

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-539973

(P2010-539973A)

(43) 公表日 平成22年12月24日(2010.12.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C12Q 1/68 (2006.01)	C12Q 1/68	A 2G045
C12M 1/00 (2006.01)	C12M 1/00	A 4B024
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00	F 4B029
GO1N 33/53 (2006.01)	GO1N 33/53	M 4B063
GO1N 33/48 (2006.01)	GO1N 33/53	D

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-527901 (P2010-527901)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月6日 (2008.10.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年6月3日 (2010.6.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/NZ2008/000260
 (87) 国際公開番号 WO2009/045115
 (87) 国際公開日 平成21年4月9日 (2009.4.9)
 (31) 優先権主張番号 562237
 (32) 優先日 平成19年10月5日 (2007.10.5)
 (33) 優先権主張国 ニュージーランド (NZ)

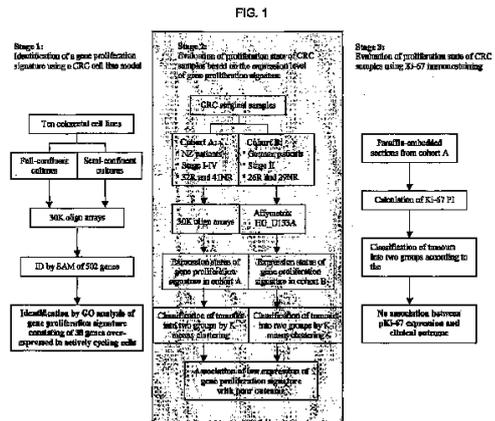
(71) 出願人 504350120
 パシフィック エッジ バイオテクノロジー
 リミティド
 ニュージーランド国、ダニディン、モレー
 ・ブレイス 481、オタゴ・ハウス、8
 ティーエイチ・フロアー、シー/オー・デ
 ロイト
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (72) 発明者 アンジョムショアー, アーマッド
 ニュージーランド国、ダニディン、シティ
 ・ライズ、ラッセル・ストリート 101
 ディー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃腸癌での増殖の徴候及び予後

(57) 【要約】

本発明は、患者における癌、特に胃腸癌、例えば胃癌又は結腸直腸癌などのための予後を判断するための方法及び組成物に関する。具体的には、本発明は、癌、例えば胃癌又は結腸直腸癌などの予後の予測のための遺伝子マーカーの細胞増殖徴候に基づく使用に関する。種々の局面において、本発明は、とりわけ、癌患者の長期生存の可能性を予測する方法、癌患者のための処置計画を決定する方法、癌患者のための個別化されたゲノミクスプロファイルを作成する方法ならびにこれらの方法を行うためのキット及び装置に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表 A、表 B、表 C、又は表 D から選択される 1 つ又は複数の遺伝子を含む、患者において胃腸癌の進行を判断するための予後徴候。

【請求項 2】

徴候が、CDC 2、MCM 6、RPA 3、MCM 7、PCNA、G 2 2 P 1、KPNA 2、ANLN、APG 7 L、TOPK、GMNN、RRM 1、CDC 4 5 L、MAD 2 L 1、RAN、DUT、RRM 2、CDK 7、MLH 3、SMC 4 L 1、CSPG 6、POLD 2、POLE 2、BCCIP、Pfs 2、TREX 1、BUB 3、FEN 1、DRF 1、PREI 3、CCNE 1、RPA 1、POLE 3、RFC 4、MCM 3、CHEK 1、CCND 1、及び CDC 3 7 のいずれかから選択される 1 つ又は複数の遺伝子を含む、請求項 1 記載の徴候。

10

【請求項 3】

胃腸癌の再発を伴わない胃腸癌患者の長期生存の可能性を予測する方法であって、患者から得られた胃腸サンプル中で 1 つ又は複数の予後診断用 RNA 転写物又はそれらの発現産物の発現レベル、ここで、胃腸癌組織サンプル中での全ての RNA 転写物もしくはそれらの産物、又は RNA 転写物もしくはそれらの発現産物の参照セットの発現レベルに対して正規化されている、を決定すること；ここで予後診断用 RNA 転写物は、表 A、表 B、表 C、又は表 D から選択される 1 つ又は複数の遺伝子の転写物であり；及び

胃腸癌の再発を伴わない長期生存の可能性を確立することを含む方法。

20

【請求項 4】

少なくとも 1 つの予後診断用 RNA 転写物又はその発現産物が、CDC 2、MCM 6、RPA 3、MCM 7、PCNA、G 2 2 P 1、KPNA 2、ANLN、APG 7 L、TOPK、GMNN、RRM 1、CDC 4 5 L、MAD 2 L 1、RAN、DUT、RRM 2、CDK 7、MLH 3、SMC 4 L 1、CSPG 6、POLD 2、POLE 2、BCCIP、Pfs 2、TREX 1、BUB 3、FEN 1、DRF 1、PREI 3、CCNE 1、RPA 1、POLE 3、RFC 4、MCM 3、CHEK 1、CCND 1、及び CDC 3 7 のいずれか 1 つから選択される、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

少なくとも 2 つ、少なくとも 5 つ、少なくとも 10、又は少なくとも 15 の予後診断用 RNA 転写物又はそれらの発現産物の発現レベルを決定することを含む、請求項 3 又は請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 6】

1 つ又は複数の予後診断用 RNA 転写物又はそれらの発現産物の発現増加が、胃腸癌の再発を伴わない長期生存の可能性増加を示す、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

予測モデルを適用し、予測方法を再発性腫瘍サンプル及び非再発性腫瘍サンプル中での予測徴候の発現レベルに適用することで確立し、胃腸癌の再発を伴わない長期生存の可能性を確立する、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 8】

予測方法が、線形モデル、サポートベクターマシン、ニューラルネットワーク、分類ツリー及び回帰ツリー、アンサンブル学習法、判別分析、最短距離法、ベイジアン・ネットワーク、独立成分分析からなる群より選択される、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

胃腸癌が胃癌又は結腸直腸癌である、請求項 3 ~ 8 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

1 つ又は複数の予後診断用 RNA 転写物の発現レベルが決定される、請求項 3 ~ 9 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

50

RNAを患者の固定ワックス包埋胃腸癌組織標本から単離する、請求項3～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項12】

RNAをコア生検組織又は細針吸引細胞から単離する、請求項3～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

表A、表B、表C、又は表Dから選択される2つ又はそれ以上の遺伝子にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含むアレイ。

【請求項14】

遺伝子：CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37の2つ又はそれ以上にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項13記載のアレイ。

10

【請求項15】

少なくとも3つ、少なくとも5つ、少なくとも10、又は少なくとも15の遺伝子にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項13又は請求項14に記載のアレイ。

【請求項16】

遺伝子：CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、請求項13記載のアレイ。

20

【請求項17】

ポリヌクレオチドがcDNAである、請求項13～16のいずれか一項記載のアレイ。

【請求項18】

cDNAが約500～5000塩基長である、請求項17記載のアレイ。

30

【請求項19】

ポリヌクレオチドがオリゴヌクレオチドである、請求項13～16のいずれか一項記載のアレイ。

【請求項20】

オリゴヌクレオチドが約20～80塩基長である、請求項19記載のアレイ。

【請求項21】

固体表面がガラスである、請求項13～20のいずれか一項記載のアレイ。

【請求項22】

胃腸癌の再発を伴わない、胃腸癌と診断された患者の長期生存の可能性を予測する方法であって：

40

(1)患者から得られた胃腸癌組織サンプル中で、表A、表B、表C、又は表Dから選択される遺伝子のRNA転写物又は発現産物の発現レベル、ここで、胃腸癌組織サンプル中の全てのRNA転写物又はそれらの発現産物、又はRNA転写物もしくはそれらの産物の参照セットの発現レベルに対して正規化されている、を決定すること；

(2)工程(1)で得られたデータを統計分析にかけること；及び

(3)長期生存の可能性が増加又は減少しているかを決定すること；

の工程、

及び胃腸癌の再発を伴わない長期生存の可能性を確立すること

を含む方法。

50

【請求項 23】

少なくとも1つの予後診断用RNA転写物又はその発現産物が、CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37のいずれか1つから選択される、請求項22記載の方法。

【請求項 24】

統計分析を、Cox比例ハザードモデルを使用することにより実施する、請求項22又は請求項23に記載の方法。

10

【請求項 25】

癌患者についての個別化されたゲノクスプロファイルを作成する方法であって：(a)患者から得られた胃腸組織から抽出されたRNAを遺伝子発現解析にかけること；(b)表A、表B、表C、又は表Dのいずれか1つに列挙する胃腸癌遺伝子セットから選択される1つ又は複数の遺伝子の発現レベル、ここで、発現レベルは対照遺伝子に対して正規化され、場合により胃腸癌参照組織セットで見出される量と比較される、を決定すること；及び(c)遺伝子発現解析により得られたデータをまとめる報告を作成すること、の工程を含む方法。

【請求項 25】

20

胃腸組織が胃腸癌細胞を含む、請求項24記載の方法。

【請求項 26】

胃腸組織が固定パラフィン包埋生検サンプルから得られる、請求項24記載の方法。

【請求項 27】

RNAが断片化されている、請求項26記載の方法。

【請求項 28】

報告が患者の長期生存の可能性の予測を含む、請求項22～27のいずれか一項記載の方法。

【請求項 29】

報告が患者の処置法のための推奨事項を含む、請求項22～29のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 30】

(a)患者から得られた胃腸癌細胞を含むサンプルを、表A、表B、表C、又は表Dのいずれか1つから選択される少なくとも1つの遺伝子のRNA転写物、又はその産物のレベルの定量的分析にかけること；及び(b)遺伝子、又はそれらの産物の正規化された発現レベルが、定めた発現閾値を上回る場合、胃腸癌の再発を伴わない長期生存の可能性の増加を有する可能性が高い患者を特定することを含む予後診断方法。

【請求項 31】

少なくとも1つの予後診断用RNA転写物又はその発現産物が、CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37のいずれか1つから選択される、請求項30記載の方法。

40

【請求項 32】

遺伝子のRNA転写物のレベルが、2つ又はそれ以上のハウスキーピング遺伝子のRNA転写物又は産物の平均レベルに対して正規化される、請求項30又は請求項31に記載の方法。

50

【請求項 33】

ハウスキーピング遺伝子が、グリセルアルデヒド - 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH)、Cyp1、アルブミン、アクチン、チューブリン、シクロフィリンヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HRPT)、L32、28S、及び18Sからなる群より選択される、請求項32記載の方法。

【請求項 34】

サンプルを、検出限界を上回り存在する全ての遺伝子の包括的遺伝子発現解析にかける、請求項30～33のいずれか一項記載の方法。

【請求項 35】

遺伝子のRNA転写物のレベルが、アッセイされた全ての遺伝子又はそのサブセットのRNA転写物又は産物の平均シグナルに対して正規化される、請求項30～34のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 36】

