

(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2006-500950

(P2006-500950A)

(43) 公表日 平成18年1月12日(2006.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 Q 1/68 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	2 G O 4 5
<b>A 6 1 K 31/7088 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7088	4 B O 2 4
<b>A 6 1 K 31/713 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/713	4 B O 2 9
<b>A 6 1 K 39/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/00 H	4 B O 6 3
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 Y	4 C O 8 4
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-541232 (P2004-541232)	(71) 出願人	504445356 オンコセラピー・サイエンス株式会社 神奈川県川崎市高津区坂戸3丁目2-1
(86) (22) 出願日	平成15年9月22日 (2003. 9. 22)	(71) 出願人	504137912 国立大学法人 東京大学 東京都文京区本郷7丁目3番1号
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月28日 (2005. 3. 28)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(86) 国際出願番号	PCT/JP2003/012073	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(87) 国際公開番号	W02004/031414	(72) 発明者	中村 祐輔 神奈川県横浜市青葉区あざみ野1丁目17 番33号
(87) 国際公開日	平成16年4月15日 (2004. 4. 15)		
(31) 優先権主張番号	60/414, 873		
(32) 優先日	平成14年9月30日 (2002. 9. 30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 前立腺癌の診断法

## (57) 【要約】

前立腺癌 (PRC) または前立腺上皮内腫瘍 (PIN) を検出および診断する客観的な方法を本明細書において記述する。一つの態様において、本診断法は、PRCまたはPIN細胞と正常細胞とを識別するPRC関連遺伝子の発現レベルを決定する段階を含む。本発明は、PRCおよびPINの一方または両方の治療において有用な治療薬剤をスクリーニングする方法、PRCおよびPINの一方または両方を治療する方法、およびPRCおよびPINの一方または両方に対するワクチンを対象に接種する方法をさらに提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

患者に由来する生物学的試料におけるPRC関連遺伝子の発現レベルを決定し、その際、該遺伝子の正常対照レベルと比較された該レベルの増加または減少を、対象が、PRCおよびPINの一方もしくは両方に罹患しているか、またはPRCおよびPINの一方もしくは両方を発症するリスクを有していることの指標とすることを含み、対象におけるPRCおよびPINの一方もしくは両方、またはPRCおよびPINの一方もしくは両方を発症する素因を診断する方法。

## 【請求項2】

PRC関連遺伝子がPRC 1~88からなる群より選択され、正常対照レベルと比較されたレベルの増加が、対象が、PRCおよびPINの一方もしくは両方に罹患しているか、またはPRCおよびPINの一方もしくは両方を発症するリスクを有していることの指標とされる、請求項1記載の方法。 10

## 【請求項3】

前記増加が、正常対照レベルより少なくとも10%大きい、請求項2記載の方法。

## 【請求項4】

PRC関連遺伝子がPRC 89~295からなる群より選択され、正常対照レベルと比較されたレベルの減少が、対象が、PRCおよびPINの一方もしくは両方に罹患しているか、またはPRCおよびPINの一方もしくは両方を発症するリスクを有していることの指標とされる、請求項1の方法。 20

## 【請求項5】

前記減少が、正常対照レベルより少なくとも10%低い、請求項4記載の方法。

## 【請求項6】

複数個のPRC関連遺伝子の発現レベルを決定する工程をさらに含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項7】

発現レベルが、

(a) PRC関連遺伝子のmRNAを検出すること、

(b) PRC関連遺伝子によってコードされたタンパク質を検出すること、および

(c) PRC関連遺伝子によってコードされたタンパク質の生物学的活性を検出すること、からなる群より選択される任意の1つ方法によって決定される、請求項1記載の方法。 30

## 【請求項8】

発現レベルが、患者に由来する生物学的試料の遺伝子転写物へのPRC関連遺伝子プローブのハイブリダイゼーションを検出することにより決定される、請求項1記載の方法。

## 【請求項9】

ハイブリダイゼーション工程がDNAアレイ上で実施される、請求項8記載の方法。

## 【請求項10】

生物学的試料が上皮細胞を含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項11】

生物学的試料がPRC細胞およびPIN細胞の一方または両方を含む、請求項1記載の方法。 40

## 【請求項12】

生物学的試料がPRCまたはPINに由来する上皮細胞を含む、請求項8記載の方法。

## 【請求項13】

PRC 1~295からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、PRC基準発現プロファイル。

## 【請求項14】

PRC 1~88からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、PRC基準発現プロファイル。

## 【請求項15】

PRC 89~295からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、 50

PRC基準発現プロファイル。

【請求項16】

以下の工程を含む、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための化合物のスクリーニングの方法：

- (a) PRC 1~295からなる群より選択される核酸によってコードされたポリペプチドと被験化合物を接触させる工程；
- (b) ポリペプチドと被験化合物との間の結合活性を検出する工程；および
- (c) ポリペプチドと結合する化合物を選択する工程。

【請求項17】

以下の工程を含む、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための化合物のスクリーニングの方法であって、

- (a) PRC 1~295からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子を発現している細胞と候補化合物を接触させる工程；および
- (b) PRC 1~88からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の発現レベルを低下させるか、またはPRC 89~295からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

【請求項18】

以下の工程を含む、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための化合物のスクリーニングの方法：

- (a) PRC 1~295からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドと被験化合物を接触させる工程；
- (b) 工程(a)のポリペプチドの生物学的活性を検出する工程；および
- (c) 被験化合物の非存在下で検出された生物学的活性と比較して、PRC 1~88からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドの生物学的活性を抑制するか、または被験化合物の非存在下で検出された生物学的活性と比較して、PRC 89~295からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドの生物学的活性を増強する化合物を選択する工程。

【請求項19】

細胞がPRC細胞およびPIN細胞の一方または両方を含む、請求項17記載の方法。

【請求項20】

以下の工程を含む、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための化合物のスクリーニングの方法：

- (a) PRC 1~295からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の転写調節領域とその転写調節領域の制御下で発現されるレポーター遺伝子とを含むベクターが導入された細胞と候補化合物を接触させる工程；
- (b) 該レポーター遺伝子の活性を測定する工程；および
- (c) 対照と比較して、該マーカー遺伝子がPRC 1~88からなる群より選択される上方制御されたマーカー遺伝子である場合に該レポーター遺伝子の発現レベルを低下させるか、または該マーカー遺伝子がPRC 89~295からなる群より選択される下方制御されたマーカー遺伝子である場合に該レポーター遺伝子の発現レベルを増強する化合物を選択する工程。

【請求項21】

PRC 1~295からなる群より選択される2個以上の核酸配列と結合する検出試薬を含むキット。

【請求項22】

PRC 1~295からなる群より選択される2個以上の核酸配列と結合する核酸を含むアレイ。

【請求項23】

PRC 1~88からなる群より選択される遺伝子によりコードされたポリペプチドの発現または活性を減少させる化合物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法。

## 【請求項 2 4】

PRC 1~88からなる群より選択されるコーディング配列に相補的なヌクレオチド配列を含むアンチセンス核酸組成物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法。

## 【請求項 2 5】

PRC 1~88からなる群より選択される核酸配列の発現を低下させるsiRNA組成物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法。

## 【請求項 2 6】

PRC 1~88からなる群より選択されるいずれか1つの遺伝子によりコードされたタンパク質と結合する抗体またはその断片を、薬学的に有効な量、対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法。

10

## 【請求項 2 7】

PRC 1~88からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチド、または該ポリペプチドの免疫学的活性を有する断片、またはそのポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むワクチンを、対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法。

## 【請求項 2 8】

PRC 89~295の発現または活性を増加させる化合物を該対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法。

20

## 【請求項 2 9】

PRC 89~295からなる群より選択されるポリヌクレオチドまたはそれによりコードされたポリペプチドを、薬学的に有効な量、対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法。

## 【請求項 3 0】

請求項16~20のいずれか一項記載の方法により得られた化合物を投与する工程を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法。

## 【請求項 3 1】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 1~88からなる群より選択されるポリヌクレオチドに対するアンチセンスポリヌクレオチドまたは低分子干渉RNA、および薬学的に許容される担体を含む、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための組成物。

30

## 【請求項 3 2】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 1~88からなる群より選択される遺伝子によりコードされたタンパク質と結合する抗体またはその断片、および薬学的に許容される担体を含む、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための組成物。

## 【請求項 3 3】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 89~295からなる群より選択されるポリヌクレオチドまたはそれによりコードされるポリペプチド、および薬学的に許容される担体を含む、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための組成物。

40

## 【請求項 3 4】

活性成分として、薬学的に有効な量の、請求項16~20のいずれか一項記載の方法により選択された化合物、および薬学的に許容される担体を含む、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための組成物。

## 【請求項 3 5】

患者に由来する生物学的試料におけるPRC関連遺伝子の発現レベルを決定する工程を含む方法であって、その際、該遺伝子の正常対照レベルと比較した該レベルの増加または減少が、対象がPRCに罹患しているかまたはPRCを発症するリスクを有していることの指標とされる、対象におけるPRCまたはPRCを発症する素因を診断する方法。

## 【請求項 3 6】

50

PRC関連遺伝子がPRC 296～321からなる群より選択され、正常対照レベルと比較された前記レベルの増加が、対象がPRCに罹患しているかまたはPRCを発症するリスクを有していることの指標とされる、請求項35記載の方法。

【請求項37】

前記増加が、正常対照レベルより少なくとも10%大きい、請求項36記載の方法。

【請求項38】

PRC関連遺伝子がPRC 322～457からなる群より選択され、正常対照レベルと比較された前記レベルの減少が、対象がPRCに罹患しているかまたはPRCを発症するリスクを有していることの指標とされる、請求項35記載の方法。

【請求項39】

前記減少が、正常対照レベルより少なくとも10%低い、請求項38記載の方法。

【請求項40】

複数個のPRC関連遺伝子の発現レベルを決定する工程をさらに含む、請求項35記載の方法。

【請求項41】

発現レベルが、

(a) PRC関連遺伝子のmRNAを検出すること、

(b) PRC関連遺伝子によってコードされたタンパク質を検出すること、および

(c) PRC関連遺伝子によってコードされたタンパク質の生物学的活性を検出すること、からなる群より選択されるいずれか1つの方法によって決定される、請求項35記載の方法。

【請求項42】

発現レベルが、患者に由来する生物学的試料の遺伝子転写物へのPRC関連遺伝子プローブのハイブリダイゼーションを検出することにより決定される、請求項35記載の方法。

【請求項43】

ハイブリダイゼーション工程がDNAアレイ上で実施される、請求項42記載の方法。

【請求項44】

生物学的試料が上皮細胞を含む、請求項35記載の方法。

【請求項45】

生物学的試料がPRC細胞を含む、請求項35記載の方法。

【請求項46】

生物学的試料がPRCに由来する上皮細胞を含む、請求項42記載の方法。

【請求項47】

PRC 296～457からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、PRC基準発現プロファイル。

【請求項48】

PRC 296～321からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、PRC基準発現プロファイル。

【請求項49】

PRC 322～457からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、PRC基準発現プロファイル。

【請求項50】

以下の段階を含む、PRCを治療または予防するための化合物のスクリーニングの方法：

(a) PRC 296～457からなる群より選択される核酸によってコードされたポリペプチドと被験化合物を接触させる工程；

(b) ポリペプチドと被験化合物との間の結合活性を検出する工程；および

(c) ポリペプチドと結合する化合物を選択する工程。

【請求項51】

以下の段階を含む、PRCを治療または予防するための化合物のスクリーニングの方法：

(a) PRC 296～457からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子を発現している細胞と候補化合物を接触させる工程；および

10

20

30

40

50

(b) PRC 296~321からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の発現レベルを低下させるか、またはPRC 322~457からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

【請求項52】

以下の段階を含む、PRCを治療または予防するための化合物のスクリーニングの方法：

(a) PRC 296~457からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドと被験化合物を接触させる工程；

(b) 工程(a)のポリペプチドの生物学的活性を検出する工程；および

(c) 被験化合物の非存在下で検出された生物学的活性と比較して、PRC 296~321からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドの生物学的活性を抑制するか、または被験化合物の非存在下で検出された生物学的活性と比較して、PRC 322~457からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドの生物学的活性を増強する化合物を選択する工程。

10

【請求項53】

細胞がPRC細胞を含む、請求項51記載の方法。

【請求項54】

以下の工程を含む、PRCを治療または予防するための化合物のスクリーニングの方法：

(a) PRC 296~457からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の転写調節領域とその転写調節領域の制御下で発現されるレポーター遺伝子とを含むベクターが導入された細胞と候補化合物を接触させる工程；

20

(b) 該レポーター遺伝子の活性を測定する工程；および

(c) 対照と比較して、該マーカー遺伝子がPRC 296~321からなる群より選択される上方制御されたマーカー遺伝子である場合に該レポーター遺伝子の発現レベルを低下させるか、または該マーカー遺伝子がPRC 322~457からなる群より選択される下方制御されたマーカー遺伝子である場合に該レポーター遺伝子の発現レベルを増強する化合物を選択する工程。

【請求項55】

PRC 296~457からなる群より選択される2個以上の核酸配列と結合する検出試薬を含むキット。

【請求項56】

PRC 296~457からなる群より選択される2個以上の核酸配列と結合する核酸を含むアレイ。

30

【請求項57】

PRC 296~321からなる群より選択される遺伝子によりコードされたポリペプチドの発現または活性を減少させる化合物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCを治療または予防する方法。

【請求項58】

PRC 296~321からなる群より選択されるコーディング配列に相補的なヌクレオチド配列を含むアンチセンス組成物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCを治療または予防する方法。

40

【請求項59】

PRC 296~321からなる群より選択される核酸配列の発現を低下させるsiRNA組成物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCを治療または予防する方法。

【請求項60】

PRC 296~321からなる群より選択される任意の1つの遺伝子によりコードされたタンパク質と結合する抗体またはその断片の薬学的に有効な量を対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCを治療または予防する方法。

【請求項61】

PRC 296~321からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチド、または該ポリペプチドの免疫学的活性を有する断片、またはそのポリペプチドをコードするポリ

50

ヌクレオチドを含むワクチンを、対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCを治療または予防する方法。

【請求項62】

PRC 322~547の発現または活性を増加させる化合物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCを治療または予防する方法。

【請求項63】

PRC 322~457からなる群より選択されるポリヌクレオチドまたはそれによりコードされたポリペプチドの薬学的に有効な量を該対象に投与する工程を含む、対象におけるPRCを治療または予防する方法。

【請求項64】

請求項50~54のいずれか一項記載の方法により得られた化合物を投与する工程を含む、対象におけるPRCを治療または予防する方法。

【請求項65】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 296~321からなる群より選択されるポリヌクレオチドに対するアンチセンスポリヌクレオチドまたは低分子干渉RNA、および薬学的に許容される担体を含む、PRCを治療または予防するための組成物。

【請求項66】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 296~321からなる群より選択される任意の1つの遺伝子によりコードされたタンパク質と結合する抗体またはその断片、および薬学的に許容される担体とを含む、PRCを治療または予防するための組成物。

【請求項67】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 322~457からなる群より選択されるポリヌクレオチドまたはそれによりコードされるポリペプチド、および薬学的に許容される担体とを含む、PRCを治療または予防するための組成物。

【請求項68】

活性成分として、薬学的に有効な量の、請求項50~54のいずれか一項記載の方法により選択された化合物、および薬学的に許容される担体を含む、PRCを治療または予防するための組成物。

【請求項69】

患者に由来する生物学的試料におけるPRC関連遺伝子の発現レベルを決定する工程を含む方法であって、その際、該遺伝子の正常対照レベルと比較された該レベルの増加または減少が、対象がPINに罹患しているかまたはPINを発症するリスクを有していることの指標とされる、対象におけるPINまたはPINを発症する素因を診断する方法。

【請求項70】

PRC関連遺伝子がPRC 458~537からなる群より選択され、正常対照レベルと比較された前記レベルの増加が、対象がPINに罹患しているかまたはPINを発症するリスクを有していることの指標とされる、請求項69記載の方法。

【請求項71】

前記増加が、正常対照レベルより少なくとも10%大きい、請求項70記載の方法。

【請求項72】

PRC関連遺伝子がPRC 538~692からなる群より選択され、正常対照レベルと比較された前記レベルの減少が、対象がPINに罹患しているかまたはPINを発症するリスクを有していることの指標とされる、請求項69記載の方法。

【請求項73】

前記減少が、正常対照レベルより少なくとも10%低い、請求項72記載の方法。

【請求項74】

複数個のPRC関連遺伝子の発現レベルを決定する工程をさらに含む、請求項69記載の方法。

【請求項75】

発現レベルが以下からなる群より選択されるいずれか1つの方法によって決定される、

10

20

30

40

50

請求項69記載の方法：

- (a) PRC関連遺伝子のmRNAを検出すること；
- (b) PRC関連遺伝子によってコードされたタンパク質を検出すること；および
- (c) PRC関連遺伝子によってコードされたタンパク質の生物学的活性を検出すること。

【請求項76】

発現レベルが、患者に由来する生物学的試料の遺伝子転写物に対するPRC関連遺伝子プロンプのハイブリダイゼーションを検出することにより決定される、請求項69記載の方法。

【請求項77】

ハイブリダイゼーション工程がDNAアレイ上で実施される、請求項76記載の方法。

10

【請求項78】

生物学的試料が上皮細胞を含む、請求項69記載の方法。

【請求項79】

生物学的試料がPIN細胞を含む、請求項69記載の方法。

【請求項80】

生物学的試料がPINに由来する上皮細胞を含む、請求項76記載の方法。

【請求項81】

PRC 458～692からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、PRC基準発現プロファイル（reference expression profile）。

【請求項82】

PRC 458～537からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、PRC基準発現プロファイル。

20

【請求項83】

PRC 538～692からなる群より選択される2個以上の遺伝子の遺伝子発現パターンを含む、PRC基準発現プロファイル。

【請求項84】

以下の工程を含む、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための化合物のスクリーニングの方法：

- (a) PRC 458～692からなる群より選択される核酸によってコードされたポリペプチドと被験化合物を接触させる工程；
- (b) ポリペプチドと被験化合物との間の結合活性を検出する工程；および
- (c) ポリペプチドと結合する化合物を選択する工程。

30

【請求項85】

以下の工程を含む、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための化合物のスクリーニングの方法：

- (a) PRC 458～692からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子を発現している細胞と候補化合物を接触させる工程；および
- (b) PRC 458～537からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の発現レベルを低下させるか、またはPRC 538～692からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

40

【請求項86】

以下の工程を含む、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための化合物のスクリーニングの方法：

- (a) PRC 458～692からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドと被験化合物を接触させる工程；
- (b) 工程(a)のポリペプチドの生物学的活性を検出する工程；および
- (c) 被験化合物の非存在下で検出された生物学的活性と比較して、PRC 458～537からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドの生物学的活性を抑制するか、または被験化合物の非存在下で検出された生物学的活性と比較して、PRC 538～692からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチドの生物学的活性を増強する化合

50

物を選択する工程。

【請求項 8 7】

細胞がPIN細胞を含む、請求項85記載の方法。

【請求項 8 8】

以下の工程を含む、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための化合物のスクリーニングの方法：

(a) PRC 458～692からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の転写調節領域とその転写調節領域の制御下で発現されるレポーター遺伝子とを含むベクターが導入された細胞と候補化合物を接触させる工程；

(b) 該レポーター遺伝子の活性を測定する工程；および

(c) 対照と比較して、該マーカー遺伝子がPRC 458～537からなる群より選択される上方制御されたマーカー遺伝子である場合に該レポーター遺伝子の発現レベルを低下させるか、または該マーカー遺伝子がPRC 538～692からなる群より選択される下方制御されたマーカー遺伝子である場合に該レポーター遺伝子の発現レベルを増強する化合物を選択する工程。

10

【請求項 8 9】

PRC 458～692からなる群より選択される2個以上の核酸配列と結合する検出試薬を含むキット。

【請求項 9 0】

PRC 458～692からなる群より選択される2個以上の核酸配列と結合する核酸を含むアレ

20

【請求項 9 1】

PRC 458～537からなる群より選択される遺伝子によりコードされたポリペプチドの発現または活性を減少させる化合物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防する方法。

【請求項 9 2】

PRC 458～537からなる群より選択されるコーディング配列に相補的なヌクレオチド配列を含むアンチセンス組成物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防する方法。

【請求項 9 3】

PRC 458～537からなる群より選択される核酸配列の発現を低下させるsiRNA組成物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防する方法。

30

【請求項 9 4】

PRC 458～537からなる群より選択されるいずれか1つの遺伝子によりコードされたタンパク質と結合する抗体またはその断片の薬学的に有効な量を対象に投与する工程を含む、対象におけるPINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防する方法。

【請求項 9 5】

PRC 458～537からなる群より選択される核酸によりコードされたポリペプチド、または該ポリペプチドの免疫学的活性を有する断片、またはそのポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むワクチンを、対象に投与する工程を含む、対象におけるPINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防する方法。

40

【請求項 9 6】

PRC 538～692の発現または活性を増加させる化合物を対象に投与する工程を含む、対象におけるPINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防する方法。

【請求項 9 7】

PRC 538～692からなる群より選択されるポリヌクレオチド、またはそれによりコードされたポリペプチドの薬学的に有効な量を対象に投与する工程を含む、対象におけるPINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防する方法。

【請求項 9 8】

50

請求項84～88のいずれか一項記載の方法により得られた化合物を投与する工程を含む、対象におけるPINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防する方法。

【請求項99】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 458～537からなる群より選択されるポリヌクレオチドに対するアンチセンスポリヌクレオチドまたは低分子干渉RNA、および薬学的に許容される担体を含む、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための組成物。

【請求項100】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 458～537からなる群より選択されるいずれか1つの遺伝子によりコードされたタンパク質と結合する抗体またはその断片、および薬学的に許容される担体を含む、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための組成物。

10

【請求項101】

活性成分として、薬学的に有効な量の、PRC 538～692からなる群より選択されるポリヌクレオチドまたはそれによりコードされるポリペプチド、および薬学的に許容される担体を含む、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための組成物。

【請求項102】

活性成分として、薬学的に有効な量の、請求項84～88のいずれか一項記載の方法により選択された化合物、および薬学的に許容される担体を含む、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照として本明細書に組み込まれる2002年9月30日に提出された米国特許出願第60/414,873号と関連している。

【0002】

発明の分野

本発明は、前立腺癌の診断法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

前立腺癌（PRC）は、男性の最も一般的な悪性疾患のうちの一つであり、重大な世界的健康問題となっている。これは、米国における癌による死亡の2番めに多い原因である（1）。PRCの罹患率は、洋食の普及および高齢者人口の増加により先進国において着実に増加しつつある。日本においても、西洋風生活様式の採用のため、この疾患で死亡する患者はますます多くなってきている（2）。現在、PRCの診断は、血清前立腺特異抗原（PSA）のレベルの増加に基づいている。早期診断は、根治的な手術の機会を提供する。器官限局性のPRCを有する患者は通常治療を受け、それらの約70%は前立腺全摘出術により根治可能である（3,4）。PRCの増殖は初期にはアンドロゲン依存性であるため、進行または再発した疾患を有する患者の大部分は、内分泌療法（androgen ablation therapy）により治療される。これらの患者の大部分が、初期には内分泌療法に应答するが、疾患は、最終的にはアンドロゲン非依存性PRCへと進行し、この時点では腫瘍はもはや内分泌療法に対して应答性でない。

40

【0004】

PRCの治療の最も重大な臨床問題の一つは、このアンドロゲン非依存性PRCが他のいかなる療法に対しても非应答性であるということであり、アンドロゲン非依存性増殖のメカニズムの理解およびPRCに対する内分泌療法以外の新たな療法の確立が、PRCの管理のための緊急の課題である。

【0005】

他方、前立腺上皮内腫瘍（PIN）は、PRCの前駆状態であると考えられる、特定の型の最

50

小の病変である (McNeal & Bostwick, 1986)。PINは、低悪性度型と高悪性度型との間の連続体と見なされ、高悪性度PINは浸潤性癌の直接の前駆状態であると考えられる。高悪性度PINおよびPRCはしばしば共存し、それらは類似した染色体および遺伝子の改変を共有している (Qianら、1999)。しかしながら、PINの発達およびPINからPRCへの進行のメカニズムは、不明確なままである。従って、PINにおける発現プロファイルのゲノム全域にわたる分析は、分子的な発癌および進行の理解、ならびにPRCの予防戦略に向けての必須の工程である。

#### 【0006】

cDNAマイクロアレイ技術によって、正常および悪性細胞における包括的遺伝子発現プロファイルを得て、悪性細胞および対応する正常細胞における遺伝子発現を比較することが可能となった (Okabeら、Cancer Res. 61: 2129~37 (2001) ; Kitaharaら、Cancer Res. 61: 3544~9 (2001) ; Linら、Oncogene 21: 4120~8 (2002) ; Hasegawaら、Cancer Res. 62: 7012~7 (2002) )。このアプローチにより、癌細胞の複雑な特性を明らかにすることが可能となり、これは発癌のメカニズムを理解するために役立つ。腫瘍において脱制御される遺伝子を同定することによって、個々の癌のより精密で正確な診断を得ることができ、新規治療標的を開発することができる (Bienz and Clevers、Cell 103: 311~20 (2000) )。ゲノム全体での観点から腫瘍の基礎となるメカニズムを明らかにするため、そして診断のための標的分子の発見および新規治療薬を開発するために、本発明者らは、遺伝子23040個のcDNAマイクロアレイを用いて腫瘍細胞の発現プロファイルを解析している (Okabeら、Cancer Res. 61: 2129~37 (2001) ; Kitaharaら、Cancer Res. 61: 3544~9 (2001) ; Linら、Oncogene 21: 4120~8 (2002) ; Hasegawaら、Cancer Res. 62: 7012~7 (2002) )。

