徴付けされないままであるので、まだ決定されていない。最後に、選択したいいくつかの遺伝子のみが、血管形成が強固であることが予測される胎児脳ライブラリーにおいて有意な (>2タグ) 発現を示すことは注目に値する。

10

20

30

40

50

【0059】

上記に規定した神経膠腫誘導性内皮細胞遺伝子の高度に偏った局在と対照的に、神経膠腫内皮細胞と比較した正常内皮細胞中で誘導される遺伝子は、根本的に異なる細胞分布を示す。21の遺伝子が正常な内皮細胞において4倍以上誘導される。転写物の豊富さが2倍より多くの違いを有することの確率が50%またはそれ以上である遺伝子をフィルターにかけると、このリストは14遺伝子まで減少する (表6)。これらの14遺伝子について予測されるタンパク質生成物は、細胞内である4遺伝子産物、内在性膜タンパク質である5、細胞外である3、および、細胞表面または核膜レセプター上のいずれかで分泌される各1の、細胞内局在の範囲を示す。これらの遺伝子のいくつかは、腫瘍サプレッサー機能または抗血管形成機能のいずれかと一致する機能を有する。これらの抗増殖性機能は、初期増殖応答遺伝子1 (EGR1)、BTG2、Kruppel様因子4 (KLF4)、およびセリンプロテアーゼインヒビターSPINT2に帰するとされてきたが、血管形成との関連はSPINT2に限定されている。3つの神経膠腫の腫瘍の各々におけるこれらの遺伝子のダウンレギュレーションは、これらの遺伝子が抗血管形成特性を有するタンパク質をコードするように機能し得ることを示唆する。SPINT2およびBTG2の両方は分泌され、パラクリン機構を介して作用し得る。このメタロチオネインとしての分泌タンパク質MT1Aの優勢的な発現が、隣接細胞中でDNA損傷を強力に弱める抗酸化物として働き得ることもまた注目に値する。興味深いことに、EGR1およびKLF4は転写因子をコードし、このことは、本明細書で示された抗血管形成経路のある部分がこれらの遺伝子産物によって開始され得ることを示唆する。MT1Aを例外として、上記の遺伝子のいずれもが結腸腫瘍ECにおけるディファレンシャルな発現を示さず、それゆえに神経膠腫特異的ECマーカーであり得る。

【0060】

腫瘍ECサブタイプについての遺伝子発現の特異性は規定することが重要であり、および以前に結腸EC集団について得られたデータを組み込んだ神経膠腫ECデータを用いて扱われ得る。限られた数の遺伝子が、脳および結腸の両方の正常なEC集団中で優勢的に発現される。対照的に、16遺伝子が結腸および脳の腫瘍EC画分中で少なくとも4倍誘導された。これらの遺伝子のうちの12がまた、少なくとも2倍ディファレンシャルであることが50%より高い確率を有するという判断基準に合致した (表7)。これらの遺伝子の大多数 (7) はコ

ラーゲン転写物である。しかし、腫瘍内皮マーカー1 (TEM1)、THY1、およびRDC-1はまた、異なる腫瘍のEC細胞において一貫した誘導を示す。腫瘍誘導性EC発現のこの限られた保存性は、組織供給源に依存して高度に特異的なEC発現プロファイルを示唆する。TEM1発現は、星状細胞腫からの組織スライスに有する組織アレイ上で確認された (データ示さず)。

【0061】

特定の細胞型に対する遺伝子発現の特異性を規定することは、機能を決定すること、および治療を設計する際に補助し得る。本発明者らの非内皮細胞SAGEデータベースは、現在、255,000の独特なSAGE転写物をコードする76のライブラリーを含む。上皮細胞株は、肺、卵巣、腎臓、前立腺、胸部、結腸、脾臓に由来する。さらなる非上皮供給源には、心筋細胞、メラノサイト、神経膠芽腫、および単球が含まれる。神経膠腫ECにおける誘導を示しかつ非EC細胞においては制限された発現を実証する遺伝子は、抗血管形成治療のための理想的な標的であり得る。任意の非ECライブラリーにおける1または数個のタグを可能にすること、および神経膠腫ECにおいて少なくとも4倍の誘導は、5遺伝子のみを生じた (表8)。これらの遺伝子のいくつかは、非ECデータベース中に含まれる比較的限られた数の細胞型に起因しておそらくEC特異的でない。しかし、PV-1およびPlexin A2 (PLEXNA2) の両方は、血管形成調節に対して潜在的な機能的関連性を有する興味深い遺伝子である。

【0062】

PLXNA2を規定するSAGEタグは、最終的なエキソンの3'に存在する現在のmRNAの境界の外側に外れている。しかし、RT-PCRの結果は、SAGEを誘導するために使用された腫瘍試料中でこのタグを含むmRNAの転写を確認した。Plexinは、MET遺伝子ファミリーによってコードされるスキャッター因子/肝細胞増殖因子 (SF/HGF) ファミリーのレセプターと相同性を共有する [Tamagnone, L., Artigiani, S., Chen, H., He, Z., Ming, G. I., Song, H., Chedotal, A., Winberg, M. L., Goodman, C. S., Poo, M., Tessier-Lavigne, M., およびComoglio, P. M. (1999). Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates. *Cell* 99, 71-80.]。より初期の結果は、SF/HGF発現と腫瘍形成能の増加との間の関連性を実証した [Bowers, D. C., Fan, S., Walter, K. A., Abounader, R., Williams, J. A., Rosen, E. M., およびLaterra, J. (2000). Scatter factor/hepatocyte growth factor protects against cytotoxic death in human glioblastoma via phosphatidylinositol 3-kinase-and AKT-dependent pathways. *Cancer Res* 60, 4277-83.]。さらに、SF/HGFは、血管形成における一致した刺激を伴うこの増加した腫瘍形成能を促進する [Lamszus, K., Laterra, J., Westphal, M., およびRosen, E. M. (1999). Scatter factor/hepatocyte growth factor (SF/HGF) content and function in human gliomas. *Int J Dev Neurosci* 17, 517-30.]。SF/HGFのインビボ標的化は、神経膠腫増殖および血管形成を阻害することが実証された [Abounader, R., Lal, B., Luddy, C., Koe, G., Davidson, B., Rosen, E. M., およびLaterra, J. (2002). In vivo targeting of SF/HGF and c-met expression via U1snRNA/ribozymes inhibits glioma growth and angiogenesis and promotes apoptosis. *Faseb J* 16, 108-10.]。プレキシンはセマホリンについてのレセプターとして機能するニューロピリン1を伴うコレセプターとして機能することが知られており、次には、ニューロンの誘導および細胞結合を調節する [Tamagnone, 1999, 前出]。ニューロピリン-1およびプレキシンの結合は神経細胞増殖を誘導するためにセマホリンからのシグナルを受容するように働き得るので、プレキシン-ニューロピリン結合が、VEGF応答をシグナル伝達するKDR-ニューロピリン複合体に類似した様式で血管形成増殖を調節し得ることが考えられる。プレキシンA2は結腸ECにおいては非常に低いレベルの発現を示し、結腸腫瘍ECにおいてはディファレンシャルに誘導されない。別のプレキシンであるプレキシンB2 (PLXNB2) もまた、神経膠腫EC発現において5倍の増加を示したが、表8で必要とされた統計学的な閾値を作らなかったことは注目に値する。プレキシンB2は以前に脳腫瘍においてディファレンシャルに誘導されることが示された [Shinoura, N., Shamraj, O. I., Hugenholtz, H., Zhu, J. G., McBlack, P., Warnick, R., Tew, J. J., Wani, M. A., およびMenon, A. G. (

10

20

30

40

50

1995). Identification and partial sequence of a cDNA that is differentially expressed in human brain tumors. *Cancer Lett* 89, 215-21.]. 神経膠腫ECにおけるプレキシンのアップレギュレーションは、それによってSF/HGFが直接的にEC移動および増殖を刺激する仮説を許容する。神経膠腫においてプレキシナ2の一貫したアップレギュレートされたレベルの新たな発見は、腫瘍のプレキシナ2レベルと、特に脳における血管形成調節との間の機能的関連のためのさらなる証拠を必要とする。

【 0 0 6 3 】

PV-1 (PLVAP、plasmallema vesicle associated protein (原形質膜小胞結合タンパク質) とも呼ばれる) は、カベオリン-1と共存することが示された最近発見されたII型内在性膜糖タンパク質である。Stan, R. V., Arden, K. C., およびPalade, G. E. (2001). cDNA and protein sequence, genomic organization, and analysis of cis regulatory elements of mouse and human PLVAP genes. *Genomics* 72,304-13。興味深いことに、このタンパク質は最初に小孔の隔膜および小胞内の経内皮チャンネルに局在することが示された。PV-1の特異的機能は未知である。PV-1は結腸EC中に実質的なレベルで発現されるが、正常ECと腫瘍結腸ECの間ではディファレンシャルに発現されない。神経膠腫におけるこの小胞関連タンパク質のアップレギュレーションは、神経膠腫結合内皮細胞を特異的に標的化すること、ならびに根底にある腫瘍形成細胞に治療的送達メカニズムを潜在的に提供することのための手段を提供し得る(Marx, J. (2001). Caveolae: a once-elusive structure gets some respect. *Science* 294, 1862-5.)。

【 0 0 6 4 】

本研究から、正常組織または主要組織における機能またはディファレンシャルな発現に関わりなく、脳EC特異的遺伝子を規定する潜在能力が存在する。ECに限定された神経膠腫誘導遺伝子について適用されたのと同じ判断基準を適用して、2つの遺伝子、TNF α 誘導性タンパク質3およびJUNBのみが脳EC試料における一貫した発現を示すが、非ECデータベースに厳しく制限された発現である。