RNA転写物のレベルを定量的RT-PCRにより測定し、そしてシグナルがCt値である、請求項30～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項 37】

アッセイされた遺伝子が少なくとも50又は少なくとも100の癌関連遺伝子を含む、請求項35記載の方法。

【請求項 38】

患者がヒトである、請求項30～37のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 39】

サンプルが固定パラフィン包埋組織 (FFPE) サンプル、又は新鮮もしくは凍結組織サンプルである、請求項30～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項 40】

サンプルが、細針、コア、又は他のタイプの生検からの組織サンプルである、請求項30～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項 41】

定量分析が定量的RT-PCRにより実施される、請求項30～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項 42】

定量分析が遺伝子の産物を定量することにより実施される、請求項30～40のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 43】

産物が免疫組織化学により又はプロテオミクス技術により定量される、請求項30～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項 44】

患者が、胃腸癌の再発を伴わず、長期生存の可能性増加を有することを示す報告を作成する工程をさらに含む、請求項30～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項 45】

請求項3、25、及び30のいずれか一項記載の方法の実施に適する、(1)抽出緩衝液/試薬及びプロトコール；(2)逆転写緩衝液/試薬及びプロトコール；ならびに(3)定量的RT-PCR緩衝液/試薬及びプロトコールの1つ又は複数を含むキット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の属する技術分野

本発明は、癌、特に胃腸癌の予後を患者において判断するための方法及び組成物に関する。具体的には、本発明は、癌、例えば胃腸癌などの予後を細胞増殖の徴候に基づき判断するための遺伝子マーカーの使用に関する。

【0002】

50

発明の背景

細胞増殖は生体における最も基本的なプロセスであり、そのようなものとして増殖関連遺伝子の発現レベルにより正確に調節される(1)。増殖制御の喪失は癌の特徴であり、従って、成長調節遺伝子が腫瘍中で、隣接する正常組織と比較し、異常に発現されていることは驚くべきことではない(2)。増殖変化は、細胞特性、例えば侵襲及び転移能などにおける他の変化を伴いうるため、患者の転帰に影響を及ぼしうる。この関連は実質的な興味を集めており、多くの試験が、転帰の潜在的な指標としての腫瘍細胞増殖の探索に充てられてきた。

【0003】

細胞増殖は、通常、フローサイトメトリー又は、より一般的には、組織中で、増殖マーカーの免疫組織化学的評価により判定される(3)。最も広く使用される増殖マーカーはKi-67であり、休止期G0を除く全ての細胞周期段階で発現されるタンパク質である(4)。Ki-67を使用し、周期中細胞の割合と臨床転帰の間の明らかな関連が、悪性腫瘍、例えば乳癌、肺癌、軟部組織腫瘍、及び星状細胞腫などで確立されている(5)。乳癌では、この関連は、また、マイクロアレイ解析により確認されており、再発の増加リスクにある患者を特定するために用いられてきた増殖遺伝子発現プロファイルを導く(6)。

【0004】

しかし、結腸直腸癌(CRC)では、増殖指数(PI)は予後因子として矛盾する結果を出しており、従って、臨床状況では適用できない(以下を参照のこと)。試験は、患者の選択、サンプリング方法、カットオフポイントレベル、抗体の選択、染色技術、データが収集及び解釈された方法に関して変動する。これらの試験の方法論的な差異及び異質性は、矛盾する結果を部分的に説明しうる(7)、(8)。Ki-67の増殖マーカーとしての使用も制限を有する。Ki-67 PIによって活発な周期中細胞の分画が推定されるが、しかし、細胞周期の長さの示唆を与えない(3)、(9)。このように、類似のPIを伴う腫瘍が、異なる周期スピードに起因する非類似の速度で増殖しうる。また、Ki-67 mRNAは静止細胞中では産生されず、タンパク質はある割合の結腸直腸腫瘍で依然として検出可能であり、増殖速度の過大評価を導きうる(10)。

【0005】

単一の増殖マーカーを使用した予後の判定はCRCにおいて信頼できると思われなため(以下を参照のこと)、胃腸癌の予後を予測するためのさらなるツールの必要性が存在する。本発明は、予後癌マーカー、具体的には胃腸癌予後診断マーカーに基づくさらなる方法及び組成物を提供し、癌の予後診断及び処置を助ける。

【0006】

発明の概要

本発明の特定の局面では、マイクロアレイ解析を使用し、癌細胞の増殖徴候を提供する遺伝子を同定する。これらの遺伝子、及びそれらの遺伝子によりコードされるタンパク質を、本明細書では胃腸癌増殖マーカー(GCPM)と呼ぶ。本発明の一面では、予後診断のための癌は、胃腸癌、特に胃癌及び結腸直腸癌である。

【0007】

特定の局面では、本発明は、サンプル中の少なくとも1つのGCPMの発現レベルを同定することによる癌の予後を判断するための方法を含む。選択したGCPMは、細胞増殖、例えば、細胞周期成分に関連するタンパク質をコードする。これらのGCPMは、予後に基づく特定の癌のための最善の処置計画を決定するための方法において追加の有用性を有する。特定の局面では、GCPMレベルは、再発性腫瘍組織と比較し、非再発性腫瘍組織でより高い。これらのマーカーを、単独で、又は、互いに、もしくは他の公知の癌マーカーと組み合わせて使用できる。

【0008】

追加の局面では、本発明は、以下：(a)癌サンプルの提供；(b)サンプル中の少なくとも1つGCPMファミリーメンバーの発現レベルの検出；及び(c)癌の予後の判断

10

20

30

40

50

を含む、癌の予後を判断するための方法を含む。

【0009】

別の局面では、本発明は、少なくとも1つのGCPM RNA、例えば、少なくとも1つのmRNAの発現レベルの検出工程を含む。さらなる局面では、本発明は、少なくとも1つのGCPMタンパク質の発現レベルの検出工程を含む。さらなる局面では、本発明は、少なくとも1つのGCPMペプチドのレベルの検出工程を含む。さらに別の局面では、本発明は、サンプル中の少なくとも1つのGCPMファミリーメンバーの発現レベルの検出を含む。追加の局面では、GCPMは、細胞増殖、例えば細胞周期成分などに関連する遺伝子である。他の局面では、少なくとも1つのGCPMは、本明細書の表A、表B、表C、又は表Dから選択される。

10

【0010】

さらなる局面では、本発明は、本明細書の表A、表B、表C、又は表Dに示す少なくとも1つのGCPMの発現レベルを検出するための方法を含む。さらなる局面では、本発明は、CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37の少なくとも1つの発現レベルを検出するための方法を含む。さらなる局面では、本発明は、CDC2、RFC4、PCNA、CCNE1、CCND1、CDK7、MCM遺伝子、FEN1、MAD2L1、MYBL2、RRM2、及びBUB3の少なくとも1つの発現レベルの検出を含む。

20

【0011】

追加の局面では、例えば、表A、表B、表C、又は表Dから選択する；CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37から選択する；又は、CDC2、RFC4、PCNA、CCNE1、CCND1、CDK7、MCM遺伝子（例、MCM3、MCM6、及びMCM7の1つ又は複数）、FEN1、MAD2L1、MYBL2、RRM2、及びBUB3から選択する、増殖マーカー又はそれらの発現産物の少なくとも2つ、又は少なくとも5つ、又は少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、又は少なくとも75の発現レベルを決定する。

30

【0012】

他の局面では、例えば、表A、表B、表C、又は表Dに列挙する；群CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37について列挙する；又は、群CDC2、RFC4、PCNA、CCNE1、CCND1、CDK7、MCM遺伝子（例、MCM3、MCM6、及びMCM7の1つ又は複数）、FEN1、MAD2L1、MYBL2、RRM2、及びBUB3について列挙する、全ての増殖マーカー又はそれらの発現産物の発現レベルを決定する。

40

【0013】

さらなる局面では、本発明は、癌の処置計画の決定方法を含み、以下：(a)癌サンプルの提供；(b)サンプル中の少なくとも1つのGCPMファミリーメンバーの発現レベ

50

ルの検出；(c)少なくとも1つのGCPMファミリーメンバーの発現レベルに基づく癌の予後の判断；及び(d)予後診断に従った処置計画の決定を含む。

【0014】

さらに別の局面では、本発明は、少なくとも1つのGCPMを検出するための装置を含み、以下：(a)その上に少なくとも1つのGCPM捕捉試薬を有する基材；及び(b)少なくとも1つの捕捉GCPM、捕捉試薬、又はその複合体を検出可能な検出器を含む。

【0015】

本発明の追加の局面は、癌を検出するためのキットを含み、以下：(a)GCPM捕捉試薬；(b)捕捉GCPM、捕捉試薬、又はその複合体を検出可能な検出器；及び、場合により、(c)使用説明書を含む。特定の局面では、キットは、また、捕捉されたGCPMのための基材を含む。

10

【0016】

本発明のさらなる局面は、定量的PCRを使用した少なくとも1つのGCPMの検出するための方法を含み、以下：(a)少なくとも1つのGCPMに特異的なフォワードプライマー；(b)少なくとも1つのGCPMに特異的なリバースプライマー；(c)PCR試薬；及び、場合により、少なくとも1つの：(d)反応バイアル；及び(e)使用説明書を含む。

【0017】

本発明の追加の局面は、少なくとも1つのGCPMタンパク質又はペプチドの存在を検出するためのキットを含み、以下：(a)少なくとも1つのGCPMタンパク質又はペプチドに特異的な抗体又は抗体フラグメント；及び、場合により、少なくとも1つの：(b)抗体又は抗体フラグメントのための標識；及び(c)使用説明書を含む。特定の局面では、キットは、また、少なくとも1つのGCPMタンパク質又はペプチドのための捕捉薬剤を有する基材を含む。

20

【0018】

特定の局面では、本発明は、胃腸癌、特に結腸直腸癌又は胃癌の予後を判断するための方法を含み、以下の工程：(a)胃腸癌を有することが疑われる患者からのサンプル、例えば腫瘍サンプルの提供；(b)ELISA方法を使用したGCPMタンパク質の存在の測定を含む。

【0019】

本発明の追加の局面では、本発明の1つ又は複数のGCPMを、本明細書の表A、表B、表C、又は表Dに概説する群より選択する。本発明の他の局面及び実施態様を本明細書において以下に記載する。

30

【図面の簡単な説明】

【0020】

本発明を、その特定の実施態様を参照し、及び、図を参照して記載する。

【図1】本明細書で開示する遺伝子増幅徴候(GPS)を引き出し、適用するために使用するアプローチの概観。

【図2】Aは遺伝子増幅徴候の発現レベルに従った2群への73のコホートA腫瘍のK平均値クラスタリング。BはKi-67PIの棒グラフ(%)；垂直線は全サンプルにわたる平均Ki-67PIを表わす。平均値の前後及び平均値以下の増殖指数を伴う腫瘍を、それぞれ赤色及び緑色で示す。結果は、増殖徴候の過剰発現が、より高いKi-67PIに常に関連しているわけではないことを示す。