#### 【0007】

発癌メカニズムを解明するように計画された研究によって、抗腫瘍薬剤の分子標的の同定が既に促進されている。例えば、Rasに関連する増殖-シグナル伝達経路を阻害するように当初開発されたファルネキシルトランスフェラーゼ阻害剤 (FTI) (この活性は翻訳後のファルネシル化に依存する) は、動物モデルにおいてRas依存的腫瘍を治療するために有効である (Heら、Cell 99: 335~45 (1999) )。抗癌剤と、癌原遺伝子受容体HER2/neuに拮抗するための抗HER-2モノクローナル抗体トラスツズマブを併用したヒトに対する臨床試験が実施されており、乳癌患者の臨床応答および総生存率の改善が得られている (Linら、Cancer Res. 61: 6345~9 (2001) )。bcr-abl融合タンパク質を選択的に不活化するチロシンキナーゼ阻害剤STI-571は、bcr-ablチロシンキナーゼの構成的活性化が白血球の形質転換において重要な役割を果たしている慢性骨髄性白血病を治療するために開発されている。これらの種類の薬剤は、特定の遺伝子産物の発癌活性を抑制するように設計されている (Fujitaら、Cancer Res. 61: 7722~6 (2001) )。したがって、癌性細胞において一般的に上方制御される遺伝子産物は、新規抗癌剤を開発するための潜在的な標的として役立つ可能性がある。

#### 【0008】

CD8+細胞障害性Tリンパ球 (CTL) は、MHCクラスI分子上に提示された腫瘍関連抗原 (TAA) に由来するエピトープペプチドを認識して、腫瘍細胞を溶解することが証明されている。TAAの最初の例としてMAGEファミリーが発見されて以来、免疫学的アプローチを用いて他にも多くのTAAが発見されている (Boon、Int. J. Cancer 54: 177~80 (1993) ; Boonおよびvan der Bruggen、J. Exp. Med. 183: 725~9 (1996) ; van der Bruggenら、Science 254: 1643~7 (1991) ; Brichardら、J. Exp. Med. 178: 489~95 (1993) ; Kawakamiら、J. Exp. Med. 180: 347~52 (1994) )。発見されたTAAのいくつかは、現在免疫治療の標的として臨床開発段階にある。これまで発見されたTAAには、MAGE (van der Bruggenら、Science 254: 1643~7 (1991) )、gp100 (Kawakamiら、J. Exp. Med. 180: 347~52 (1994) )、SART (Shichijoら、J. Exp. Med. 187: 277~88 (1998) )、およびNY-ESO-1 (Chenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 1914~8 (1997) ) が含まれる。一方、腫瘍細胞において特に過剰発現されることが示されている遺伝子産物は、細胞性免疫応答を

誘導する標的として認識されることが示されている。そのような遺伝子産物には、p53 (Umanoら、Brit. J. Cancer 84: 1052~7 (2001))、HER2/neu (Tanakaら、Brit. J. Cancer 84: 94~9 (2001))、CEA (Nukayaら、Int. J. Cancer 80: 92~7 (1999))等が含まれる。

#### 【0009】

TAAに関する基礎および臨床研究における著しい進歩にもかかわらず (Rosenbergら、Nature Med. 4: 321~7 (1998); Mukherjiら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 8078~82 (1995); Huら、Cancer Res. 56: 2479~83 (1996))、結腸癌を含む腺癌の治療に利用できるのは、ごく限られた数の候補TAAに過ぎない。癌細胞において豊富に発現されると共にその発現が癌細胞に限定されるTAAは、免疫療法の標的として有望な候補薬剤となるであろう。さらに、強力で特異的な抗腫瘍免疫応答を誘導する新規TAAが同定されれば、様々なタイプの癌におけるペプチドワクチン接種戦略の臨床利用を促進すると期待される (Boonおよびvan der Bruggen、J. Exp. Med. 183: 725~9 (1996); van der Bruggenら、Science 254: 1643~7 (1991); Brichardら、J. Exp. Med. 178: 489~95 (1993); Kawakamiら、J. Exp. Med. 180: 347~52 (1994); Shichijoら、J. Exp. Med. 187: 277~88 (1998); Chenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 1914~8 (1997); Harris、J. Natl. Cancer Inst. 88: 1442~5 (1996); Butterfieldら、Cancer Res. 59: 3134~42 (1999); Vissersら、Cancer Res. 59: 5554~9 (1999); van der Burgら、J. Immunol. 156: 3308~14 (1996); Tanakaら、Cancer Res. 57: 4465~8 (1997); Fujieら、Int. J. Cancer 80: 169~72 (1999); Kikuchiら、Int. J. Cancer 81: 459~66 (1999); Oisoら、Int. J. Cancer 81: 387~94 (1999))。

10

20

#### 【0010】

特定の健康なドナーからのペプチド刺激された末梢血単核球細胞 (PBMC) は、ペプチドに反応して著しいレベルのIFN- $\gamma$ を産生するが、 $^{51}\text{Cr}$ -放出アッセイにおいてHLA-A24または-A0201拘束的に腫瘍細胞に対して細胞障害性を発揮することはまれであることは繰り返し報告されている (Kawanoら、Cancer Res. 60: 3550~8 (2000); Nishizakaら、Cancer Res. 60: 4830~7 (2000); Tamuraら、Jpn. J. Cancer Res. 92: 762~7 (2001))。しかし、HLA-A24およびHLA-A0201はいずれも、白人のみならず、日本人における一般的なHLA対立遺伝子の一つである (Dateら、Tissue Antigens 47: 93~101 (1996); Kondoら、J. Immunol. 155: 4307~12 (1995); Kuboら、J. Immunol. 152: 3913~24 (1994); Imanishiら、Proceeding of the eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference、オックスフォード大学出版、オックスフォード、1065 (1992); Williamsら、Tissue Antigen 49: 129 (1997))。このように、これらのHLAによって提示される癌の抗原性ペプチドは、日本人および白人における癌の治療において特に有用となる可能性がある。さらに、インビトロでの低親和性CTLの誘導は、通常高濃度のペプチドを利用し、高レベルの特異的なペプチド/MHC複合体を、CTLを効果的に活性化する抗原提示細胞 (APCs) 上に生成することに起因することは知られている (Alexander-Millerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 4102~7 (1996))。

30

#### 【発明の開示】

#### 【0011】

##### 発明の概要

本発明は、PRCまたはPINに関連した遺伝子発現パターンの発見に基づく。PRCおよびPINの一方または両方において発現に差のある遺伝子は、本明細書において集合的に「PRC核酸」または「PRCポリヌクレオチド」と呼ばれ、対応するコードされたポリペプチドは、「PRCポリペプチド」または「PRCタンパク質」と呼ばれる。

40

#### 【0012】

したがって、本発明は、組織試料のような患者に由来する生物学的試料においてPRC関連遺伝子の発現レベルを決定することによって、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方に対する診断または素因を決定する方法を特徴とする。PRC関連遺伝子とは、正常細胞と比較してPRCまたはPIN細胞から得られた細胞において発現レベルが異なることを特徴

50

とする遺伝子を意味する。正常細胞は、前立腺組織から得られた細胞である。PRC関連遺伝子は、例えばPRC 1~692を含む。遺伝子の正常対照レベルと比較して遺伝子の発現レベルが変化する、例えば増加または減少すれば、対象がPRCおよびPINの一方または両方を有するか、または発症のリスクを有することを示している。

【0013】

正常な対照レベルとは、正常な健康個体またはPRCおよびPINを有しないことがわかっている個体集団において検出された遺伝子発現レベルを意味する。対照レベルは、単一の基準集団または複数の発現パターンに由来する単一の発現パターンである。例えば、対照レベルは、既に試験された細胞からの発現パターンのデータベースでありうる。正常な個体は、PRCおよびPINの臨床症状およびPRCを有しない個体である。

10

【0014】

正常対照レベルと比較して試験試料においてPRC 1~88、296~321、458~537レベルの増加が検出されれば、(試料を採取した)対象が少なくともPRCまたはPINの一方を有するか、または発症するリスクを有することを示している。対照的に、正常な対照レベルと比較して試験試料においてPRC 89~295、322~457、538~692レベルの減少が検出されれば、対象がPRCおよびPINの一方または両方を有する、または発症のリスクを有することを示している。

【0015】

または、試料におけるPRC関連遺伝子パネルの発現を、同じ遺伝子パネルのPRC対照レベルと比較する。PRC対照レベルとは、PRCおよびPINの一方または両方を有する集団において認められるPRC関連遺伝子の発現プロファイルを意味する。

20

【0016】

遺伝子発現は、対照レベルと比較して10%、25%、50%増加または減少する。または、遺伝子発現は、対照レベルと比較して1、2、5倍またはそれ以上増加または減少する。発現は、患者由来組織試料の遺伝子転写物に対するPRC関連遺伝子プローブの、例えばアレイ上でのハイブリダイゼーションを検出することによって決定される。

【0017】

患者由来組織試料は、被験対象、例えばPRCまたはPINを有することがわかっているかまたは疑われる患者からの任意の組織である。例えば、組織は上皮細胞を含む。例えば、組織は、前立腺組織からの上皮細胞である。

30

【0018】

本発明はまた、PRC 1~692の二つまたはそれ以上の遺伝子発現レベルのPRC基準発現プロファイルを提供する。または、本発明は、PRC 1~88、PRC 89~295、PRC 296~321、PRC 322~457、PRC 458~537、またはPRC 538~692の二つまたはそれ以上の発現レベルのPRC基準発現プロファイルを提供する。

【0019】

本発明はさらに、PRC関連遺伝子を発現する被験細胞を被験薬剤に接触させる段階、およびPRC関連遺伝子の発現レベルを決定する段階によって、PRC関連遺伝子、例えばPRC 1~692の発現または活性を阻害または増強する薬剤を同定する方法を提供する。被験細胞は、前立腺組織からの上皮細胞のような上皮細胞である。遺伝子の対照レベルと比較してレベルが減少すれば、被験薬剤がPRC関連遺伝子の阻害剤であり、PRCおよびPINの一方または両方の症状を減少させることを示している。または、遺伝子の対照レベルまたは活性と比較してレベルまたは活性が増加すれば、その被験薬剤が、PRC関連遺伝子の発現または機能のエンハンサーであり、PRCおよびPINの一方または両方の症状を減少させる(例えばPRC 89~295、PRC 322~457、PRC 538~692を増加させる)ことを示している。

40

【0020】

本発明はまた、二つもしくはそれ以上のPRC核酸配列に結合するか、または核酸配列にコードされる遺伝子産物に結合する検出試薬を有するキットを提供する。同様に、二つまたはそれ以上のPRC核酸に結合する核酸のアレイも提供する。

【0021】

50

治療法には、対象にアンチセンス組成物を投与することによって対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法が含まれる。アンチセンス組成物は、特異的標的遺伝子の発現を減少させ、例えばアンチセンス組成物は、PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される配列と相補的であるヌクレオチドを含む。もう一つの方法には、短鎖干渉RNA (siRNA) 組成物を対象に投与する段階が含まれる。siRNA組成物は、PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される核酸の発現を減少させる。もう一つの方法において、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方の治療または予防は、対象にリボザイム組成物を投与することによって行われる。核酸特異的リボザイム組成物は、PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される核酸の発現を減少させる。他の治療法には、PRC 89~295、322~457、538~692の発現またはPRC 89~295、322~457、538~692にコードされるポリペプチドの活性を増加させる化合物を対象に投与する方法が含まれる。さらにPRCおよびPINの一方または両方は、PRC 89~295、322~457、538~692によりコードされるタンパク質を投与することによって治療することができる。タンパク質は患者に直接投与してもよく、または例えば目的の下方制御されたマーカー遺伝子を有する発現ベクターもしくは宿主細胞を投与することにより患者へ導入した後に、インピボで発現させてもよい。目的の遺伝子をインピボで発現させるための適切な機構は当技術分野で公知である。

#### 【0022】

本発明にはまた、ワクチンおよびワクチン接種法が含まれる。例えば、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法は、PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される核酸にコードされるポリペプチドまたはそのようなポリペプチドの免疫学的活性断片を含むワクチンを対象に投与することによって行われる。免疫学的活性断片は、完全長の天然に存在するタンパク質より長さが短く、免疫応答を誘導するポリペプチドである。例えば、免疫学的活性断片は、長さが少なくとも8残基であって、T細胞またはB細胞のような免疫細胞を刺激する。免疫細胞の刺激は、細胞増殖、サイトカイン（例えば、IL-2）の産生、または抗体の産生を検出することによって測定される。

#### 【0023】

特に定義していなければ、本明細書において用いた科学技術用語は全て、本発明が属する当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記述の方法および材料と類似または同等の方法および材料を、本発明の実践または試験において用いることができるが、適した方法および材料を下記に記述する。本明細書において言及した全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献はその全体が参照として本明細書に組み入れられる。矛盾する場合には、定義を含めて本明細書が優先する。さらに、材料、方法、および例は、一例にすぎず、制限することを意図しない。

#### 【0024】

本明細書に記述の方法の一つの長所は、明白な臨床症状を検出する前に疾患が同定されることである。本発明のその他の特徴および長所は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

#### 【0025】

詳細な説明

本発明は、PRCまたはPIN患者の上皮細胞における多数の核酸配列発現パターンに変化を発見したことに一部基づいている。遺伝子発現の差は、包括的cDNAマイクロアレイシステムを用いて同定した。

#### 【0026】

cDNAマイクロアレイは、治療目的のための新規分子標的の開発に適用可能であり得る遺伝子を同定するための強力な道具である (Ishiguroら、2002; Yagyuら、2002)。現在、ゲノム情報および新技術を使用することにより、PRCに関する基礎研究は最近急速に前進したが、組織学的不均一性を有するヒトPRCを研究する際の最大の問題は、分子的分析のための純粋な試料を単離することが不可能であるという点である。以前の研究の大部分は、間質細胞、微小血管系細胞、繊維筋 (fibromuscular) 細胞、炎症細胞、およびPINを含

む良性病変からの他の上皮細胞を含む非癌性細胞の混入を排除することなく、バルクの癌組織を使用していた。しかしながら、レーザービームを用いた顕微鏡下微小切除は、この障害を克服することを可能にし、PRC細胞およびPINの細胞に関する純粋な細胞集団（Emmert-Buckら、1996）の正確な評価を可能にする。また、本発明者らは、癌細胞の遺伝子発現を、各症例において、対照として対応する正常上皮細胞と比較した。この手法は、遺伝子発現の個体性がデータに影響するのを防止する。この研究は、LMMと組み合わせられた、PRCおよびPINの正確な発現プロファイルに関する最初の報告である。これらのデータは、前立腺発癌に関する重要な情報を提供し、PRCの治療および予防のための薬物設計の標的となり得る産物をコードする候補遺伝子を同定するのに大いに有用であろう。

【0027】

20例のPRCおよび10例のPINからの癌細胞の遺伝子発現プロファイルが、レーザービームを用いた顕微鏡下微小切除と組み合わせて、23,040個の遺伝子を載せたcDNAマイクロアレイを使用して分析された。レーザービームを用いた顕微鏡下微小切除により純粋に選択された、PRCと診断された患者からの癌細胞と正常上皮細胞との間の発現パターンを比較することによって、88個の遺伝子がPRC細胞およびPIN細胞で共通して上方制御されていることが同定され、207個の遺伝子がPRC細胞およびPIN細胞で共通して下方制御されていることが同定された。26個の遺伝子がPRC細胞で共通して上方制御されていることが同定され、136個の遺伝子がPRC細胞で共通して下方制御されていることが同定された。80個の遺伝子がPIN細胞で共通して上方制御されていることが同定され、155個の遺伝子がPIN細胞で共通して下方制御されていることが同定された。さらに、患者の痰または血清の中の癌関連タンパク質を検出する可能性を有する候補分子マーカーの選択が行われ、ヒトのPRCまたはPINにおけるシグナル抑制戦略の開発のためのいくつかの可能性のある標的が発見された。

【0028】

本明細書において同定された発現差のある遺伝子は、PRCまたはPINのマーカーとして、およびその発現がPRCまたはPINの症状を治療または軽減するために改変される遺伝子標的として、診断目的のために用いられる。

【0029】

PRCおよびPINの一方または両方の患者においてその発現レベルが変動している（すなわち、増加または減少している）遺伝子を、表3~8に要約し、本明細書において総称して「PRC関連遺伝子」、「PRC核酸」、または「PRCポリヌクレオチド」と呼び、対応するコードされたポリペプチドを「PRCポリペプチド」または「PRCタンパク質」と呼ぶ。特に明記していなければ、「PRC」は、本明細書に開示の任意の配列（例えば、PRC 1~692）を指すことを意味する。遺伝子は、以前に記述されており、データベースのアクセス番号とともに示される。

【0030】

細胞試料における様々な遺伝子の発現を測定することによって、PRCおよびPINが診断される。同様に、様々な薬剤に反応したこれらの遺伝子の発現を測定することによって、PRCおよびPINの一方または両方を治療するための薬剤を同定することができる。

【0031】

本発明は、表3~8に記載したPRC配列の少なくとも一つから全てまでの発現を決定する（例えば、測定する）ことを含む。既知の配列に関するGenBank（登録商標）データベース登録項目に提供された配列情報を用いて、PRC関連遺伝子を当業者に周知である技術を用いて検出および測定する。例えば、PRC配列に対応する配列データベース登録項目内の配列を用いて、例えばノーザンブロットハイブリダイゼーション解析においてPRC RNA配列を検出するためのプローブを構築する。プローブには、基準配列の少なくとも10、20、50、100、200ヌクレオチドが含まれる。もう一つの例として、配列を用いて、例えば、逆転写を利用したポリメラーゼ連鎖反応のような増幅に基づく検出法においてPRC核酸を特異的に増幅するためのプライマーを構築することができる。

【0032】

10

20

30

40

50

次に、被験細胞集団、例えば患者由来の組織試料におけるPRC関連遺伝子の1つまたは複数の発現レベルを、基準集団におけるいくつかの遺伝子の発現レベルと比較する。基準細胞集団には、比較されるパラメータが既知である1つまたは複数の細胞、すなわち、PRC細胞または非PRC細胞が含まれる。

**【0033】**

基準細胞集団と比較した被験細胞集団における遺伝子発現レベルがPRCまたはPINまたはそれに対する素因を示すか否かは、基準細胞集団の組成に依存する。例えば、基準細胞集団が非PRC細胞からなる場合、被験細胞集団と基準細胞集団とにおける遺伝子発現パターンが類似であれば、被験細胞集団が非PRCであることを示している。逆に、基準細胞集団がPRC細胞で構成されている場合、被験細胞集団と基準細胞集団のあいだの遺伝子発現プロファイルが類似であれば、被験細胞集団にPRC細胞が含まれることを示している。

10

**【0034】**

被験細胞集団におけるPRCマーカー遺伝子の発現レベルは、発現レベルが、基準細胞集団における対応するPRCマーカー遺伝子の発現レベルから1.0、1.5、2.0、5.0、10.0倍またはそれ以上基準細胞集団と異なる場合、発現レベルが変化していると見なされる。

**【0035】**

被験細胞集団と基準細胞集団との遺伝子発現の差を、対照核酸、例えばハウスキーピング遺伝子に対して標準化する。例えば、対照核酸は、細胞のPRCまたは非PRC状態に応じて差がないことが知られている核酸である。被験核酸および基準核酸における対照核酸の発現レベルを用いて、比較される集団におけるシグナルレベルを標準化することができる。

20

対照遺伝子には、 $\alpha$ -アクチン、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、またはリボソームタンパク質P1が含まれる。

**【0036】**

被験細胞集団を複数の基準細胞集団と比較する。複数の基準集団のそれぞれは、既知のパラメータが異なってもよい。このように、被験細胞集団を、例えばPRC細胞を含むことがわかっている第一の基準細胞集団と共に、例えば非PRC細胞（正常細胞）を含むことがわかっている第二の基準集団と比較してもよい。被験細胞は、PRC細胞を含むことがわかっているか、または含むことが疑われる対象からの組織タイプまたは細胞試料に含まれる。

**【0037】**

被験細胞は、生体組織または体液、例えば生物学的液体（血液または血清）から得る。例えば、被験細胞は、組織から精製される。好ましくは、被験細胞集団は上皮細胞を含む。上皮細胞は、癌であることがわかっているか、または疑われる組織から得る。

30

**【0038】**

基準細胞集団における細胞は、被験細胞と類似の組織タイプに由来する。選択的に、基準細胞集団は、細胞株、例えばPRC細胞株（陽性対照）または正常な非PRC細胞株（陰性対照）である。または、対照細胞集団は、アッセイされるパラメータまたは条件が既知である細胞に由来する分子情報のデータベースに由来する。

**【0039】**

対象は好ましくは哺乳動物である。哺乳動物は、例えばヒト、ヒト以外の霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、またはウシでありうる。

40

**【0040】**

本明細書に開示される遺伝子の発現は、当技術分野において既知の方法を用いてタンパク質または核酸レベルで決定される。例えば、これらの核酸配列の1つまたは複数の特異的に認識するプローブを用いるノーザンハイブリダイゼーション解析を用いて、遺伝子発現を決定することができる。または、発現は、例えば発現に差のある配列に対して特異的なプライマーを用いて、逆転写を利用したPCRアッセイを用いて測定される。発現はまた、タンパク質レベルで、すなわち本明細書に記載の遺伝子産物にコードされるポリペプチドのレベルまたはその生物学的活性を測定することによって決定される。そのような方法は当技術分野で周知であり、例えば遺伝子にコードされるタンパク質に対する抗体を利用

50

したイムノアッセイが含まれる。遺伝子にコードされるタンパク質の生物学的活性も同様に周知である。

【0041】

PRCまたはPINの診断

PRCまたはPINは、被験細胞集団（すなわち患者に由来する生物学的試料）からの1つまたは複数のPRC核酸配列の発現レベルを測定することによって診断される。好ましくは、被験細胞集団は、上皮細胞、例えば前立腺組織から得た細胞を含む。遺伝子発現はまた、血液、または尿のような他の体液から測定される。他の生物学的試料は、タンパク質レベルを測定するために用いることができる。例えば、診断される対象に由来する血液、または血清におけるタンパク質レベルは、イムノアッセイまたは生物学的アッセイによって測定することができる。

10

【0042】

PRC関連遺伝子、例えばPRC 1~692のうちの1つまたは複数の発現が、被験細胞または生物学的試料において決定され、正常対照レベルの発現と比較される。正常対照レベルは、PRCに罹患していないことが既知である集団において典型的に見出されるPRC関連遺伝子の発現プロファイルである。PRC関連遺伝子の患者に由来する組織試料における発現レベルの増加または減少は、対象がPRCもしくはPINに罹患しているかまたはPRCもしくはPINを発症するリスクを有していることの指標となる。例えば、正常対照レベルと比較された被験集団におけるPRC 1~88、PRC 296~321、PRC 458~537の発現の増加は、対象がPRCもしくはPINに罹患しているかまたはPRCもしくはPINを発症するリスクを有していることの指標となる。反対に、正常対照レベルと比較された被験集団におけるPRC 89~295、PRC 322~457、PRC 538~692の発現の減少は、対象がPRCもしくはPINに罹患しているかまたはPRCもしくはPINを発症するリスクを有していることの指標となる。

20

【0043】

PRC関連遺伝子のうちの1つまたは複数が正常対照レベルと比較して被験集団において変化している場合、それは、対象がPRCもしくはPINに罹患しているかまたはPRCもしくはPINを発症するリスクを有していることの指標となる。例えば、PRC関連遺伝子（PRC 1~88、PRC 296~321、PRC 458~537、PRC 89~295、PRC 322~457、またはPRC 538~692）のパネルの少なくとも1%、5%、25%、50%、60%、80%、90%、またはそれ以上が変化する。

30

【0044】

特定の標本におけるPRC 1~692の発現レベルは、PRC 1~692に対応するmRNAまたはPRC 1~692によってコードされたタンパク質を定量することにより推測され得る。mRNAの定量法は、当業者に公知である。例えば、PRC 1~692のヌクレオチド配列は既に報告されているため、PRC 1~692に対応するmRNAのレベルは、ノーザンブロットングまたはRT-PCRにより推測され得る。当業者であれば、PRC 1~692を定量するためのプローブまたはプライマーのヌクレオチド配列を設計することができる。

【0045】

PRC 1~692の発現レベルは、遺伝子によってコードされたタンパク質の活性または量に基づき分析されてもよい。PRC 1~692タンパク質の量を決定するための方法は、後に示される。例えば、イムノアッセイ法は、生物学的材料中のタンパク質の決定に有用である。任意の生物学的材料が、タンパク質またはその活性の決定のため使用され得る。例えば、血液試料が、血清マーカーによってコードされたタンパク質の推定のために分析される。他方、PRC 1~692によってコードされたタンパク質の活性の決定のための適当な方法は、分析される各タンパク質の活性に応じて選択され得る。