【 0 0 6 5 】

脳毛細管内皮細胞中の血液脳関門は、非脳ECジャンクション複合体と比較して低分子および高分子の両方の制限された拡散を生じる。この結果として、脳毛細管ECは、強固に調節されるか、または触媒される輸送系を介する分子交換を容易にする。正常組織と腫瘍組織との間の触媒された膜トランスポーターの任意のディファレンシャルな発現は、腫瘍細胞に治療を選択的に送達するための手段を提供し得る。インスリンレセプター (IR) は、しばらくの期間、脳毛細管のためのマーカーであること、および薬物の送達を容易にすることが知られてきた。本研究において最も高度に誘導され、神経膠腫特異的遺伝子の1つはIRである (表8)。神経膠腫におけるIR転写物の高度な誘導は以前には認識されておらず、かつ癌細胞に対する選択的送達機構を提供し得る。これらのレセプターはまた、小胞構造中に存在することが提案されているからである[Smith, R. M., Jarret, L. (1988). *Lab. Invest.* 58, 613-629.]. 全体として、非常にまれなトランスポーターが、それらの正常な対応物と比較した場合に神経膠腫関連EC中でディファレンシャルな誘導を示した (表9)。これは、トランスポーターの発現の変化をCNS腫瘍の組織学的変化の等級と関連付けた以前の示唆と反対である[Guerin, C., Wolff, J. E., Laterra, J., Drewes, L. R., Brem, H., およびGoldstein, G. W. (1992). Vascular differentiation and glucose transporter expression in rat gliomas: effects of steroids. *Ann Neurol* 31, 481-7.]. 1つのみの他の遺伝子、SLC1A5可溶性キャリアファミリー1メンバー5 (中性アミノ酸トランスポーター) が、神経膠腫由来EC中で4倍より高い誘導を示した。しかし、インテグリン α Vについての標準的SAGEがアクアポリンと共有されることが言及されるべきである。これらの2つの遺伝子の長いタグの誘導化は、インテグリン α Vおよびアクアポリンの両方が神経膠腫ECにおいて誘導されることを示した。アクアポリンは、刺激されたVEGFに付随する小胞膨張において役割を果たし得る[Roberts, W. G., およびPalade, G. E. (1997). Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res* 57, 765-72.]. 1つのみの膜トランスポーター、Na⁺/K⁺トランスポーティ

ングATP1A2 ATPaseは、神経膠腫誘導されたECにおいて逆比例的に抑制された。特定のトランスポーターが不正確な機能の割り当てに起因してこの分析において見逃されたという可能性が残っている。それにも関わらず、少ない数のディファレンシャルに調節された輸送促進因子は、少ない数のこれらの遺伝子が、腫瘍増殖のために必要とされるタンパク質のいかなる必要とされる増加にも適応するように転写的に活性化される必要があることを示唆する。

【0066】

表10は、神経膠腫内皮細胞において誘導されるが、結腸腫瘍または胸部腫瘍内皮細胞においては誘導されない遺伝子を示す。

【0067】

表11は、神経膠腫内皮細胞において抑制されるトランスポーターをコードする遺伝子を示す。

【0068】

表12は、脳および結腸の両方の腫瘍内皮細胞の核に局在するタンパク質をコードする遺伝子を示す。

【0069】

表13は、脳および結腸の両方の腫瘍内皮細胞の細胞質に局在するタンパク質をコードする遺伝子を示す。

【0070】

表14は、脳および結腸の両方の腫瘍内皮細胞から細胞外であるタンパク質をコードする遺伝子を示す。

【0071】

表15は、脳および結腸の両方の腫瘍内皮細胞の膜に局在するタンパク質をコードする遺伝子を示す。

【0072】

表16は、脳および結腸の両方の腫瘍内皮細胞において誘導されるタンパク質をコードする遺伝子を示す。

【0073】

表17は、脳におけるさらなる腫瘍内皮マーカーを示す。

【0074】

表18は、細胞質である脳における腫瘍内皮マーカーを示す。

【0075】

表19は、核である脳における腫瘍内皮マーカーを示す。

【0076】

表20は、膜結合である脳における腫瘍内皮マーカーを示す。

【0077】

表21は、細胞外である脳における腫瘍内皮マーカーを示す。

【0078】

表22は、細胞内局在に関して分類されていない脳における腫瘍内皮マーカーを示す。

【0079】

(参考文献)

10

20

30

40

Abounader, R., Lal, B., Luddy, C., Koe, G., Davidson, B., Rosen, E. M., and Lattera, J. (2002). In vivo targeting of SF/HGF and c-met expression via U1snRNA/ribozymes inhibits glioma growth and angiogenesis and promotes apoptosis. *Faseb J* 16, 108-10.

Bart, J., Groen, H. J., Hendrikse, N. H., van der Graaf, W. T., Vaalburg, W., and de Vries, E. G. (2000). The blood-brain barrier and oncology: new insights into function and modulation. *Cancer Treat Rev* 26, 449-62.

Bernsen, H. J., Rijken, P. F., Oostendorp, T., and van der Kogel, A. J. (1995). Vascularity and perfusion of human gliomas xenografted in the athymic nude mouse. *Br J Cancer* 71, 721-6.

10

Bowers, D. C., Fan, S., Walter, K. A., Abounader, R., Williams, J. A., Rosen, E. M., and Lattera, J. (2000). Scatter factor/hepatocyte growth factor protects against cytotoxic death in human glioblastoma via phosphatidylinositol 3-kinase- and AKT- dependent pathways. *Cancer Res* 60, 4277-83.

Chen, H., Centola, M., Altschul, S. F., and Metzger, H. (1998). Characterization of gene expression in resting and activated mast cells. *J Exp Med* 188, 1657-68.

Guerin, C., Wolff, J. E., Lattera, J., Drewes, L. R., Brem, H., and Goldstein, G. W. (1992). Vascular differentiation and glucose transporter expression in rat gliomas: effects of steroids. *Ann Neurol* 31, 481-7.

20

Hobbs, S. K., Monsky, W. L., Yuan, F., Roberts, W. G., Griffith, L., Torchilin, V. P., and Jain, R. K. (1998). Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 4607-12.

Holash, J., Maisonpierre, P. C., Compton, D., Boland, P., Alexander, C. R., Zagzag, D., Yancopoulos, G. D., and Wiegand, S. J. (1999). Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 284, 1994-8.

Huminiecki, L., and Bicknell, R. (2000). In silico cloning of novel endothelial-specific genes. *Genome Res* 10, 1796-806.

30

Lamszus, K., Lattera, J., Westphal, M., and Rosen, E. M. (1999). Scatter factor/hepatocyte growth factor (SF/HGF) content and function in human gliomas. *Int J Dev Neurosci* 17, 517-30.

Marx, J. (2001). Caveolae: a once-elusive structure gets some respect. *Science* 294, 1862-5.

Roberts, W. G., and Palade, G. E. (1997). Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res* 57, 765-72.

Shinoura, N., Shamraj, O. I., Hugenholtz, H., Zhu, J. G., McBlack, P., Warnick, R., Tew, J. J., Wani, M. A., and Menon, A. G. (1995). Identification and partial sequence of a cDNA that is differentially expressed in human brain tumors. *Cancer Lett* 89, 215-21.

Smith, R. M., Jarret, L. (1988). *Lab. Invest.* 58, 613-629.

St Croix, B., Rago, C., Velculescu, V., Traverso, G., Romans, K. E., Montgomery, E., Lal, A., Riggins, G. J., Lengauer, C., Vogelstein, B., and Kinzler, K. W. (2000). Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 289, 1197-202.

Stan, R. V., Arden, K. C., and Palade, G. E. (2001). cDNA and protein sequence, genomic organization, and analysis of cis regulatory elements of mouse and human PLVAP genes. *Genomics* 72, 304-13.

10

Tamagnone, L., Artigiani, S., Chen, H., He, Z., Ming, G. I., Song, H., Chedotal, A., Winberg, M. L., Goodman, C. S., Poo, M., Tessier-Lavigne, M., and Comoglio, P. M. (1999). Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates. *Cell* 99, 71-80.

Vajkoczy, P., and Menger, M. D. (2000). Vascular microenvironment in gliomas. *J Neurooncol* 50, 99-108.

20

Vajkoczy, P., Schilling, L., Ullrich, A., Schmiedek, P., and Menger, M. D. (1998). Characterization of angiogenesis and microcirculation of high-grade glioma: an intravital multifuorescence microscopic approach in the athymic nude mouse. *J Cereb Blood Flow Metab* 18, 510-20.

Vick, N. A., and Bigner, D. D. (1972). Microvascular abnormalities in virally-induced canine brain tumors. Structural bases for altered blood-brain barrier function. *J Neurol Sci* 17, 29-39.

【 0 0 8 0 】

30

(表 5)

T/N	T/N プローブ	SAGE タグ	UG ID	UG 記載	局在
17	95	GTCTCAGTGC	118893	メラノーマ関連遺伝子 MG50	表面/分泌
14	90	CTTATGCTGC	82002	B 型エンドセリンレセプター	表面
13	99	CCACCCCTCAC	211573	HSPG2 パーレカン	細胞外
13	94	GTGCTACTTC	119129	コラーゲン、IV型、 α 1	細胞外
12	98	GAGTGAGACC	345643	Thy-1 細胞表面抗原	表面
10	94	ATGGCAACAG	149609	ITGA5 インテグリン α 5 (Fnレセプター) レセプター	表面
9	91	TCACACAGTG	23016	G タンパク質共役レセプター RDC-1	表面
8	100	GACCGCAGG	119129	コラーゲン、IV型、 α 1	細胞外
8	97	GGGAGGGGTG	2399	マトリックスメタロプロテイナーゼ 14 (膜挿入)	細胞外
7	99	CCCTACCCTG	75736	アポリポタンパク質 D	細胞外
6	97	TTCTCCCAA	75617	コラーゲン、IV型、 α 2	細胞外
6	98	GGATGCGCAG	302741	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EU	
5	98	GTGCTAAGCG	159263	コラーゲン、VI型、 α 2 エクソン 1	細胞外
4	93	CCCAGGACAC	110443	Homo sapiens cDNA: FLJ22215 fis、クローン HRC01580.	