40

【図3】GPS(遺伝子増幅シグナル)の発現レベル及びKi-67PIに従った Kaplan-Meier生存曲線。全生存期間(OS)及び無再発生存期間(RFS)の両方が、結腸直腸癌コホートA(a、b)及び結腸直腸癌コホートB(c、d)中の低GPS発現を伴う患者において有意に短い。差異は、Ki-67PIに従ったコホートA患者(e、f)の生存率において観察されなかった。ログランク検定からのP値を示す。

【図4】胃癌患者におけるGPS(遺伝子増幅シグナル)の発現レベルに従った Kaplan-Meier生存曲線。全生存期間は、混合病期の38人の胃癌患者のこのコホート中の低

50

G P S 発現を伴う患者において有意に短かった。ログランク検定からの P 値を示す。

【図 5】対数期 (E P) の周期中細胞と静止期 (S P) の成長阻止細胞の間での 1 1 の Q R T - P C R 検証済み遺伝子の発現差異を示す箱髭図プロット。箱範囲は、データの 2 5 ~ 7 5 パーセントイルを含む。箱中の水平線は中央値を表わす。「髭」は最大値及び最小値 (外れ値を除く) である。箱の終わりからの四分位範囲の 3 / 2 倍以上の任意の点が外れ値であり、ドットで提示する。Y 軸は、細胞株 R N A と参照 R N A の間の比率の対数 2 倍変化を表わす。分析は S P S S ソフトウェアを使用して実施した。

【 0 0 2 1 】

発明の詳細な説明

単一の増殖マーカーは、信頼できる C R C 予後診断を得るために不十分であるため、マイクロアレイによるいくつかの成長関連遺伝子の同時分析を用いて、胃腸腫瘍の増殖状態を判断するためのより定量的で客観的な方法を提供した。表 1 (以下) は、結腸直腸癌のための予後因子としての増殖指数 (P I) の使用のために示した、以前に発表された矛盾する結果を例証する。

【 0 0 2 2 】

【表 1】

表 1: 増殖指数と CRC 患者の生存との関連に関する試験のまとめ

試験	患者数	デューク病期	マーカー	生存との関連
Evans et al, 2006 ¹¹	40	A-C	Ki-67	増殖指数と生存の間に関連は見出されなかった。
Rosati et al, 2004 ¹²	103	B-C	Ki-67	
Ishida et al, 2004 ¹³	51	C	Ki-67	
Buglioni et al, 1999 ¹⁴	171	A-D	Ki-67	
Guerra et al, 1998 ¹⁵	108	A-C	PCNA	
Kyzer and Gordon, 1997 ¹⁶	30	B-D	Ki-67	
Jansson and Sun, 1997 ¹⁷	255	A-D	Ki-67	
Baretton et al, 1996 ¹⁸	95	A-B	Ki-67	
Sun et al, 1996 ¹⁹	293	A-C	PCNA	
Kubota et al, 1992 ²⁰	100	A-D	Ki-67	
Valera et al, 2005 ²¹	106	A-D	Ki-67	高増殖指数がより短い生存と関連した。
Dziegiel et al, 2003 ²²	81	NI	Ki-67	
Scopa et al, 2003 ²³	117	A-D	Ki-67	
Bhatavdekar et al, 2001 ²⁴	98	B-C	Ki-67	
Chen et al, 1997 ²⁵	70	B-C	Ki-67	
Choi et al, 1997 ²⁶	86	B-D	PCNA	
Hilska et al, 2005 ²⁷	363	A-D	Ki-67	低増殖指数がより短い生存と関連した。
Salminen et al, 2005 ²⁸	146	A-D	Ki-67	
Garrity et al, 2004 ²⁹	366	B-C	Ki-67	
Allegra et al, 2003 ³⁰	706	B-C	Ki-67	
Palmqvist et al, 1999 ³¹	56	B	Ki-67	
Paradiso et al, 1996 ³²	71	NI	PCNA	
Neoptolemos et al, 1995 ³³	79	A-C	PCNA	
NI: 利用可能情報なし				

【 0 0 2 3 】

対照的に、本開示は、(i) 細胞株モデルを使用した C R C 特異的遺伝子増幅徴候 (G P S) の定義 ; 及び (i i) 患者の転帰の予測における G P S の予後の意義及び C R C 患者の 2 つの独立コホートにおける臨床病理学的変数とのその関連の判断に成功している。

【 0 0 2 4 】

定義

本発明の実施態様を詳細に記載する前に、本明細書で使用する用語のいくつかの定義を提供すると有用でありうる。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する「抗体」及び類似の用語は、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン (I g) 分子の免疫学的に活性な部分、即ち、抗原に特異的に結合する (免疫反応する) 抗原結合部位を含む分子を指す。これらは、限定はされないが、ポリクローナル、モノ

10

20

30

40

50

クローナル、キメラ、単一鎖、F c、F a b、F a b'、及びF a b 2フラグメント、ならびにF a b発現ライブラリーを含む。抗体分子は、クラスI g G、I g M、I g A、I g E、及びI g Dのいずれかと関連し、分子中に存在する重鎖の性質により互いに異なる。これらはサブクラス、例えばI g G 1、I g G 2なども含む。軽鎖はカップ鎖又はラムダ鎖でよい。本明細書における抗体の参照は、全てのクラス、サブクラス、及び型の参照を含む。また、キメラ抗体、例えば、1を上回る供給源、例えば、マウス配列又はヒト配列に特異的であるモノクローナル抗体又はそのフラグメントが含まれる。さらに、ラクダ抗体、サメ抗体、又はナノボディが含まれる。

【0026】

「マーカー」という用語は、生物学的現象の存在と定量的又は定性的に関連付けられる分子を指す。「マーカー」の例は、ポリヌクレオチド、例えば遺伝子もしくは遺伝子フラグメント、RNAもしくはRNAフラグメント；又はポリペプチド、例えばペプチド、オリゴペプチド、タンパク質、もしくはタンパク質フラグメントなど；又は任意の関連する代謝産物、副産物、又は任意の他の同定分子、例えば抗体もしくは抗体フラグメントなどが、現象の基礎をなす機構に直接的又は間接的に関連するかを問わず、含まれる。本発明のマーカーは、本明細書で開示するヌクレオチド配列（例、GenBank配列）、特に、全長配列、任意のコード配列、任意のフラグメント、又はその任意の相補体を含む。

10

【0027】

「GCPM」又は「胃腸癌増殖マーカー」又は「GCPMファミリーメンバー」という用語は、本明細書に記載する、陽性予後、例えば、再発性癌のより低い可能性に関連する発現増加を伴うマーカーを指すが、しかし、先行技術において胃腸癌の予後に関連することが公知である分子を除くことができる。GCPMという用語では、マーカーが胃腸腫瘍だけに特異的であることを必要としないことを理解すべきである。むしろ、GCPMの発現は、他の型の腫瘍（悪性腫瘍を含む）において変化しうる。

20

【0028】

非限定的なGCPMの例が、表A、表B、表C、又は表Dにおいて、本明細書で以下に含まれ、そして、限定はされないが、特定の群CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37；ならびに特定の群CDC2、RFC4、PCNA、CCNE1、CCND1、CDK7、MCM遺伝子（例、MCM3、MCM6、及びMCM7の1つ又は複数）、FEN1、MAD2L1、MYBL2、RRM2、及びBUB3を含む。

30

【0029】

「癌」及び「癌性」という用語は、異常な又は無調節な細胞成長により典型的に特徴付けられる哺乳動物における生理学的状態を指す、又は、記載する。癌及び癌病理は、例えば、転移、隣接細胞の正常機能との干渉、異常レベルでのサイトカイン又は他の分泌産物の放出、炎症反応又は免疫学的反応の抑制又は悪化、新生物、前悪性腫瘍、悪性腫瘍、周囲又は遠位の器官又は組織（例えば、リンパ節）などの侵襲に関連しうる。具体的には、胃腸癌、例えば食道癌、胃癌、小腸癌、大腸癌、肛門癌、及び直腸癌が含まれ、特に、胃癌及び結腸直腸癌が含まれる。

40

【0030】

「結腸直腸癌」という用語は、結腸、直腸、及び/又は肛門の癌、ならびに特に、腺癌を含み、癌腫（例、扁平上皮総排泄腔癌）、メラノーマ、リンパ腫及び肉腫も含みうる。類表皮（非角質化扁平上皮細胞あるいは類基底）癌も含まれる。癌は、特定の型のポリープ又は他の病変、例えば、管状腺腫、腺管絨毛腺腫（例、絨毛腺管状ポリープ）、絨毛（例、乳頭）腺腫（腺癌の有無にかかわらず）、過形成性ポリープ、過誤腫、若年性ポリープ、ポリポイド癌腫、偽ポリープ、脂肪腫、又は平滑筋腫に関連しうる。癌は、家族性ポ

50

リポーシス及び関連する状態、例えばガードナー症候群又はポッツ - ジェガース症候群に関連しうる。癌は、例えば、慢性瘻孔、放射線照射された肛門皮膚、白斑症、性病性リンパ肉芽腫、ポーエン病（上皮内癌）、尖圭コンジローマ、又はヒト乳頭腫ウイルスに関連しうる。他の局面では、癌は、基底細胞癌、乳房外ページェット病、総排泄腔癌、又は悪性メラノーマに関連しうる。

【0031】

「異なって発現される遺伝子」、「遺伝子発現の差異」という用語、及び類似の語句は、発現が、被験体（例、テストサンプル）、具体的には癌、例えば胃腸癌において、対照被験体（例、対照サンプル）でのその発現と比較し、より高い又はより低いレベルまで活性化される遺伝子を指す。これらの用語は、また、発現が、同じ疾患の異なる段階で；再発性疾患又は非再発性疾患において；又はより高いもしくはより低いレベルの増殖を伴う細胞において、より高い又はより低いレベルまで活性化される遺伝子を含む。異なって発現される遺伝子は、ポリヌクレオチドレベル又はポリペプチドレベルで活性化もしくは阻止されうる、又は選択的スプライシングを受けて、異なるポリペプチド産物を生じうる。そのような差異は、例えば、ポリペプチドの mRNA レベル、表面発現、分泌、又は他の分配により証明されうる。