40

【0046】

本発明においては、PRCまたはPINを診断するための診断剤も提供される。本発明の診断剤は、本発明のポリヌクレオチドまたはポリペプチドと結合する化合物を含む。好ましくは、PRC 1~692のポリヌクレオチドとハイブリダイズするオリゴヌクレオチド、またはPRC 1~692のポリペプチドと結合する抗体が、そのような化合物として使用され得る。

50

## 【0047】

本発明において、PRC 1~692は、PRCおよびPINの一方または両方を診断するのに有用である。PRC 1~295は、PRCおよびPINの両方を診断するのに有用である。PRC 296~457は、PRC特異的マーカーとしてPRCを診断するのにも有用である。さらに、PRC 458~692は、PIN特異的マーカーとしてPINを診断するのに有用である。

## 【0048】

PRC関連遺伝子発現を阻害または増強する薬剤の同定

PRC関連遺伝子の発現または活性を阻害する薬剤は、上方制御されたPRC関連遺伝子を発現している被験細胞集団を被験薬剤と接触させること、およびPRC関連遺伝子の発現レベルを決定することにより同定される。対照レベルと比較された（または被験薬剤の非存在下ににおけるレベルと比較された）薬剤の存在下における発現の減少は、薬剤が、上方制御されたPRC関連遺伝子の阻害剤であり、PRCまたはPINを阻害するのに有用であることの指標となる。

10

## 【0049】

または、下方制御されたPRC関連遺伝子の発現または活性を増強する薬剤は、PRC関連遺伝子を発現している被験細胞集団を被験薬剤と接触させること、および下方制御されたPRC関連遺伝子の発現レベルまたは活性を決定することにより同定される。PRC関連遺伝子の対照発現レベルまたは活性と比較された発現または活性の増加は、その被験薬剤が、下方制御されたPRC関連遺伝子の発現または活性を強化することの指標となる。

20

## 【0050】

被験細胞集団は、PRC関連遺伝子を発現している任意の細胞である。例えば、被験細胞集団は、前立腺細胞または前立腺に由来する細胞のような上皮細胞を含有している。例えば、被験細胞は、PRC細胞に由来する不死化細胞株である。または、被験細胞は、PRC関連遺伝子を導入された、またはレポーター遺伝子と機能的に連結されたPRC関連遺伝子由来の調節配列（例えば、プロモーター配列）を導入された細胞である。

## 【0051】

対象におけるPRCまたはPINの治療の効力の評価

本明細書において同定された差次的に発現されたPRC関連遺伝子は、PRCおよびPINの一方または両方の治療の経過のモニタリングも可能にする。この方法において、被験細胞集団は、PRCまたはPINのための治療を受けている対象から提供される。望ましいならば、被験細胞集団が、治療の前、途中、または後の様々な時点で対象から得られる。次いで、細胞集団におけるPRC関連遺伝子のうちの1つまたは複数の発現が決定され、PRC状態が既知の細胞を含む基準細胞集団と比較される。基準細胞は治療を受けていない。

30

## 【0052】

基準細胞集団がPRC細胞を含まない場合、被験細胞集団と基準細胞集団におけるPRC関連遺伝子の発現が類似であれば、治療が有効であることを示している。しかし、被験集団と正常対照基準細胞集団におけるPRC関連遺伝子の発現に差があれば、あまり好ましくない臨床転帰または予後を示している。

## 【0053】

「有効」とは、治療によって、病理学的に上方制御された遺伝子の発現が減少するか、病理学的に下方制御された遺伝子の発現が増加するか、または対象におけるPRCの大きさ、発生率、もしくは転移能が減少することを意味する。治療を予防的に適用する場合、「有効である」とは、治療がPRCまたはPINの形成を遅らせるかもしくは防止すること、または臨床的なPRCまたはPINの症状を遅らせるか、予防するか、もしくは軽減することを意味する。前立腺腫瘍の評価は、標準的な臨床プロトコールを用いて行われる。

40

## 【0054】

有効性は、PRCおよびPINの一方または両方を診断または治療する任意の既知の方法に関連して決定される。PRCは、例えば症候性の異常、例えば直立の困難性または尿の流れの停止、排尿障害、頻度、または血尿などの尿路症状を同定することによって診断される。

## 【0055】

50

特定の個体にとって適切なPRCまたはPIN治療用の治療薬剤の選択

個体における遺伝的構成の差によって、個体が様々な薬剤を代謝する相対的能力に差が起りうる。対象において代謝されてPRCまたはPINの阻害剤として作用する薬剤は、対象の細胞において、PRC状態に特徴的な遺伝子発現パターンから非PRC状態に特徴的な遺伝子発現パターンへの変化を誘導することによって顕在化しうる。したがって、薬剤が対象において適したPRCまたはPINの阻害剤であるか否かを決定するために、本明細書に開示される発現差のあるPRC関連遺伝子によって、選択された対象からの被験細胞集団において推定の治療的または予防的なPRCまたはPINの阻害剤を調べることができる。

【0056】

特定の対象にとって適当であるPRCまたはPINの阻害剤を同定するために、対象からの被験細胞集団を治療薬剤に曝露して、PRC 1~692遺伝子の1つまたは複数の発現を決定する。

【0057】

被験細胞集団は、PRC関連遺伝子を発現するPRCまたはPIN細胞を含む。好ましくは、被験細胞は上皮細胞である。例えば、被験細胞集団を候補薬剤の存在下でインキュベートし、試験試料の遺伝子発現パターンを測定して、1つまたは複数の基準プロファイル、例えばPRC基準発現プロファイルまたは非PRC基準発現プロファイルと比較する。

【0058】

PRCを含む基準細胞集団と比較して、被験細胞集団におけるPRC 1~88、PRC 296~321、PRC 458~537の一つもしくは複数の発現が減少するか、またはPRC 89~295、PRC322~457、PRC538~692の一つもしくは複数の発現が増加すれば、薬剤が治療効果があることを示している。

【0059】

被験薬剤はいかなる化合物または組成物であってよい。例えば、被験薬剤は免疫調節剤である。

【0060】

治療薬剤を同定するためのスクリーニングアッセイ

本明細書に開示される発現差のある遺伝子はまた、PRCまたはPINを治療するための候補治療薬剤を同定するためにも用いることができる。この方法は、候補治療薬剤をスクリーニングし、その薬剤がPRC状態に特徴的なPRC 1~692の発現プロファイルを非PRC状態を示すパターンに変換させるか否かを決定することに基づく。

【0061】

本発明において、PRC 1~692は、PRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するための治療剤をスクリーニングするのに有用である。PRC 1~295は、PRCおよびPINの両方を治療または予防するための治療剤をスクリーニングするために使用される。PRC 296~457は、PRCを治療または予防するための治療剤をスクリーニングするためのPRC特異的マーカーとしても使用される。さらに、PRC 458~692は、PINを治療もしくは予防するかまたはPRCを予防するための治療剤をスクリーニングするためのPIN特異的マーカーとして使用される。

【0062】

この方法において、細胞を、被験薬剤または被験薬剤の組み合わせ（連続的または結果的に）に曝露して、細胞における1つまたは複数のPRC 1~692配列の発現を測定する。被験集団におけるPRC関連遺伝子の発現プロファイルを、被験薬剤に曝露していない基準細胞集団におけるPRC関連遺伝子の発現レベルと比較する。

【0063】

過小発現された遺伝子の発現を刺激するために、または過剰発現された遺伝子の発現を抑制するために有効な薬剤は、臨床上の利益をもたらすと思われ、そのような化合物を、動物または被験対象におけるPRCの予防能に関してさらに試験する。

【0064】

さらなる態様において、本発明は、PRCおよびPINの一方または両方の治療または予防に

おける潜在的な標的である候補薬剤をスクリーニングする方法を提供する。先に詳細に考察したように、マーカー遺伝子の発現レベルまたは活性を制御することによって、PRCおよびPINの一方または両方の発症および進行を制御することができる。このように、PRCおよびPINの一方または両方の治療または予防における潜在的な標的である候補薬剤は、マーカー遺伝子の発現レベルおよび活性を指標として用いるスクリーニングによって同定することができる。本発明の状況において、そのようなスクリーニングは、例えば以下の段階を含んでよい：

(a) PRC 1~692からなる群より選択される核酸にコードされるポリペプチドに被験化合物を接触させる段階；

(b) ポリペプチドと被験化合物との結合活性を検出する段階；および

(c) ポリペプチドに結合する化合物を選択する段階。

10

【0065】

または、本発明のスクリーニング法は、以下の段階を含んでもよい：

(a) PRC 1~692からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させる段階；および

(b) PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される一つもしくは複数のマーカー遺伝子の発現レベルを減少させるか、またはPRC 89~295、322~457、538~692からなる群より選択される一つもしくは複数のマーカー遺伝子の発現レベルを上昇させる化合物を選択する段階。

マーカー遺伝子を発現する細胞には、例えばPRCから確立された細胞株が含まれ；そのような細胞は本発明の上記のスクリーニングに用いることができる。

20

【0066】

または、本発明のスクリーニング法は、以下の段階を含んでもよい：

(a) PRC 1~692からなる群より選択される核酸にコードされるポリペプチドに被験化合物を接触させる段階；

(b) 段階(a)のポリペプチドの生物学的活性を検出する段階；および

(c) 被験化合物の非存在下で検出された生物学的活性と比較して、PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される核酸にコードされるポリペプチドの生物学的活性を抑制するか、または被験化合物の非存在下で検出された生物学的活性と比較して、PRC 89~295、322~457、538~692からなる群より選択される核酸にコードされるポリペプチド

30

の生物学的活性を増強する化合物を選択する段階。

【0067】

スクリーニングに必要なタンパク質は、マーカー遺伝子のヌクレオチド配列を用いて、組み換え型タンパク質として得ることができる。マーカー遺伝子の情報に基づいて、当業者は、タンパク質の任意の生物学的活性を選択し、選択された生物学的活性に基づいて、スクリーニングおよび測定法を行うことができる。

【0068】

または、本発明のスクリーニング法は以下の段階を含んでもよい：

(a) PRC 1~692からなる群より選択される1つまたは複数のマーカー遺伝子の転写調節領域と、転写調節領域の制御下で発現されるレポーター遺伝子とを含むベクターが導入されている細胞に候補化合物を接触させる段階；

(b) 前記レポーター遺伝子の活性を測定する段階；および

(c) 前記マーカー遺伝子がPRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される上方制御されたマーカー遺伝子である場合には、対照と比較して前記レポーター遺伝子の発現レベルを減少させる化合物、または前記マーカー遺伝子がPRC 89~295、322~457、538~692からなる群より選択される下方制御されたマーカー遺伝子である場合には、対照と比較して前記レポーター遺伝子の発現レベルを増強する化合物を選択する段階。

40

適したレポーター遺伝子および宿主細胞は当技術分野で周知である。スクリーニングのために必要なレポーター構築物は、マーカー遺伝子の転写調節領域を用いて調製することができる。マーカー遺伝子の転写調節領域が当業者に既知である場合、レポーター構築物は

50

、これまでの配列情報を用いて調製することができる。マーカー遺伝子の転写調節領域がまだ同定されていない場合、マーカー遺伝子のヌクレオチド配列情報に基づいて、転写調節領域を含むヌクレオチドセグメントをゲノムライブラリから単離することができる。

【0069】

スクリーニングによって単離された化合物は、マーカー遺伝子にコードされるタンパク質の活性を阻害し、かつPRCまたはPINの治療または予防に適用することができる候補薬物である。

【0070】

その上、マーカー遺伝子にコードされるタンパク質の活性を阻害する化合物の構造の一部が、付加、欠失、および/または置換によって変換されている化合物も同様に、本発明のスクリーニング法によって得ることができる化合物に含まれる。

10

【0071】

本発明の方法によって単離された化合物をヒト、ならびにマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ブタ、ウシ、サル、ヒヒ、およびチンパンジーのような他の哺乳動物のための薬剤として投与する場合、単離された化合物を直接投与してもよく、または既知の薬学的調製法を用いて投与剤形に調製してもよい。例えば、必要に応じて、薬物は、糖衣錠、カプセル剤、エリキシル剤およびマイクロカプセルとして経口摂取されるか、または水もしくは他の任意の薬学的に許容される液体との滅菌溶液もしくは懸濁液の注射剤形で非経口摂取されうる。例えば、化合物は、薬学的に許容される担体または媒体、具体的には滅菌水、生理食塩液、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定化剤、着色料、賦形剤、溶剤、保存剤、結合剤などと共に、一般的に許容される投薬実施に必要な単位投与剤形で混合することができる。これらの調製物における活性成分の量によって、指示範囲内の適した用量を得ることができる。

20

【0072】

錠剤およびカプセル剤に混合することができる添加剤の例は、ゼラチン、コーンスターチ、トラガカントゴム、およびアラビアゴムのような結合剤；結晶セルロースのような賦形剤；コーンスターチ、ゼラチンおよびアルギン酸のような膨張剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；ショ糖、乳糖、またはサッカリンのような甘味料；ならびにペパーミント、アカモノ油、およびチェリーのような着色料である。単位投与剤形がカプセル剤である場合、油のような液体担体も同様に上記の成分にさらに含めることができる。注射用滅菌組成物は、注射用蒸留水のような溶剤を用いて通常の投薬実施に従って調製することができる。

30

【0073】

生理食塩液、グルコース、ならびにD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、および塩化ナトリウムのような補助剤を含む他の等張液は、注射用水溶液として用いることができる。これらは、アルコール、特にエタノール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールのような多価アルコール、ポリソルベート80(商標)およびHC0-50のような非イオン性界面活性剤のような適した溶解剤と共に用いることができる。

【0074】

ゴマ油または大豆油を油脂性液体として用いることができ、かつ安息香酸ベンジルまたはベンジルアルコールを溶解剤として共に用いてもよく、リン酸緩衝液および酢酸ナトリウム緩衝液のような緩衝液；塩酸プロカインのような鎮痛剤；ベンジルアルコールおよびフェノールのような安定化剤、ならびに抗酸化剤と共に調製してもよい。調製された注射剤は適したアンプルに充填してもよい。

40

【0075】

当業者に周知の方法を用いて、本発明の薬学的組成物を患者に、例えば動脈内、静脈内、または経皮注射として投与してもよく、同様に鼻腔内、気管支内、筋肉内、または経口投与としても投与してもよい。投与の用量および方法は、患者の体重および年齢ならびに投与法に応じて変化する；しかし、当業者は、適した投与法を日常的に選択することができる。前記化合物がDNAによってコードされうる場合、DNAを遺伝子治療のベクターに挿入

50

して、治療を行うためにベクターを患者に投与することができる。投与の用量および方法は、患者の体重、年齢、および症状に応じて変化するが、当業者はそれらを適切に選択することができる。

【0076】

例えば、本発明のタンパク質に結合してその活性を調節する化合物の用量は、症状に依存するが、用量は、正常な成人（体重60 kg）に経口投与する場合、約0.1 mg～約100 mg/日、好ましくは約1.0 mg～約50 mg/日、より好ましくは約1.0 mg～約20 mg/日である。

【0077】

正常な成人（体重60 kg）に注射剤形で非経口投与する場合、患者、標的臓器、症状および投与方法によって多少の差があるが、約0.01 mg～約30 mg/日、好ましくは約0.1～約20 mg/日、およびより好ましくは約0.1～約10 mg/日を静脈内注射することが都合がよい。同様に、他の動物の場合においても、体重60 kgに変換した量を投与することが可能である。

【0078】

PRCまたはPINを有する対象の予後の評価

被験細胞集団における1つまたは複数のPRC関連遺伝子の発現を、患者に由来する基準細胞集団における遺伝子の発現と、病期のスペクトルについて比較することによって、PRCまたはPINを有する対象の予後を評価する方法も同様に提供される。被験細胞集団と基準細胞集団における一つもしくは複数のPRC関連遺伝子の遺伝子発現を比較することによって、または対象に由来する被験細胞集団における経時的な遺伝子発現パターンを比較することによって、対象の予後を評価することができる。

【0079】

正常対照と比較してPRC 89～295、PRC 322～457、PRC 538～692の一つもしくは複数の発現の減少、または正常対照と比較してPRC 1～88、PRC 296～321、PRC 458～537の一つもしくは複数の発現の増加は、予後があまり好ましくないことを示している。PRC 89～295、PRC 322～457、PRC 538～692の1つまたは複数の発現が増加していれば、より好ましい予後を示し、PRC 1～88、PRC 296～321、PRC 458～537の発現が減少していれば、対象にとってより好ましい予後を示している。

【0080】

キット

本発明にはまた、PRC検出試薬、例えばオリゴヌクレオチド配列のような1つまたは複数のPRC核酸に特異的に結合するか、またはこれを同定する核酸であって、PRC核酸の一部と相補的である核酸またはPRC核酸にコードされるタンパク質に結合する抗体とが含まれる。試薬は、キットの形で共に包装される。試薬、例えば核酸または抗体（固相マトリクスに結合させるか、またはそれらをマトリクスに結合させるための試薬とは別に包装される）、対照試薬（陽性および/または陰性）、ならびに/または検出標識は異なる容器に包装される。アッセイを行うための説明書（例えば、書面、テープ、VCR、CD-ROM等）がキットに含まれる。キットのアッセイフォーマットは、当技術分野で既知のノーザンハイブリダイゼーションまたはサンドイッチELISAである。

【0081】

例えば、PRC検出試薬は、少なくとも一つのPRC検出部位を形成するために多孔性ストリップのような固相マトリクスに固定する。多孔性ストリップの測定または検出領域には、核酸を含む多数の部位が含まれてもよい。試験ストリップはまた、陰性および/または陽性対照のための部位を含んでもよい。または、対照部位は、試験ストリップとは異なるストリップに存在する。任意で、異なる検出部位は、異なる量の固定された核酸を含んでもよく、すなわち第一の検出部位はより多い量を含み、それに続く部位ではより少ない量を含んでもよい。試験試料を加えると、検出可能なシグナルを示す部位の数が、試料に存在するPRCの量の定量的な指標となる。検出部位は、任意の適した検出可能な形状で構成されてもよく、一般的には試験ストリップの幅に及ぶバーまたはドットの形状である。

【0082】

10

20

30

40

50

または、キットは、1つまたは複数の核酸を含む核酸基質アレイを含む。アレイ上の核酸は、PRC 1~692によって示される1つまたは複数の核酸を特異的に同定する。PRC 1~692によって示される核酸の2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、40、または50個またはそれ以上の発現は、アレイ試験小片またはチップへの結合レベルによって同定される。基質アレイは、例えば固相基質上、例えば米国特許第5,744,305号に記載される「チップ」上に存在しうる。

#### 【0083】

##### アレイと複数性

本発明にはまた、1つまたは複数の核酸を含む核酸基質アレイも含まれる。アレイ上の核酸は、PRC 1~692によって示される1つまたは複数の核酸配列に特異的に対応する。PRC 1~692によって表される核酸の2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、40、または50個またはそれ以上の発現レベルは、アレイに結合する核酸を検出することによって同定される。

10

#### 【0084】

本発明にはまた、単離された複数の核酸（すなわち、二つまたはそれ以上の核酸の混合物）が含まれる。核酸は、液相または固相に存在し、例えばニトロセルロースメンブレンのような固相支持体に固定される。複数には、PRC 1~692によって示される核酸の1つまたは複数が含まれる。様々な態様において、複数には、PRC 1~692によって表される核酸の2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、40、または50個またはそれ以上が含まれる。

20

#### 【0085】

##### PRCまたはPINを阻害する方法

本発明は、PRC 1~88、PRC 296~321、PRC 458~537の発現もしくは活性を減少させること、またはPRC 89~295、PRC 322~457、PRC 538~692の発現もしくは活性を増加させることによって、対象におけるPRCまたはPINの症状を治療または軽減する方法を提供する。治療化合物は、PRCまたはPINを有する、発症のリスクを有する（または感受性がある）対象に対して予防または治療目的で投与される。そのような対象は、標準的な臨床的方法を用いて、または（例えばPRC 1~692の）発現もしくは活性の異常なレベルを検出することによって同定される。治療薬剤には、細胞周期調節、細胞増殖、およびタンパク質キナーゼ活性の阻害剤が含まれる。

30

#### 【0086】

本発明において、PRC 1~692は、分子標的としてPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防するのに有用である。PRC 1~295は、PRCおよびPINの両方を治療または予防するのに有用である。PRC 296~457は、分子標的としてPRCを治療または予防するのに有用である。さらに、PRC 458~692は、PINを治療もしくは予防し、最終的にPRCを予防するのに有用である。

#### 【0087】

治療法には、PRCまたはPIN細胞が由来する同じ組織型の正常細胞と比較して、PRCまたはPIN細胞において発現が減少している遺伝子（「過小発現遺伝子」）の1つまたは複数の遺伝子産物の発現、機能、またはその両者を増加させることが含まれる。これらの方法において、対象において過小発現されている遺伝子の1つまたは複数の量を増加させる化合物の有効量によって対象を治療する。投与は全身または局所的となりうる。治療化合物には、過小発現遺伝子のポリペプチド産物、またはその生物学的活性断片、過小発現遺伝子をコードし、PRCまたはPIN細胞における発現を許容する発現制御因子を有する核酸、例えばPRCまたはPIN細胞に対して内因性のそのような遺伝子の発現レベルを増加させる（すなわち、1つまたは複数の過小発現遺伝子の発現を上方制御する）薬剤が含まれる。そのような化合物の投与は、対象の前立腺細胞における1つまたは複数の異常に過小発現された遺伝子の効果に対抗して、対象の臨床状態を改善する。

40

#### 【0088】

本方法にはまた、その発現が異常に増加している1つまたは複数の過剰発現された遺伝

50

子産物の発現、機能、またはその双方を減少させることが含まれる。発現は、当業者に既知のいくつかの任意の方法によって阻害される。例えば、1つまたは複数の過剰発現された遺伝子の発現を阻害またはこれに拮抗する核酸、例えば1つまたは複数の過剰発現された遺伝子の発現を妨害するアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは低分子干渉RNAを対象に投与することによって発現は阻害される。

【0089】

または、過剰発現された遺伝子の1つまたは複数の遺伝子産物の機能が、その遺伝子産物と結合するかまたはその機能を阻害する化合物を投与することにより阻害される。例えば、化合物は、過剰発現された遺伝子産物と結合する抗体である。

【0090】

先に述べたように、PRC 1~88、296~321、458~537のヌクレオチド配列に対応するアンチセンス核酸を用いて、PRC 1~88、296~321、458~537の発現レベルを減少させることができる。PRCおよびPINの一方または両方において上方制御されるPRC 1~88、296~321、458~537に対応するアンチセンス核酸は、PRCおよびPINの一方または両方の治療において有用である。具体的には、本発明のアンチセンス核酸は、PRC 1~88、296~321、458~537またはそれに対応するmRNAに結合して、それによって遺伝子の転写もしくは翻訳を阻害し、mRNAの分解を促進し、かつ/またはPRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される核酸にコードされるタンパク質の発現を阻害して、最終的にタンパク質の機能を阻害することによって作用してもよい。本明細書において用いられる「アンチセンス核酸」という用語は、アンチセンス核酸が標的配列に特異的にハイブリダイズすることができる限り、標的配列と完全に相補的であるヌクレオチドおよび1つまたは複数のヌクレオチドのミスマッチを有するヌクレオチドの双方を含む。例えば、本発明のアンチセンス核酸には、少なくとも15連続ヌクレオチドの長さにわたって少なくとも70%またはそれ以上、好ましくは80%またはそれ以上、より好ましくは90%またはそれ以上、さらにより好ましくは95%またはそれ以上の相同性を有するポリヌクレオチドが含まれる。当技術分野で既知のアルゴリズムを用いて相同性を決定することができる。

【0091】

本発明のアンチセンス核酸誘導体は、タンパク質をコードするDNAまたはmRNAに結合し、転写または翻訳を阻害し、mRNAの分解を促進し、かつタンパク質の発現を阻害し、それによってタンパク質の機能を阻害することによって、マーカー遺伝子にコードされるタンパク質を産生する細胞に作用する。

【0092】

本発明のアンチセンス核酸誘導体は、誘導体に対して不活性な適した基剤と混合することによって、リニメントまたは湿布剤のような外用調製物に調製することができる。

【0093】

同様に、必要に応じて、誘導体は、賦形剤、等張剤、溶解剤、安定化剤、保存剤、鎮痛剤等を加えることによって、錠剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤、リポソームカプセル、注射剤、溶液、点鼻液、および凍結乾燥剤に調製することができる。これらは以下の既知の方法によって調製することができる。

【0094】

アンチセンス核酸誘導体は、患部に直接適用することによって、または患部に達するように血管に注入することによって、患者に投与される。アンチセンス封入剤も、持続性および膜透過性を増加するために用いることができる。例としては、リポソーム、ポリ-L-リジン、脂質、コレステロール、リポフェクチンまたはこれらの誘導体である。