10

20

【 0 0 8 1 】

(表 6)

脳 N/T	脳 N/T プローブ	SAGE タグ	UG ID	UG 記載	局在
9	72	TAGTTGGAAA	1119	核レセプターサブファミリー 4、グループ A、メンバー 1 NR4A1	核膜
9	72	AAGGGCGCGG	1378	アネキシン A3 ANXA3	膜
9	72	AGCTGTGCCA	348254	メタロチオネイン 1A (機能的) MT1A	細胞外
7	60	ACAAATCAA	110613	核孔複合体相互作用タンパク質 SMG-1	膜
6	68	GCCTGCAGTC	31439	セリンプロテアーゼインヒビター、Kunitz 型、2 SPINT2	細胞外
6	52	ACCAGGTCCA	5167 334549	溶質担体 ファミリー 5 (ナトリウム依存性ビタミン	膜
6	52	GGCTAATTAT	34114	ATPase、Na ⁺ /K ⁺ 輸送、 α 2 (+) ポリペプチド	膜
6	75	TTTAAATAGC	7934	KLF4 Kruppel 様因子 4 (腸)	細胞内
5	81	CAGTTCATTA	326035	初期増殖応答 1 EGR1	細胞内
5	61	CTGCCGTGAC	75462	BTG ファミリー、メンバー 2 BTG2	細胞外
5	65	TTTTAACTTA	160483	赤血球膜タンパク質バンド 7.2 (ストマチン)	膜
4	77	TAGAAACCGG	8997	熱ショック 70kD タンパク質 1A HSP70	細胞内
4	77	CTTCITGCC	272572 347939	ヘモグロビン、 α 2	細胞内
4	53	TAGAAAAAAT	8906	シンタキシン 7	表面

30

40

【 0 0 8 2 】

(表 7)

脳 T/N	結腸 T/N	SAGE タグ	UG ID	UG 記載	局在
13	4	GTGCTACTTC	119129	コラーゲン、IV型、 α 1	細胞外
12	16	GAGTGAGACC	125359	Thy-1 細胞表面抗原	表面
9	4	TCACACAGTG	23016	G タンパク質共役レセプター RDC-1	表面
8	6	GACCGCAGGA	119129	コラーゲン、IV型、 α 1	細胞外
8	13	GGGAGGGGTG	2399	マトリックスメタロプロテイナーゼ 14 (膜挿入)	細胞外
7	14	GGGGCTGCCC	195727	腫瘍内皮マーカー 1 前駆体	表面
6	4	TTCTCCCAAA	75617	コラーゲン、IV型、 α 2	細胞外
6	18	CCACAGGGGA	119571	コラーゲン III 型、 α 1 (エーラーズ-ダンロー症候群)	細胞外
6	9	TCAAGTTCAC	351928	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA Euroimage 1977059	
5	10	ACCAAAAACC	172928	コラーゲン、I 型、 α 1	細胞外
4	7	GATCAGGCCA	119571	コラーゲン III 型、 α 1 (エーラーズ-ダンロー症候群)	細胞外
4	4	AGAAACCACG	119129	コラーゲン、IV型、 α 1	細胞外

10

【 0 0 8 3 】

(表 8)

20

脳 T/N	脳 T/N プローブ	短いタグ	非 EC 計数	UG ID	UG 記載	局在
9	83	AAGGTTCTTC	1	89695	インスリンレセプター	表面
7	74	CCCTTTCACA	1	107125	PV1	表面
6	75	AGACTAGGGG	1	350065	プレキシシン A2	表面
4	69	CATAAACGGG	1	69954	ラミニン、 γ 3	細胞外
4	53	GGCCAACATT	1	36353	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EU	

30

【 0 0 8 4 】

(表 9)

短いタグ	長いタグ	UG ID	UG 記載
GTACGTCCCA	GTACGTCCACCCCTGTC	183556	溶質担体ファミリー 1 (中性アミノ酸トランスポーター)
GCAATTTAAC	GCAATTTAACCACATTT	83974	溶質担体ファミリー 21 (プロスタグランジントランスポーター)
AGGTGCGGGG	AGGTGCGGGGGCAGAC	165439	arsA (細菌) 亜硫酸トランスポーター、ATP 結合
TTTGGGGCTG	TTTGGGGCTGGCCTCAC	7476	ATPase、H ⁺ 輸送、リソソーム (液胞プロト)
CACCCTGTAC	CACCCTGTACAGTTGCC	25450	溶質担体ファミリー 29 (ヌクレオシドトランスポーター)
GGGTGGGCGT	GGGTGGGCGTGCAGGGA	278378	カリオフェリン β 2b、トランスポーチン

【 0 0 8 5 】

(表 1 0)

10

20

30

40

ユニバーサル ID	機能	長いタグ	標準タグ	局在
Hs.101382	腫瘍転移因子 α -誘導タンパク質 2	ACTCAGCCCGGCTGATG	ACTCAGCCCG	細胞質
Hs.102135	シグナル配列セプター、 δ (トランスロコロン結合タンパク質 δ)	GCTCTCTATGCTGACGT	GCTCTCTATG	膜
Hs.103180	DC2 タンパク質	AGAATGAAACTGCCGGG	AGAATGAAAC	膜
Hs.105850	KIAA0404 タンパク質	AAGTGAATAAAGTGGC	AAGTGAATA	核
Hs.10784	第 6 染色体オープンリーディングフレーム 37	TTTGAATCAGTGTCTAGA	TTTGAATCAG	細胞質
Hs.110802	フォン・ウィルブランド因子	TTCTGCTCTTGTGCCCT	TTCTGCTCTT	細胞外
Hs.112844	母性的発現 3	TGGGAAGTGGGCTCCCT	TGGGAAGTGG	ミトコンドリア
Hs.11607	飯組タンパク質 FLJ32205	TGGGCCCGTGTCTGGCC	TGGGCCCGTG	ミトコンドリア
Hs.118893	メラノーマ関連遺伝子	ACAACGTCCAGCTGGTG	ACAACGTCCA	細胞外
Hs.119120	E3 ユビキチンリガーゼ SMURF1	CCCCCTGCCCTCTGGC	CCCCCTGGCC	ミトコンドリア
Hs.121849	微小管結合タンパク質 1 経路 3 β	GTCTATGCCCTCCAGGA	GTCTATGCCCT	核
Hs.124915	飯組タンパク質 MGC2601	GGCTGGAGCGCTTTGG	GGCTGGAGCC	細胞外
Hs.129780	腫瘍転移因子セプタースーパーファミリー、メンバー 4	CATACCTCTGCCCGGC	CATACCTCT	膜
Hs.135084	シスタチン C (アミロイド血管障害および出血)	TGCCTGCACACGAGAGAC	TGCCTGCACC	細胞外
Hs.136414	UDP-GlcNAc: β -Gal β -1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 5	TTCCCTTGTAATCAAAGA	TTCCCTTGTA	細胞外
Hs.137574	凝固因子 II (トロニン) レセプター様 3	TGGCGGCAGAGGCGAGAG	TGGCGGCAGA	膜
Hs.148932	セマドメイン、膜貫通ドメイン (TM) および細胞質ドメイン、(セマホリン) 6B	CCACGTGGCTGGCTGGG	CCACGTGGCT	膜
Hs.149152	ロフィリン 1	CTGGAGGCTGCCCTGGG	CTGGAGGCTG	核
Hs.149609	インテグリン、 α 5 (フィブロネクチンレセプター、 α ポリペプチド)	ATGGCAACAGATCTGGA	ATGGCAAGAG	膜
Hs.151761	KIAA0100 遺伝子産物	GGTCCCTACCCCTTCCC	GGTCCCTAC	核
Hs.155048	Lutheran 血液型 (Aubergier b 抗原含有)	CCGCGCCCGCCCTTCCC	CCGCGCCCGG	膜
Hs.155223	スタニノカルチン 2	CCGAGGCGAGAGTCCGG	CCGAGGCGAG	細胞外
Hs.155396	核因子 (赤血球由来 2) 様 2	CTACGTGATGAAGATGG	CTACGTGATG	核
Hs.155894	タンパク質チロシンホスファターゼ、非レセプター型 1	ATGGGTTTGCAATTTAG	ATGGGTTTGC	細胞質
Hs.155939	イノシトールポリリン酸-5-ホスファターゼ、145kDa	ATGGAAGTCTGCGTAAC	ATGGAAGTCT	核
Hs.156351	飯組タンパク質 FLJ23471	TGGACAGCAGGACCTG	TGGACAGCAG	核
Hs.1600	シヤバロニン含有 TCP1、サブユニット 5 (ϵ)	TCATAGAAACCTTGATT	TCATAGAAAC	細胞質
Hs.160958	CDC37 細胞分裂周期 37 ホモログ (S. cerevisiae)	CAGCGCTGCATTGACTC	CAGCGTGCA	細胞質
Hs.165983	ジンクフィンガータンパク質 335	CTGGGTGCCCCAGCCCTG	CTGGGTGCCC	核
Hs.169401	アポリポタンパク質 E	CGACCCACGCCACCCG	CGACCCACG	細胞外
Hs.172813	Rho GTPase クレオチド交換因子 (GEF) 7	CGCTGGCGCTCTGGGAC	CGCTGGCGGT	核
Hs.1735	インセピン、 β B (アクチビン AB β ポリペプチド)	ATTAGTCAGAAACTGCC	ATTAGTCAGA	細胞外
Hs.180324	インスリン様増殖因子結合タンパク質 5	GATAGCACAGTTGTGAG	GATAGCACAG	細胞外