10

【0032】

遺伝子発現の差異は、2つ又はそれ以上の遺伝子又はそれらの遺伝子産物の間での発現の比較；あるいは2つ又はそれ以上の遺伝子又はそれらの遺伝子産物の間での発現の比率の比較；あるいは同じ遺伝子の2つの異なってプロセシングされた産物（正常な被験者と疾患のある被験者の間で異なる）；あるいは同じ疾患の種々の段階の間；あるいは再発性疾患と非再発性疾患の間；あるいは高レベル増殖を伴う細胞と低レベル増殖を伴う細胞の間；あるいは正常組織と疾患のある組織、具体的には癌、もしくは胃腸癌の間の比較を含みうる。発現差異は、例えば、正常細胞もしくは疾患のある細胞の内、又は異なる疾患事象もしくは疾患段階を経た細胞の内、又は異なる増殖レベルを伴う細胞の内、遺伝子又はその発現産物における時間的な又は細胞性の発現パターンにおける定量的、ならびに定性的な差異の両方を含む。

20

【0033】

「発現」という用語は、ポリヌクレオチド及びポリペプチドの産生、特に、遺伝子又は遺伝子の部分からの RNA（例、mRNA）の産生を含み、そして、RNA 又は遺伝子又は遺伝子の部分によりコードされるタンパク質の産生、及び発現に関連する検出可能物質の出現を含む。例えば、複合体の形成（例えば、タンパク質 - タンパク質相互作用、タンパク質 - ヌクレオチド相互作用などから）が、「発現」という用語の範囲内に含まれる。別の例は、結合リガンド（例えば、ハイブリダイゼーションプローブ又は抗体など）の遺伝子又は他のオリゴヌクレオチド、タンパク質又はタンパク質フラグメントへの結合及び結合リガンドの可視化である。このように、マイクロアレイ上、ハイブリダイゼーションプロット（例えばノーザンプロットなど）上、又は免疫プロット（例えばウエスタンプロットなど）上、又はビーズアレイ上のスポット、又は PCR 解析による強度増加が、基礎をなす生物学的分子の「発現」という用語内に含まれる。

30

【0034】

「胃癌」という用語は、胃及び周辺組織の癌、特に腺癌を含み、リンパ腫及び平滑筋肉腫も含みうる。癌は、胃潰瘍又は胃ポリープに関連しうるが、突出性、穿通性、拡散性、又はこれらのカテゴリーの組み合わせとして分類されうる、又は、あるいは、表在性（隆起、扁平、又は陥凹）又は窩性（excavated）として分類されうる。

40

【0035】

「長期生存」という用語を本明細書で使用し、外科手術又は他の処置後、少なくとも5年間、より好ましくは少なくとも8年間、最も好ましくは少なくとも10年間の生存を指す。

【0036】

「マイクロアレイ」という用語は、基材上の捕捉剤、好ましくはポリヌクレオチド（例

50

、プローブ)又はポリペプチドの秩序された配置を指す。例えば、Microarray Analysis, M. Schena, John Wiley & Sons, 2002; Microarray Biochip Technology, M. Schena, ed., Eaton Publishing, 2000; Guide to Analysis of DNA Microarray Data, S. Knudsen, John Wiley & Sons, 2004; 及び Protein Microarray Technology, D. Kambhampati, ed., John Wiley & Sons, 2004を参照のこと。

【0037】

「オリゴヌクレオチド」という用語は、ポリヌクレオチド、典型的にはプローブ又はプライマー(限定はされないが、一本鎖デオキシリボヌクレオチド、一本又は二本鎖リボヌクレオチド、RNA:DNAハイブリッド、及び二本鎖DNAを含む)を指す。オリゴヌクレオチド、例えば一本鎖DNAプローブオリゴヌクレオチドなどは、しばしば化学的方法により、例えば、市販の自動オリゴヌクレオチド合成装置を使用し、又は種々の他の方法(インビトロ発現系、組換え技術、ならびに細胞及び生物での発現を含む)により合成される。

10

【0038】

「ポリヌクレオチド」という用語は、単数又は複数で使用する場合、一般的に、任意のポリリボヌクレオチド又はポリデオキシリボヌクレオチドを指し、未改変RNAもしくはDNA又は改変RNAもしくはDNAでありうる。これは、限定はされないが、一本及び二本鎖DNA、一本及び二本鎖領域を含むDNA、一本及び二本鎖RNA、ならびに一本及び二本鎖領域を含むRNA、一本鎖もしくは、より典型的には、二本鎖でありうる、又は一本及び二本鎖領域を含みうるDNA及びRNAを含むハイブリッド分子を含む。また、RNAもしくはDNA又はRNA及びDNAの両方を含む三本鎖領域が含まれる。具体的には、mRNA、cDNA、及びゲノムDNAが含まれる。用語は、1つ又は複数の修飾塩基(例えば、トリチウム塩基など)、又は通常ではない塩基(例えばイノシンなど)を含むDNA及びRNAを含む。本発明のポリヌクレオチドは、コード配列もしくは非コード配列、又はセンス配列もしくはアンチセンス配列を包含しうる。

20

【0039】

本明細書で使用する「ポリペプチド」は、オリゴペプチド、ペプチド、もしくはタンパク質の配列、又はそのフラグメント、及び天然、組換え、合成、又は半合成の分子を指す。「ポリペプチド」を本明細書で挙げて、天然タンパク質分子のアミノ酸配列を指す場合、「ポリペプチド」及び類似の用語は、アミノ酸配列を、全長分子のための完全な天然アミノ酸配列に限定することを意味しない。「ポリペプチド」又は類似の用語への各参照は、本明細書において、全長配列、ならびに任意のフラグメント、派生物、又はその変異体を含むことを理解すべきである。

30

【0040】

「予後」という用語は、医学的転帰(例、長期生存の可能性)の予測を指す; ネガティブな予後、又は不良転帰は、再発、疾患進行(例、腫瘍の成長もしくは転移、又は薬物耐性)、又は死亡の予測を含む; ポジティブな予後、又は良好転帰は、疾患寛解(例、無疾患状態)、回復(例、腫瘍退縮)、又は安定化の予測を含む。

「予後徴候」、「徴候」などの用語は、2つ又はそれ以上のマーカー、例えばGCPMのセットを指し、セットとして一緒に分析された場合、事象、例えば、結腸直腸癌の予後転帰の判断又は予測が可能になる。2つ又はそれ以上のマーカーを含む徴候の使用によって、個々の変動の効果が低下し、よりしっかりとした予測を可能にする。GCPMの非限定的な例は、表A、表B、表C、又は表Dに含まれ、本明細書において以下で、限定はされないが、特定の群CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37; ならびに特定の群CDC2、RFC4、PCNA、CCNE1、CCND1、CDK7、MCM遺伝子(例、MCM3、MCM6、及び

40

50

M C M 7 の 1 つ又は複数)、F E N 1、M A D 2 L 1、M Y B L 2、R R M 2、及び B U B 3 を含む。

【 0 0 4 1 】

本発明に関連して、任意の特定セットに列挙するマーカー（例、任意の徴候）の「少なくとも1つ」、「少なくとも2つ」、「少なくとも5つ」などへの参照は、列挙するマーカーの任意の1つ又は任意の及び全ての組み合わせを意味する。

【 0 0 4 2 】

「予測方法」という用語は、予測モデルを特定するために使用できる、統計、機械学習、人工知能、及びデータマイニングの分野からのより広範な属の方法を網羅するように定義する。これらは、詳細な説明のセクションにおいてさらに考察される。

10

【 0 0 4 3 】

「予測モデル」という用語は、予測方法をデータ収集に適用することにより得られる特定の数学的モデルを指す。本明細書で詳述する例では、そのようなデータセットは、再発性及び非再発性の結腸直腸癌患者から採取された組織サンプル（それらについて、各サンプルのクラス（再発性又は非再発性）が公知である）中での遺伝子活性の測定からなる。そのようなモデルを使用し、（1）未知の再発状態のサンプルを再発性又は非再発性の1つであると分類できる、又は（2）未知サンプル中での遺伝子の特定の収集物の mRNA 発現レベル又は発現産物の測定に基づき、未知のサンプルが再発性である可能性を表わす確率的予測できる（即ち、確率として解釈すべき割合又はパーセントをいずれかを産生できる）。これらの遺伝子特異的な測定値をどのように組み合わせ、分類及び確率的予測を産生するのかについての正確な詳細は、モデルを構築するために使用する予測方法の特定の機構に依存的である。

20

【 0 0 4 4 】

「増殖」という用語は、増加した細胞のサイズ又は細胞数を導くプロセスを指し、腫瘍又は細胞の成長、血管新生、神経支配、及び転移の1つ又は複数を含むことができる。

【 0 0 4 5 】

「q P C R」又は「Q P C R」という用語は、例えば、PCR Technique: Quantitative PCR, J. W. Larrick, ed., Eaton Publishing, 1997、及びA-Z of Quantitative PCR, S. Bustin, ed., IUL Press, 2004に記載する定量的ポリメラーゼ連鎖反応を指す。

【 0 0 4 6 】

「腫瘍」という用語は、全ての新生細胞の成長及び増殖（悪性又は良性を問わない）、ならびに全ての前癌性及び癌性の細胞及び組織を指す。

30

【 0 0 4 7 】

「感度」、「特異性」（又は「選択性」）、及び「分類率」は、予測モデルの有効性の記載に適用される場合、以下を意味する：「感度」は、陽性であると（モデルにより）予測されてもいる真に陽性のサンプルの割合を意味する。癌の再発についてのテストでは、それは、モデルにより再発性であると予測された再発性腫瘍の割合でありうる。「特異性」又は「選択性」は、陰性であると（モデルにより）予測されてもいる真に陰性のサンプルの割合を意味する。C R C再発についてのテストでは、モデルにより非再発性であると予測される非再発性腫瘍の割合でありうる。「分類率」は、予測モデルにより（陽性又は陰性として）正確に分類される全てのサンプルの割合である。

40

【 0 0 4 8 】

「ストリンジェントな条件」又は「高ストリンジェンシーな条件」は、本明細書で定義する通り、典型的に：（1）洗浄のための低イオン強度及び高温、例えば、50 の 0 . 0 1 5 M塩化ナトリウム / 0 . 0 0 1 5 Mクエン酸ナトリウム / 0 . 1 %ドデシル硫酸ナトリウムを用いる；（2）ハイブリダイゼーション中に変性剤（例えばホルムアミドなど）、例えば、42 の 7 5 0 mM塩化ナトリウム、7 5 mMクエン酸ナトリウムを伴う p H 6 . 5 の 0 . 1 %ウシ血清アルブミン / 0 . 1 % F i c o l l / 0 . 1 %ポリビニルピロリドン / 5 0 mMリン酸ナトリウム緩衝液を伴う 5 0 % (v / v) ホルムアミドを用いる；又は（3）42 の 5 0 %ホルムアミド、5 × S S C (0 . 7 5 M N a C l、0 . 0 7 5 Mク

50

エン酸ナトリウム)、50mMリン酸ナトリウム(pH6.8)、0.1%ピロリン酸ナトリウム、5×デンハート溶液、超音波処理済みサケ精子DNA(50µg/ml)、0.1% SDS、及び10%硫酸デキストランを用い、42℃で0.2×SSC(塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム)及び55℃の50%ホルムアミド中での洗浄、55℃のEDTAを含む0.1×SSCを含む高ストリンジェンシーな洗浄が続く。