【0095】

本発明のアンチセンス核酸誘導体の用量は、患者の病態に応じて適切に調節して、所望の量で用いることができる。例えば、0.1~100 mg/kg、好ましくは0.1~50 mg/kgの用量範囲を投与することができる。

【0096】

本発明のアンチセンス核酸は、本発明のタンパク質の発現を阻害するので、本発明のタ

10

20

30

40

50

ンパク質の生物学的活性を抑制するのに有用である。同様に、本発明のアンチセンス核酸を含む発現阻害剤は、それらが本発明のタンパク質の生物学的活性を阻害できることから有用である。

【0097】

本発明のアンチセンス核酸には、修飾オリゴヌクレオチドが含まれる。例えば、チオエート型オリゴヌクレオチドを用いて、オリゴヌクレオチドにヌクレアーゼ抵抗性を付与してもよい。

【0098】

同様に、マーカー遺伝子に対するsiRNAを用いて、マーカー遺伝子の発現レベルを減少させることができる。「siRNA」という用語は、標的mRNAの翻訳を防止する二本鎖RNA分子を意味する。DNAがRNAを転写する鋳型となる技術を含む、siRNAを細胞に導入する標準的な方法が用いられる。本発明の状況において、siRNAは、PRC 1~88、296~321、458~537のような、上方制御されたマーカー遺伝子に対するセンス核酸配列およびアンチセンス核酸配列を含む。siRNAは、単一の転写物が、標的遺伝子からのセンス配列および相補的アンチセンス配列の双方を有するように、例えばヘアピンを有するように構築される。

【0099】

この方法は、例えば細胞の悪性形質転換の結果として上方制御された細胞内の発現を変化させるために用いられる。標的細胞におけるPRC 1~88、296~321、458~537の一つに対応する転写物に対するsiRNAの結合によって、細胞によるタンパク質産生の減少が起こる。オリゴヌクレオチドの長さは少なくとも10ヌクレオチドであり、天然に存在する転写物と同じ長さであってもよい。好ましくは、オリゴヌクレオチドは、長さが19~25ヌクレオチドである。最も好ましくは、オリゴヌクレオチドが長さが75、50、25ヌクレオチド未満である。

【0100】

siRNAのヌクレオチド配列は、アンピオン (Ambion) のウェブサイト ([http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA\\_finder.html](http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA_finder.html)) から入手できるsiRNA設計コンピュータプログラムを用いて設計した。コンピュータプログラムは、以下のプロトコールに基づいてsiRNA合成のためのヌクレオチド配列を選択する。

【0101】

siRNA標的部位の選択：

1. 対象となる転写物のAUG開始コドンから始めて、AAジヌクレオチド配列を求めて下流にスキャンする。潜在的なsiRNA標的部位として、各AAおよび3'隣接ヌクレオチド19個の出現を記録する。Tuschlらは、5'および3'非翻訳領域 (UTR) および開始コドン近傍 (75塩基以内) の領域が、調節タンパク質結合部位により富んでいる可能性があることから、これらに対してsiRNAを設計しないことを推奨している。UTR-結合タンパク質および/または翻訳開始複合体は、siRNAエンドヌクレアーゼ複合体の結合を妨害しうる。
2. 潜在的な標的部位をヒトゲノムデータベースと比較して、他のコード配列と有意な相同性を有する如何なる標的配列も検討から除外する。相同性検索は、NCBIサーバー、[www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/)において認められうるBLASTを用いて行うことができる。
3. 合成のために適格な標的配列を選択する。アンピオンでは、好ましくは、評価すべき遺伝子の長さに沿っていくつかの標的配列を選択することができる。

【0102】

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはsiRNAは、本発明のポリペプチドの発現を阻害するので、本発明のポリペプチドの生物学的活性を抑制するのに有用である。同様に、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはsiRNAを含む発現阻害剤は、それらが本発明のポリペプチドの生物学的活性を阻害できるという点において有用である。したがって、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはsiRNAを含む組成物は、PRCまたはPINを治療するのに有用である。

【0103】

または、1つまたは複数の過剰発現された遺伝子の遺伝子産物の機能は、遺伝子産物に

10

20

30

40

50

結合する化合物、さもなければ遺伝子産物の機能を阻害する化合物を投与することによって阻害される。例えば、化合物は、1つまたは複数の過剰発現された遺伝子産物に結合する抗体である。

【0104】

本発明は、抗体、特に上方制御されたマーカー遺伝子にコードされるタンパク質に対する抗体、または抗体の断片を用いることに言及する。本明細書において用いられるように、「抗体」という用語は、抗体を合成するために用いられる抗原（すなわち、上方制御されたマーカー遺伝子産物）またはそれに近縁の抗原のみと相互作用する（すなわち結合する）、特異的構造を有する免疫グロブリン分子を指す。さらに抗体は、それがマーカー遺伝子にコードされるタンパク質の1つまたは複数に結合する限り、抗体断片または修飾抗体であってもよい。例えば、抗体断片は、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、またはHおよびL鎖からのFv断片が適当なリンカーによって連結されている一本鎖Fv(scFv)であってもよい(Huston, J.S.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85: 5879~5883(1988))。より詳しく述べると、抗体断片は、抗体をパインまたはペプシンのような酵素によって処理することによって産生してもよい。または、抗体断片をコードする遺伝子を構築して、発現ベクターに挿入し、適当な宿主細胞において発現させてもよい(例えば、Co M.S.ら、J. Immunol. 152: 2968~2976(1994); Better M.およびHorwitz A.H.、Methods Enzymol. 178: 476~496(1989); Pluckthun A.およびSkerra A.、Methods Enzymol. 178: 497~515(1989); Lamoyi E.、Methods Enzymol. 121: 652~663(1986); Rousseaux J.ら、Methods Enzymol. 121: 663~669(1986); Bird R.E.およびWalker B.W.、Trends Biotechnol. 9: 132~137(1991)を参照されたい)。

10

20

【0105】

抗体は、ポリエチレングリコール(PEG)のような多様な分子に結合させることによって修飾してもよい。本発明は、そのような修飾抗体を提供する。修飾抗体は、抗体を化学修飾することによって得ることができる。これらの修飾法は、当技術分野で常套的である。

【0106】

または、抗体は、ヒト以外の抗体に由来する可変領域とヒト抗体に由来する定常領域とのキメラ抗体として、またはヒト以外の抗体に由来する相補性決定領域(CDR)、ヒト抗体に由来するフレームワーク領域(FR)、および定常領域を含むヒト化抗体として得てもよい。そのような抗体は、既知の技術を用いて調製することができる。

30

【0107】

癌細胞において起こる特異的な分子変化に対する癌治療は、進行乳癌を治療するためのトラスツズマブ(ヘルセプチン)、慢性骨髄性白血病のためのイマチニブメチレート(グリベック)、非小細胞肺癌(NSCLC)のためのゲフィチニブ(イレッサ)、ならびにB細胞リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫のためのリツキシマブ(抗CD20 mAb)のような抗癌剤の臨床開発および規制認可によって確認されている(Ciardello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. Clin Cancer Res. 2001 10月; 7(10): 2958~70. Review.; Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 3月15日; 344(11): 783~92.; Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, Driessen C, Rudiger T, Muller-Hermelink K, Diehl V, Engert A. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2003 1月15日; 101(2): 420~424.; Fang G, Kim CN, Perkins CL, Ramadevi N, Winton E, Wittmann SおよびBhalla KN. (2000). Blood, 96, 2246~2253.)。これらの薬剤は、形質転換した細胞のみを標的とすることから、臨床的に有効であり、従来の抗癌剤より許容性が良好である。したがって、そのような

40

50

薬剤は、癌患者の生存および生活の質を改善するのみならず、分子標的癌治療の考え方を確認する。さらに、標的特異的薬剤は、標準的な化学療法と併用して用いた場合に、その有効性を増強することができる (Gianni, L. (2002)、Oncology 63 補遺1、47~56; Klejman A., Rushen L., Morrione A., Slupianek AおよびSkorski T. (2002)、Oncogene 21: 5868~5876)。したがって、将来の癌治療はおそらく、従来の薬剤を血管新生および浸潤性のような腫瘍細胞の特異的な特徴をねらった標的特異的薬剤と併用することを含むであろう。

**【0108】**

これらの調節法は、エキスピボまたはインピトロで (例えば、細胞を薬剤と共に培養することによって)、またはインピボで (例えば対象に薬剤を投与することによって) 行われる。この方法は、発現差のある遺伝子の異常な発現または活性を相殺する治療として、タンパク質もしくはタンパク質の組み合わせ、または核酸分子もしくは核酸分子の組み合わせを投与することを含む。

10

**【0109】**

遺伝子のレベルまたは生物学的活性の増加 (疾患または障害を有しない対象と比較して) を特徴とする疾患または障害は、1つまたは複数の過剰発現された遺伝子の活性に拮抗する (すなわち、減少または阻害する) 治療物質によって治療してもよい。活性に拮抗する治療物質を治療または予防目的で投与する。

**【0110】**

利用してもよい治療物質には、例えば、(i) 1つまたは複数の過小発現された遺伝子のポリペプチド、またはその類似体、誘導體、断片、もしくは相同体、(ii) 1つまたは複数の過剰発現された遺伝子に対する抗体、(iii) 過小発現された遺伝子または複数の遺伝子をコードする核酸、(iv) アンチセンス核酸または「機能欠損」核酸 (すなわち、1つまたは複数の過剰発現遺伝子のコード配列内への異種挿入による); (v) 低分子干渉RNA (siRNA); または (vi) 調節因子 (すなわち、過剰/過小発現ポリペプチドとその結合パートナーとの相互作用を変化させる阻害剤、アゴニスト、およびアンタゴニスト)。機能欠損アンチセンス分子は、相同的組み換えによってポリペプチドの内因性の機能を「ノックアウト」するために利用される (例えば、Capecchi、Science 244: 1288~1292 (1989) を参照されたい)。

20

**【0111】**

レベルまたは生物学的活性の減少 (疾患または障害を有しない対象と比較して) を特徴とする疾患および障害は、活性を増加させる (すなわちアゴニストである) 治療物質によって治療してもよい。活性を上方制御する治療物質は、治療または予防目的で投与してもよい。利用してもよい治療物質には、ポリペプチド (またはその類似体、誘導體、断片もしくは相同体) または生物学的利用能を増加させるアゴニストが含まれるがこれらに限定されない。

30

**【0112】**

レベルの増加または減少は、ペプチドおよび/またはRNAを定量することによって、患者の組織試料を採取し (例えば、生検組織から)、これをRNAまたはペプチドのレベル、発現されたペプチドの構造および/または活性 (またはその発現が変化している遺伝子の mRNA) に関してインピトロでアッセイすることによって、容易に検出することができる。当技術分野において周知である方法には、イムノアッセイ (例えば、ウェスタンブロット解析、免疫沈降後のドデシル硫酸ナトリウム (SDS) ポリアクリルアミドゲル電気泳動、免疫細胞化学等)、および/またはmRNAの発現を検出するハイブリダイゼーションアッセイ (例えば、ノーザンアッセイ、ドットプロット、インサイチュールハイブリダイゼーション等) が含まれるがこれらに限定されない。

40

**【0113】**

予防目的の投与は、疾患もしくは障害が予防されるように、またはその進行が遅れるように、疾患の明白な臨床症状が発現する前に行われる。

**【0114】**

50

治療法には、発現差のある遺伝子の遺伝子産物の活性の1つまたは複数を調節する薬剤に細胞を接触させることが含まれる。タンパク質活性を調節する薬剤には、核酸またはタンパク質、これらのタンパク質、ペプチド、ペプチド模倣体、または他の低分子の、天然に存在する同起源のリガンドが含まれる。例えば、薬剤は、1つまたは複数の異なるように過小発現される遺伝子の1つまたは複数のタンパク質活性を刺激する。

**【0115】**

本発明はまた、PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される核酸にコードされるポリペプチド、もしくは前記ポリペプチドの免疫学的活性断片、またはポリペプチドもしくはその断片をコードするポリヌクレオチドを含むワクチンを対象に投与する段階を含む、対象におけるPRCおよびPINの一方または両方を治療または予防する方法にも関する。ポリペプチドの投与は、対象において抗腫瘍免疫を誘導する。抗腫瘍免疫を誘導するために、PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される核酸にコードされるポリペプチド、もしくは前記ポリペプチドの免疫学的活性断片、またはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを投与する。ポリペプチドまたはその免疫学的活性断片はPRCおよびPINの一方または両方に対するワクチンとして有用である。場合によっては、タンパク質またはその断片は、T細胞受容体(TCR)に結合した形で投与してもよく、またはマクロファージ、樹状細胞(DC)、もしくはB細胞のような抗原提示細胞(APC)によって提示された形で投与してもよい。DCの強い抗原提示能のため、APCの中では、DCを用いることが最も好ましい。

10

**【0116】**

本発明において、PRCおよびPINの一方または両方に対するワクチンとは、動物に接種すると抗腫瘍免疫を誘導する機能を有する物質を指す。本発明によると、PRC 1~88、296~321、458~537からなる群より選択される核酸にコードされるポリペプチドまたはその断片は、PRC 1~88、296~321、458~537を発現するPRCおよびPINの一方または両方の細胞に対して強力かつ特異的な免疫応答を誘導する可能性があるHLA-A24またはHLA-A\*0201拘束性エピトープであることが示唆された。このように、本発明はまた、ポリペプチドを用いて抗腫瘍免疫を誘導する方法も含む。一般的に、抗腫瘍免疫には、以下のような免疫応答が含まれる：

20

- 腫瘍に対する細胞障害性リンパ球の誘導、
- 腫瘍を認識する抗体の誘導、および
- 抗腫瘍サイトカイン産生の誘導。

30

**【0117】**

したがって、あるタンパク質が、動物への接種時にこれらの免疫応答のいずれか一つを誘導する場合、そのタンパク質は、抗腫瘍免疫誘導効果を有すると判定される。タンパク質による抗腫瘍免疫の誘導は、宿主におけるタンパク質に対する免疫系の反応をインビボまたはインビトロで観察することによって検出することができる。

**【0118】**

例えば、細胞障害性Tリンパ球の誘導を検出する方法は周知である。生体内に入る外来物質は、抗原提示細胞(APC)の作用によってT細胞およびB細胞に提示される。APCによって提示された抗原に対して抗原特異的に応答するT細胞は、抗原による刺激によって細胞障害性T細胞(または細胞障害性Tリンパ球; CTL)に分化した後増殖する(これはT細胞の活性化と呼ばれる)。したがって、あるペプチドによるCTL誘導は、APCによるT細胞へのペプチドの提示およびCTLの誘導を検出することによって評価することができる。さらに、APCは、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、マクロファージ、好酸球、およびNK細胞を活性化する効果を有する。CD4+ T細胞およびCD8+ T細胞も同様に抗腫瘍免疫において重要であることから、ペプチドの抗腫瘍免疫誘導作用は、これらの細胞の活性化効果を指標として用いて評価することができる。

40

**【0119】**

APCとして樹状細胞(DC)を用いてCTLの誘導作用を評価する方法は、当技術分野で周知である。DCは、APCの中でも最も強力なCTL誘導作用を有する代表的なAPCである。この方

50

法では、試験ポリペプチドをまずDCに接触させて、このDCをT細胞に接触させる。DCに接触させた後に、対象細胞に対して細胞障害作用を有するT細胞が検出されれば、試験ポリペプチドが細胞障害性T細胞の誘導活性を有することを示している。腫瘍に対するCTLの活性は、例えば $^{51}\text{Cr}$ 標識腫瘍細胞の溶解を指標として用いて検出することができる。または、 $^3\text{H}$ -チミジン取り込み活性またはLDH（乳糖デヒドロゲナーゼ）放出を指標として用いて腫瘍細胞の損傷の程度を評価する方法も同様に周知である。

#### 【0120】

DCとは別に、末梢血単核球（PBMC）も同様にAPCとして用いてもよい。CTLの誘導は、GM-CSFおよびIL-4の存在下でPBMCを培養することによって増強されることが報告されている。同様に、CTLは、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）およびIL-7の存在下でPBMCを培養することによって誘導されることが示されている。

10

#### 【0121】

これらの方法によってCTL誘導活性を有することが確認された試験ポリペプチドは、DC活性化効果およびその後のCTL誘導活性を有するポリペプチドである。したがって、腫瘍細胞に対してCTLを誘導するポリペプチドは、腫瘍に対するワクチンとして有用である。さらに、ポリペプチドに接触させることによって腫瘍に対するCTLの誘導能を獲得したAPCは、腫瘍に対するワクチンとして有用である。さらに、APCによるポリペプチド抗原の提示により細胞障害性を獲得したCTLも同様に、腫瘍に対するワクチンとして用いることができる。APCおよびCTLによる抗腫瘍免疫を用いるそのような腫瘍の治療法は、細胞免疫療法と呼ばれる。

20

#### 【0122】

一般的に、細胞免疫療法のためにポリペプチドを用いる場合、CTL誘導効率は、異なる構造を有する複数のポリペプチドを組み合わせ、それらをDCに接触させることによって増加することが知られている。したがって、DCをタンパク質断片によって刺激する場合、複数のタイプの断片の混合物を用いることが有利である。

#### 【0123】

または、ポリペプチドによる抗腫瘍免疫の誘導は、腫瘍に対する抗体産生の誘導を観察することによって確認することができる。例えば、ポリペプチドに対する抗体が、そのポリペプチドで免疫した実験動物において誘導される場合、そして腫瘍細胞の増殖がそれらの抗体によって抑制される場合、ポリペプチドは、抗腫瘍免疫の誘導能を有すると判定することができる。

30

#### 【0124】

抗腫瘍免疫は本発明のワクチンを投与することによって誘導され、抗腫瘍免疫の誘導によって、PRCおよびPINの一方または両方を治療および予防することができる。癌の治療または癌の発症の予防には、癌性細胞の増殖の阻害、癌の退縮、および癌の発生抑制のような段階のいずれかが含まれる。癌を有する個体の死亡率の低下、血液中の腫瘍マーカーの減少、癌に伴う検出可能な症状の軽減等も同様に、癌の治療または予防に含まれる。そのような治療および予防効果は好ましくは統計学的に有意である。例えば、細胞増殖疾患に対するワクチンの治療または予防効果を、ワクチン投与を行わない対照と比較する観察において、5%またはそれ未満の有意水準である。例えば、スチューデントのt-検定、マン-ホイットニーのU検定、またはANOVAを統計解析に用いてもよい。

40

#### 【0125】

免疫学的活性を有する上記のタンパク質またはそのタンパク質をコードするベクターをアジュバントと併用してもよい。アジュバントは、免疫学的活性を有するタンパク質と共に（または連続して）投与した場合にタンパク質に対する免疫応答を増強する化合物を指す。アジュバントの例には、コレラ毒素、サルモネラ毒素、ミョウバン等が含まれるがこれらに限定されない。さらに、本発明のワクチンは、薬学的に許容される担体と適切に組み合わせてもよい。そのような担体の例は、滅菌水、生理食塩液、リン酸緩衝液、培養液等である。さらに、ワクチンは必要に応じて、安定化剤、懸濁剤、保存剤、界面活性剤等を含んでもよい。ワクチンは、全身または局所投与される。ワクチン投与は、1回投与に

50

よって行ってもよく、または複数回投与によって追加免疫してもよい。

【0126】

本発明のワクチンとしてAPCまたはCTLを用いる場合、腫瘍を例えばエクスピボ法によって治療または予防することができる。より詳しく述べると、治療または予防を受けている対象のPBMCを採取して、細胞をエクスピボでポリペプチドに接触させて、APCまたはCTLの誘導後、細胞を対象に投与してもよい。APCはまた、ポリペプチドをコードするベクターをエクスピボでPBMCに導入することによって誘導することができる。インビトロで誘導されたAPCまたはCTLは、投与前にクローニングすることができる。標的細胞を損傷する高い活性を有する細胞をクローニングして増殖させることによって、細胞免疫療法をより効率よく行うことができる。さらに、このようにして単離されたAPCおよびCTLを用いて、細胞

10

【0127】

さらに、本発明のポリペプチドの薬学的有効量を含む、癌のような細胞増殖疾患を治療または予防するための薬学的組成物が提供される。薬学的組成物は、抗腫瘍免疫を惹起するために用いてもよい。

【0128】

PRCまたはPINを阻害するための薬学的組成物

薬学的製剤には、経口、直腸内、鼻腔内、局所（口腔内および舌下を含む）、もしくは非経口（筋肉内、皮下、および静脈内を含む）投与に適した製剤、または吸入もしくは吹

20

【0129】

経口投与に適した薬学的製剤には、それぞれが活性成分の規定量を含むカプセル剤、カシエ剤、または錠剤が含まれる。製剤にはまた、粉剤、顆粒剤、または溶液、懸濁液、または乳液が含まれる。活性成分は、任意でペースト剤またはペーストとして投与される。経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤、または湿潤剤のような通常の賦形剤を含んでもよい。錠剤は、任意で1つまたは複数の製剤成分との圧縮または成形によって作製してもよい。圧縮錠は、粉剤または顆粒剤のような流動状の活性成分を、任意で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、潤滑剤、表面活性剤、または分散剤

30

【0130】

非経口投与用製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および意図するレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含んでもよい水性および非水性滅菌注射剤、ならびに懸濁剤および濃化剤を含んでもよい水性および非水性滅菌懸濁液が含まれる。製剤は、単位用量または複数回用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルに入れてもよく、滅菌液体担体、例えば生理食塩液、注射用水を使用直前に加えるだけでよい凍結乾燥状態で保存してもよい。または、製剤は、連続注入用であってもよい。即時調合注射溶液および懸濁液は、既に記述した種類の滅菌粉末、顆粒、および錠剤から調製してもよい。

40

【0131】

直腸投与用製剤には、カカオバターまたはポリエチレングリコールのような標準的な担体を含む坐剤が含まれる。口内への、例えば口腔内または舌下への局所投与用製剤には、

50

シヨ糖およびアカシアまたはトラガカントのような着香基剤に活性成分を含むトローチ剤、ならびにゼラチンとグリセリンまたはシヨ糖とアカシアのような基剤に活性成分を含む香錠が含まれる。鼻腔内投与の場合、本発明の化合物を液体スプレー、もしくは分散性の粉末として、または点鼻剤の形態で用いてもよい。点鼻剤は、1つまたは複数の分散剤、溶解剤、または懸濁剤も含む水性または非水性基剤によって調製してもよい。

【0132】

吸入による投与の場合、吸入器、ネブライザー、加圧パックまたはエアロゾルスプレーを送達するための他の便利な手段によって化合物を適宜送達する。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適したガスのような適した噴射剤を含んでもよい。加圧エアロゾルの場合、用量単位は、一定量を送達するための弁を提供することによって決定してもよい。

10

【0133】

あるいは、吸入または吹入による投与の場合、化合物は、乾燥粉末組成物、例えば化合物と、乳糖またはデンプンのような適した粉末基剤との粉末混合物の形状をとってもよい。粉末組成物は、単位投与剤形、例えば、粉末が吸入器または吹入器を利用して投与されるカプセル剤、カートリッジ、ゼラチンまたはプリスターパックの形としてもよい。

【0134】

他の製剤には、治療薬剤を放出する埋め込み可能装置および接着パッチが含まれる。

【0135】

望ましければ、活性成分を持続的に放出するように適合された上記の製剤を用いてもよい。薬学的組成物はまた、抗菌剤、免疫抑制剤、または保存剤のような他の活性成分を含んでもよい。

20

【0136】

上記で特に言及した成分の他に、本発明の製剤には、当該製剤のタイプに関して当技術分野において通常の他の薬剤が含まれてもよいと理解すべきであり、例えば経口投与に適した製剤は着香料を含んでもよい。

【0137】

好ましい単位投与製剤は、下記に引用するように、活性成分またはその適当な分画の有効量を含む製剤である。

【0138】

上記の条件のそれぞれに関して、組成物、例えばポリペプチドおよび有機化合物は、約0.1~約250 mg/kg/日の用量で経口または注射によって投与される。成人ヒトの用量範囲は一般的に、約5 mg~約17.5 g/日、好ましくは約5 mg~約10 g/日、および最も好ましくは約100 mg~約3 g/日である。錠剤または個別の単位で提供される他の単位投与剤形は、便宜上、同一単位量を複数回投与した量で有効性を示すような単位量、例えば約5 mg~約500 mg、通常約100 mg~約500 mgを含みうる。

30

【0139】

用いられる用量は、対象の年齢および性別、治療される正確な障害、およびその重症度を含む多数の要因によって左右されると考えられる。同様に、投与経路も、病態およびその重症度に依存して変化してもよい。

40

【0140】

本発明はさらに、添付の請求の範囲に記述される本発明の範囲を制限しない以下の実施例において説明される。以下の実施例は、PRCまたはPIN細胞において発現に差のある遺伝子の同定および特徴付けを説明する。

【0141】

実施例1：試験試料の調製

疾患状態例えばPRCで発現に差のある遺伝子を同定するために、疾患組織（PRCからの上皮細胞）および正常組織から得た組織を評価した。アッセイは以下のように実施した。