10

20

30

40

ユニジェンID	機能	長いタグ	標準タグ	局在
Hs.180610	スプライン因子プロリン/グルタミンリッチ(ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連)	CGTACTAGCGGCTTTGG	CGTACTGAGC	核
Hs.18069	レグマイン	GGGGCTTCTGTAGCCCC	GGGGCTTCTG	細胞外
Hs.180842	リボソームタンパク質 L13	CCCGTCCGGAACGTCTA	CCCGTCCGGA	核
Hs.180920	リボソームタンパク質 S9	CCAGTGGCCCGGAGCTG	CCAGTGGCCC	ミトコンドリア
Hs.182248	シークエストローム1	ACTGTACTCCAGCCTTAG	ACTGTACTCC	細胞質
Hs.1827	神経増殖因子レセプター(TNFRスーパーファミリー、メンバー16)	AGCTCCAGACCCCCAGC	AGCTCCAGAC	膜
Hs.184245	SMART/HDAC1 関連リプレッサータンパク質	GACTCCAGACACCCGGG	GACTCCAGAC	核
Hs.184669	ジンクフィンガータンパク質 144 (Mel-18)	GGCTCCAGACCCACCCAC	GGCTCCAGAC	核
Hs.19347	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L45	GACCAGCCTTCAGATGG	GACCAGCCTT	細胞質
Hs.194654	肺特異的血管形成インヒビター1	GCCGCCAGGGGCCAGGAC	GCCGCCAGGG	膜
Hs.19555	前立腺癌過剰発現遺伝子1	GAGGATGGTGTCTCTAG	GAGGATGGTG	細胞質
Hs.195851	アクチン、 $\alpha 2$ 、平滑筋、大動脈	AAGATCAAGATCATTGC	AAGATCAAGA	細胞質
Hs.201671	SRP (性決定領域Y) ボックス13	AGCACAGGTCGGGGGG	AGCACAGGGT	膜
Hs.20225	タフテリン相互作用タンパク質11	GCCAAAGTGAAGTGTGGC	GCCAAAGTGA	細胞質
Hs.202833	ヘムオキシゲナーゼ(デサイクリン)1	CGTGGGTGGGGAGGGAG	CGTGGGTGGG	膜
Hs.20976	Homo sapiens cDNA FLJ34888 fis. クローン NT2NE2017332	CTCCCCTATGGACTGGC	CTCCCCTATG	
Hs.211600	腫瘍壊死因子、 α 誘導タンパク質3	AGTATGAGGAAATCTCT	AGTATGAGGA	核
Hs.212680	腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー18	GCCCCCTTCCTCCCTTG	GCCCCCTTCC	膜
Hs.21595	X 染色体およびY染色体(固有) 155 発現配列上のDNA セグメント	GGGATTTCTGTGCTGTC	GGGATTTCTG	核
Hs.217493	アネキシン A2	CTTCCAGCTAACAGGTC	CTTCCAGCTA	核
Hs.2250	白血球阻害因子(コリン作動性分化因子)	GCCTTGGGTGACAAATT	GCCTTGGGTG	細胞外
Hs.23131	キネシンファミリーメンバー C3	GCCTCCCGCCACGGGGC	GCCTCCCGCC	核
Hs.2340	ジャンクションプロテオグロビン	GTGTGGGGGGGCTGGGG	GTGTGGGGGG	核
Hs.234726	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレードA (α -1 アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー3	GACTCTTCAGTCTGGAG	GACTCTTCAG	細胞外
Hs.236516	C型(カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン)レクチン、スーパーファミリーメンバー 9	GCCACACCCACCGCCCC	GCCACACCCA	膜
Hs.240443	マルチプルエンドクリン新生物形成1	CCAGGGCAACAGAAATGA	CCAGGGCAAC	核
Hs.25450	溶質担体ファミリー 29 (ヌクレオシドトランスポートター、メンバー1)	CACCTGTACAGTTGCC	CACCTGTAC	膜
Hs.25590	スタニオカルシン1	GACGAATATGAATGTC	GACGAATATG	細胞外
Hs.25590	スタニオカルシン1	CAAACTGGTCTAGGTCA	CAAACTGGTC	細胞外
Hs.25590	スタニオカルシン1	GTAATGACAGATGCAAG	GTAATGACAG	細胞外
Hs.268571	アポリポタンパク質 C-I	TGGCCCCAGGTGCCACC	TGGCCCCAGG	細胞外
Hs.272927	Sec23 ホモログ A (S. cerevisiae)	AACACAATCATATGATG	AACACAATCA	細胞質
Hs.274184	IGHM エンハンサー 3に結合する転写因子	GAGGTATACTAGGGGG	GAGGTATATC	核
Hs.274453	マウス胚性上皮遺伝子1の可能性のあるオルソログ	GGAGCCAGCTGACCTGC	GGAGCCAGCT	膜

ユニジュンID	機能	長いタグ	標準タグ	局在
Hs.27836	タンパク質 1 を含む III 型マウスフィブロブラスチン反復の可能性のあるオルソログ	GAGCCTCAGGTGCTCCC	GAGCCTCAGG	膜
Hs.278573	CD59 抗原 p18-20 (モノクローナル抗体 16.3A5, EJ16, EJ30, EJ32, および G344 によって同定された抗原)	TACTTCACATACAGTGC	TACTTCACAT	細胞外
Hs.286035	ミオシン XVB, 偽遺伝子	CGGTGGACCAACCCTGC	CGGTGGACCC	核
Hs.286035	ミオシン XVB, 偽遺伝子	GGAGAAACAGCTGCTGA	GGAGAAACAG	核
Hs.288203	Homo sapiens クロニン IMAGE:4845226, mRNA	GCTCAGGTCTGCCGGGG	GCTCAGGTCT	核
Hs.288991	TNFAIP3 相互作用タンパク質 2	TCGCACTCAGAGAACTG	TCGCACTGA	核
Hs.296406	KIAA0685 遺伝子産物	TCCACGGCCCTTCTGCTG	TCCACGGCCT	核
Hs.29716	仮想タンパク質 FLJ10980	TTGCAATAGCAAAACC	TTGCAATAGC	核
Hs.297753	ピメンチン	TCCAAATCGATGTGGAT	TCCAAATCGA	ミトコンドリア
Hs.29797	リボソームタンパク質 L10	AGGGCTTCCAATGTGCT	AGGGCTTCCA	ミトコンドリア
Hs.299257	EST、仮想タンパク質 FLJ20489 に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]	AACTGGGAGGTGGAGG	AACTGGGAG	
Hs.301242	マウス筋細胞誘導/分化オリジネーターの可能性のあるオルソログ	GGCCAAACATTTGGTCCA	GGCCAAACATT	細胞質
Hs.301685	KIAA0620 タンパク質	GGGGCTGGAGGGGGCA	GGGGCTGGAG	膜
Hs.302741	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クロニン EUROMAGE 50374	GGATGCGCAGGGGGAGGC	GGATGCGCAG	
Hs.318751	EST、T21371 仮想タンパク質 F25H8.3 - Caenorhabditis elegans に少し類似する [C.elegans]	GAAGACACTTGGTTGA	GAAGACACTT	
Hs.321231	UDP-Gal:β GlcNAc β 1,4-ガラクトクトシトランスフェラーゼ, ポリペプチド 3	GAGAGAAAGAGTGATCTG	GAGAGAAAGAG	細胞外
Hs.326445	v-akt マウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ 2	GCAGGGTGGGAGGGGT	GCAGGGTGGG	細胞質
Hs.334604	KIAA1870 タンパク質	TCAGTGTATTAAACCC	TCAGTGTATT	細胞外
Hs.339283	小胞体結合タンパク質 140 kDa	ATACTATAATTGTGAGA	ATACTATAAT	核
Hs.34516	セラミドキナーゼ	GCTGGTTCCTGAGTGCC	GCTGGTTCCT	細胞質
Hs.348000	EST、仮想タンパク質 FLJ20489 に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]	AGCCACTGCGCCCCGGCC	AGCCACTGCG	
Hs.350065	仮想タンパク質 FLJ30634	AGACTAGGGGCGCGGAGC	AGACTAGGGG	核
Hs.352535	KIAA0943 タンパク質	GGGACAGCTGTCTGTGG	GGGACAGCTG	細胞質
Hs.352949	EST、仮想タンパク質 FLJ20489 に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]	AACCCAGGAGGGCGGAGC	AACCCAGGAG	
Hs.353002	EST	CAGCCTGAGGCTCTTGG	CAGCCTGAGG	
Hs.353193	LOC124402	CTCCCTGACCTCTGG	CTCCCTCTG	核
Hs.363027	Homo sapiens cDNA FLJ39848 fis, クロニン SPLEN2014669	GCTTCAGTGGGGGAGAG	GCTTCAGTGG	
Hs.367653	仮想タンパク質 FLJ22329	TGTTTGGGGGCTTTTAG	TGTTTGGGGG	細胞外
Hs.373548	Homo sapiens cDNA: FLJ22720 fis, クロニン HS114320	TTTTAAATTAGGTTTGG	TTTTAAATTA	
Hs.374415	EST	ATCTCAAAGATACACAG	ATCTCAAAGA	