【0049】

「中程度にストリンジェントな条件」は、Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989により記載される通りに同定でき、洗浄溶液の使用及び上に記載するものほどストリンジェントではないハイブリダイゼーション条件(例、温度、イオン強度、及び% SDS)を含む。中程度にストリンジェントな条件の例は、以下: 20%ホルムアミド、5×SSC(150mM NaCl、15mMクエン酸三ナトリウム)、50mMリン酸ナトリウム(pH7.6)、5×デンハート溶液、10%硫酸デキストラン、及び20mg/ml変性せん断サケ精子DNAを含む溶液中での、37℃での一晚インキュベーションであり、約37~50℃の1×SSC中でのフィルターの洗浄が続く。当業者は、プローブ長などの要因を適応させるために必要な、温度、イオン強度などをどのように調整するのかを認識するであろう。

10

【0050】

本発明の実施では、特記なき場合、分子生物学(組換え技術を含む)、微生物学、細胞生物学、及び生化学の従来技術を用い、それらは当技術分野の範囲内である。そのような技術は、文献、例えば、*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd edition, Sambrook et al., 1989; *Oligonucleotide Synthesis*, MJ Gait, ed., 1984; *Animal Cell Culture*, R. I. Freshney, ed., 1987; *Methods in Enzymology*, Academic Press, Inc.; *Handbook of Experimental Immunology*, 4th edition, D. M. Weir & C.C. Blackwell, eds., Blackwell Science Inc., 1987; *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells*, J. M. Miller & M. P. Calos, eds., 1987; *Current Protocols in Molecular Biology*, F. M. Ausubel et al., eds., 1987; 及びPCR: *The Polymerase Chain Reaction*, Mullis et al., eds., 1994において十分に説明される。

20

【0051】

本発明の実施態様の説明

細胞増殖は、一部の悪性腫瘍における転帰の指標である。結腸直腸癌では、しかし、結果の不一致が報告されている。これらの結果は単一の増殖マーカーに基づくため、本発明は、この限界を克服し、より確定的な結論に達し、そして結腸直腸癌での細胞増殖の予後診断的な役割を決定するためのマイクロアレイの使用を開示する。本明細書で示すマイクロアレイベースの増殖試験は、結腸直腸癌における増殖徴候の低下率が不良転帰と関連することを示す。本発明は、従って、癌からの早期死亡の高リスクにある患者を特定するために使用できる。

30

【0052】

本発明は、疾患の予後、例えば、胃腸腫瘍を含む腫瘍の再発の可能性の判断のためのマーカーを提供する。本発明の方法を使用し、多数のマーカーが胃腸癌の進行に関連し、癌の予後の判断に使用できることが見出されている。種々の病期の結腸直腸癌を伴う患者から採取したサンプルでのマイクロアレイは、特定パターンのマーカー発現が癌の予後に関連するとの驚くべき発見を導いている。

40

【0053】

特定のGCPM、例えば、細胞増殖に関連するマーカーにおける増加は、ポジティブな予後を示している。これは、特に胃腸癌、例えば胃癌又は結腸直腸癌などでの、標準的処置後での癌再発の可能性の減少を含みうる。逆に、これらのマーカーにおける減少はネガティブな予後を示している。これは、特に胃腸癌、例えば胃癌又は結腸直腸癌などでの、疾患進行又は癌再発の可能性の増加を含みうる。発現における減少は、例えば、テストサンプル(例、腫瘍サンプル)のポジティブな予後に関連するサンプルとの比較により判断できる。発現における増加は、例えば、テストサンプル(例、腫瘍サンプル)のネガティ

50

ブな予後に関連するサンプルとの比較により判断できる。

【0054】

例えば、予後診断を得るために、患者のサンプル（例、腫瘍サンプル）を、既知の患者の転帰を伴うサンプルと比較できる。患者のサンプルが、良好転帰を伴うサンプルと同程度であり、及び/又は不良転帰を伴うサンプルよりも高いG C P Mの発現増加を示す場合、ポジティブな予後を意味する。患者のサンプルが、不良転帰を伴うサンプルと同程度であり、及び/又は良好転帰を伴うサンプルよりも低いG C P Mの発現減少を示す場合、ネガティブな予後を意味する。あるいは、患者のサンプルを、活発に増殖中/非増殖中の腫瘍細胞のサンプルと比較できる。患者のサンプルが、活発に増殖中の細胞と同程度であり、及び/又は非増殖中の細胞よりも高いG C P Mの発現増加を示す場合、ポジティブな予後を意味する。患者のサンプルが、非増殖中の細胞と同程度であり、及び/又は活発に増殖中の細胞よりも低いG C P Mの発現減少を示す場合、ネガティブな予後を意味する。

10

【0055】

本発明は、種々の病期の腫瘍を伴う癌患者から同定され、表Cに概説され、結腸直腸癌について予後診断的であることが示されている遺伝子のセットを提供する。これらの遺伝子は全て細胞増殖に関連し、細胞増殖遺伝子と癌予後診断でのそれらの有用性との間の関係を確立する。また、表Cに列挙する予後徴候における遺伝子も追加の細胞増殖遺伝子と相関することが見出されている。これらの知見に基づき、本発明は、表Dに示し、高増殖群と低増殖群の間で異なって発現される、予後診断マーカーとしての使用のための細胞周期遺伝子のセットも提供する。さらに、予後と細胞増殖関連遺伝子の間の相関に関する驚くべき知見に基づき、本発明は、高増殖状態及び低増殖状態の間で異なって発現される増殖関連遺伝子のセット（表A）ならびに公知の増殖関連遺伝子（表B）も提供する。表A、表B、表C、及び表Dに概説する遺伝子は、胃腸癌予後診断マーカー（g C P M s）のセットを提供する。

20

【0056】

1つのアプローチとして、マーカー（例、G C P M）のパネルの発現を、予後スコアを出すための線形判別分析（L D A）を含む技術により分析できる。選択されたマーカーパネル及び予後スコア計算は、広範な実験室テスト及び複数の独立した臨床開発試験に由来する。

【0057】

開示したG C P Mは、従って、癌の予後を判断し、その腫瘍に特有の処置計画を確立するための有用なツールを提供する。特に、ポジティブな予後が、患者により使用され、標準的又はより侵襲性の低い処置選択肢を追及することを決断できる。ネガティブな予後が、患者により使用され、処置を終了する又は高度に侵襲性のもしくは実験的な処置を追及することを決断できる。また、患者は、細胞増殖又は細胞増殖マーカー（例、G C P M）の発現へのその影響に基づき処置を選ぶことができる。本発明に従い、高い増殖性を伴う細胞を特異的に標的にする又は細胞増殖マーカー（例、G C P M）の発現を特異的に減少させる処置が、胃腸癌、例えば結腸直腸癌又は胃癌などを伴う患者には好まれないことがある。

30

【0058】

G C P Mのレベルを、腫瘍組織、腫瘍の近位にある組織、リンパ節サンプル、血液サンプル、血清サンプル、尿サンプル、又は糞便サンプルにおいて、任意の適した技術を使用して検出でき、限定はされないが、オリゴヌクレオチドプローブ、定量的P C R、又はマーカーに対して産生された抗体を含みうる。サンプル中での1つのG C P Mの発現レベルは、その被験者における再発の可能性を示しうる。しかし、複数のG C P Mの発現の存在及び量を分析し、増殖徴候を構築することにより、予後診断の感度及び正確性が増加することが理解される。従って、本発明の複数のマーカーを使用し、癌の予後を判断できる。

40

【0059】

本発明は、マーカー、特に、G C P Mのセットに関し、その発現は、具体的には無癌生存に関する、予後値を有する。特定の局面では、癌は、胃腸癌、特に、胃癌又は結腸直腸

50

癌であり、さらなる局面では、結腸直腸癌は腺癌である。

【0060】

一局面では、本発明は、癌の再発を伴わない癌患者の長期生存の可能性を予測する方法に関し、患者から得られたサンプル中での1つ又は複数の増殖マーカー又はそれらの発現産物の発現レベル（サンプル中での全てのRNA転写物もしくはそれらの産物、又はRNA転写物もしくはそれらの発現産物の参照セットの発現レベルに対して正規化されている）の決定を含み、ここで増殖マーカーは、本明細書の表A、表B、表C、又は表Dに列挙する1つ又は複数のマーカーの転写物である。特定の局面では、1つ又は複数のGCPMの発現レベルにおける減少は、癌の再発を伴わない長期生存の可能性の減少を示し、1つ又は複数のGCPMの発現レベルにおける増加は、癌の再発を伴わない長期生存の可能性の増加を示す。

10

【0061】

さらなる局面では、1つ又は複数、例えば少なくとも2つ、又は少なくとも3つ、又は少なくとも4つ、又は少なくとも5つ、又は少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、又は少なくとも75の増殖マーカー又はそれらの発現産物の発現レベルが決定され、例えば、表A、表B、表C、又は表Dから選択される；CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37から選択される；又はCDC2、RFC4、PCNA、CCNE1、CCND1、CDK7、MCM遺伝子（例、MCM3、MCM6、及びMCM7の1つ又は複数）、FEN1、MAD2L1、MYBL2、RRM2、及びBUB3から選択される。

20

【0062】

別の局面では、方法は、全ての増殖マーカー又はそれらの発現産物の発現レベルの決定を含み、例えば、表A、表B、表C、又は表Dに列挙される；群CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CCNE1、RPA1、POLE3、RFC4、MCM3、CHEK1、CCND1、及びCDC37について列挙される；又は群CDC2、RFC4、PCNA、CCNE1、CCND1、CDK7、MCM遺伝子（例、MCM3、MCM6、及びMCM7の1つ又は複数）、FEN1、MAD2L1、MYBL2、RRM2、及びBUB3について列挙される。

30

【0063】

本発明は、セット中の全てのマーカーのアッセイのための保管されたパラフィン包埋生検材料の使用を含み、従って、大半の広く利用可能な型の生検材料に適合する。それは、また、腫瘍組織回収のいくつかの異なる方法、例えば、コア生検又は穿刺吸引に適合する。さらなる局面では、RNAを患者の固定ワックス包埋癌組織標本から単離する。単離は、当技術分野において公知の任意の技術により、例えば、コア生検組織又は穿刺吸引細胞から実施してよい。

40

【0064】

別の局面では、本発明は、表A、表B、表C、又は表Dから選択される2つ又はそれ以上のマーカーにハイブリダイズするポリヌクレオチドを含むアレイに関する；CDC2、MCM6、RPA3、MCM7、PCNA、G22P1、KPNA2、ANLN、APG7L、TOPK、GMNN、RRM1、CDC45L、MAD2L1、RAN、DUT、RRM2、CDK7、MLH3、SMC4L1、CSPG6、POLD2、POLE2、BCCIP、Pfs2、TREX1、BUB3、FEN1、DRF1、PREI3、CC