【0142】

患者、組織試料、およびレーザービームを用いた顕微鏡下微小切除（LCM）

50

非癌性前立腺組織を含むPRC試料を、術前治療なしに前立腺全摘出術を受けた患者26人から得た。前立腺癌または高悪性度PINは、一人の病理学者(M.F.)によって組織病理学的に診断された。26例のPRC組織のうち、分析するために十分な量および質のRNAを有している20例の癌および10例の高悪性度PIN細胞を、マイクロアレイ研究のために使用した。腫瘍に関する臨床的および病理学的な情報は、表1に詳述される。試料はティッシュ・テックOCTメディウム(TissueTek OCT medium)(Sakura)で包埋し、次いで、使用まで-80で保管した。凍結標本を、低温保持装置を用いて8 $\mu$ mの切片へと連続的に切断し、分析領域を画定するためにヘマトキシリンおよびエオシンで染色した。癌および非癌性細胞の相互混入を回避するため、いくつかの改良を加えた製造業者のプロトコルに従い、EZ Cut LCMシステム(SL Microtest GmbH)によって、2つの集団を調製した。

10

## 【0143】

(表1) 臨床病理学的特徴

症例	年齢	PSA (ng/ml)	病理学的段階	顕微鏡下微小切除を受けた病変
1	76	17.0	pT2aN0M0	T <sup>(a)</sup>
2	73	14.0	pT2aN0M0	T
3	73	59.2	pT3aN0M0	T
4	56	8.6	pT2bN0M0	T
5	73	1.8	pT2aN0M0	PIN
6	61	8.9	pT2bN0M0	T
7	71	11.4	pT2bN0M0	T
8	69	9.5	pT2aN0M0	PIN
9	66	9.6	pT3aN0M0	T
10	62	6.7	pT2aN0M0	PIN
11	56	35.0	pT3bN0M0	PIN
12	66	12.0	pT2bN0M0	T
13	65	4.1	pT2bN0M0	T
14	77	12.3	pT2bN0M0	T, PIN
15	69	10.4	pT2bN0M0	T
16	68	14.1	pT3aN0M0	T, PIN
17	NA <sup>(b)</sup>	10.5	pT2bN0M0	T
18	NA	NA	NA	T
19	63	4.5	pT2bN0M0	T
20	67	9.8	pT3aN0M0	T
21	63	12.4	pT3N0M0	T
22	73	13.0	pT3bN1M0	T
23	75	10.0	pT2aN1M0	T, PIN
24	67	3.3	pT3aN0M0	T, PIN
25	64	5.7	pT2bN0M0	PIN
26	69	38.0	pT3aN0M0	PIN

20

30

40

(a) Tは前立腺癌を示す。

(b) NA: 入手不可。

## 【0144】

RNAの抽出およびT7に基づくRNA増幅

レーザービームにより切除(laser captured)された細胞の各集団から、350 $\mu$ lのRLT

50

溶解緩衝液 (QIAGEN) へと、全RNAを抽出した。いかなる混入ゲノムDNAも排除するため、抽出されたRNAを、1単位のRNase阻害剤 (TOYOBO、Osaka、Japan) の存在下で、30単位のDNase I (QIAGEN) により室温で30分間処理した。10分間70 °Cで不活化した後、RNAを、製造業者の推薦に従い、RNeasyミニキット (Mini Kit) (QIAGEN) を用いて精製し、DNaseで処理されたRNAを、T7に基づくRNA増幅に供した。2回の増幅によって、各試料について増幅されたRNA (aRNA) が50~100 µg得られた。各々の癌性細胞および非癌性細胞からのaRNAのうち2.5 µgのアリコートをし、それぞれCy5-dCTPおよびCy3-dCTPの存在下で逆転写した。

#### 【0145】

##### cDNAマイクロアレイの調製

国立バイオテクノロジー情報センター (National Center for Biotechnology Information) (NCBI) のUniGeneデータベース (build番号131) から選択された23,040個のcDNAを含有する、「ゲノム全域にわたる」cDNAマイクロアレイシステムを、調製した。簡単に説明すると、様々なヒト器官から単離されたポリ(A)+RNAを鋳型として使用した逆転写PCRによって、cDNAを増幅した；アンプリコンの長さは、200~1100bpの範囲であり、反復配列またはポリ(A)配列は含んでいなかった。PCR産物を、アレイスポッタージェネレーション (Array Spotter Generation) III (Amersham Bioscience) を使用して、7型ガラススライド (Amersham Bioscience) 上に二つ組でスポット化した。各スライドは、異なる蛍光色素のシグナル強度を規準化するための、52個のハウスキーピング遺伝子を含有していた。

#### 【0146】

##### ハイブリダイゼーションおよびデータの獲得

ハイブリダイゼーションおよび洗浄は、全ての過程を自動スライドプロセッサ (Amersham Biosciences) (17) によって実施したことを除き、既に記述されているプロトコールに従って行った。各ハイブリダイゼーションシグナルの強度は、アレイビジョンコンピュータープログラム (Amersham Biosciences) によって測光法によって計算し、バックグラウンドの強度を差し引いた。各Cy3およびCy5シグナル強度の標準化は、ハウスキーピング遺伝子52個のシグナルの平均値を用いて行った。各発現レベルのカットオフ値は、バックグラウンドの変動に従って自動的に計算した。Cy5/Cy3を相対的発現比として計算した。Cy3およびCy5のシグナル強度の両方がカットオフ値より低い場合、その試料における対応する遺伝子の発現は欠如しているものと評価した。Cy5/Cy3比を、相対発現比として計算した。その他の遺伝子に関して、本発明者らは、各試料の生データを使用してCy5/Cy3比を計算した。

#### 【0147】

##### 実施例2：PRC関連遺伝子の同定

PRCおよびPINに共通して上方制御または下方制御されている遺伝子が同定されたとき、それらの遺伝子は以下の基準に従って分析された。最初に、相対発現比が50%超の症例について計算され得、発現が症例の50%超で上方制御または下方制御されている遺伝子を選択した。各遺伝子の相対発現比 (Cy5/Cy3強度比) を、以下の4つのカテゴリのうちの1つに分類した：(1) 上方制御されている (情報の得られた症例の50%超において3.0超の発現比)；(2) 下方制御されている (情報の得られた症例の50%超において0.33未満の発現比)；(3) 不変の発現 (情報の得られた症例の50%超において0.33~3.0の発現比)；および(4) 発現していない (またはわずかに発現しているが、検出のカットオフレベル未満である)。これらのカテゴリは、発現比の変化が、試料間で共通しており、かつあるサブグループに特異的である遺伝子のセットを検出するために定義された。PRC細胞およびPIN細胞の一方または両方で共通して上方制御または下方制御されていた候補遺伝子を検出するため、23,040個の遺伝子の全発現パターンを、(1)、(2)、または(3)として類別されたPRC症例の50%超に存在していた3.0超または0.33未満の発現比を有する遺伝子を選択するためにスクリーニングした。

#### 【0148】

10

20

30

40

50

さらに、PRCおよびPINに共通して上方制御または下方制御されている遺伝子が同定された場合、その遺伝子を以下の基準によって分析した。最初に、相対発現比が50%超の症例について計算され得、発現が症例の50%超で上方制御または下方制御されている遺伝子を選択した。各遺伝子の相対発現比（Cy5/Cy3強度比）を、以下の4つのカテゴリのうちの1つに分類した：（5）上方制御されている（情報の得られた症例の50%超において5.0超の発現比）；（6）下方制御されている（情報の得られた症例の50%超において0.2未満の発現比）；（7）不変の発現（情報の得られた症例の50%超における0.2～5.0の発現比）；および（8）発現していない（またはわずかに発現しているが、検出のカットオフレベル未満である）。これらのカテゴリは、発現比の変化が、試料間で共通しており、かつあるサブグループに特異的である遺伝子のセットを検出するために定義された。PRC細胞およびPIN細胞の一方または両方で共通して上方制御または下方制御されていた候補遺伝子を検出するため、23,040個の遺伝子の全発現パターンを、（5）、（6）、または（7）として類別されたPRC症例の50%超に存在していた5.0超または0.2未満の発現比を有する遺伝子を選択するためにスクリーニングした。

10

#### 【0149】

PRC細胞における臨床的に関係のある発現パターンを有する遺伝子の同定

約23,000個の遺伝子の発現パターンを、cDNAマイクロアレイを使用して、PRC細胞において調査した。Cy5およびCy3のシグナルの両方がカットオフ値未満であった場合には、個々のデータを排除した。発現比がPRCおよびPINにおいて3.0超であった上方制御されている遺伝子が88個同定され（表3参照）、発現比が0.33未満であった下方制御されている遺伝子が207個同定された（表4参照）。発現比がPRCにおいて5.0超であった上方制御されている遺伝子が26個同定され（表5参照）、発現比が0.2未満であった下方制御されている遺伝子が136個同定された（表6参照）。

20

#### 【0150】

上方制御されている遺伝子のうち、 $\alpha$ -メチルアシル補酵素Aラセマーゼ（AMACR）は、PRCにおいて過剰発現されることが既に報告されている（13）。さらに、これらの上方制御されている因子は、代謝およびシグナル伝達経路、転写因子、細胞周期、癌遺伝子、ならびに細胞の接着および細胞骨格に関与している重要な遺伝子を含んでいた。それらのうち、前立腺特異Gタンパク質共役受容体（PSGR）である嗅覚受容体（olfactory receptor）、ファミリー51、サブファミリーE、メンバー2（OR51E2）、およびPRC過剰発現遺伝子1（POV1）は、PRCにおいて過剰発現されることが既に報告されている（Luoら、2002；Coleら、1998；Xuら、2000）（表5参照）。

30

#### 【0151】

PINにおける、発現比が5.0超である上方制御されている遺伝子が80個同定され（表7参照）、発現比が0.2未満である下方制御されている遺伝子が155個同定された（表8参照）。

#### 【0152】

マイクロアレイ分析によって示された発現の信頼性を確認するため、半定量的RT-PCR実験を実施した。上方制御されている遺伝子4個を選択し、それらの発現レベルを半定量的RT-PCRによって測定した。各試料からのaRNAのうち3 $\mu$ gのアリコートを用いて、ランダムプライマー（Roche）およびSuperscript II（Life Technologies, Inc.）を使用して、一本鎖cDNAへと逆転写した。各cDNA混合物を、表2に示されたプライマーセットを用いた後続のPCR増幅のために希釈した。 $\beta$ -アクチン（ACTB）の発現を内部対照とした。産物強度が増幅の直線相内にあることを保証するため、PCR反応はサイクル数に関して最適化された。

40

#### 【0153】

情報の得られた症例ほぼ全てにおいて過剰発現されていた4個の上方制御されている遺伝子（AMACR、HOXC6、POV1、ABHD2、およびC200RF102）の発現レベルの比を比較すると、その結果は、試験された症例の大多数においてマイクロアレイ分析の結果と高度に類似していた（図1）。これらのデータによって、PRC細胞において共通して上方制御されている遺伝子を同定するための本発明者らの戦略の信頼性が確認された。

50

## 【 0 1 5 4 】

(表3) 前立腺癌およびPINにおいて共通して上方制御されている遺伝子

PRC 指定番号	アクセッション 番号	Hs.	シンボル	タイトル	
機能が既知のもの					
1	M93107	76893	BDH	3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ (心臓、ミトコンドリア)	
2	U89281	11958	RODH	3-ヒドロキシステロイドエピメラーゼ	
3	L41559	3192	PCBD	6-ピルボイル-テトラヒドロプテリン シンターゼ/肝細胞核因子1 $\alpha$ (TCF1) の二量化補因子	10
4	AJ130733	128749	AMACR	$\alpha$ -メチルアシル-CoAラセマーゼ	
5	S77410	89472	AGTR1	アンジオテンシンII受容体、1型	
6	AI080640	413945	AGR2	アンテリアグラジエント (anterior gradient) 2相同体 (アフリカツメ ガエル) (Xenopus laevis)	
7	NM_000487	88251	ARSA	アリアルスルファターゼA	
8	AF071202	139336	ABCC4	ATP-結合カセット、サブファミリーC (CFTR/MRP)、メンバー4	20
9	NM_000060	78885	BTD	ビオチニダーゼ	
10	D90276	12	CEACAM4	癌胎児性抗原関連細胞接着分子4	
11	AB030905	406384	CBX3	クロモボックス (chromobox) 相同体3 (HP1 $\gamma$ 相同体、ショウジョウバエ (Drosophila))	
12	BF106962	20415	FAM3B	第21染色体オープンリーディング フレーム11	
13	AI817172	29423	COLEC12	コレクチンサブファミリーメンバー12	30
14	NM_005436	288862	D10S170	第10染色体上のDNAセグメント (非反復性) 170	
15	U31556	2331	E2F5	E2F転写因子5、p130結合性	
16	AF039918	80975	ENTPD5	エクトヌクレオシド (ectonucleoside) 三リン酸ジホスホヒドロラーゼ5	
17	L10340	2642	EEF1A2	真核生物翻訳伸長因子1 $\alpha$ 2	
18	AI984005	380785	XPOT	エクスポーチン (exportin)、tRNA (tRNAの核外輸送 (nuclear export) 受容体)	40
19	NM_000166	333303	GJB1	ギャップ結合タンパク質、 $\beta$ 1、32kDa (コネキシン32、シャルコー-マリー -ツース神経障害、X連鎖)	

20	AF040260	105435	GMDS	GDP-マンノース4,6-デヒドラターゼ	
21	AF236056	182793	GOLPH2	ゴルジリンタンパク質 (golgi phosphoprotein) 2	
22	AF055013	203862	GNAI1	グアニンヌクレオチド結合タンパク質 (Gタンパク質)、 $\alpha$ 阻害活性ポリペプチド1	
23	NM_000856	75295	GUCY1A3	グアニル酸シクラーゼ1、可溶性、 $\alpha$ 3	
24	S82986	820	HOXC6	ホメオボックスC6	10
25	U42408	18141	LAD1	ラジニン (ladinin) 1	
26	M88468	130607	MVK	メバロン酸キナーゼ(メバロン酸尿症)	
27	D56064	167	MAP2	微小管関連タンパク質2	
28	AI302799	68583	MIPEP	ミトコンドリア中間ペプチダーゼ (mitochondrial intermediate peptidase)	
29	AB002387	118483	MYO6	ミオシンVI	
30	R22536	220324	FLJ13052	NADキナーゼ	
31	AI246554	31547	NDUFA8	NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1 $\alpha$ サブコンプレックス (subcomplex) 、8、19kDa	20
32	AA858162	124673	NCAG1	NCAG1	
33	AI805082	303171	OR51E2	嗅覚受容体、ファミリー51、サブファミリーE、メンバー2	
34	U79240	79337	PASK	PASドメイン含有セリン/トレオニン キナーゼ	
35	BF690393	83383	PRDX4	ペルオキシレドキシシン4	
36	AK025460	286049	PSA	ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ	30
37	NM_021200	380812	PLEKHB1	プレクストリン相同ドメイン含有、 ファミリーB (エベクチンス (evectins) )メンバー1	
38	L14778	272458	PPP3CA	プロテインホスファターゼ3 (以前は2B)、触媒サブユニット、 $\alpha$ アイソフォーム(カルシニューリン (calcineurin) A $\alpha$ )	40
39	AF044588	344037	PRC1	細胞質分裂調節タンパク質 (protein regulator of cytokinesis) 1	
40	NM_006765	71119	N33	推定前立腺癌腫瘍抑制因子	

41	NM_012342	78776	NMA	推定膜貫通タンパク質	
42	M77836	79217	PYCR1	ピロリン-5-カルボン酸レダクターゼ1	
43	D42063	199179	RANBP2	RAN結合タンパク質2	
44	AF064824	103755	RIPK2	受容体相互作用セリン-トレオニンキナーゼ2	
45	N78357	302136	RIMS1	シナプス膜エキソサイトーシス調節 (regulating synaptic membrane exocytosis) 1	
46	L10333	99947	RTN1	レチキュロン (reticulon) 1	10
47	Y18418	272822	RUVBL1	RuvB様1 (大腸菌)	
48	U80456	27311	SIM2	シングル-マインディッド相同体 (single-minded homolog) 2 (ショウジョウバエ)	
49	AF269150	8203	SMBP	SM-11044結合タンパク質	
50	U17566	84190	SLC19A1	溶質担体ファミリー19 (葉酸輸送体)、メンバー1	
51	D88308	11729	SLC27A2	溶質担体ファミリー27 (脂肪酸輸送体)、メンバー2	20
52	AF007216	5462	SLC4A4	溶質担体ファミリー4、重炭酸ナトリウム共輸送体、メンバー4	
53	AD001528	89718	SMS	スペルミンシンターゼ	
54	M32313	552	SRD5A1	ステロイド-5- $\alpha$ -レダクターゼ、 $\alpha$ ポリペプチド1 (3-オキソ-5 $\alpha$ -ステロイドデルタ4-デヒドロゲナーゼ $\alpha$ 1)	
55	L15203	82961	TFF3	trefoil因子3 (腸)	
56	M91670	174070	E2-EPF	ユビキチン運搬タンパク質	30
57	AW135763	6375	HT010	特徴決定されていない視床下部タンパク質HT010	
機能が未知のもの					
58	AA206763	7991	C20orf102	第20染色体オープンリーディングフレーム102	
59	AI989530	240845	DKFZP434D146	DKFZP434D146タンパク質	
60	AI192351	76285	DKFZP564B167	DKFZP564B167タンパク質	
61	AI133467	95612		EST	
62	H17800	438858		EST	40
63	AI732103			EST	
64	AI671006	5794		EST、仮想的タンパク質FLJ20234 [ヒト] [ヒト] と中程度の類似性	

65	AA420675	188826	EST、RL39_HUMAN 60Sリボソームタンパク質L39 [ヒト] と中程度の類似性	
66	AI700341	110406	EST、仮想的タンパク質FLJ20489 [ヒト] [ヒト] と弱い類似性	
67	BF057183	355809	EST、雄特異的致死 (male-specific lethal) 3様1 アイソフォームと弱い類似性	
68	H05758	355684	EST、ニューロナルスレッドタンパク質 (neuronal thread protein) [ヒト] と弱い類似性	10
69	AA743348	120591	ヒトcDNA FLJ35632 fis、クローン SPLEN2011678	
70	AA679304	5740	ヒトcDNA FLJ40165 fis、クローン TESTI2015962	
71	AK027019	381105	ヒトcDNA: FLJ23366 fis、クローン HEP15665	
72	AA994004	128790	ヒトmRNA全長挿入cDNAクローン EUROIMAGE 1628928	20
73	H09779	283851	ヒトmRNA; cDNA DKFZp547G036 (クローンDKFZp547G036由来)	
74	BE254330	14846	ヒトmRNA; cDNA DKFZp564D016 (クローンDKFZp564D016由来)	
75	AL157505	21380	ヒトmRNA; cDNA DKFZp586P1124 (クローンDKFZp586P1124由来)	
76	AI217963	434541	ヒト、クローンIMAGE:4429946、mRNA	
77	BF724600	22247	ヒト、クローンIMAGE:5302158、mRNA	30
78	NM_012066	128702	20D7-FC4 仮想的タンパク質20D7-FC4	
79	AB029008	84045	FLJ20288 FLJ20288タンパク質	
80	AK026325	235873	FLJ22672 仮想的タンパク質FLJ22672	
81	R55332	379386	LOC115286 仮想的タンパク質LOC115286	
82	H12084	31110	MGC34827 仮想的タンパク質MGC34827	
83	D29954	13421	KIAA0056 KIAA0056タンパク質	
84	AB020637	167115	KIAA0830 KIAA0830タンパク質	
85	AB023157	131945	KIAA0940 KIAA0940タンパク質	
86	AB032981	102657	KIAA1155 KIAA1155タンパク質	40
87	AB032983	21894	KIAA1157 KIAA1157タンパク質	
88	AB033091	446390	KIAA1265 KIAA1265タンパク質	

## 【 0 1 5 5 】

(表4) 前立腺癌およびPINにおいて共通して下方制御されている遺伝子

PRC 指定番号	アクセッション 番号	Hs.	シンボル	タイトル	
機能が既知のもの					
89	NM_002526	153952	NT5E	5'-ヌクレオチダーゼ、エクト (ecto) (CD73)	
90	NM_005159	118127	ACTC	アクチン、 $\alpha$ 、心筋	
91	NM_001615	378774	ACTG2	アクチン、 $\gamma$ 2、平滑筋、腸	
92	AL117643	99954	ACVR1B	アクチビンA受容体、IB型	10
93	BG105547	324470	ADD3	アデュシン (adducin) 3 ( $\gamma$ )	
94	AF245505	72157	DKFZp564I1922	アドリカン (adlican)	
95	N74230	193228	AGXT2	アラニン-グリオキシル酸アミノ トランスフェラーゼ2	
96	K03000	76392	ALDH1A1	アルデヒドデヒドロゲナーゼ1ファ ミリー、メンバーA1	
97	M28443	300280	AMY2A	アミラーゼ、 $\alpha$ 2A; 膵臓	
98	AF286598	9271	AMOT	アンジオモーチン (angiomotin)	
99	NM_000700	78225	ANXA1	アネキシンA1	20
100	D00017	217493	ANXA2	アネキシンA2	
101	NM_001155	118796	ANXA6	アネキシンA6	
102	AK027126	160786	ASS	アルギニノコハク酸シンセターゼ	
103	AA054346	32168	AUTS2	自閉症感受性候補 (autism susceptibility candidate) 2	
104	AL117565	6607	AXUD1	AXIN1上方制御1	
105	AB004066	171825	BHLHB2	塩基性ヘリックス-ループ-ヘリック スドメイン含有、クラスB、2	
106	M14745	79241	BCL2	B細胞CLL/リンパ腫2	30
107	S67310	69771	BF	B因子、プロペルジン	
108	M69225	198689	BPAG1	類天疱瘡抗原1、230/240kDa	
109	X63629	2877	CDH3	カドヘリン3、1型、P-カドヘリン (胎盤)	
110	R45979	252387	CELSR1	カドヘリン、EGF LAG7回貫通G型受容体 (seven-pass G-type receptor) 1 (フラミンゴ相同体、ショウジョウ バエ)	40
111	AF134640	7235	CACNG3	カルシウムチャンネル、電位依存性、 $\gamma$ サブユニット3	
112	D17408	21223	CNN1	カルポニン1、塩基性、平滑筋	

113	K01144	84298	CD74	CD74抗原 (主要組織適合性複合体、クラスII抗原関連の非変異型ポリペプチド)	
114	NM_001878	183650	CRABP2	細胞レチノイン酸結合タンパク質2 ケモカイン(C-X3-Cモチーフ)リガンド1	
115	NM_002996	80420	CX3CL1		
116	U16306	81800	CSPG2	コンドロイチン硫酸プロテオグリカン2 (バーシカン (versican) )	
117	AV648364	356416	CBX7	クロモボックス (chromobox) 相同体7	10
118	AF000959	110903	CLDN5	クローディン (claudin) 5 (口蓋心臓顔面症候群 (velocardiofacial syndrome)において欠失している膜貫通タンパク質)	
119	NM_001831	75106	CLU	クラステリン (clusterin) (SP-40、40、硫酸化糖タンパク質2、テストステロンにより抑止される前立腺メッセージ (testosterone-repressed prostate message) 2)	20
120	L02870	1640	COL7A1	コラーゲン、VII型、 $\alpha 1$ (表皮水疱症、ジストロフィー性、優性および劣性)	
121	AF018081	78409	COL18A1	コラーゲン、XVIII型、 $\alpha 1$	
122	NM_001733	1279	C1R	補体成分1、r小成分	
123	J04080	434029	C1S	補体成分1、s小成分	30
124	K02765	284394	C3	補体成分3	
125	AF007162	408767	CRYAB	クリスタリン (crystallin) 、 $\alpha B$	
126	L12579	147049	CUTL1	カット (cut) 様1, CCAAT置換 (displacement) タンパク質 (ショウジョウバエ)	
127	NM_000076	106070	CDKN1C	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1C (p57, Kip2)	
128	BF183952	412999	CSTA	シスタチンA (ステフィン (stefin) A)	
129	NM_004078	108080	CSRP1	システインおよびグリシンリッチタンパク質1	40
130	J04813	104117	CYP3A5	シトクロムP450、ファミリー3、サブファミリーA、ポリペプチド5	