ユニジュンID	機能	長いタグ	標準タグ	局在
Hs.39619	仮想タンパク質 LOC57333	TTTGTGGCAGTCAGGC	TTTGTGGCA	細胞外
Hs.39871	ミオニン ID	ATTGTAGACAATGAGGG	ATTGTAGACA	核
Hs.400429	EST	GCAAAACCCCTGCTCTCC	GCAAAACCCCT	
Hs.401975	EST、T17346 仮想タンパク質 DKFZp586O1624.1 - ヒト (断片)に少し類似する [H.sapiens]	GTCTCAGTGTCTGAGGCG	GTCTCAGTGC	
Hs.405289	EST、仮想タンパク質 FLJ20378 に少し類似する [Homo sapiens]	AGCCACTGTGCCCGGCC	AGCCACTGTG	
Hs.406068	ユビキチン結合酵素 E2M (UBC12 ホモログ、酵母)	TGATTAAAGTCGGCGCT	TGATTAAAGT	核
Hs.406507	新芽ホモログ 4 (Drosophila)	TTACAACAGAAAAGCT	TTACAAACAG	細胞外
Hs.41716	内皮細胞特異的分子 1	TTTATTATTGTTCAATA	TTTATTATTG	細胞外
Hs.45008	仮想タンパク質 DKFZp547N157	CGGCCCTCAGGTGGCAG	CGGCCCTCAG	核
Hs.4980	LIM ドメイン結合 2	TAAAGGCACAGTGGCTC	TAAAGGCACA	核
Hs.5307	シナプトポジン	ATATTAGGAAGTCGGGG	ATATTAGGAA	核
Hs.55205	インスリン誘導性遺伝子 1	TGATTAAAACCAAGTTGC	TGATTAAAAC	膜
Hs.57958	EGF-TM7-ラトロフィリン関連タンパク質	TTGTGCACGCATCAGTG	TTGTGCACGC	膜
Hs.61490	シェワノミン相互作用タンパク質 1	CCTGCCTCTAGTGAAG	CCTGCCTCGT	核
Hs.61638	ミオニン X	CAAACTGTTTGTGGC	CAAACTGTT	核
Hs.62192	凝固因子 III (トロンボプラスチン、組織因子)	TAGGAAAGTAAATGGA	TAGGAAAGTA	膜
Hs.65238	リンゴフィンガータンパク質 40	CTCCATCGGCTGTGAGG	CTCCATCGGC	核
Hs.6657	ヘルマンスキーパーパドリック症候群 4	CAAGCATCCCGTTCCA	CAAGCATCCC	核
Hs.6831	ゴルジ複合体関連タンパク質 1、60kDa	GAGTAGGCACCTTCCTG	GAGTAGGCA	核
Hs.69954	ラミニン、γ3	CATAAACGGGCACACCC	CATAAACGGG	細胞外
Hs.7187	仮想タンパク質 FLJ10707	TTGCCTGGGATGCTGGT	TTGCCTGGGA	核
Hs.73798	マクロファージ移動阻害因子 (グリコシル化阻害因子)	AACGCGGCCAATGTGGG	AACGCGGCCA	細胞質
Hs.73818	ユビキノールシクロクロム c 還元酵素ヒンジタンパク質	GGTTTGGCTTAGGCTGG	GGTTTGGCTT	核
Hs.74471	ギヤップ結合タンパク質、α 1、43kDa (コネキシン43)	GATTTTGTGGTGTGGG	GATTTTGTG	膜
Hs.74566	ジヒドロピリミジンナーゼ 3	GGCTGCCCTGGGCAGCC	GGCTGCCCTG	細胞質
Hs.74602	アクアポリン 1 (チャネル形成内在性タンパク質、28kDa)	ATGGCAACAGAAACCAA	ATGGCAACAG	膜
Hs.75093	プロコラーゲン-リジン、2-オキシグルタル酸 5-ジオキシンダーゼ (リジンヒドロキシラーゼ、VI型エーラーラーズ-タンロー症候群)	AGAGCAAACCGTAGTCC	AGAGCAAACC	細胞外
Hs.75445	SPARC 様 1 (マスト 9、ヘビン)	TGCACCTCAAGAAAATG	TGCACCTCAA	細胞外
Hs.75736	アポリポタンパク質 D	CCCTACCCCTGTTACCTT	CCCTACCCCTG	細胞外
Hs.76353	セリン (またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター、クレード A (α・1)	GGAAAAATGTTGGAATG	GGAAAAATGT	細胞外
Hs.7718	アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン、メンパー 5	GTTTTTGTCTCAGCGGC	GTTTTTGTCT	細胞外
Hs.77313	仮想タンパク質 FLJ22678	GAGGACCCCAACAGGAGG	GAGGACCCAA	細胞質
Hs.77326	サイクリン依存性キナーゼ (CDC2 様) 10	ACTGAGGAAAGGAGCTC	ACTGAGGAAA	細胞外
Hs.77573	インスリン様増殖因子結合タンパク質 3	TGCAGCGCCTGCGGCCT	TGCAGCGCCT	核
Hs.77573	ウリジンホスホリラーゼ			

ユニジェン ID	機能	長いタグ	標準タグ	局在
Hs.77864	KIAA0638 タンパク質	CTGGGGGAAGGGACTG	CTGGGGGAA	核
Hs.77886	ラミン A/C	GTGCCTAGAGGCAGGC	GTGCCTGAGA	核
Hs.77886	ラミン A/C	TCACAGGGTCCCGGGG	TCACAGGGTC	核
Hs.77886	ラミン A/C	GGAGGGGGCTTTGAAGCC	GGAGGGGGCT	核
Hs.78056	カテプシン L	GGAGGAATTCATCTTCA	GGAGGAATTC	細胞外
Hs.78531	RIKEN cDNA 5730528L13 遺伝子に類似 プロセソシン(異型ゴースト細胞および異型異染性白質萎縮症)	GAAAGTGGCTGTCTCTGG	GAAAGTGGCT	核
Hs.78575		TCCCTGGCTGTTGAGGC	TCCCTGGCTG	細胞外
Hs.82575	核内低分子リボスクレオタンパク質ポリペプチド B'	AAGATGAGGGGCGAGGC	AAGATGAGGG	核
Hs.82749	膜貫通 4 スーパーファミリーメンバー 2	CCAAACAAGAA TGCAATTG	CCAAACAAGAA	膜
Hs.83126	TAF11 RNA ポリメラーゼ II、TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、28kDa	AAGGATGCGGTGATGGC	AAGGATGCGG	核
Hs.83169	マトリックスメタプロテイナーゼ 1 (間質性コラゲナーゼ)	TGCAGTCACTGGTGTC	TGCAGTCACT	細胞外
Hs.83384	S100 カルシウム結合タンパク質、β (神経性)	GCGGTGTAGACCCCTAAC	GCGGTGTAGA	細胞質
Hs.83484	SRY (性決定領域 Y)-ボックス 4	CAGGCTTTTGGCTTCC	CAGGCTTTT	核
Hs.83484	SRY (性決定領域 Y)-ボックス 4	TCCCTGGGCAGCTTCAG	TCCCTGGGCA	核
Hs.83727	切断およびポリアデニル化特異的因子 1、160kDa	GAGCGCAGCGAGCTAGC	GAGCGCAGCG	核
Hs.84063	Homo sapiens cDNA: FLJ23507 fis、クローン LNG03128	CAGGTGGTTCTGCCATC	CAGGTGGTTC	核
Hs.84753	仮想タンパク質 FLJ12442	GCCACATCCGCTGAGG	GCCACATCC	細胞質
Hs.89695	インスリンレセプター	AAGGTTCTTCTCAAGGG	AAGGTTCTTC	膜

10

20

30

40

【 0 0 8 6 】

(表 11) トランスポーターにおいて抑制される神経膠腫

短いタグ	長いタグ	UG ID	UG 記載
GGCTAATTAT**	GGCTAATTATCATCAAT	34114	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ 輸送, α 2(+) ポリペプチド
CAAAATATAA	CAAAATATAAGCCGA	30246	溶質担体ファミリー 19 (チアミントランスポーター), m
			*トランスポート
** 神経膠腫抑制リストにおいてもまた示される			

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

(表 1 2) 脳および結腸の核タンパク質

ユニジュンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.149098	スムーズリン	602127	NP_599031
Hs.197298	NS1-結合タンパク質		AAG43485
Hs.337986	仮想タンパク質 MGC4677		NP_443103

10

20

30

40

【 0 0 8 8 】

(表 1 3) 脳 / 結腸の細胞質タンパク質

ユニジュンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.327412	TEM 15, COL3A1, Homo sapiens クロロニン FLC1492 PRO3121 mRNA, 完全 cds		
Hs.75721	プロファイリン1	176610	NP_005013

【 0 0 8 9 】

(表 1 4) 脳 / 結腸の細胞外タンパク質

10

20

30

40

ユニオンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.1103	トランスフォーミング成長因子、 $\beta 1$ (カムラチ・エンゲルマン病)	190180	NP_000651
Hs.111779	分泌タンパク質、酸性、システインリッチ (オステオネクチン)	182120	NP_003109
Hs.119129	コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$	120130	NP_001836
Hs.119571	コラーゲン、III型、 $\alpha 1$ (IV型エーラー-スーダンロー-症候群、 常染色体優性)	120180	NP_000081
Hs.151738	マトリックスメタプロテイナーゼ 9 (ゼラチナーゼ B、92kDa ゼラチナー ゼ、92kDa IV型コラーゲナーゼ)	120361	NP_004985
Hs.159263	コラーゲン、VI型、 $\alpha 2$	120240	NP_001840
Hs.172928	コラーゲン、I型、 $\alpha 1$	120150	NP_000079
Hs.179573	TEM 40、COL1A2 alt ポリA; 組織再構築に関与	120160	NP_000080