50

NE 1、RPA 1、POLE 3、RFC 4、MCM 3、CHEK 1、CCND 1、及び CDC 37 から選択される；又は CDC 2、RFC 4、PCNA、CCNE 1、CCND 1、CDK 7、MCM 遺伝子（例、MCM 3、MCM 6、及び MCM 7 の 1 つ又は複数）、FEN 1、MAD 2 L 1、MYBL 2、RRM 2、及び BUB 3 から選択される。

【0065】

特定の局面では、アレイは、表 A、表 B、表 C、又は表 D に列挙するマーカーの少なくとも 3 つ、又は少なくとも 5 つ、又は少なくとも 10、又は少なくとも 15、又は少なくとも 20、少なくとも 25、少なくとも 30、少なくとも 35、少なくとも 40、少なくとも 45、少なくとも 50、又は少なくとも 75 又は全てとハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む；群 CDC 2、MCM 6、RPA 3、MCM 7、PCNA、G 2 2 P 1、KPNA 2、ANLN、APG 7 L、TOPK、GMNN、RRM 1、CDC 4 5 L、MAD 2 L 1、RAN、DUT、RRM 2、CDK 7、MLH 3、SMC 4 L 1、CSPG 6、POLD 2、POLE 2、BCCIP、Pfs 2、TREX 1、BUB 3、FEN 1、DRF 1、PREI 3、CCNE 1、RPA 1、POLE 3、RFC 4、MCM 3、CHEK 1、CCND 1、及び CDC 37 に列挙される；又は群 CDC 2、RFC 4、PCNA、CCNE 1、CCND 1、CDK 7、MCM 遺伝子（例、MCM 3、MCM 6、及び MCM 7 の 1 つ又は複数）、FEN 1、MAD 2 L 1、MYBL 2、RRM 2、及び BUB 3 に列挙される。

10

【0066】

別の特定の局面では、アレイは、表 A、表 B、表 C、又は表 D に列挙するマーカーの全セットとハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む；群 CDC 2、MCM 6、RPA 3、MCM 7、PCNA、G 2 2 P 1、KPNA 2、ANLN、APG 7 L、TOPK、GMNN、RRM 1、CDC 4 5 L、MAD 2 L 1、RAN、DUT、RRM 2、CDK 7、MLH 3、SMC 4 L 1、CSPG 6、POLD 2、POLE 2、BCCIP、Pfs 2、TREX 1、BUB 3、FEN 1、DRF 1、PREI 3、CCNE 1、RPA 1、POLE 3、RFC 4、MCM 3、CHEK 1、CCND 1、及び CDC 37 について列挙される；又は群 CDC 2、RFC 4、PCNA、CCNE 1、CCND 1、CDK 7、MCM 遺伝子（例、MCM 3、MCM 6、及び MCM 7 の 1 つ又は複数）、FEN 1、MAD 2 L 1、MYBL 2、RRM 2、及び BUB 3 に列挙される。

20

【0067】

ポリヌクレオチドは、cDNA、又はオリゴヌクレオチドにしてよく、それらをディスプレイする固形表面は例えばガラスでよい。ポリヌクレオチドは、本明細書で開示するマーカーの 1 つ又は複数、例えば、全長配列、任意のコード配列、任意のフラグメント、又はそれらの任意の相補体にハイブリダイズできる。

30

【0068】

さらに別の局面では、本発明は、癌の再発を伴わない、癌と診断された患者の長期生存の可能性を予測する方法に関し、以下の工程：（1）患者から得られたサンプル中での、本明細書の表 A、表 B、表 C、又は表 D に列挙するマーカーの全セット又はサブセットの RNA 転写物又は発現産物の発現レベル（サンプル中での全ての RNA 転写物又はそれらの発現産物、又は RNA 転写物もしくはそれらの産物の参照セットの発現レベルに対して正規化されている）の決定；（2）工程（1）で得られたデータを統計分析にかけること；及び（3）長期生存の可能性が増加又は減少しているかの判断を含む。

40

【0069】

さらに別の局面では、本発明は、患者、例えば、癌患者についての個別化されたゲノミクスプロファイルの作成方法に関し、以下の工程：（a）患者から得られたサンプルを発現解析にかけること；（b）表 A、表 B、表 C、又は表 D のいずれかに列挙するマーカーセットから選択された 1 つ又は複数のマーカーの発現レベルの決定、ここで発現レベルは対照遺伝子に対して正規化され、場合により参照セット中に見出される量と比較する；及び（c）発現解析により得られたデータをまとめる報告の作成を含む。報告は、例えば、患者の長期生存の可能性の予測及び / 又は患者の処置法のための推奨事項を含んでよい。

50

【 0 0 7 0 】

追加の局面では、本発明は以下：(a) 患者から得られたサンプルを、本明細書の表 A、表 B、表 C、又は表 D から選択された少なくとも 1 つのマーカの RNA 転写物、又はその産物の発現レベルの定量的分析にかけること；及び(b) 癌の再発を伴わない長期生存の可能性の増加を有する可能性が高い患者を特定すること(マーカー、又はそれらの産物の正規化された発現レベルが、上に定めた発現閾値を上回る場合) を含む予後診断方法に関する。代替の局面では、工程(b) は、癌の再発を伴わない長期生存の可能性の減少を有する可能性の高い患者を特定することを含む(マーカー、又はそれらの産物の正規化された発現レベルが、定めた発現閾値を下回る場合)。

【 0 0 7 1 】

特に、増殖マーカの比較的低い発現は、不良転帰に関連する。これは、疾患進行、又は、特に胃腸癌、例えば胃癌もしくは結腸直腸癌などでの癌の再発の可能性の増加を含みうる。対照的に、増殖マーカの比較的高い発現は良好転帰と関連する。これは、特に胃腸癌、例えば胃癌又は結腸直腸癌などでの、標準的処置後での癌再発の可能性の減少を含みうる。低発現は、例えば、テストサンプル(例、腫瘍サンプル) の、ポジティブな予後に関連するサンプルとの比較により判断できる。高発現は、例えば、テストサンプル(例、腫瘍サンプル) の、ネガティブな予後に関連するサンプルとの比較により判断できる。

【 0 0 7 2 】

例えば、予後診断を得るために、患者のサンプル(例、腫瘍サンプル) を、患者の転帰が既知であるサンプルと比較できる。患者のサンプルが、良好転帰を伴うサンプルと同程度であり、及び/又は不良転帰を伴うサンプルよりも高い G C P M の高発現を示す場合、ポジティブな予後を意味する。患者のサンプルが、不良転帰を伴うサンプルと同程度であり、及び/又は良好転帰を伴うサンプルよりも低い G C P M の低発現を示す場合、ネガティブな予後を意味する。あるいは、患者のサンプルを、活発に増殖中/非増殖中の腫瘍細胞のサンプルと比較できる。患者のサンプルが、活発に増殖中の細胞と同程度であり、及び/又は非増殖中の細胞よりも高い G C P M の高発現を示す場合、ポジティブな予後を意味する。患者のサンプルが、非増殖中の細胞と同程度であり、及び/又は活発に増殖中の細胞よりも低い G C P M の低発現を示す場合、ネガティブな予後を意味する。

【 0 0 7 3 】

さらなる例として、患者のサンプル(例、腫瘍サンプル) からの 2 つ又はそれ以上の G C P M を含む予後徴候の発現レベルを、再発性/非再発性癌のサンプルと比較できる。患者のサンプルが、非再発性癌のサンプルとの比較により発現の増加又は減少、及び/又は再発性癌のサンプルと同程度の発現を示す場合、ネガティブな予後を意味する。患者のサンプルが、非再発性癌のサンプルと同程度である G C P M の発現、及び/又は再発性癌のサンプルよりも低い又は高い発現を示す場合、ポジティブな予後を意味する。

【 0 0 7 4 】

1 つのアプローチとして、予測方法を、予測モデルを生成するために、マーカのパネル、例えば、表 A、表 B、表 C、又は表 D に概説する G C P M のパネルに適用できる。これは、2 つ又はそれ以上の G C P M を含む予後徴候の生成を含む。

【 0 0 7 5 】

表 A、表 B、表 C、又は表 D における開示した G C P M は、従って、癌の予後の判断、及びその腫瘍に特有の処置計画、又は処置法の確立のための予後徴候を生成するためのマーカの有用なセットを提供する。特に、ポジティブな予後が、患者により使用され、標準的又はより侵襲性の低い処置選択肢を追及することを決断できる。ネガティブな予後が、患者により使用され、処置を終了する又は高度に侵襲性のもしくは実験的な処置を追及することを決断できる。また、患者は、予後診断マーカー(例、G C P M) の発現へのその影響に基づき処置を選ぶことができる。

【 0 0 7 6 】

G C P M のレベルを、腫瘍組織、腫瘍の近位にある組織、リンパ節サンプル、血液サンプル、血清サンプル、尿サンプル、又は糞便サンプルにおいて、任意の適した技術を使用

10

20

30

40

50

して検出でき、限定はされないが、オリゴヌクレオチドプローブ、定量的PCR、又はマーカーに対して産生された抗体を含みうる。予測徴候の形態での複数のGCPMの発現の存在及び量を分析し、予後徴候を構築することにより、予後診断の感度及び正確性が増加されることが理解される。従って、本発明の複数のマーカーを使用し、癌の予後を判断できる。

【0077】

本発明は、セット中のマーカーのアッセイのための保管されたパラフィン包埋生検材料の使用を含み、従って、大半の広く利用可能な型の生検材料に適合する。それは、また、腫瘍組織回収のいくつかの異なる方法、例えば、コア生検又は穿刺吸引に適合する。特定の局面では、RNAを患者の固定ワックス包埋癌組織標本から単離する。単離は、当技術分野において公知の任意の技術により、例えば、コア生検組織又は穿刺吸引細胞から実施してよい。

10

【0078】

一局面では、本発明は、予後、例えば、癌の再発を伴わない癌患者の長期生存の可能性を予測する方法に関し、患者から得られたサンプル中での1つ又は複数の予後診断マーカー又はそれらの発現産物の発現レベル(サンプル中での他のRNA転写物もしくはそれらの産物、又はRNA転写物もしくはそれらの発現産物の参照セットの発現レベルに対して正規化されている)の決定を含む。特定の局面では、予後診断マーカーは、表A、表B、表C、又は表Dに列挙する1つ又は複数のマーカーであり、表A、表B、表C、又は表Dに列挙するマーカーに由来する1つ又は複数の予後徴候として含まれる。

20

【0079】

さらなる局面では、予後診断マーカー又はそれらの発現産物の発現レベルを、例えば、表A、表B、表C、又は表Dに列挙するマーカー、表A、表B、表C、又は表Dに列挙するマーカーに由来する予後徴候について決定する。別の局面では、方法は、予後診断マーカーの全セット又はそれらの発現産物(例、表A、表B、表C、又は表Dに列挙するマーカー、又は表A、表B、表C、もしくは表Dに列挙するマーカーに由来する予後徴候について)の発現レベルの決定を含む。