131	AF070590	90869	LOC90957	DEAH-ボックスRNA/DNAヘリカーゼ AAM73547	
132	NM_004394	75189	DAP	細胞死関連タンパク質	
133	D83407	156007	DSCR1L1	ダウン症必須領域遺伝子1様1	
134	L11329	1183	DUSP2	二重特異性ホスファターゼ2	
135	AW002941	339283	ERAP140	小胞体関連タンパク質140 kDa	
136	J04162	176663	FCGR3A	IgGのFc断片、低親和性IIIa、(CD16) の受容体	10
137	M87770	278581	FGFR2	繊維芽細胞増殖因子受容体2	
138	X02761	287820	FN1	フィブロネクチン1	
139	NM_001456	195464	FLNA	フィラミンA、 $\alpha$ (アクチン結合タンパク質 280)	
140	U60115	239069	FHL1	フォーアンドハーフ (four and a half) LIMドメイン1	
141	L42176	8302	FHL2	フォーアンドハーフLIMドメイン2	
142	U28963	380901	GPS2	Gタンパク質経路抑制因子2	
143	AW949747	169946	GATA3	GATA結合タンパク質3	20
144	AK021685	234896	GMNN	ゲミニン (geminin)、DNA複製阻害 因子	
145	BF115308	132760	G6PT1	グルコース-6-ホスファターゼ、輸送 (グルコース-6-リン酸) タンパク質1	
146	NM_002083	2704	GPX2	グルタチオンペルオキシダーゼ2 (胃腸)	
147	NM_002084	386793	GPX3	グルタチオンペルオキシダーゼ3 (血漿)	30
148	AA290738	301961	GSTM1	グルタチオンS-トランスフェラーゼM1	
149	NM_002081	2699	GPC1	グリピカン1	
150	M55543	171862	GBP2	グアニル酸結合タンパク質2、 インターフェロン誘導性	
151	NM_000186	250651	HF1	H因子1 (補体)	
152	AK000415	250666	HES1	ヘアリーおよびスプリット1のエンハ ンサー (hairy and enhancer of split 1)、(ショウジョウバエ)	
153	AA522530	111244	RTP801	HIF-1応答性RTP801	40
154	AA490691	421136	HOXD11	ホメオボックスD11	
155	J02770	36602	IF	I因子 (補体)	
156	S81914	76095	IER3	前初期反応 (immediate early response) 3	

157	M87790	102950	IGLJ3	免疫グロブリン $\lambda$ 結合3	
158	L08488	32309	INPP1	イノシトールポリリン酸-1-ホスファターゼ	
159	M31159	77326	IGFBP3	インスリン様増殖因子結合タンパク質3	
160	M59911	265829	ITGA3	インテグリン、 $\alpha$ 3(抗原CD49C、VLA-3受容体の $\alpha$ 3サブユニット)	
161	X52186	85266	ITGB4	インテグリン、 $\beta$ 4	
162	NM_006435	174195	IFITM2	インターフェロン誘導膜貫通タンパク質2 (1-8D)	10
163	NM_002198	80645	IRF1	インターフェロン調節因子1	
164	AF020201	166154	JAG2	ジャグド (jagged) 2	
165	M25629	123107	KLK1	カリクレイン1、腎臓/膵臓/唾液	
166	X14640	74070	KRT13	ケラチン13	
167	X07696	80342	KRT15	ケラチン15	
168	NM_000422	2785	KRT17	ケラチン17	
169	Y00503	182265	KRT19	ケラチン19	
170	M21389	433845	KRT5	ケラチン5 (単純性先天性表皮水疱症、Dowling-Meara/Kobner/Weber-Cockayne型)	20
171	X03212	23881	KRT7	ケラチン7	
172	NM_000226	2783	KRT9	ケラチン9 (表皮剥離性掌蹠角皮症)	
173	D14520	84728	KLF5	クルツペル (Kruppel) 様因子5 (腸)	
174	U07643	105938	LTF	ラクトトランスフェリン	
175	D37766	75517	LAMB3	ラミニン、 $\beta$ 3	
176	AW139663	166254	VMP1	ラット液胞膜 (rat vacuole membrane) タンパク質1のオルソログである可能性が高い	30
177	AF002672	152944	LOH11CR2A	ヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity) 11、染色体領域2、遺伝子A	
178	AI814306	42438	LSM6	LSM6相同体、U6低分子核 (U6 small nuclear) RNA関連 (出芽酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> ))	
179	Z68179	77667	LY6E	リンパ球抗原6複合体、遺伝子座E	40
180	BE621666	296398	LPTM4B	リソソーム関連タンパク質膜貫通4 $\beta$	
181	M33906	198253	HLA-DQA1	主要組織適合性複合体、クラスII、DQ $\alpha$ 1	

182	K01171	409805	HLA-DRA	主要組織適合性複合体、クラスII、DR $\alpha$	
183	M15178	318720	HLA-DRB4	主要組織適合性複合体、クラスII、DR $\beta$ 4	
184	BF697545	365706	MGP	細胞間質Glaタンパク質	
185	AW298180	2256	MMP7	細胞間質メタロプロテイナーゼ7 (マトリライシン、子宮)	
186	AF017418	104105	MEIS2	Meis1、骨髄エコトロピックウイルス 組込み部位 ( myeloid ecotropic viral integration site) 1相同体2 (マウス)	10
187	BF971884	118786	MT2A	メタロチオネイン2A	
188	NM_005928	3745	MFGE8	乳脂肪球 (milk fat globule) -EGF因子8タンパク質	
189	J05581	89603	MUC1	ムチン1、膜貫通性	
190	AA628530	405873	ISYNA1	ミオイノシトール1-リン酸シンターゼ A1	20
191	J02854	9615	MYL9	ミオシン、軽鎖ポリペプチド9、調節性	
192	AF005888	173162	NOC4	COX4の隣接配列 (neighbor of COX4)	
193	AA886412	69285	NRP1	ニューロピリン (neuropilin) 1	
194	L31881	35841	NFIX	核因子I/X (CCAAT結合転写因子)	
195	X75918	82120	NR4A2	核受容体サブファミリー4、A群、 メンバー2	
196	M13692	572	ORM1	オロソムコイド1	
197	U90878	75807	PDLIM1	PDZおよびLIMドメイン1 (エルフィン (elfin) )	30
198	NM_005036	998	PPARA	ペルオキシソーム増殖活性化受容 体 (peroxisome proliferative activated receptor) 、 $\alpha$	
199	AF035959	24879	PPAP2C	ホスファチジン酸ホスファターゼ2C型	
200	AB003723	18079	PIGQ	ホスファチジルイノシトールグリカン 、クラスQ	
201	D00244	77274	PLAU	プラスミノゲン活性化因子、 ウロキナーゼ	40
202	AF091434	43080	PDGFC	血小板由来増殖因子C	
203	AF027208	112360	PROML1	プロニン (prominin) 様1 (マウス)	
204	AL045876	430637	PTGDS	プロスタグランジンD2シンターゼ 21kDa (脳)	

205	BF510741	5648	PSMD9	プロテアソーム(プロソーム (prosome)、マクロペイン (macropain) ) 26Sサブユニット、非ATPase、9	
206	M65066	1519	PRKAR1B	プロテインキナーゼ、cAMP依存性、調節性、I型、 $\beta$	
207	AW249758	96593	ARHF	ras相同性遺伝子ファミリー、メンバーF (糸状仮足内)	
208	X73427	75256	RGS1	Gタンパク質シグナル伝達調節因子1	10
209	U72066	29287	RBBP8	網膜芽細胞腫結合タンパク質8	
210	NM_003979	194691	RAI3	レチノイン酸誘導3	
211	L20688	83656	ARHGDIB	Rho GDP解離阻害因子 (dissociation inhibitor) (GDI) $\beta$	
212	X64652	241567	RBMS1	RNA結合モチーフ、一本鎖相互作用タンパク質1	
213	AA173755	301198	ROB01	ラウンダバウト (roundabout) 、軸索誘導 (axon guidance) 受容体、相同体1 (ショウジョウバエ)	20
214	AF132734	107394	SEC8	分泌タンパク質SEC8	
215	NM_004636	82222	SEMA3B	セマ (sema) ドメイン、免疫グロブリンドメイン (Ig)、短い塩基性ドメイン (short basic domain) 、分泌型、(セマフォリン (semaphorin) ) 3B	
216	M93056	183583	SERPINB1	セリン (またはシステイン) プロテイナーゼ阻害因子、クレイドB (オボアルブミン) 、メンバー1	30
217	M13690	151242	SERPING1	セリン (またはシステイン) プロテイナーゼ阻害因子、クレイドG (C1阻害因子) 、メンバー1	
218	NM_006456	288215	STHM	シアリルトランスフェラーゼ	
219	AF070609	75379	SLC1A3	溶質担体ファミリー1 (膠細胞高親和性 (glial high affinity) グルタミン酸輸送体)、メンバー3	
220	AF215636	5944	SLC11A3	溶質担体ファミリー11 (プロトン共役 (proton-coupled) 二価金属イオン輸送体) 、メンバー3	40
221	U59299	90911	SLC16A5	溶質担体ファミリー16 (モノカルボン酸輸送体) 、メンバー5	

222	Y08110	101657	SORL1	ソルチリン (sortilin) 関連受容体、L(DLRクラス) A反復含有	
223	M81635	160483	STOM	ストマチン (stomatin)	
224	U15131	79265	ST5	腫瘍形成抑制 (suppression of tumorigenicity) 5	
225	BF514189	345728	SOCS3	サイトカインシグナル伝達抑制因子3	
226	AI423028	71622	SMARCD3	SWI/SNF関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーd、メンバー3	10
227	U21847	82173	TIEG	TGFB誘導性初期増殖応答	
228	U54831	75248	TOP2B	トポイソメラーゼ (topoisomerase) (DNA) II $\beta$ 180kDa	
229	S95936	396489	TF	トランスフェリン	
230	M77349	118787	TGFBI	トランスフォーミング増殖因子、 $\beta$ 誘導型 (beta-induced) 、68kDa	
231	NM_003186	433399	TAGLN	トランスゲリン (transgelin)	
232	M98479	75307	TGM2	トランスグルタミナーゼ (transglutaminase) 2 (Cポリペプチド、タンパク質-グルタミン- $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ)	20
233	L24203	82237	TRIM29	トリパーティットモチーフ含有 (tripartite motif-containing) 29	
234	AF208860	159651	TNFRSF21	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー21	
235	U44839	171501	USP11	ユビキチン特異的プロテアーゼ11	30
236	L13852	16695	UBE1L	ユビキチン活性化酵素E1様	
237	X63187	2719	WFDC2	WAP 4ジスルフィド (four-disulfide) コアドメイン2	
238	AF122922	284122	WIF1	WNT阻害因子1	
239	AA909999	50216	ZFD25	ジンクフィンガータンパク質 (zinc finger protein) (ZFD25)	
240	AA916688	85155	ZFP36L1	ジンクフィンガータンパク質36、C3H型様1	
	機能が未知のもの				40
241	AB002384	101359	C6orf32	第6染色体オープンリーディングフレーム32	
242	AA620628	186486		EST	
243	AA632025	444752		EST	

244	AA904658	117299	EST	
245	AI022658	292171	EST	
246	AI027791	132296	EST	
247	AI338011	132147	EST	
248	AI732637	277901	EST	
249	BE868254	380149	EST	
250	H53099	420009	EST	
251	N95414	55168	EST、ニューロナルスレッドタンパク質 [ヒト] [ヒト] と弱い類似性	10
252	BG163478	405950	EST、BAI1_HUMAN脳特異的血管形成阻害 因子1前駆体 [ヒト] と弱い類似性	
253	AI342255	24192	ヒトcDNA FLJ20767 fis、クローン COL06986	
254	AI651212	4283	ヒトcDNA FLJ31125 fis、クローン IMR322000819	
255	AW967916	31944	ヒトcDNA FLJ33236 fis、クローン ASTRO2002571	20
256	AI566720	380045	ヒトcDNA FLJ34528 fis、クローン HLUNG2008066	
257	W93000	59389	ヒトcDNA FLJ38601 fis、クローン HEART2003781	
258	BE885999	397414	ヒトcDNA: FLJ20860 fis、クローン ADKA01632	
259	AK025909	288741	ヒトcDNA: FLJ22256 fis、クローン HRC02860	
260	AK025953	380437	ヒトcDNA: FLJ22300 fis、クローン HRC04759	30
261	BF311166	110783	ヒトcDNA: FLJ22365 fis、クローン HRC06613	
262	AI097529	8136	ヒトクローン23698 mRNA配列	
263	AI269367	101307	ヒトHUT11タンパク質mRNA、 部分的3' UTR	
264	N58556	323053	ヒトmRNA全長挿入cDNAクローン EUROIMAGE 26539	
265	AL110236	321022	ヒトmRNA; cDNA DKFZp566P1124 (クローンDKFZp566P1124由来)	40
266	BF791544	351680	ヒト、クローンIMAGE:4103364、mRNA	
267	AV733210	367688	ヒト、クローンIMAGE:4794726、mRNA	

268	AA456955	78026		ヒト、仮想的タンパク質C130031J23と類似、クローンIMAGE:3445545、mRNA、部分的cds	
269	AL120399	343567	LOC151568	仮想的タンパク質BC009491	
270	BE539165	355793	DKFZp313M0720	仮想的タンパク質DKFZp313M0720	
271	AA709155	104800	FLJ10134	仮想的タンパク質FLJ10134	
272	AK001061	30925	FLJ10199	仮想的タンパク質FLJ10199	
273	AK001431	5105	FLJ10569	仮想的タンパク質FLJ10569	
274	AI709055	115412	FLJ13881	仮想的タンパク質FLJ13881	10
275	AK026058	27556	FLJ22405	仮想的タンパク質FLJ22405	
276	AW271223	5890	FLJ23306	仮想的タンパク質FLJ23306	
277	N31935	220745	FLJ25604	仮想的タンパク質FLJ25604	
278	AK001839	206501	LOC57228	クローン643由来の仮想的タンパク質	
279	AK022547	8694	LOC56965	EUROIMAGE 1977056由来の仮想的タンパク質	
280	AA180145	351270	LOC152485	仮想的タンパク質LOC152485	
281	AK024828	69388	LOC221749	仮想的タンパク質LOC221749	20
282	AV758898	366	MGC27165	仮想的タンパク質MGC27165	
283	AW888223	59384	MGC3047	仮想的タンパク質MGC3047	
284	AA133590	377830	MGC44669	仮想的タンパク質MGC44669	
285	L13720	207251	MGC5560	仮想的タンパク質MGC5560	
286	AI206046	50535	MGC7036	仮想的タンパク質MGC7036	
287	AB002319	8663	KIAA0321	KIAA0321タンパク質	
288	AB011125	105749	KIAA0553	KIAA0553タンパク質	
289	AB037797	24684	KIAA1376	KIAA1376タンパク質	
290	AI741882	278436	KIAA1474	KIAA1474タンパク質	30
291	AA521149	17767	KIAA1554	KIAA1554タンパク質	
292	N62352	24790	KIAA1573	KIAA1573タンパク質	
293	AW976121	301444	KIAA1673	KIAA1673	
294	AI890497	28501	KIAA1754	KIAA1754タンパク質	
295	T78873	9587	KIAA2002	KIAA2002タンパク質	

## 【 0 1 5 6 】

(表5) 20例の前立腺癌において共通して上方制御されている遺伝子

PRC 指定番号	アクセッション 番号	Hs.	シンボル	タイトル	
<b>機能が既知のもの</b>					
296	X12433	99364	ABHD2	アブヒドロラーゼ (abhydrolase) ドメイン含有2	
297	AF039018	135281	ALP	$\alpha$ -アクチニン-2関連LIMタンパク質	
298	AJ130733	128749	AMACR	$\alpha$ -メチルアシル-CoAラセマーゼ	
299	J02611	75736	APOD	アポリポタンパク質D	
300	AF071202	139336	ABCC4	ATP結合カセット、サブファミリーC (CFTR/MRP)、メンバー4	10
301	AA633487	108708	CAMKK2	カルシウム/カルモジュリン依存性 プロテインキナーゼキナーゼ2、 $\beta$	
302	AF001436	12289	CDC42EP2	CDC42エフェクタータンパク質 (Rho GTPase結合性) 2	
303	BF981201	408061	FABP5	脂肪酸結合タンパク質5 (乾癬関連)	
304	D14446	107	FGL1	フィブリノーゲン様1	
305	S82986	820	HOXC6	ホメオボックスC6	
306	AF064493	4980	LDB2	LIMドメイン結合2	20
307	AI767296	123655	NPR3	ナトリウム利尿ペプチド受容体C/ グアニル酸シクラーゼC (心房性ナトリ ウム利尿ペプチド受容体C)	
308	AA858162	124673	NCAG1	NCAG1	
309	AI805082	303171	OR51E2	嗅覚受容体、ファミリー51、サブファミ リーE、メンバー2 (前立腺特異的Gタン パク質共役受容体)	
310	AF045584	18910	POV1	前立腺癌過剰発現遺伝子1	
311	AI298501	21192	SDK1	サイドキック (sidekick) 相同体1 (ニワトリ)	30
312	U80456	27311	SIM2	シングル-マインディッド (single- minded) 相同体2 (ショウジョウバエ)	
313	AD001528	89718	SMS	スペルミンシンターゼ	
314	N21096	99291	STXBP6	シンタキシン結合タンパク質6 (アミシン (amisyn) )	
315	L15203	82961	TFF3	trefoil因子3 (腸)	
<b>機能が未知のもの</b>					
316	D14657	81892	KIAA0101	KIAA0101遺伝子産物	
317	AI989530	240845	DKFZP434D146	DKFZP434D146タンパク質	40
318	NM_012066	128702	20D7-FC4	仮想的タンパク質20D7-FC4	
319	AA206763	7991	C2orf102	第20染色体オープンリーディング フレーム102	
320	AI700341	110406		EST、仮想的タンパク質FLJ20489 [ヒト] と弱い類似性	
321	AI003798	23799		ヒト、クローンIMAGE:4791783、mRNA	

【 0 1 5 7 】

(表6) 20例の前立腺癌において共通して下方制御されている遺伝子

PRC 指定番号	アクセッション 番号	Hs.	シンボル	タイトル	
機能が既知のもの					
322	AI827230	374481	APCDD1	大腸腺腫様ポリポーシス下方制御1	
323	BF965257	74120	APM2	脂肪特異的2	
324	AF245505	72157	DKFZp564I192	アドリカン (adlican)	
325	D00017	217493	ANXA2	アネキシンA2	
326	NM_001155	118796	ANXA6	アネキシンA6	10
327	AK027126	160786	ASS	アルギニノコハク酸シンセターゼ	
328	W91908	6079	GALNAC4S-6ST	B細胞RAG関連タンパク質	
329	AB004066	171825	BHLHB2	塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス ドメイン含有、クラスB、2	
330	M14745	79241	BCL2	B細胞CLL/リンパ腫2	
331	S67310	69771	BF	B因子、プロペルジン	
332	M69225	198689	BPAG1	水疱性類天疱瘡抗原 (bullous pemphigoid antigen) 1、230/240kDa	
333	X63629	2877	CDH3	カドヘリン3、1型、P-カドヘリン (胎盤)	20
334	AF134640	7235	CACNG3	カルシウムチャンネル、 電位依存性、γサブユニット3	
335	M94345	82422	CAPG	キャッピングタンパク質 (アクチン フィラメント)、ゲルゾリン様	
336	AF035752	139851	CAV2	カベオリン2	
337	K01144	84298	CD74	CD74抗原	
338	AI750036	22116	CDC14B	CDC14細胞分裂周期14ホモログB (S.セレビスエ)	30
339	NM_002996	80420	CX3CL1	ケモカイン(C-X3-Cモチーフ) リガンド1	
340	AF000959	110903	CLDN5	クローディン5 (口蓋心臓顔面症候群 において欠失している膜貫通タンパ ク質)	
341	NM_001831	75106	CLU	クラステリン (SP-40、40、硫酸化糖 タンパク質2、テストステロンにより 抑止される前立腺メッセージ (testosterone-repressed prostate message) 2)	40
342	NM_001733	1279	C1R	補体成分1、r小成分	
343	K02765	284394	C3	補体成分3	

344	D13639	75586	CCND2	サイクリンD2	
345	BF183952	412999	CSTA	シスタチンA (ステフィンA)	
346	M62401	82568	CYP27A1	シトクロムP450、ファミリー27、サブファミリーA、ポリペプチド1	
347	J04813	104117	CYP3A5	シトクロムP450、ファミリー3、サブファミリーA、ポリペプチド5	
348	X90579	166079	CYP3A5P2	シトクロムP450、ファミリー3、サブファミリーA、ポリペプチド5 偽遺伝子2	10
349	AW956111	79404	D4S234E	第4染色体上のDNAセグメント (非反復性)234発現配列	
350	AB012955	129867	KIP2	DNA依存性プロテインキナーゼ触媒 サブユニット相互作用タンパク質2	
351	D83407	156007	DSCR1L1	ダウン症必須領域遺伝子1様1	
352	L11329	1183	DUSP2	二重特異性ホスファターゼ2	
353	NM_001421	151139	ELF4	E74様因子4 (etsドメイン転写因子)	
354	AW300770	61265	FAM3D	配列類似性を有するファミリー3、 メンバーD	20
355	D84239	111732	FCGBP	IgG結合タンパク質のFc断片	
356	AF182316	234680	FER1L3	fer-1様3、ミオファーリン (myoferlin) (C.エレガンス (C. elegans) )	
357	M87770	278581	FGFR2	繊維芽細胞増殖因子受容体2	
358	NM_001456	195464	FLNA	フィラミンA、 $\alpha$ (アクチン結合タンパク質280)	
359	L42176	8302	FHL2	フォーアンドハーフLIMドメイン2	30
360	NM_000165	74471	GJA1	ギャップ結合タンパク質、 $\alpha$ 1、 43kDa(コネキシン43)	
361	AW949747	169946	GATA3	GATA結合タンパク質3	
362	NM_002083	2704	GPX2	グルタチオンペルオキシダーゼ2 (胃腸)	
363	NM_002084	386793	GPX3	グルタチオンペルオキシダーゼ3 (血漿)	
364	AA290738	301961	GSTM1	グルタチオンS-トランスフェラーゼ M1	40
365	NM_002081	2699	GPC1	グリピカン1	
366	M55543	171862	GBP2	グアニル酸結合タンパク質2、 インターフェロン誘導性	

367	AA666119	92287	GBP3	グアニル酸結合タンパク質3	
368	NM_000186	250651	HF1	H因子1 (補体)	
369	AA490691	421136	HOXD11	ホメオボックスD11	
370	J02770	36602	IF	I因子 (補体)	
371	S81914	76095	IER3	前初期反応3	
372	AV646610	34853	ID4	DNA結合阻害因子4、ドミナント ネガティブヘリックス-ループ- ヘリックスタンパク質	
373	L08488	32309	INPP1	イノシトールポリリン酸-1-ホスファ ターゼ	10
374	M31159	77326	IGFBP3	インスリン様増殖因子結合タンパ ク質3	
375	M59911	265829	ITGA3	インテグリン、 $\alpha 3$ (抗原CD49C、 VLA-3受容体の $\alpha 3$ サブユニット)	
376	X52186	85266	ITGB4	インテグリン、 $\beta 4$	
377	AF020201	166154	JAG2	ジャグド2	
378	X14640	74070	KRT13	ケラチン13	20
379	X07696	80342	KRT15	ケラチン15	
380	M21389	433845	KRT5	ケラチン5 (単純型先天性表皮水疱 症、Dowling-Meara/Kobner/Weber- Cockayne型)	
381	X03212	23881	KRT7	ケラチン7	
382	AF287272	84728	KLF5	クルッペル様因子5 (腸)	
383	Y00711	234489	LDHB	乳酸デヒドロゲナーゼB	
384	U07643	105938	LTF	ラクトトランスフェリン	
385	M13452	377973	LMNA	ラミンA/C	30
386	D37766	75517	LAMB3	ラミニン、 $\beta 3$	
387	L13210	79339	LGALS3BP	レクチン、ガラクトシド結合性、 可溶性、3結合タンパク質	
388	AF002672	152944	LOH11CR2A	ヘテロ接合性の消失11、 染色体領域2、遺伝子A	
389	BE621666	296398	LAPTM4B	リソソーム関連タンパク質膜貫通4 $\beta$	
390	L08895	78995	MEF2C	MADSボックス転写増強因子 (MADS box transcription enhancer factor) 2、 ポリペプチドC (筋細胞エンハンサー 因子2C)	40
391	AA779709	7457	MAGE-E1	MAGE-E1タンパク質	

392	M33906	198253	HLA-DQA1	主要組織適合性複合体、クラスII、DQ $\alpha$ 1	
393	AW298180	2256	MMP7	細胞間質メタロプロテイナーゼ7 (マトリライシン、子宮)	
394	AF017418	104105	MEIS2	Meis1、骨髄エコトロピックウイルス 組込み部位1相同体2 (マウス)	
395	J02854	9615	MYL9	ミオシン、軽鎖ポリペプチド9、 調節性	
396	AF203032	198760	NEFH	神経フィラメント、重鎖ポリペプ チド200kDa	10
397	M12267	75485	OAT	オルニチンアミノトランスフェ ラーゼ (脳回転状萎縮 (gyrate atrophy) )	
398	U90878	75807	PDLIM1	PDZおよびLIMドメイン1 (エルフィン)	
399	M22430	76422	PLA2G2A	ホスホオリパーゼA2、IIA群 (血小板、滑液)	
400	D00244	77274	PLAU	プラスミノゲン活性化因子、 ウロキナーゼ	20
401	AL045876	430637	PTGDS	プロスタグランジンD2シンターゼ 21kDa(脳)	
402	AF043498	423634	PSCA	前立腺幹細胞抗原	
403	NM_006394	278503	RIG	神経膠腫において調節 (regulated in glioma)	
404	NM_003979	194691	RAI3	レチノイン酸誘導3	
405	AA173755	301198	ROBO1	ラウンダバウト、軸索誘導受容体、 相同体1 (ショウジョウバエ)	30
406	AW965789	66450	SENP1	セントリン (sentrin) /SUMO特異的 プロテアーゼ	
407	M93056	183583	SERPINB1	セリン (またはシステイン) プロテ イナーゼ阻害因子、クレイドB (オボアルブミン)、メンバー1	
408	M13690	151242	SERPING1	セリン (またはシステイン) プロテ イナーゼ阻害因子、クレイドG (C1阻害因子)、メンバー1	
409	W73992	132792	SDCCAG43	血清学的に定義された結腸癌抗原 (serologically defined colon cancer antigen) 43	40
410	X51441	332053	SAA1	血清アミロイドA1	
411	NM_006456	288215	STHM	シアリルトランスフェラーゼ	