10

20

30

40

ヒューマンID	機能	OMIM	タンパク質
Hs.75617	コラーゲン、IV型、 α 2	120090	NP_001837
Hs.78672	ラミニン、 α 4	600133	NP_002281
Hs.821	ビグリカン	301870	NP_001702

10

20

30

40

【 0 0 9 0 】

(表 1 5) 脳 / 結腸の膜タンパク質

ユニオンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.125359	TEM 13、Thy-1 細胞表面抗原	188230	NP_006279
Hs.185973	変性精母細胞ホモログ、 脂質デサチュラーゼ (Drosophila)		NP_003667
Hs.195727	TEM 1、エンドシリン	606064	NP_065137
Hs.23016	G タンパク質共役レセプター		
Hs.2399	マトリックスメタロプロテイナーゼ 14 (膜挿入)	600754	NP_004986
Hs.285814	新芽ホモログ 4 (Drosophila)		AAK00653
Hs.82002	B 型エンドセリンレセプター	131244	NP_000106

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

(表 1 6) 脳および結腸のタンパク質

ヒト、マウス、ラット、ウサギ、豚、牛、馬、犬、猫、鶏、豚、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、マウス、ラット、ウサギ、豚、牛、馬、犬、猫、鶏、豚、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター	ヒト、マウス、ラット、ウサギ、豚、牛、馬、犬、猫、鶏、豚、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター ID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.1103		トランスフェリン、成長因子、 β 1 (カムラチン・エンゲルマン病)	190180	NP_000651
Hs.111779		分泌タンパク質、酸性、システインリッチ (オステオネクチン)	182120	NP_003109
Hs.119129		コラーゲン、IV型、 α 1	120130	NP_001836
Hs.119571		コラーゲン、III型、 α 1 (IV型エラスターゼ、症候群、常染色体優性)	120180	NP_000081
Hs.125359		TEM 13、Thy-1 細胞表面抗原	188230	NP_006279
Hs.149098		スムーグリン	602127	NP_599031
Hs.151738		マトリックスメタプロテイナーゼ 9 (ゼラチナーゼ B、92kDa、ゼラチナーゼ、92kDa、IV型コラーゲナーゼ)	120361	NP_004985
Hs.159263		コラーゲン、VI型、 α 2	120240	NP_001840

ユニジュンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.172928	コラーゲン、I型、 $\alpha 1$	120150	NP_000079
Hs.179573	TEM 40, COL1A2 alt ポリA ₁ 組織再構築に関与	120160	NP_000080
Hs.185973	変性精母細胞ホモログ、脂質デサチュラーゼ (Drosophila)		NP_003667
Hs.195727	TEM 1、エンドシアリン	606064	NP_065137
Hs.197298	NS1-結合タンパク質		AAG43485
Hs.23016	G タンパク質共役レセプター		
Hs.2399	マトリックスメタプロテイナーゼ 14 (膜挿入)	600754	NP_004986
Hs.285814	新芽ホモログ 4 (Drosophila)		AAK00653
Hs.327412	TEM15, COL311, Homo sapiens クロローン FLC1492 PRO3121 mRNA、完全 cds		
Hs.337986	仮想タンパク質 MGC4677		NP_443103
Hs.351928	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クロローン EUROIIMAGE 1977059		

ヒトユニークID	機能	OMIM	タンパク質
Hs.356096	EST、仮想タンパク質 FLJ10350 に高度に類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]		
Hs.75617	コラーゲン、IV 型、 $\alpha 2$	120090	NP_001837
Hs.75721	プロフィリン 1	176610	NP_005013
Hs.78672	ラミニン、 $\alpha 4$	600133	NP_002281
Hs.82002	B 型エンドセリンレセプター	131244	NP_000106
Hs.821	ビグリカン	301870	NP_001702

10

20

30

【 0 0 9 2 】

(表 1 7) 脳におけるさらなる腫瘍内皮マーカー

40

ヒト遺伝子ID	ヒト遺伝子機能	ヒト遺伝子名
Hs.326445	v-akt マウス胸腺腫ウイルスオノジーンホモログ 2	プロテインキナーゼ
Hs.77313	サイクリン依存性キナーゼ (cdc2-様) 10	プロテインキナーゼ
Hs.301242	オルソログマウス筋細胞誘導/分化オリジネーター	非プロテインキナーゼ
Hs.194654	脳特異的血管形成インヒビター1	膜 GPCR
Hs.57958	EGF-RM7 ラトロフィリン関連タンパク質	膜 GPCR
Hs.148932	セマドメイン	短い細胞質テールを有するレセプター

ヒューマンID	機能	
Hs.149609	インテグリン、 $\alpha 5$	短い細胞質テールを有するレセプター
Hs.27836	マウスフィブロネクチン III 型の可能性のある オルソログ	短い細胞質テールを有するレセプター
Hs.155048	Lutheran 血液型 (Aubergier b 抗原含有)	短い細胞質テールを有するレセプター
Hs.102135	SSR4、TRAPD	短い細胞質テールを有するレセプター
Hs.1827	神経増殖因子レセプター (TNFR スーパーファミリー、 メンバー 16)	膜レセプター
Hs.41716	インスリン様増殖因子結合タンパク質	細胞外増殖因子およびサイトカイン
Hs.2250	白血病阻害因子	細胞外増殖因子およびサイトカイン
Hs.155894	タンパク質チロシンホスファターゼ、I 型非レセプター	細胞選択性ホスファターゼ

10

20

30

40

【 0 0 9 3 】

(表 1 8) 細胞質 GEM

ユニオンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.111611	リボソームタンパク質 L27	607526	NP_000979
Hs.160958	CDC37 細胞分裂周期 37 ホモログ (S. cerevisiae)	605065	NP_008996
Hs.327412	TEM15、COL13A1、Homo sapiens クロニン FLC1492 PRO3121 mRNA、完全 cds		
Hs.34516	セラミドキナーゼ		NP_073603
Hs.352535	KIAA0943 タンパク質		BAA76787
Hs.61661	F- ボックスのみのタンパク質 32	606604	NP_478136
Hs.73798	マクロファージ移動阻害因子 (グリコシル化阻害因子)	153620	NP_002406
Hs.75721	プロフィリン 1	176610	NP_005013
Hs.83384	S100 カルシウム結合タンパク質、 β (神経性)	176890	NP_006263

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

(表 1 9) 核 GEM

ユニジェンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs 105850	KIAA0404 タンパク質		BAA23700
Hs 110443	仮想タンパク質 FLJ22215		NP_073745
Hs 121849	微小管結合タンパク質1軽鎖3 β		NP_073729
Hs.129673	真核生物翻訳開始因子4A、アイソフォーム1	602641	NP_001407
Hs 149098	スムーズリン	602127	NP_599031
Hs.155396	核因子(赤血球由来2)様2	600492	NP_006155
Hs.172813	Rho Gアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 7	605477	NP_663788
Hs.197298	NS1-結合タンパク質		AAG43485
Hs.211600	腫瘍壊死因子、 α -誘導タンパク質3	191163	NP_006281
Hs.217493	アネキシンA2	151740	—
Hs.2340	ジャンクションプラログロビン	173325	NP_002221
Hs.274184	IGHM エンハンサー3に結合する転写因子	314310	NP_006512
Hs.286035	ミオシンXVB、偽遺伝子		
Hs.332173	スピリット2のトランスデュースイン様エンハンサー (E(sp1) ホモログ、Drosophila)	601041	NP_003251
Hs.337986	仮想 タンパク質 MGC4677		NP_443103
Hs.339283	小胞体結合タンパク質 140 kDa		
Hs.350065	仮想 タンパク質 FLJ30634		NP_694559
Hs.65238	リングフィンガータンパク質 40		NP_055586
Hs.6657	ヘルマンズキーパドラック症候群4	606682	BAB33337
Hs.75061	MARCKS 様タンパク質	602940	NP_075385
Hs.77573	ウリジンホスホリラーゼ	191730	NP_003355
Hs.77886	ラミンA/C	150330	NP_005563

10

20

30

【 0 0 9 5 】

(表 2 0) 膜GEM

ユニジェンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.107125	原形質膜小胞結合 タンパク質		NP_11260 0
Hs.125359	TEM13, Thy-1 細胞表面抗原	188230	NP_00627 9
Hs.137574	凝固因子II (トロンビン)レセプター様3	602779	NP_00394 1
Hs.143897	ジスフェリン、肢帯筋ジストロ フィー2B(常染色体劣性)	603009	NP_00348 5
Hs.148032	セマドメイン、膜貫通ドメイン (TM)、および細胞質ドメイン、 (セマホリン)6B		NP_11548 4
Hs.149609	インテグリン、α5 (フィブロネクチンレセプター、 αポリペプチド)	135620	NP_00219 6
Hs.166254	ラット液胞膜タンパク質1の 可能性のあるオルソログ		NP_11220 0
Hs.1827	神経増殖因子レセプター (TNFR スーパーファミリー、 メンバー16)	162010	NP_00249 8
Hs.185973	変性精母細胞ホモログ、 脂質デサチュラーゼ (Drosophila)		NP_00366 7
Hs.195727	TEM1、エンドシアリン	606064	NP_06513 7
Hs.202833	ヘムオキシゲナーゼ (デサイクリング)1	141250	NP_00212 4
Hs.23016	Gタンパク質共役レセプター		
Hs.236516	C型(カルシウム依存性、 炭水化物認識ドメイン) レクチン、スーパーファミリー メンバー9		NP_05517 3
Hs.2399	マトリックスメタロプロテイナーゼ 14(膜挿入)	600754	NP_00498 6
Hs.25450	溶質担体ファミリー29 (ヌクレオシドトランスポーター)、 メンバー1	602193	NP_00494 6
Hs.274453	マウス胚性上皮遺伝子1の可能性 のあるオルソログ		NP_06008 1