【0080】

追加の局面では、本発明は、2つ又はそれ以上のマーカー(例、表A、表B、表C、もしくは表Dに列挙するマーカー、又は表A、表B、表C、もしくは表Dに列挙するマーカーに由来する予後徴候について)にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含むアレイ(例、マイクロアレイ)に関する。特定の局面では、アレイは、表A、表B、表C、又は表Dに列挙するマーカーに由来する予後徴候、又は例えば、予後徴候についてハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む。別の特定の局面では、アレイは、マーカーの全セット(例えば、表A、表B、表C、又は表Dに列挙するマーカーについて、又は、例えば、予後徴候について)にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む。

30

【0081】

これらのアレイでは、ポリヌクレオチドは、cDNA、又はオリゴヌクレオチドにしてよく、それらをディスプレイする固形表面は例えばガラスでよい。ポリヌクレオチドは、本明細書で開示するマーカーの1つ又は複数のマーカー、例えば、全長配列、任意のコード配列、任意のフラグメント、又はそれらの任意の相補体にハイブリダイズできる。特定の局面では、1つ又は複数のGCPMの発現レベルにおける増加又は減少は、長期生存の可能性の減少(例、癌の再発に起因する)を示し、1つ又は複数のGCPMの発現レベルにおける増加又は減少の欠如は、癌の再発を伴わない長期生存の可能性の増加を示す。

40

【0082】

さらなる局面では、本発明は、以下:(1)抽出緩衝液/試薬及びプロトコール;(2)逆転写緩衝液/試薬及びプロトコール;ならびに(3)定量的PCR緩衝液/試薬及びプロトコール(先の方法のいずれかの実施に適する)の1つ又は複数を含むキットに関する。本発明の他の局面及び利点を、本明細書に含まれる説明及び実施例において例示する。

50

【 0 0 8 3 】

【 表 2 】

表 A: 細胞増殖徴候の GCPM

固有 ID	遺伝子記号	遺伝子名	GenBank Acc. No.	遺伝子の別名
A:09020	CCND1	サイクリン D1	NM_053056	BCL1; PRAD1; U21B31; D11S287E
C:0921	CCNE1	サイクリン E1	NM_001238, NM_057182	CCNE
A:05382	CDC2	細胞分裂周期 2, G1 から S 及び G2 から M	NM_001786, NM_033379	CDK1; MGC111195; DKFZp686L2022 2
A:09842	CDK7	サイクリン依存性キ ナーゼ 7 (MO15 ホ モログ, <i>Xenopus laevis</i> , cdk 活性化キ ナーゼ)	NM_001799	CAK1; STK1; CDKN7; p39MO15
B:7793	CHEK1	CHK1 チェックポイ ントホモログ (S. <i>pombe</i>)	NM_001274	CHK1
A:03447	CSE1L	CSE1 染色体分離 1 様 (酵母)	NM_001316	CAS; CSE1; XPO2; MGC117283; MGC130036; MGC130037
A:05535	DKC1	先天性角化異常症 1, ジスケリン (<i>dyskerin</i>)	NM_001363	DKC; NAP57; NOLA4; XAP101; <i>dyskerin</i>
A:07296	DUT	dUTP ピロホスファ ターゼ	NM_001025248, NM_001025249, NM_001948	dUTPase; FLJ20622
C:2467	E4F1	E4F 転写因子 1	NM_004424	E4F; MGC99614
B:9065	FEN1	flap 構造特異的エン ドヌクレアーゼ 1	NM_004111	MF1; RAD2; FEN-1
A:01437	FH	フマル酸ヒドラター ゼ	NM_000143	MCL; LRCC; HLRCC; MCUL1
B:9714	XRCC6	チャイニーズハムス ター細胞での X 線修 復相補欠損修復 6 (Ku 自己抗原, 70kDa)	NM_001469	ML8; KU70; TLAA; CTC75; CTCBF; G22P1
B:3553_hk- r1	GPS1	G タンパク質経路抑 制因子 1	NM_004127, NM_212492	CSN1; COPS1; MGC71287
B:4036	KPNA2	カリオフェリン α 2 (RAG コホート 1, インポーチン α 1)	NM_002266	QIP2; RCH1; IPOA1; SRP1 α
A:06387	MAD2L1	MAD2 有糸分裂停止 欠損様 1 (酵母)	NM_002358	MAD2; HSMAD2

10

20

30

40

A:08668	MCM3	MCM3 ミニ染色体維持欠損 3 (S. cerevisiae)	NM_002388	HCC5; P1.h; RLFB; MGC1157; P1-MCM3	
B:8147	MCM6	MCM6 ミニ染色体維持欠損 6 (MIS5 ホモログ, S. pombe) (S. cerevisiae)	NM_005915	Mis5; P105MCM; MCG40308	
B:7620	MCM7	MCM7 ミニ染色体維持欠損 7 (S. cerevisiae)	NM_005916, NM_182776	MCM2; CDC47; P85MCM; P1CDC47; PNAS-146; CDABP0042; P1.1-MCM3	10
A:10600	RAB8A	RAB8A, メンバー RAS オンコジーンファミリー	NM_005370	MEL; RAB8	
A:09470	KITLG	KIT リガンド	NM_000899, NM_003994	SF; MGF; SCF; KL-1; Kitl; DKFZp686F2250	
A:06037	MYBL2	v-myb 骨髄芽球症ウイルスオンコジーンホモログ (トリ) 様 2	NM_002466	BMYP; MGC15600	20
A:01677	NME1	非転移性細胞 1, タンパク質 (NM23A) 発現	NM_000269, NM_198175	AWD; GAAD; NM23; NDPKA; NM23-H1	
A:03397	PRDX1	ペルオキシレドキシ ン 1	NM_002574, NM_181696, NM_181697	PAG; PAGA; PAGB; MSP23; NKEFA; TDPX2	
A:03715	PCNA	増殖細胞核内抗原	NM_002592, NM_182649	MGC8367	
A:02929	POLD2	ポリメラーゼ (DNA 向け), δ 2 調節サブユニット 50kDa	NM_006230	None	30
A:04680	POLE2	ポリメラーゼ (DNA 向け), ϵ 2 (p59 サブユニット)	NM_002692	DPE2	
A:09169	RAN	RAN, メンバー RAS オンコジーンファミリー	NM_006325	TC4; Gsp1; ARA24	
A:09145	RBBP8	網膜芽細胞腫結合タンパク質 8	NM_002894, NM_203291, NM_203292	RIM; CTIP	
A:09921	RFC4	複製因子 C (活性化因子 1) 4, 37kDa	NM_002916, NM_181573	A1; RFC37; MGC27291	40
A:10597	RPA1	複製タンパク質 A1, 70kDa	NM_002945	HSSB; RF-A; RPA; REPA1; RPA70	
A:00231	RPA3	複製タンパク質 A3, 14kDa	NM_002947	REPA3	

A:09802	RRM1	リボヌクレオチド還元酵素 M1 ポリペプチド	NM_001033	R1; RR1; RIR1
B:3501	RRM2	リボヌクレオチド還元酵素 M2 ポリペプチド	NM_001034	R2; RR2M
A:08332	S100A5	S100 カルシウム結合タンパク質 A5	NM_002962	S100D
A:07314	FSCN1	ファスシンホモログ 1, アクチンバンドリングタンパク質 (キタムラサキウニ)	NM_003088	SNL; p55; FLJ38511
A:03507	FOSL1	FOS 様抗原 1	NM_005438	FRA1; fra-1
A:09331	CDC45L	CDC45 細胞分裂周期 45 様 (S. cerevisiae)	NM_003504	CDC45; CDC45L2; PORC-PI-1
A:09436	SMC3	染色体の構造維持 3	NM_005445	BAM; BMH; HCAP; CSPG6; SMC3L1
A:09747	BUB3	ベンズイミダゾール 3 ホモログにより阻止されない BUB3 出芽 (酵母)	NM_001007793, NM_004725	BUB3L; hBUB3
A:00891	WDR39	WD リピートドメイン 39	NM_004804	CIAO1
A:05648	SMC4	染色体の構造維持 4	NM_001002799, NM_001002800, NM_005496	CAPC; SMC4L1; hCAP-C
B:7911	TOB1	ERBB2 のトランスデューサー, 1	NM_005749	TOB; TROB; APRO6; PIG49; TROB1; MGC34446; MGC104792
A:04760	ATG7	ATG7 オートファジ関連 7 ホモログ (S. cerevisiae)	NM_006395	GSA7; APG7L; DKFZp434N0735
A:04950	CCT7	シャペロニン含有 TCP1, サブユニット 7 (エータ)	NM_001009570, NM_006429	Ccth; Nip7-1; CCT-ETA; MGC110985; TCP-1-eta
A:09500	CCT2	シャペロニン含有 TCP1, サブユニット 2 (β)	NM_006431	CCTB; 99D8.1; PRO1633; CCT-beta; MGC142074; MGC142076; TCP-1-beta
A:03486	CDC37	CDC37 細胞分裂周期 37 ホモログ (S. cerevisiae)	NM_007065	P50CDC37

10

20

30

40

B:7247	TREX1	3 プライム修復エクソヌクレアーゼ 1	NM_016381, NM_032166, NM_033627, NM_033628, NM_033629, NM_130384	AGS1; DRN3; ATRIP; FLJ12343; DKFZp434J0310	
A:01322	PARK7	パーキンソン病 (常染色体劣性, 早期発症型) 7	NM_007262	DJ1; DJ-1; FLJ27376	
A:09401	PREI3	着床前タンパク質 3	NM_015387, NM_199482	2C4D; MOB1; MOB3; CGI-95; MGC12264	10
A:09724	MLH3	mutL ホモログ 3 (E. coli)	NM_001040108, NM_014381	HNPCC7; MGC138372	
A:02984	CACYBP	cal サイクリン結合タンパク質	NM_001007214, NM_014412	SIP; GIG5; MGC87971; PNAS-107; S100A6BP; RP1-102G20.6	
A:09821	MCTS1	悪性 T 細胞増幅配列 1	NM_014060	MCT1; MCT-1	20
A:03435	GMNN	ゲミニン (geminin), DNA 複製インヒビター	NM_015895	Gem; RP3-369A17.3	
B:1035	GINS2	GIN5 複合体サブユニット 2 (Psf2 ホモログ)	NM_016095	PSF2; Pfs2; HSPC037	
A:02209	POLE3	ポリメラーゼ (DNA 向け), ε 3 (p17 サブユニット)	NM_017443	p17; YBL1; CHRAC17; CHARAC17	
A:05280	ANLN	アニリンアクチン結合タンパク質	NM_018685	scra; Scraps; ANILLIN; DKFZp779A055	
A:07468	SEPT11	セプチン 11	NM_018243	None	30
A:03912	PBK	PDZ 結合キナーゼ	NM_018492	SPK; TOPK; Nori-3; FLJ14385	
B:8449	BCCIP	BRCA2 及び CDKN1A 相互作用タンパク質	NM_016567, NM_078468, NM_078469	TOK-1	
B:2392	DBF4B	DBF4 ホモログ B (S. cerevisiae)	NM_025104, NM_145663	DRF1; ASKL1; FLJ13087; MGC15009	
B:6501	CD276	CD276 分子	NM_001024736, NM_025240	B7H3; B7-H3	
B:5467	LAMA1	ラミニン, α 1	NM_005559	LAMA	40