412	AF215636	5944	SLC11A3	溶質担体ファミリー11 (プロトン共役二価金属イオン輸送体)、メンバー3	
413	U59299	90911	SLC16A5	溶質担体ファミリー16 (モノカルボン酸輸送体)、メンバー5	
414	M55531	33084	SLC2A5	溶質担体ファミリー2 (促進グルコース/フルクトース輸送体)、メンバー5	
415	M81635	160483	STOM	ストマチン	10
416	BF514189	345728	SOCS3	サイトカインシグナル伝達抑制因子3	
417	AI423028	71622	SMARCD3	SWI/SNF関連、細胞間質関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーd、メンバー3	
418	AK001617	24948	SNCAIP	シヌクレイン、 $\alpha$ 相互作用タンパク質 (シンフィリン (synphilin))	
419	U21847	82173	TIEG	TGFB誘導性初期増殖応答	
420	M12670	5831	TIMP1	組織メタロプロテイナーゼ阻害因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase) 1 (赤血球増強活性、コラゲナーゼ阻害因子)	20
421	U54831	75248	TOP2B	トポイソメラーゼ (DNA) II $\beta$ 180kDa	
422	NM_003241	2387	TGM4	トランスグルタミナーゼ4 (前立腺)	
423	W72411	137569	TP73L	腫瘍タンパク質p73様	
424	D88154	103665	VILL	ビリン (villin) 様	
425	X63187	2719	WFDC2	WAP4ジスルフィドコアダメイン2	
426	AF122922	284122	WIF1	WNT阻害因子1	
427	AA916688	85155	ZFP36L1	ジンクフィンガータンパク質36、C3H型様1	30
428	BF055342	326801	ZNF6	ジンクフィンガータンパク質6 (CMPX1)	
機能が未知のもの					
429	AA706316	32343	ZD52F10	仮想的遺伝子ZD52F10	
430	U57961	181304	13CDNA73	仮想的タンパク質CG003	
431	AA709155	104800	FLJ10134	仮想的タンパク質FLJ10134	
432	AK001021	22505	FLJ10159	仮想的タンパク質FLJ10159	40
433	AA180145	351270	LOC152485	仮想的タンパク質LOC152485	
434	AA133590	377830	MGC44669	仮想的タンパク質MGC44669	
435	NM_014766	75137	KIAA0193	KIAA0193遺伝子産物	
436	AI741882	278436	KIAA1474	KIAA1474タンパク質	

437	BF431643	15420	KIAA1500	KIAA1500タンパク質	
438	N62352	24790	KIAA1573	KIAA1573タンパク質	
439	T78873	9587	KIAA2002	KIAA2002タンパク質	
440	AK022877	49476		ヒトcDNA FLJ12815 fis、クローン NT2RP2002546	
441	AI566720	380045		ヒトcDNA FLJ34528 fis、クローン HLUNG2008066	
442	BE885999	397414		ヒトcDNA: FLJ20860 fis、クローン ADKA01632	10
443	AK025909	288741		ヒトcDNA: FLJ22256 fis、クローン HRC02860	
444	AI269367	101307		ヒトHUT11タンパク質mRNA、 部分的3' UTR	
445	AL050204	28540		ヒトmRNA; cDNA DKFZp586F1223 (クローンDKFZp586F1223由来)	
446	AV733210	367688		ヒト、クローンIMAGE:4794726、mRNA	
447	AI027791	132296		EST	20
448	BF111819	21470		EST	
449	AA632025	444752		EST	
450	BE868254	380149		EST	
451	AW510657	156044		EST	
452	AA620628	186486		EST	
453	AI769569	112472		EST	
454	T79422	119237		EST	
455	AI052358	131741		EST	30
456	N95414	55168		EST、ニューロナルスレッドタンパ ク質 [ヒト] と弱い類似性	
457	BG163478	405950		EST、BAI1_HUMAN脳特異的血管形成 阻害因子1前駆体 [ヒト] と弱い 類似性	

## 【 0 1 5 8 】

(表7) 10例のPINにおいて上方制御されている遺伝子

PRC 指定番号	アクセッション 番号	Hs.	シンボル	タイトル	
機能が既知のもの					
458	BE466450	50628	AP4S1	アダプター関連タンパク質複合体4、 $\sigma$ 1サブユニット	
459	AW612403	293970	ALDH6A1	アルデヒドデヒドロゲナーゼ6ファミリー、メンバーA1	
460	AJ130733	128749	AMACR	$\alpha$ -メチルアシル-CoAラセマーゼ	10
461	NM_001642	279518	APLP2	アミロイド $\beta$ (A4) 前駆体様タンパク質2	
462	X59066	405985	ATP5A1	ATPシンターゼ、H <sup>+</sup> 輸送性、ミトコンドリアF1複合体、 $\alpha$ サブユニット、アイソフォーム1	
463	AF071202	139336	ABCC4	ATP結合カセット、サブファミリーC(CFTR/MRP)、メンバー4	
464	AB019038	44592	HMT-1	$\beta$ -1,4マンノシルトランスフェラーゼ	20
465	AF231023	55173	CELSR3	カドヘリン、EGF LAG7回貫通G型受容体3 (フラミンゴ相同体、ショウジョウバエ)	
466	AI817172	29423	COLEC12	コレクチンサブファミリーメンバー12	
467	Z21488	143434	CNTN1	コンタクチン1	
468	AF255443	268281	CRNKL1	Crn、クロックドネック (crooked neck) 様1 (ショウジョウバエ)	
469	NM_005436	288862	D10S170	第10染色体上のDNAセグメント (非反復性) 170	30
470	AI697792	21189	DNAJA2	DnaJ (Hsp40) 相同体、サブファミリーA、メンバー2	
471	AF039918	80975	ENTPD5	エクトヌクレオシドトリホスフェートジホスホヒドロラーゼ5	
472	AF176699	49526	FBXL4	Fボックスおよびロイシンリッチ反復タンパク質4	
473	M99487	1915	FOLH1	葉酸ヒドロラーゼ (前立腺特異膜抗原) 1	40
474	NM_000159	184141	GCDH	グルタリル-補酵素Aデヒドロゲナーゼ	
475	AW967035	159572	HS3ST3B1	ヘパラン硫酸 (グルコサミン) 3-O-スルフォトランスフェラーゼ3B1	

476	NM_005333	211571	HCCS	ホロシトクロム (holocytochrome) c シンターゼ (シトクロムcへム-リアーゼ)	
477	U26726	1376	HSD11B2	ヒドロキシステロイド (11- $\beta$ ) デヒドロゲナーゼ2	
478	U89281	11958	RODH	3-ヒドロキシステロイドエピメラーゼ	
479	U42408	18141	LAD1	ラジニン1	
480	L25931	152931	LBR	ラミンB受容体	10
481	Z30137	49998	LDB3	LIMドメイン結合3	
482	AF001174	57732	MAPK11	マイトジェン活性化プロテイン キナーゼ11	
483	M92449	264330	ASAHL	N-アシルスフィンゴシンアミドヒドロ ラーゼ (酸性セラミダーゼ) 様	
484	W23499	118654	ASAH2	N-アシルスフィンゴシンアミドヒドロ ラーゼ (非リソソームセラミダーゼ) 2	
485	R22536	220324	FLJ13052	NADキナーゼ	20
486	AA704060	8248	NDUFS1	NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノ ン) Fe-Sタンパク質1、75kDa (NADH-補酵素Qレダクターゼ)	
487	AI805082	303171	OR51E2	嗅覚受容体、ファミリー51、 サブファミリーE、メンバー2	
488	AK025460	286049	PSA	ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ	
489	NM_021200	380812	PLEKHB1	プレクストリン相同ドメイン含有、 ファミリーB (イベクチン (evectins) ) メンバー1	30
490	AI346354	75871	PRKCBP1	プロテインキナーゼC結合タンパク質1	
491	AF044588	344037	PRC1	細胞質分裂調節タンパク質1	
492	NM_012342	78776	NMA	推定膜貫通タンパク質	
493	AL041152	13264	RC3	ラブネクチン (rabconnectin)3	
494	L10333	99947	RTN1	レチキュロン1	
495	M32313	552	SRD5A1	ステロイド-5- $\alpha$ -レダクターゼ、 $\alpha$ ポリペプチド1	
496	U04735	352341	STCH	ストレス70タンパク質シャペロン、 ミクロソーム関連、60kDa	40
497	U66035	125565	TIMM8A	ミトコンドリア膜内トランスロカーゼ8 相同体A (酵母)	

498	AA907673	432605	UGCG	UDP-グルコースセラミドグルコシル トランスフェラーゼ	
499	AA164237	279840	ZNF222	ジンクフィンガータンパク質222	
500	NM_006300	193583	ZNF230	ジンクフィンガータンパク質230	
機能が未知のもの					
501	AK023414	22972	FLJ13352	仮想的タンパク質FLJ13352	
502	AI341472	274337	FLJ20666	仮想的タンパク質FLJ20666	
503	N48613	311163	FLJ30162	仮想的タンパク質FLJ30162	10
504	BG179141	7962	FLJ30525	仮想的タンパク質FLJ30525	
505	AW971484	105069	LOC148418	仮想的タンパク質LOC148418	
506	AK000569	107444	LOC90075	仮想的タンパク質LOC90075	
507	D43948	76989	KIAA0097	KIAA0097遺伝子産物	
508	AB011085	301658	KIAA0513	KIAA0513遺伝子産物	
509	AB011127	43107	KIAA0555	KIAA0555遺伝子産物	
510	AI151160	155983	KIAA0677	KIAA0677遺伝子産物	
511	T55178	9846	KIAA1040	KIAA1040タンパク質	20
512	AI094513	21896	KIAA1136	KIAA1136タンパク質	
513	AA206763	7991	C20orf102	第20染色体オープンリーディング フレーム102	
514	AF131828	7961	C9orf25	第9染色体オープンリーディング フレーム25	
515	AA825819	7535	LOC55871	LOC55871	
516	AW135763	6375	HT010	特徴決定されていない視床下部 タンパク質HT010	30
517	AK025329	7158		DKFZP566H073タンパク質	
518	AL390127	433788		ヒトmRNA; cDNA DKFZp761P06121	
519	AI074176	31535		ヒト、クローンIMAGE:3460742、 mRNA、部分的cfs	
520	AI133467	95612		EST	
521	BF514823	119065		EST	
522	AA897408	190065		EST	
523	AI478401	104591		EST	40
524	AA430571	104881		EST	
525	AA521342	101428		EST	
526	N62332	102728		EST	
527	H17800	438858		EST	
528	AA826048	117887		EST	

529	AA677094	117035	EST	
530	AA682521	117261	EST	
531	AI554006	112694	EST	
532	AI004966	445098	EST	
533	N52767	23406	EST	
534	BF109251	353121	EST、仮想的タンパク質FLJ20378と弱い類似性	
535	AI700341	110406	EST、仮想的タンパク質FLJ20489と弱い類似性	10
536	AA743154	373991	EST、神経スレッドタンパク質と弱い類似性	
537	AI352507	263600	EST、RL17_HUMAN 60Sリボソームタンパク質L17 (L23) と弱い類似性	

## 【 0 1 5 9 】

(表 8) 10例のPINにおいて下方制御されている遺伝子

PRC 指定番号	アクセッション 番号	Hs.	シンボル	タイトル	
機能が既知のもの					
538	K03000	76392	ALDH1A1	アルデヒドデヒドロゲナーゼ1ファミ リー、メンバーA1	
539	AF055024	153489	ASB1	アンキリン反復およびSOCSボックス含有1	
540	M81844	87268	ANXA8	アネキシンA8	
541	X82206	153961	ACTR1A	ARP1アクチン関連タンパク質1相同体A、 セントラクチン (centractin) $\alpha$ (酵母)	10
542	AW014316	1578	BIRC5	バキュロウイルスIAP反復含有5 (サバイビン (survivin) )	
543	S67310	69771	BF	B因子、プロペルジン	
544	AF132972	279772	CGI-38	脳特異的タンパク質	
545	BE826171	100686	BCMP11	乳癌膜タンパク質11	
546	AF134640	7235	CACNG3	カルシウムチャンネル、電位依存性、 $\gamma$ サブユニット3	
547	AF177775	76688	CES1	カルボキシエステラーゼ1 (単球/ マクロファージセリンエステラーゼ1)	20
548	Z18951	74034	CAV1	カベオリン1、カベオラタンパク質、 22kDa	
549	K01144	84298	CD74	CD74抗原	
550	NM_002996	80420	CX3CL1	ケモカイン(C-X3-Cモチーフ)リガンド1	
551	U58514	154138	CHI3L2	キチナーゼ (chitinase) 3様2	
552	W19536	363572	CEPT1	コリン/エタノールアミンホスホ トランスフェラーゼ	
553	U16306	81800	CSPG2	コンドロイチン硫酸プロテオグリカン2 (バーシカン (versican) )	30
554	AF101051	7327	CLDN1	クローディン1	
555	AI150272	258811	COPG2	コートマー (coatomer) タンパク質 複合体、サブユニット $\gamma$ 2	
556	AV712344	285401	CSF2RB	コロニー刺激因子2受容体、 $\beta$ 、 低親和性 (顆粒球-マクロファージ)	
557	NM_001733	1279	C1R	補体成分1、r小成分	
558	K02765	284394	C3	補体成分3	
559	AF081287	4076	CTDP1	CTD (カルボキシ末端ドメイン、 RNAポリメラーゼII、ポリペプチドA) ホスファターゼ、サブユニット1	40

560	L12579	147049	CUTL1	カット様1、CCAAT置換タンパク質 (ショウジョウバエ)	
561	D86977	78054	DDX38	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) ボックスポリペプチド38	
562	M26602	274463	DEFA1	デフェンシン (defensin) 、 $\alpha$ 1、 骨髄関連配列	
563	AF097021	273321	GW112	造血系統で差次的に発現 (differentially expressed in hematopoietic lineages)	10
564	NM_006182	71891	DDR2	ジスコイジンドメイン受容体ファミ リー、メンバー2	
565	NM_001953	73946	ECGF1	内皮細胞増殖因子1 (血小板由来)	
566	BF981201	408061	FABP5	脂肪酸結合タンパク質5 (乾癬関連)	
567	AF112152	11494	FBLN5	フィブリリン (fibulin) 5	
568	U60115	239069	FHL1	フォーアンドハーフLIMドメイン1	
569	NM_002083	2704	GPX2	グルタチオンペルオキシダーゼ2 (胃腸)	20
570	NM_002084	386793	GPX3	グルタチオンペルオキシダーゼ3 (血漿)	
571	NM_002081	2699	GPC1	グリピカン1	
572	AI887814	4953	GOLGA3	ゴルジ自己抗原、ゴルジン (golgin) サブファミリーa、3	
573	D21239	9195	GRF2	グアニンヌクレオチド放出因子2 (crk原癌遺伝子に特異的)	
574	NM_006308	41707	HSPB3	熱ショック27kDaタンパク質3	30
575	AK001601	69594	HMG20A	高移動度群20A	
576	J02770	36602	IF	I因子 (補体)	
577	S81914	76095	IER3	前初期反応3	
578	AI922295	413826	IGHG3	免疫グロブリン重鎖定常領域 $\gamma$ (immunoglobulin heavy constant gamma) 3 (G3mマーカー)	
579	X67301	153261	IGHM	免疫グロブリン重鎖定常領域 $\mu$	
580	AW518944	76325	IGJ	免疫グロブリンJポリペプチド、 免疫グロブリン $\alpha$ ポリペプチドおよび $\mu$ ポリペプチドのリンカータンパク質	40
581	AK026991	61790	IP04	インポーチン (importin) 4	
582	M31159	77326	IGFBP3	インスリン様増殖因子結合タンパク質3	

583	AK026736	57664	ITGB6	インテグリン、 $\beta$ 6	
584	NM_002198	80645	IRF1	インターフェロン調節因子1	
585	U72882	50842	IFI35	インターフェロン誘導タンパク質35	
586	M13143	1901	KLKB1	カリクレインB、血漿 (フレッチャー (Fletcher) 因子) 1	
587	U07643	105938	LTF	ラクトトランスフェリン	
588	AF025534	77062	LILRB5	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーB (TMドメインおよびITIMドメインを含む)、メンバー5	10
589	AI563896	1569	LHX2	LIMホメオボックスタンパク質2	
590	AA644276	102267	LOX	リジルオキシダーゼ (lysyl oxidase)	
591	M81141	73931	HLA-DQB1	主要組織適合性複合体、クラスII、DQ beta 1	
592	BF697545	365706	MGP	細胞間質Glaタンパク質	
593	NM_004530	111301	MMP2	細胞間質メタロプロテイナーゼ2 (ゲラチナーゼA)	
594	AW298180	2256	MMP7	細胞間質メタロプロテイナーゼ7 (マトリライシン)	20
595	NM_005928	3745	MFGE8	乳脂肪球-EGF因子8タンパク質	
596	AI023878	406591	MTIF3	ミトコンドリア翻訳開始因子3	
597	J05581	89603	MUC1	ムチン1、膜貫通性	
598	M94132	315	MUC2	ムチン2、腸/気管	
599	AJ293659	12909	MCOLN1	ムコリピン (mucolipin) 1	
600	J02854	9615	MYL9	ミオシン、軽鎖ポリペプチド9、調節性	30
601	AB037787	26229	NLGN2	ニューロリギン (neuroligin) 2	
602	NM_006169	364345	NNMT	ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼ	
603	S51033	79396	MPG	N-メチルプリン-DNAグリコシラーゼ	
604	N35034	8121	NOTCH2	ノッチ (Notch) 相同体2 (ショウジョウバエ)	
605	NM_006163	75643	NFE2	核因子 (赤血球由来2)、45kDa	
606	AW949776	3187	NFX1	核転写因子、Xボックス結合1	40
607	M13692	572	ORM1	オロソムコイド (orosomuroid) 1	
608	BF115519	14125	PA26	p53調節PA26核タンパク質	
609	L03203	103724	PMP22	末梢ミエリンタンパク質22	

610	AA398096	198278	PFKFB4	6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/ フルクトース-2, 6-ビスホスファターゼ4	
611	AI660921	107125	PLVAP	原形質膜液胞関連 (plasmalemma vesicle associated) タンパク質	
612	D29833	2207	PROL3	プロリンリッチ3	
613	N26005	303090	PPP1R3C	プロテインホスファターゼ1、 調節性 (阻害因子) サブユニット3C	
614	BF673741	71119	N33	推定前立腺癌腫瘍抑制因子	
615	AI004873	198281	PKM2	ピルビン酸キナーゼ、筋肉	10
616	H46145	27744	RAB3A	RAB3A、メンバーRAS癌遺伝子ファミリー	
617	AK026092	180040	RIN3	RasおよびRabインタラクター (interactor 3)	
618	BG054844	6838	ARHE	ras相同性遺伝子ファミリー、 メンバーE	
619	NM_003979	194691	RAI3	レチノイン酸誘導3	
620	AA927661	201675	RBM5	RNA結合モチーフタンパク質5	
621	BF027943	2962	S100P	S100カルシウム結合タンパク質P	
622	AI719545	278431	SC02	SC0シトクロムオキシダーゼ欠損相対体 2 (酵母)	20
623	X16150	82848	SELL	セレクトリンL (リンパ球接着分子1)	
624	J05176	234726	SERPINA3	セリン (またはシステイン) プロテ アーゼ阻害因子、クレイドA、 メンバー3	
625	BF126636	332053	SAA1	血清アミロイドA1	
626	NM_004175	1575	SNRPD3	低分子核リボヌクレオタンパク質D3 ポリペプチド18kDa	
627	AF036109	193665	SLC28A2	溶質担体ファミリー28 (ナトリウム 共役ヌクレオシド輸送体)、 メンバー2	30
628	AF058918	5699	SEDLP	脊椎骨端形成異常 (spondyloepiphyseal dysplasia)、後期、偽遺伝子	
629	NM_000348	1989	SRD5A2	ステロイド-5- $\alpha$ -レダクターゼ、 $\alpha$ ポリペプチド2	
630	AF059203	20580	SOAT2	ステロールO-アシルトランス フェラーゼ2	
631	AA853967	124574	TAS1R1	味覚受容体 (taste receptor)、 1型、メンバー1	40

632	AF082185	8375	TRAF4	TNF受容体関連因子4	
633	AI091425	9030	TONDU	TONDU	
634	AA682533	44269	TRIPIN	トリピン (tripin)	
635	AB025254	283761	PCTAIRE2BP	PCTAIRE 2含有チューダー反復アソシエーター (tudor repeat associator)	
636	D17517	301	TYRO3	TYRO3プロテインチロシンキナーゼ	
637	AF000993	13980	UTX	偏在転写テトラトリコペプチド反復遺伝子 (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat gene)、X染色体	10
638	AW574558	121102	VNN2	バニン (vanin) 2	
639	H20162	2126	VIPR2	血管作用性腸ペプチド受容体2	
640	BE382636	25960	MYCN	v-myc骨髄球腫症ウイルス関連癌遺伝子、神経芽腫由来 (トリ)	
641	X63187	2719	WFDC2	WAP4ジスルフィドコアドメイン2	
				機能が未知のもの	20
642	AI042017	23756	Clorf13	第1染色体オープンリーディングフレーム13	
643	AA614050	267566	C14orf58	第14染色体オープンリーディングフレーム58	
644	AK023453	334721	FLJ13391	仮想的タンパク質FLJ13391	
645	BE465676	353196	FLJ14564	仮想的タンパク質FLJ14564	
646	AK026924	105642	FLJ21936	仮想的タンパク質FLJ21936	
647	AW195243	108812	FLJ22004	仮想的タンパク質FLJ22004	
648	BF965831	135121	FLJ22415	仮想的タンパク質FLJ22415	30
649	AK026486	118183	FLJ22833	仮想的タンパク質FLJ22833	
650	AW271223	5890	FLJ23306	仮想的タンパク質FLJ23306	
651	AI359551	22015	FLJ90119	仮想的タンパク質FLJ90119	
652	BG054529	206501	LOC57228	クローン643由来の仮想的タンパク質	
653	AI149729	120557	LOC285286	仮想的タンパク質LOC285286	
654	AI089621	22051	MGC15548	仮想的タンパク質MGC15548	
655	AW005320	236547	MGC22916	仮想的タンパク質MGC22916	
656	AI076840	40808	MGC33926	仮想的タンパク質MGC33926	40
657	AW340131	56382	FLJ32384	仮想的タンパク質MGC39389	
658	AK025996	209614	MGC4415	仮想的タンパク質MGC4415	
659	AA827188	351605	MGC45417	仮想的タンパク質MGC45417	
660	H04833	6336	KIAA0672	KIAA0672産物	

661	AB033103	6385	KIAA1277	KIAA1277タンパク質	
662	BG054798	26204	KIAA1295	KIAA1295タンパク質	
663	AI694131	29002	KIAA1706	KIAA1706タンパク質	
664	AL137345	298850	KIAA1936	KIAA1936タンパク質	
665	AK025585	380169		DKFZp727A071	
666	AB037861	112184		DKFZP586J0619タンパク質	
667	W58516	12396		ヒトcDNA FLJ33095 fis、クローン TRACH2000708	10
668	AW967916	31944		ヒトcDNA FLJ33236 fis、クローン ASTRO2002571	
669	AF052090	106620		ヒトクローン23950 mRNA配列	
670	AL110236	321022		ヒトmRNA; cDNA DKFZp566P1124 (クローンDKFZp566P1124由来)	
671	BE348293	29283		ヒトプロテオグリカンリンクタンパ ク質mRNA、完全cds	
672	AI139601	120590		ヒト、クローンIMAGE:5750475、 mRNA	20
673	H42381	348805		仮想的タンパク質DKFZp667B0210	
674	AA180005	115029		EST	
675	AA648546	230703		EST	
676	AI916303	7444		EST	
677	AA700898	113117		EST	
678	AI246644	259679		EST	
679	AI807279	443735		EST	30
680	AI160304	28313		EST	
681	AA768888	446195		EST	
682	BE502928	445376		EST	
683	AA568515	293510		EST	
684	AI732560	215976		EST	
685	AI821961	126215		EST	
686	AA928743	132527		EST	
687	AA910771	130421		EST	40
688	AA938326	127167		EST	
689	AA897581	445725		EST	
690	AA004313	446619		EST、HIRA相互作用タンパク質3と 高い類似性	

691	H21968	285520	EST、仮想的タンパク質FLJ20489と 中程度の類似性
692	AI223250	131365	EST、 T31613仮想的タンパク質Y50E8A.i - カエノラブ ジチスエレガンス ( <i>Caenorhabditis elegans</i> ) ] と弱い類似性

10

## 【0160】

(表2) 半定量的RT-PCR実験用のプライマー配列

シンボル	順方向プライマー	配列番号	逆方向プライマー	配列番号
AMACR	5'-TCATGATCTCCC TCTAAGCACAT-3'	1	5'-TGTTGCTGTGTGTTG GGTATAAG-3'	2
HOXC6	5'-CCTGGGGGTCA TTATGGCATT-3'	3	5'-TTCTCCTACTGGCTA AACAAACG-3'	4
POV1	5'-GGTGCCTCTTAT CTCCTTCT-3'	5	5'-CTTCCCTTTTATTTC CTCT-3'	6
ABHD2	5'-GTACTTGGCTTA AAAGCAACCAG-3'	7	5'-CTCAGTGACCTGGAT CTGACCT-3'	8
C200RF102	5'-AACCACTTCTTG CGAGTCCTT-3'	9	5'-TATTCAGGTTGGCTG GTAGTAC-3'	10
$\beta$ -actin	5'-TTGGCTTGACTC AGGATTTA-3'	11	5'-TGGACTTGGGAGAGG ACTGG-3'	12

20

## 【0161】

産業上の利用可能性

レーザービームを用いた顕微鏡下切除とゲノム全体のcDNAマイクロアレイとの併用によって得られた本明細書に記載のPRCおよびPINにおける遺伝子発現分析によって、癌の予防および治療のための標的としての特異的遺伝子が同定された。これらの発現に差のある遺伝子サブセットの発現に基づいて、本発明者らは、PRCおよびPINの一方または両方を同定または検出するための分子診断マーカーを提供する。

30

## 【0162】

本明細書に記載の方法はまた、PRCおよびPINの一方または両方の予防、診断、および治療のためのさらなる分子標的を同定するために有用である。本明細書において報告したデータは、PRCの包括的な理解を補足し、新規診断戦略の開発を促進させ、治療薬および予防薬のための分子標的を同定する手がかりを提供する。そのような情報は、前立腺腫瘍形成のより深い理解に貢献して、PRCの診断、治療、および最終的には予防における新規戦略を開発するための指標を提供する。

40

## 【0163】

本明細書において引用した全ての特許、特許出願、および出版物は、その全文が参照として本明細書に組み入れられる。さらに、本発明は、詳細にその特定の態様に関して記述してきたが、本発明には様々な変更および改変が施されてもよく、それらも本発明の趣旨および範囲に含まれることは、当業者に明らかであると考えられる。

## 【0164】

参考文献

- Greenlee, R. T., Hill-Harmon, M. B., Murray, T., and Thun, M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*, 51: 15-36., 2001.
- Kuroishi, T. Epidemiology of prostate cancer. *Klinika*, 25: 43-48., 1995.