10

20

30

40

ユニジェンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.277477	主要組織適合複合体、クラス I、C	142840	NP_002108
Hs.27836	マウスフィブロネクチン III 型 反復含有タンパク質 1 の可能性のあるオルソログ		NP_073734
Hs.285814	新芽 (Drosophila) ホモログ 4		AAK00653
Hs.301685	KIAA0620 タンパク質		BAA31595
Hs.62192	凝固因子 III (トロンボプラスチン、 組織因子)	134390	NP_001984
Hs.74602	アクアポリン 1 (チャンネル形成 内蔵性タンパク質、28kDa)	110450	AAH22486
Hs.77961	主要組織適合複合体、クラス I、B	142830	NP_005505
Hs.79356	リソソーム結合マルチスパニング 膜タンパク質-5	601476	NP_006753
Hs.82002	B 型エンドセリンレセプター	131244	NP_000106
Hs.89695	インスリンレセプター	147670	NP_000199
Hs.97199	補体成分 1、q 小成分、 レセプター 1	120577	NP_036204

10

20

【 0 0 9 6 】

(表 2 1) 細胞外 GEM

ユニゾンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.1103	トランスフォーミング成長因子、 β 1 (カムラチ・エンゲルマン病)	190180	NP_000651
Hs.110802	フォン・ウィルブランド因子	193400	NP_000543
Hs.111779	分泌タンパク質、酸性、 システインリッチ(オステオネクチン)	182120	NP_003109
Hs.119129	コラーゲン、IV型、 α 1	120130	NP_001836
Hs.119571	コラーゲン、III型、 α 1 (IV型エーラーズダンロー症候群、 常染色体優性)	120180	NP_000081
Hs.135084	シスタチンC(アミロイド血管障害 および脳出血)	604312	NP_000090
Hs.136414	UDP-GlcNAc: β Gal β -1,3-N- アセチルグルコサミニルトランスフェ ラーゼ 5		NP_114436
Hs.151738	マトリックスメタロプロテイナーゼ9 (ゼラチナーゼB、92kDaゼラチナーゼ、 92kDa IV型コラゲナーゼ)	120361	NP_004985
Hs.159263	コラーゲン、VI型、 α 2	120240	NP_001840
Hs.169401	アポリポタンパク質 E	107741	NP_000032
Hs.172928	コラーゲン、I型、 α 1	120150	NP_000079
Hs.1735	インヒビン β B(アクチビンAB β ポリペプチド)	147390	NP_002184
Hs.179573	TEM40、COL1A2 alt ポリA; 組織再構築に関与	120160	NP_000080
Hs.180324	インスリン様増殖因子結合タンパク質 5	146734	
Hs.18069	レグマイン	602620	NP_005597
Hs.211573	ヘパラン硫酸プロテオグリカン 2 (パーレカン)	142461	NP_005520
Hs.25590	スタニオカルシン 1	601185	NP_003146
Hs.268571	アポリポタンパク質 C-I	107710	
Hs.321231	UDP-Gal: β GlcNAc β 1,4- ガラクトシルトランスフェラーゼ、 ポリペプチド 3	604014	NP_003770
Hs.365706	マトリックス Gla タンパク質	154870	NP_000891
Hs.367653	仮想タンパク質 FLJ22329		
Hs.69954	ラミニン、 γ 3	604349	NP_006050
Hs.73817	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 3	182283	NP_002974
Hs.75111	プロテアーゼ、セリン、11 (IGF 結合)	602194	NP_002766
Hs.75445	SPARC 様 1 (マスト 9、ヘビン)	606041	NP_004675
Hs.75617	コラーゲン、IV型、 α 2	120090	NP_001837
Hs.75736	アポリポタンパク質 D	107740	NP_001638

10

20

30

40

ユニジェンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.7718	仮想 タンパク質 FLJ22678		NP_078812
Hs.77326	インスリン様増殖因子結合タンパク質 3	146732	NP_000589
Hs.78575	プロサボシン(異型ゴーシェ病および 異型異染性白質萎縮症)	176801	NP_002769
Hs.78672	ラミニン、 α 4	600133	NP_002281
Hs.82085	セリン(またはシステイン) プロテイナーゼインヒビター、グレード E (ネキシシ、プラスミノーゲン活性化因子 インヒビター 1 型)、メンバー 1	173360	NP_000593
Hs.821	ビグリカン	301870	NP_001702
Hs.83169	マトリックスメタロプロテイナーゼ 1 (間質性コラゲナーゼ)	120353	NP_002412
Hs.90107	接着調節分子 1		NP_008933

10

【 0 0 9 7 】

(表 2 2) 脳腫瘍マーカー (未分類)

ユニゾンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs 105850	KIAA0404タンパク質		BAA23700
Hs 107125	原形質膜小胞 結合タンパク質		NP_112600
Hs 1103	トランスフォーミング成長因子、 $\beta 1$ (カムラチ・エンゲルマン病)	190180	NP_000651
Hs.110443	仮想タンパク質 FLJ22215		NP_073745
Hs.110802	フォン・ウィルブランド 因子	193400	NP_000543
Hs.111611	リボソームタンパク質 L27	607526	NP_000979
Hs.111779	分泌タンパク質、酸性、シス테인リッチ (オステオネクチン)	182120	NP_003109
Hs.11607	仮想タンパク質 FLJ32205		NP_689774
Hs.119129	コラーゲン、IV型、 $\alpha 1$	120130	NP_001836
Hs.119571	コラーゲン、III型、 $\alpha 1$ (IV型エーラーズダンロー症候群、 常染色体優性)	120180	NP_000081
Hs.121849	微小管結合タンパク質 1 軽鎖 3 β		NP_073729
Hs.125359	TEM13、Thy-1 細胞表面抗原	188230	NP_006279
Hs.127824	EST、CA28_HUMAN コラーゲン $\alpha 2(VIII)$ 鎖(内皮コラーゲン)に少し類似 [H.sapiens]		
Hs.129673	真核生物翻訳開始因子 4A、 アイソフォーム 1	602641	NP_001407
Hs.135084	シスタチン C(アミロイド血管障害および 脳出血)	604312	NP_000090
Hs.136414	UDP-GlcNAc: β Gal β -1,3-N- アセチルグルコサミニルトランス フェラーゼ 5		NP_114436
Hs.137574	凝固因子 II (トロンビン) レセプター様 3	602779	NP_003941
Hs.143897	ジスフェリン、肢帯筋ジストロフィー 2B(常染色体劣性)	603009	NP_003485
Hs.148932	セマドメイン、膜貫通ドメイン(TM)、 および細胞質ドメイン、 (セマホリン) 6B		NP_115484
Hs.149098	スムーグリン	602127	NP_599031
Hs.149609	インテグリン、 $\alpha 5$ (フィブロネクチン レセプター、 α ポリペプチド)	135620	NP_002196

10

20

30

40

ユニジェンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs 151738	マトリックスメタロプロテイナーゼ9 (ゼラチナーゼB, 92kDaゼラチナーゼ、 92kDa IV型コラゲナーゼ)	120361	NP_004985
Hs 155396	核因子(赤血球由来2)様2	600492	NP_006155
Hs 159263	コラーゲン、VI型、 $\alpha 2$	120240	NP_001840
Hs 160958	CDC37 細胞分裂周期37ホモログ (<i>S. cerevisiae</i>)	605065	NP_008996
Hs.166254	ラット液胞膜タンパク質1の可能性の あるオルソログ		NP_112200
Hs.169401	アポリポタンパク質E	107741	NP_000032
Hs.172813	Rho GTPアゼンヌクレオチド交換因子 (GEF) 7	605477	NP_663788
Hs.172928	コラーゲン、I型、 $\alpha 1$	120150	NP_000079
Hs.1735	インヒビン、 βB (アクチビンAB β ポリペプチド)	147390	NP_002184
Hs.179573	TEM40、COL1A2 alt ポリA; 組織再構築に関与	120160	NP_000080
Hs.180324	インスリン様増殖因子結合タンパク質5	146734	
Hs.18069	レグマイン	602620	NP_005597
Hs.180920	リボソームタンパク質S9	603631	
Hs.1827	神経増殖因子レセプター(TNFR スーパーファミリー、メンバー16)	162010	NP_002498
Hs.185973	変性精母細胞ホモログ、 脂質デサチュラーゼ (<i>Drosophila</i>)		NP_003667
Hs.195727	TEM1、エンドスタリン	606064	NP_065137
Hs.197298	NS1-結合タンパク質		AAG43485
Hs.202833	ヘムオキシゲナーゼ(デサイクリング)1	141250	NP_002124
Hs.20976	Homo sapiens cDNA FLJ34888 fis、クローン NT2NE2017332		
Hs.211573	ヘパラン硫酸プロテオグリカン2 (パーレカン)	142461	NP_005520
Hs.211600	腫瘍壊死因子、 α 誘導タンパク質3	191163	NP_006281
Hs.217493	アネキシンA2	151740	
Hs.23016	Gタンパク質共役レセプター		
Hs.2340	ジャンクションプラコグロビン	173325	NP_002221
Hs.236516	C型(カルシウム依存性、炭水化物認識 ドメイン)レクチン、スーパーファミリー メンバー9		NP_055173
Hs.2399	マトリックスメタロプロテイナーゼ14 (膜挿入)	600754	NP_004986

10

20

30

40

ユニゾンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs 25450	溶質担体ファミリー29(ヌクレオ シドトランスポーター)メンバー1	602193	NP_004946
Hs.25590	スタニオカルシン 1	601185	NP_003146
Hs.268571	アポリポタンパク質 C-I	107710	
Hs 274184	IGHM エンハンサー3に結合する 転写因子	314310	NP_006512
Hs 274453	マウス胚性上皮遺伝子1の可能性の あるオルソログ		NP_060081
Hs.277477	主要組織適合複合体、クラス I、C	142840	NP_002108
Hs 27836	マウスフィブロネクチン III 型反復含有 タンパク質1の可能性のあるオルソログ		NP_073734
Hs 285814	新芽ホモログ 4 (Drosophila)		AAK00653
Hs.286035	ミオシン XVB、偽遺伝子		
Hs.288203	Homo sapiens、クローン IMAGE:4845226、mRNA		
Hs.29797	リボソームタンパク質 L10	312173	NP_115617
Hs.299257	EST、 仮想タンパク質 FLJ20489 に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]		
Hs.301685	KIAA0620 タンパク質		BAA31595
Hs.302741	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 50374		
Hs.318751	EST、T21371 仮想タンパク質 F25H8.3 - Caenorhabditis elegans に少し類似する [C.elegans]		
Hs.321231	UDP-Gal: β GlcNAc β 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、 ポリペプチド 3	604014	NP_003770
Hs.327412	TEM15、COL3A1、Homo sapiens クローン FLC1492 PRO3121 mRNA、完全 cds		
Hs.332173	スプリット2のトランスデューシン様 エンハンサー (E(sp1) ホモログ、 Drosophila)	601041	NP_003251
Hs.337986	仮想 タンパク質 MGC4677		NP_443103
Hs.339283	小胞体結合タンパク質 140 kDa		
Hs.34516	セラミドキナーゼ		NP_073603
Hs.350065	仮想 タンパク質 FLJ30634		NP_694559

10

20

30

40

ユニジェンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs 351928	Homo sapiens mRNA 全長挿入物 cDNA クローン EUROIMAGE 1977059		
Hs 352535	KIAA0943 タンパク質		BAA76787
Hs.352949	EST、仮想タンパク質 FLJ20489 に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]		
Hs 356096	EST、仮想タンパク質 FLJ10350 に少し類似する [Homo sapiens] [H.sapiens]		
Hs.363027	Homo sapiens cDNA FLJ39848 lis、クローン SPLEN2014669		
Hs 365706	マトリックスGlaタンパク質	154870	NP_000891
Hs.367653	仮想タンパク質 FLJ22329		
Hs.374415	ESTs		
Hs.380983	EST、ITB1_HUMAN インテグリン β -1 前駆体(フィブロネクチン レセプター β サブユニット)(CD29) (インテグリンVLA-4 β サブユニット) に高度に類似する [H.sapiens]		
Hs.400429	ESTs		
Hs.401975	EST、T17346 仮想タンパク質 DKFZp586O1624.1 - ヒト (断片)に少し類似する [H.sapiens]		
Hs.61661	F-ボックスのみのタンパク質 32	606604	NP_478136
Hs.62192	凝固因子 III (トロンボプラスチン、組織因子)	134390	NP_001984
Hs.65238	リングフィンガータンパク質 40		NP_055586
Hs.6657	ヘルマンズキーバドラック症候群 4	606682	BAB33337
Hs.69954	ラミニン、 γ 3	604349	NP_006050
Hs.73798	マクロファージ移動阻害因子 (グリコシル化阻害因子)	153620	NP_002406
Hs.73817	ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド 3	182283	NP_002974
Hs.74602	アクアポリン 1 (チャンネル形成内在性 タンパク質、28kDa)	110450	AAH22486
Hs.75061	MARCKS 様タンパク質	602940	NP_075385
Hs.75111	プロテアーゼ、セリン、11 (IGF 結合)	602194	NP_002766

10

20

30

40

ユニゾンID	機能	OMIMID	タンパク質
Hs.75445	SPARC 様1 (マスト9、ヘビン)	606041	NP_004675
Hs.75617	コラーゲン、IV型、 $\alpha 2$	120090	NP_001837
Hs.75721	プロフィリン1	176610	NP_005013
Hs.75736	アポリポタンパク質D	107740	NP_001638
Hs.7718	仮想タンパク質 FLJ22678		NP_078812
Hs.77326	インスリン様増殖因子結合タンパク質3	146732	NP_000589
Hs.77573	ウリジンホスホリラーゼ	191730	NP_003355
Hs.77886	ラミンA/C	150330	NP_005563
Hs.77961	主要組織適合複合体、クラスI、B	142830	NP_005505
Hs.78575	プロサポシン(異型ゴーシェ病および 異型異染性白質萎縮症)	176801	NP_002769
Hs.78672	ラミニン、 $\alpha 4$	600133	NP_002281
Hs.79356	リソソーム結合マルチスパニング膜 タンパク質-5	601476	NP_006753
Hs.82002	B型エンドセリンレセプター	131244	NP_000106
Hs.82085	セリン(またはシステイン)プロテ イナーゼインヒビター、グレードE (ネキシン、プラスミノーゲン活性化因子 インヒビター1型)、メンバー1	173360	NP_000593
Hs.821	ビグリカン	301870	NP_001702
Hs.83169	マトリックスメタロプロテイナーゼ1 (間質性コラーゲナーゼ)	120353	NP_002412
Hs.83384	S100 カルシウム結合タンパク質、 β (神経性)	176990	NP_006263
Hs.84063	Homo sapiens cDNA: FLJ23507 fis、クローン LNG03128		
Hs.89695	インスリンレセプター	147670	NP_000199
Hs.90107	接着調節分子1		NP_008933
Hs.97199	補体成分1、q小成分、レセプター1	120577	NP_036204

10

20

30

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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	A

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

(72) 発明者 マッデン ステファン アイ .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サドベリー ノブスコット ロード 1 3 7

(72) 発明者 ワング クラレンス ジェイ .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アーリントン # 2 フリーマン ストリート 1 0

(72) 発明者 クック ブライアン ピー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ノースボロ フーバー ロード 6

(72) 発明者 ラテラ ジョン

アメリカ合衆国 メリーランド州 ボルチモア 5 ス フロア ノース チャールズ ストリート
1 0 0 ジョンズ ホプキンス ユニバーシティ内

(72) 発明者 ウォルター ケビン

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 ピッツバーグ ロスロップ ストリート 2 0 0 スイート
ビー - 4 0 0 ユニバーシティ オブ ピッツバーグ

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA11 CA12 HA12

4B063 QA01 QA18 QA19 QQ01 QQ08 QQ13 QQ53 QR08 QR42 QR55

QR62 QR77 QR80 QS05 QS25 QS36 QX02

4C084 AA02 AA07 AA13 AA16 NA14 ZB261

4C085 AA02 AA08 AA13 BB11 CC03 EE06 GG03

4C086 AA01 AA02 EA16 NA14 ZB26

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2006512924A5	公开(公告)日	2007-02-15
申请号	JP2005502059	申请日	2003-08-15
[标]申请(专利权)人(译)	建新公司 约翰霍普金斯大学		
申请(专利权)人(译)	Genzyme公司 约翰·霍普金斯大学		
[标]发明人	マッデンステファンアイ ワングクラレンスジェイ クックブライアンピー ラテラジョン ウォルターケビン		
发明人	マッデン ステファン アイ. ワング クラレンス ジェイ. クック ブライアン ピー. ラテラ ジョン ウォルター ケビン		
IPC分类号	C12Q1/68 A61K31/7088 A61K39/00 A61K45/00 A61K48/00 A61P35/00 G01N33/53 C12N15/09		
CPC分类号	A61P25/00 C12N5/0693 C12Q1/6886 C12Q2600/112 C12Q2600/136 G01N33/57407 G01N33/57484 G01N2500/00		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A A61K31/7088 A61K39/00.H A61K45/00 A61K48/00 A61P35/00 G01N33/53.D C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA11 4B024/CA12 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ01 4B063/QQ08 4B063/QQ13 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR42 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QR80 4B063/QS05 4B063/QS25 4B063/QS36 4B063/QX02 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/AA16 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C085/AA02 4C085/AA08 4C085/AA13 4C085/BB11 4C085/CC03 4C085/EE06 4C085/GG03 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/NA14 4C086/ZB26		
代理人(译)	清水初衷		
优先权	60/403390 2002-08-15 US 60/458978 2003-04-01 US		
其他公开文献	JP2006512924A		

摘要(译)

脑肿瘤为了更好地了解血管生成，已经开发出新技术来分离脑内皮细胞（EC）并评估基因表达模式。当来自正常和恶性结肠直肠组织的脑EC的转录物与来自非内皮细胞的转录物进行比较时，鉴定了主要在内皮中表达的基因。正常内皮和肿瘤来源的内皮之间的比较显示在肿瘤相关的脑内皮中特异性升高的基因。这些结果证实，人脑中的肿瘤内皮和正常内皮在分子水平上是可区分的，并且它们对未来抗血管生成疗法的发展具有重要意义。