50

3. Roberts, W. W., Bergstralh, E. J., Blute, M. L., Slezak, J. M., Carducci, M., Han, M., Epstein, J. I., Eisenberger, M. A., Walsh, P. C., and Partin, A. W. Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 57: 1033-1037., 2001.
4. Roberts, S. G., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Slezak, J. M., and Zincke, H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc*, 76: 576-581., 2001. 10
5. Chi, S. G., deVere White, R. W., Meyers, F. J., Siders, D. B., Lee, F., and Gumerlock, P. H. p53 in prostate cancer: frequent expressed transition mutations. *J Natl Cancer Inst*, 86: 926-933., 1994.
6. Cairns, P., Okami, K., Halachmi, S., Halachmi, N., Esteller, M., Herman, J. G., Jen, J., Isaacs, W. B., Bova, G. S., and Sidransky, D. Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. *Cancer Res*, 57: 4997-5000., 1997.
7. Fleming, W. H., Hamel, A., MacDonald, R., Ramsey, E., Pettigrew, N. M., Johnston, B., Dodd, J. G., and Matusik, R. J. Expression of the c-myc protooncogene in human prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Cancer Res*, 46: 1535-1538., 1986. 20
8. Cordon-Cardo, C., Koff, A., Drobnjak, M., Capodieci, P., Osman, I., Millard, S. S., Gaudin, P. B., Fazzari, M., Zhang, Z. F., Massague, J., and Scher, H. I. Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 90: 1284-1291., 1998.
9. Golub, T. R., Slonim, D. K., Tamayo, P., Huard, C., Gaasenbeek, M., Mesirov, J. P., Coller, H., Loh, M. L., Downing, J. R., Caligiuri, M. A., Bloomfield, C. D., and Lander, E. S. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science*, 286: 531-537., 1999. 30
10. Alizadeh, A. A., Eisen, M. B., Davis, R. E., Ma, C., Lossos, I. S., Rosenwald, A., Boldrick, J. C., Sabet, H., Tran, T., Yu, X., Powell, J. I., Yang, L., Marti, G. E., Moore, T., Hudson, J., Jr., Lu, L., Lewis, D. B., Tibshirani, R., Sherlock, G., Chan, W. C., Greiner, T. C., Weisenburger, D. D., Armitage, J. O., Warnke, R., Staudt, L. M., and et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403: 503-511., 2000. 40
11. Dhanasekaran, S. M., Barrette, T. R., Ghosh, D., Shah, R., Varambally, S., Kurachi, K., Pienta, K. J., Rubin, M. A., and Chinnaiyan, A. M. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature*, 412: 822-826., 2001.
12. Magee, J. A., Araki, T., Patil, S., Ehrig, T., True, L., Humphrey, P. A., Catalona, W. J., Watson, M. A., and Milbrandt, J. Expression profiling reveals hepsin overexpression in prostate cancer. *Cancer Res*, 61: 5692-5696., 2001.
13. Rubin, M. A., Zhou, M., Dhanasekaran, S. M., Varambally, S., Barrette, T. R. 50

- , Sanda, M. G., Pienta, K. J., Ghosh, D., and Chinnaiyan, A. M. alpha-Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *Jama*, 287: 1662-1670., 2002.
14. Singh, D., Febbo, P. G., Ross, K., Jackson, D. G., Manola, J., Ladd, C., Tamayo, P., Renshaw, A. A., D'Amico, A. V., Richie, J. P., Lander, E. S., Loda, M., Kantoff, P. W., Golub, T. R., and Sellers, W. R. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. *Cancer Cell*, 1: 203-209., 2002.
15. Welsh, J. B., Sapinoso, L. M., Su, A. I., Kern, S. G., Wang-Rodriguez, J., Moskalkuk, C. A., Frierson, H. F., Jr., and Hampton, G. M. Analysis of gene expression identifies candidate markers and pharmacological targets in prostate cancer. *Cancer Res*, 61: 5974-5978., 2001. 10
16. Emmert-Buck, M. R., Bonner, R. F., Smith, P. D., Chuaqui, R. F., Zhuang, Z., Goldstein, S. R., Weiss, R. A., and Liotta, L. A. Laser capture microdissection. *Science*, 274: 998-1001., 1996.
17. Ono, K., Tanaka, T., Tsunoda, T., Kitahara, O., Kihara, C., Okamoto, A., Ochiai, K., Takagi, T., and Nakamura, Y. Identification by cDNA microarray of genes involved in ovarian carcinogenesis. *Cancer Res*, 60: 5007-5011., 2000. 20
18. Cole, K.A., Chuaqui, R.F., Katz, K., Pack, S., Zhuang, Z., Cole, C.E., Lyne, J.C., Linehan, W.M., Liotta, L.A. & Emmert-Buck, M.R. (1998). *Genomics*, 51, 282-7.
19. Gronberg, H. (2003). *Lancet*, 361, 859-64.
20. Han, M., Partin, A.W., Piantadosi, S., Epstein, J.I. & Walsh, P.C. (2001). *J Urol*, 166, 416-9. 30
21. Ishiguro, H., Shimokawa, T., Tsunoda, T., Tanaka, T., Fujii, Y., Nakamura, Y. & Furukawa, Y. (2002). *Oncogene*, 21, 6387-94.
22. Kitahara, O., Furukawa, Y., Tanaka, T., Kihara, C., Ono, K., Yanagawa, R., Nita, M.E., Takagi, T., Nakamura, Y. & Tsunoda, T. (2001). *Cancer Res*, 61, 3544-9.
23. Luo, J., Zha, S., Gage, W.R., Dunn, T.A., Hicks, J.L., Bennett, C.J., Ewing, C.M., Platz, E.A., Ferdinandusse, S., Wanders, R.J., Trent, J.M., Isaacs, W.B. & De Marzo, A.M. (2002). *Cancer Res*, 62, 2220-6. 40
24. McNeal, J.E. & Bostwick, D.G. (1986). *Hum Pathol*, 17, 64-71.
25. Qian, J., Jenkins, R.B. & Bostwick, D.G. (1999). *Eur Urol*, 35, 479-83.
26. Xu L.L., Stackhouse B.G., Florence K., Zhang W., Shanmugam N., Sesterhenn I. A., Zou Z., Srikantan V., Augustus M., Roschke V., Carter K., McLeod D.G., Moul J.W., Soppett D., Srivastava S. (2000) *Cancer Res*. 60, 6568-72.

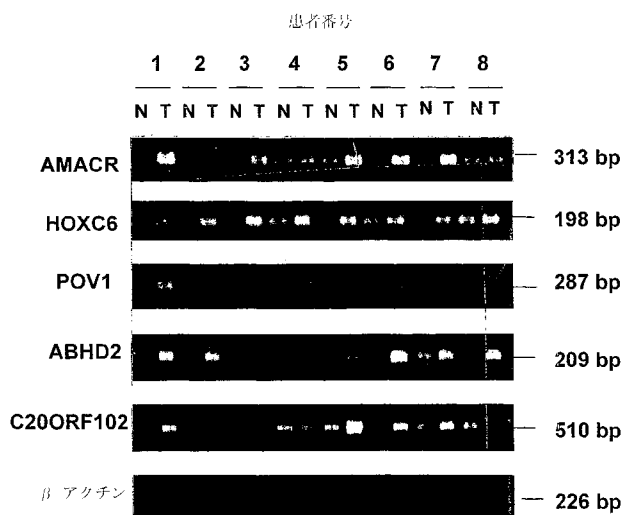
27. Yagyū, R., Hamamoto, R., Furukawa, Y., Okabe, H., Yamamura, T. & Nakamura, Y. (2002). *Int J Oncol*, 20, 1173-8.

【図面の簡単な説明】

【0165】

【図1】増幅されたRNAから調製したcDNAを用い、半定量的RT-PCRによって調べた代表的な遺伝子5個および  $\beta$  アクチンの発現を示すDNAアガロースゲルの写真を示す。遺伝子のシンボルが記載されている。TおよびNは、各8人の患者について、それぞれ腫瘍および正常を示す。

【図1】



【配列表】

2006500950000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/JP 03/12073
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12Q1/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ERNST THOMAS ET AL: "Decrease and gain of gene expression are equally discriminatory markers for prostate carcinoma: A gene expression analysis on total and microdissected prostate tissue" AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 160, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 2169-2180, XP002266906 ISSN: 0002-9440 abstract; tables 3,4 ----- -/--	1,6-12, 35,40-46
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *R* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  14 January 2004		Date of mailing of the international search report  14. 05. 04
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Sommer, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/JP 03/12073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TENNANT MARIE K ET AL: "Insulin-like growth factor-binding protein-2 and -3 expression in benign human prostate epithelium, prostate intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma of the prostate" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 81, no. 1, 1996, pages 411-420, XP002266907 ISSN: 0021-972X abstract; figures 4,8	1,6-8, 10-12, 35, 40-42, 44-46, 69, 74-76, 78-80
X	US 5 935 860 A (PATIERNO STEVEN R ET AL) 10 August 1999 (1999-08-10)  claims	1,7,8, 10-12, 69,75, 76,78-80
X	COLE K A ET AL: "cDNA Sequencing and Analysis of POV1 (PB39): A Novel Gene Up-regulated in Prostate Cancer" GENOMICS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, US, vol. 51, no. 2, 15 July 1998 (1998-07-15), pages 282-287, XP004449097 ISSN: 0888-7543 abstract	1,7, 10-12, 35,41, 44-46, 69,75, 78-80
X	ZHANG P J ET AL: "Decreased immunoexpression of prostate inhibin peptide in prostatic carcinoma: a study with monoclonal antibody" HUMAN PATHOLOGY, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 30, no. 2, 1999, pages 168-172, XP001024965 ISSN: 0046-8177 abstract	1,7, 10-12, 35,41, 44-46, 69,75, 78-80
X	WO 02/31209 A (BUBENDORF LUKAS ;MOUSSES SPYRO (US); GOVERNMENT OF UNITED STATES O) 18 April 2002 (2002-04-18)	1-3, 6-12, 16-19, 21-26, 31,32, 35,40-46
Y	page 98, line 3; claims; table 1  ----- -/--	20,27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 03/12073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RHODES D R ET AL: "Meta-analysis of microarrays: Interstudy validation of gene expression profiles reveals pathway dysregulation in prostate cancer" CANCER RESEARCH, vol. 62, no. 15, 1 August 2002 (2002-08-01), pages 4427-4433, XP002266908 ISSN: 0008-5472 abstract; figure 4A	1-3, 6-12, 22, 35, 40-46
Y	WO 98/05797 A (LAMPARSKI HENRY G ;CALYDON (US); SCHUUR ERIC R (US); YU DE CHAO (U) 12 February 1998 (1998-02-12) claims	20
Y	WO 95/04548 A (JENNER TECHNOLOGIES) 16 February 1995 (1995-02-16) claims	27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP 03/12073**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 23-27 and 30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: 13, 14, 30 and 34 (all completely); 21-23 (all partially)  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-3, 6-14, 16-27, 30-32, 34, 35, 40-46, 69 and 74-80 ( all partially)

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 13, 14, 30 and 34 (all completely); 21-23 (all partially)

Present claims 13 and 14 relate to a "PRC reference expression profile" comprising an undefined pattern of gene expression of an extremely large number of possible genes. The nature of such an expression profile is completely unclear and it is not apparent, for which product protection is thought and how it might be distinguished from the prior art. In fact, the claims contain so many variables and possible permutations that a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of said claims impossible.

Present claim 21 relates to a product defined by reference to a desirable characteristic or property, namely to a detection reagent which binds to a specific nucleic acid sequence. The claim covers all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. The only example for such a detection reagent mentioned in the description are antibodies or oligonucleotide probes (e.g. page 12, lines 25-29).

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Moreover, claim 21 contains so many possible permutations, that an extremely large number of possible products are claimed and a lack of clarity and/or conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises. Therefore, a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to a kit comprising an antibody or an oligonucleotide probe which binds to the nucleic acid sequence of PRC1.

The same argumentation applies also to claim 22. Only an incomplete search has been performed with respect to an array comprising a nucleic acid binding to the nucleic acid sequence of PRC1.

Present claim 23 relates also to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely to a compound that decreases the expression or activity of a polypeptide encoded by the PRC1 gene. The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for

International Application No. PCT/JP 03 1/2073

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

only a very limited number of such compounds. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. For the purpose of an incomplete search, said term has been interpreted according to the description, e.g. page 6, lines 17-27 or page 22, lines 7-17, as an antisense nucleic acid, an siRNA, a ribozyme or an antibody directed to PRCl.

Claims 30 and 34 relate to a compound only defined by reference to a method used for its isolation. Since the nature of said compound is completely unclear and since no single example is given in the description for such a compound, a meaningful search of claims 30 and 34 is impossible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

International Application No. PCT/ JP 03/12073

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

Invention 1: claims 1-3, 6-14, 16-27, 30-32, 34, 35, 40-46, 69 and 74-80 (all partially)

a method of diagnosing either or both of prostate cancer (PRC) and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) or a predisposition to developing either or both of PRC and PIN in a subject, comprising determining a level of expression of the PRC-associated gene P R C 1 in a patient derived biological sample, wherein an i n c r e a s e in said level compared to a normal control level indicates said subject suffers from or is at risk of developing either or both of PRC and PIN as well as subject-matter related thereto;

---

Inventions 2-88: claims 1-3, 6-14, 16-27, 30-32, 34, 35, 40-46, 69 and 74-80 (all partially)

a method of diagnosing either or both of PRC and PIN or a predisposition to developing either or both of PRC and PIN in a subject, comprising determining a level of expression of the PRC-associated gene P R C 2 - 8 8, respectively, in a patient derived biological sample, wherein an i n c r e a s e in said level compared to a normal control level indicates said subject suffers from or is at risk of developing either or both of PRC and PIN as well as subject-matter related thereto;

---

Inventions 89-295: claims 1, 4-13, 15-22, 28-30, 33-35, 40-46, 69 and 74-80 (all partially)

a method of diagnosing either or both of PRC and PIN or a predisposition to developing either or both of PRC and PIN in a subject, comprising determining a level of expression of the PRC-associated gene P R C 8 9 - 2 9 5, respectively, in a patient derived biological sample, wherein a d e c r e a s e in said level compared to a normal control level indicates said subject suffers from or is at risk of developing either or both of PRC and PIN as well as subject-matter related thereto;

---

Inventions 296-321: claims 1, 6-12, 35-37, 40-48, 50-61, 64, 65, 66 and 68 (all partially)

International Application No. PCT/JP 03 12073

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

a method of diagnosing PRC or a predisposition to developing PRC in a subject, comprising determining a level of expression of the PRC-associated gene P R C 2 9 6 - 3 2 1, respectively, in a patient derived biological sample, wherein an i n c r e a s e in said level compared to a normal control level indicates said subject suffers from or is at risk of developing PRC as well as subject-matter related thereto;

---

Inventions 322-457: claims 1, 6-12, 35, 38-47, 49-56, 62-64, 67 and 68 (all partially)

a method of diagnosing PRC or a predisposition to developing PRC in a subject, comprising determining a level of expression of the PRC-associated gene P R C 3 2 2 - 4 5 7, respectively, in a patient derived biological sample, wherein a d e c r e a s e in said level compared to a normal control level indicates said subject suffers from or is at risk of developing PRC as well as subject-matter related thereto;

---

Inventions 458-537: claims 1, 6-12, 69-71, 74-82, 84-95, 98-100 and 102 (all partially)

a method of diagnosing PIN or a predisposition to developing PIN in a subject, comprising determining a level of expression of the PRC-associated gene P R C 4 5 8 - 5 3 7, respectively, in a patient derived biological sample, wherein an i n c r e a s e in said level compared to a normal control level indicates said subject suffers from or is at risk of developing PIN as well as subject-matter related thereto;

---

Inventions 538-692: claims 1, 6-12, 69, 72-81, 83-90, 96-98, 101 and 102 (all partially)

a method of diagnosing PIN or a predisposition to developing PIN in a subject, comprising determining a level of expression of the PRC-associated gene P R C 5 3 8 - 6 9 2, respectively, in a patient derived biological sample, wherein a d e c r e a s e in said level compared to a normal control level indicates said subject suffers from or is at risk of developing PIN as well as subject-matter related thereto;

---

Information on patent family members				International Application No PCT/JP 03/12073	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5935860	A	10-08-1999	US	5830640 A	03-11-1998
			US	5696092 A	09-12-1997
			AU	6174696 A	30-12-1996
			CA	2223878 A1	19-12-1996
			EP	0840729 A1	13-05-1998
			JP	11507644 T	06-07-1999
			US	2002151470 A1	17-10-2002
			WO	9640657 A1	19-12-1996
			US	6316416 B1	13-11-2001
			US	6395715 B1	28-05-2002
			US	6335321 B1	01-01-2002
			US	6054320 A	25-04-2000
			US	2002035060 A1	21-03-2002
			US	6288039 B1	11-09-2001
US	6358915 B1	19-03-2002			
WO 0231209	A	18-04-2002	AU	1457602 A	22-04-2002
			WO	0231209 A2	18-04-2002
WO 9805797	A	12-02-1998	US	5783435 A	21-07-1998
			AU	3972997 A	25-02-1998
			CA	2262438 A1	12-02-1998
			EP	0918884 A1	02-06-1999
			WO	9805797 A1	12-02-1998
			US	6051417 A	18-04-2000
WO 9504548	A	16-02-1995	AU	686660 B2	12-02-1998
			AU	7631294 A	28-02-1995
			CA	2168952 A1	16-02-1995
			EP	0721345 A1	17-07-1996
			JP	9504000 T	22-04-1997
			JP	2002234848 A	23-08-2002
			WO	9504548 A1	16-02-1995
			US	5925362 A	20-07-1999

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 37/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/04	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 0 5
<b>C 1 2 M 1/00 (2006.01)</b>	C 1 2 M 1/00	A
<b>C 1 2 Q 1/02 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/02	
<b>G 0 1 N 33/15 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/15	Z
<b>G 0 1 N 33/50 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/50	Z
<b>G 0 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/53	M
<b>G 0 1 N 37/00 (2006.01)</b>	G 0 1 N 37/00	1 0 2
<b>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/00	F
	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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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 片桐 豊雅

東京都品川区東五反田 2 - 1 0 - 1 1 - 3 0 5

(72) 発明者 中川 英刀

東京都品川区上大崎 3 丁目 3 6 - 1 1 - 1 0 3

(72) 発明者 中鶴 修一

埼玉県さいたま市中央区下落合 2 丁目 6 番 2 号

F ターム(参考) 2G045 AA40 DA12 DA13 DA14 DA36 FB02 FB15  
 4B024 AA01 AA11 CA01 CA04 CA09 CA11 CA20 DA02 FA10 HA14  
 HA17  
 4B029 AA07 AA23 BB11 CC03 FA12  
 4B063 QA18 QA19 QQ08 QQ53 QR55 QR62 QR80 QS34  
 4C084 AA13 AA17 NA14 ZB051 ZB091 ZB212 ZB261 ZC411 ZC412 ZC511  
 4C085 AA03 AA13 AA33 BB01 BB07 CC03 DD61 EE01  
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB05 ZB09 ZB21 ZB26  
 ZC41 ZC51

专利名称(译)	前列腺癌的诊断方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2006500950A</a>	公开(公告)日	2006-01-12
申请号	JP2004541232	申请日	2003-09-22
[标]申请(专利权)人(译)	肿瘤疗法科学股份有限公司 国立大学法人 东京大学		
申请(专利权)人(译)	ONCO疗法科学股份有限公司 东京大学		
[标]发明人	中村祐輔 片桐豊雅 中川英刀 中鶴修一		
发明人	中村 祐輔 片桐 豊雅 中川 英刀 中鶴 修一		
IPC分类号	C12Q1/68 A61K31/7088 A61K31/713 A61K39/00 A61K39/395 A61K45/00 A61P35/00 A61P37/04 A61P43/00 C12M1/00 C12Q1/02 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N37/00 C12N15/09 C07K14 /47		
CPC分类号	A61P13/08 C07K14/47 C12Q1/6886 C12Q2600/136		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A A61K31/7088 A61K31/713 A61K39/00.H A61K39/395.Y A61K45/00 A61P35/00 A61P37/04 A61P43/00.105 C12M1/00.A C12Q1/02 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N37 /00.102 C12N15/00.F C12N15/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB15 4B024 /AA01 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA20 4B024/DA02 4B024/FA10 4B024/HA14 4B024/HA17 4B029/AA07 4B029/AA23 4B029/BB11 4B029/CC03 4B029 /FA12 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR80 4B063/QS34 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZB051 4C084/ZB091 4C084/ZB212 4C084 /ZB261 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C084/ZC511 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/AA33 4C085 /BB01 4C085/BB07 4C085/CC03 4C085/DD61 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZB05 4C086/ZB09 4C086/ZB21 4C086/ZB26 4C086 /ZC41 4C086/ZC51		
代理人(译)	清水初衷		
优先权	60/414873 2002-09-30 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本申请提供了新型人类基因MICAL2-PV，其表达在前列腺癌中显著升高。此外，它提供了由该基因编码的多肽以及由PCOTH编码的多肽，其表达也被发现在前列腺癌中升高。该基因和由该基因编码的多肽可以用于例如前列腺癌的诊断中，作为开发针对该疾病的药物以及减弱前列腺癌的细胞生长的靶分子。

症例	年齢	PSA (ng/ml)	病理学的段階	顕微鏡下微小切除を受けた病変
1	76	17.0	pT2aN0M0	T <sup>(a)</sup>
2	73	14.0	pT2aN0M0	T
3	73	59.2	pT3aN0M0	T
4	56	8.6	pT2bN0M0	T
5	73	1.8	pT2aN0M0	PIN
6	61	8.9	pT2bN0M0	T
7	71	11.4	pT2bN0M0	T
8	69	9.5	pT2aN0M0	PIN
9	66	9.6	pT3aN0M0	T
10	62	6.7	pT2aN0M0	PIN
11	56	35.0	pT3bN0M0	PIN
12	66	12.0	pT2bN0M0	T
13	65	4.1	pT2bN0M0	T
14	77	12.3	pT2bN0M0	T, PIN
15	69	10.4	pT2bN0M0	T
16	68	14.1	pT3aN0M0	T, PIN
17	NA <sup>(b)</sup>	10.5	pT2bN0M0	T
18	NA	NA	NA	T
19	63	4.5	pT2bN0M0	T
20	67	9.8	pT3aN0M0	T
21	63	12.4	pT3N0M0	T
22	73	13.0	pT3bN1M0	T
23	75	10.0	pT2aN1M0	T, PIN
24	67	3.3	pT3aN0M0	T, PIN
25	64	5.7	pT2bN0M0	PIN
26	69	38.0	pT3aN0M0	PIN