表 A : 高及び低増殖状態にある細胞株間で異なって発現される増殖関連遺伝子コンフルエント (低増殖) 及び半コンフルエント (高増殖) 状態にある細胞株間で異なって発現された遺伝子 (図 1 を参照のこと) を、30K MWG Biotech アレイでのマイクロアレイ解析により同定した。表 A は、細胞増殖関連として遺伝子オントロジー分析により分類されたこれらの遺伝子のサブセットを含む。

【 0 0 8 4 】

【表 3】

表 B: 細胞増殖徴候の GCPM

固有 ID	遺伝子の説明	LocusLink	GenBank Accession
B:7560	v-abl エーベルソンマウス白血病ウイルスオンコジーンホモログ 1 (ABL1), 転写物変異体 a, mRNA	25	NM_005157
A:09071	アセチルコリンエステラーゼ (YT 血液型) (ACHE), 転写物変異体 E4-E5, mRNA	43	NM_015831, NM_000665
A:04114	酸性ホスファターゼ 2, リソソーム (ACP2), mRNA	53	NM_001610
A:09146	酸性ホスファターゼ, 前立腺 (ACPP), mRNA	55	NM_001099
A:09585	アドレナリン作動性, α 1D-, 受容体 (ADRA1D), mRNA	146	NM_000678
A:08793	アドレナリン作動性, α 1B-, 受容体 (ADRA1B), mRNA	147	NM_000679
C:0326	アドレナリン作動性, α 1A-, 受容体 (ADRA1A), 転写物変異体 4, mRNA	148	NM_033304
A:02272	アドレナリン作動性, α 2A-, 受容体 (ADRA2A), mRNA	150	NM_000681
A:05807	Jagged1 (アラジール症候群) (JAG1), mRNA	182	NM_000214
A:02268	アリアル炭化水素受容体 (AHR), mRNA	196	NM_001621
A:00978	同種移植片炎症性因子 1 (AIF1), 転写物変異体 2, mRNA	199	NM_004847
A:06335	アデニル酸キナーゼ 1 (AK1), mRNA	203	NM_000476
A:07028	v-akt マウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ 1 (AKT1), 転写物変異体 1, mRNA	207	NM_005163
A:05949	v-akt マウス胸腺腫ウイルスオンコジーンホモログ 2 (AKT2), mRNA	208	NM_001626
B:9542	アラキドン酸 15 リポキシゲナーゼ, 第 2 型 (ALOX15B), mRNA	247	NM_001141
A:02569	架橋インテグレーター-1 (BIN1), 転写物変異体 8, mRNA	274	NM_004305
C:0393	アミロイド β (A4) 前駆体タンパク質結合, ファミリー-B, メンバー-1 (Fe65) (APBB1), 転写物変異体 1, mRNA	322	NM_001164
B:5288	アミロイド β (A4) 前駆体タンパク質結合, ファミリー-B, メンバー-2 (Fe65 様) (APBB2), mRNA	323	NM_173075
A:09151	大腸腺腫性ポリポシス (APC), mRNA	324	NM_000038
B:3616	バキュロウイルス IAP リピート含有 5 (サバイビン) (BIRC5), 転写物変異体 1, mRNA	332	NM_001168
C:2007	アンドロゲン受容体 (ジヒドロテストステロン受容体; 精巢性女性化症; 脊髄及び延髄性筋萎縮症; Kennedy 病) (AR), 転写物変異体 2, mRNA	367	NM_001011645
A:04819	アンフィレギュリン (シュワン細胞腫由来成長因子) (AREG), mRNA	374	NM_001657
A:01709	ras ホモログ遺伝子ファミリーメンバー G (rho G) (RHOG), mRNA	391	NM_001665

10

20

30

40

50

B:6554	毛細血管拡張性運動失調症の突然変異 (相補群 A, C 及び D を含む) (ATM), 転写物変異体 1, mRNA	472	NM_000051
A:02418	ATPase, Cu ⁺⁺ 輸送, β ポリペプチド (ATP7B), 転写物変異体 1, mRNA	545	NM_000053
A:05997	AXL 受容体チロシンキナーゼ (AXL), 転写物変異体 2, mRNA	558	NM_001699
B:0073	脳特異的血管新生インヒビター1 (BAI1), mRNA	575	NM_001702
A:07209	BCL2 関連 X タンパク質 (BAX), 転写物変異体 β , mRNA	581	NM_004324
B:1845	バルデ・ビードル症候群 4 (BBS4), mRNA	586	NM_033028
A:00571	分岐鎖アミノトランスフェラーゼ 2, ミトコンドリア (BCAT2), mRNA	588	NM_001190
A:09020	サイクリン D1 (CCND1), mRNA	595	NM_053056
A:10775	B 細胞 CLL/リンパ腫 2 (BCL2) ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, 転写物変異体 α , mRNA	596	NM_000633
A:09014	B 細胞 CLL/リンパ腫 3 (BCL3), mRNA	602	NM_005178
C:2412	B 細胞 CLL/リンパ腫 6 (ジंकフィンガータンパク質 51) (BCL6), 転写物変異体 1, mRNA	604	NM_001706
A:08794	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17 (TNFRSF17), mRNA	608	NM_001192
A:01162	ブルーム症候群 (BLM), mRNA	641	NM_000057
B:5276	バソヌクリン 1 (BNC1), mRNA	646	NM_001717
B:3766	ポリメラーゼ (RNA) III (DNA 向け) ポリペプチド D, 44kDa (POLR3D), mRNA	661	NM_001722
C:2188	ジストニン (dystonin) (DST), 転写物変異体 1, mRNA	667	NM_183380
B:5103	乳癌 1, 早期発症型 (BRCA1), 転写物変異体 BRCA1a, mRNA	672	NM_007294
A:03676	乳癌 2, 早期発症型 (BRCA2), mRNA	675	NM_000059
A:07404	ジंकフィンガータンパク質 36, C3H 型様 1 (ZFP36L1), mRNA	677	NM_004926
B:5146	ジंकフィンガータンパク質 36, C3H 型様 2 (ZFP36L2), mRNA	678	NM_006887
B:4758	骨髄ストロマ細胞抗原 2 (BST2), mRNA	684	NM_004335
B:4642	β セルリン (cellulin) (BTC), mRNA	685	NM_001729
C:2483	B 細胞転位遺伝子 1, 抗増殖性 (BTG1), mRNA	694	NM_001731
B:0618	ペンズイミダゾールにより阻止されない BUB1 出芽 1 ホモログ (酵母) (BUB1), mRNA	699	NM_004336
A:09398	ペンズイミダゾールにより阻止されない BUB1 出芽 1 ホモログ β (酵母) (BUB1B), mRNA	701	NM_001211
A:01104	染色体 8 オープンリーディングフレーム 1 (C8orf1), mRNA	734	NM_004337
B:3828	カルモジュリン 2 (ホスホリラーゼキナーゼ, δ) (CALM2), mRNA	805	NM_001743

10

20

30

40

50

B:6851	カルパイン 1 (muノI) 大サブユニット (CAPN1), mRNA	823	NM_005186
A:09763	カルパイン, 小サブユニット 1 (CAPNS1), 転写物変異体 1, mRNA	826	NM_001749
B:0205	コア結合因子, runt ドメイン, α サブユニット 2; 転位置, 3 (CBFA2T3), 転写物変異体 2, mRNA	863	NM_175931
B:2901	runt 関連転写因子 3 (RUNX3), 転写物変異体 2, mRNA	864	NM_004350
A:01132	コレシストキニン B 受容体 (CCKBR), mRNA	887	NM_176875
A:04253	サイクリン A2 (CCNA2), mRNA	890	NM_001237
A:04253	サイクリン A2 (CCNA2), mRNA	891	NM_001237
A:09352	サイクリン C (CCNC), 転写物変異体 1, mRNA	892	NM_005190
A:10559	サイクリン D2 (CCND2), mRNA	894	NM_001759
A:02240	サイクリン D3 (CCND3), mRNA	896	NM_001760
C:0921	サイクリン E1 (CCNE1), 転写物変異体 1, mRNA	898	NM_001238
C:0921	サイクリン E1 (CCNE1), 転写物変異体 1, mRNA	899	NM_001238
B:5261	サイクリン G1 (CCNG1), 転写物変異体 1, mRNA	900	NM_004060
A:07154	サイクリン G2 (CCNG2), mRNA	901	NM_004354
A:07930	サイクリン H (CCNH), mRNA	902	NM_001239
A:01253	サイクリン T1 (CCNT1), mRNA	904	NM_001240
B:0645	サイクリン T2 (CCNT2), 転写物変異体 b, mRNA	905	NM_058241
C:2676	CD3E 抗原, エプシロンポリペプチド (TiT3 複合体) (CD3E), mRNA	916	NM_000733
A:10068	CD5 抗原 (p56-62) (CD5), mRNA	921	NM_014207
A:07504	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー7 (TNFRSF7), mRNA	939	NM_001242
A:05558	CD28 抗原 (Tp44) (CD28), mRNA	940	NM_006139
A:07387	CD86 抗原 (CD28 抗原リガンド 2, B7-2 抗原) (CD86), 転写物変異体 1, mRNA	942	NM_175862
A:06344	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー8 (TNFRSF8), 転写物変異体 1, mRNA	943	NM_001243
A:03064	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリーメンバー8 (TNFSF8), mRNA	944	NM_001244
A:03802	CD33 抗原 (gp67) (CD33), mRNA	945	NM_001772
A:07407	CD40 抗原 (TNF 受容体スーパーファミリーメンバー5) (CD40), 転写物変異体 1, mRNA	958	NM_001250
B:9757	CD40 リガンド (TNF スーパーファミリーメンバー5, 高 IgM 症候群) (CD40LG), mRNA	959	NM_000074
A:07070	CD68 抗原 (CD68), mRNA	968	NM_001251
A:04715	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリーメンバー7 (TNFSF7), mRNA	970	NM_001252

10

20

30

40

50

A:09638	CD81 抗原 (抗増殖性抗体 1 の標的) (CD81), mRNA	975	NM_004356
A:05382	細胞分裂周期 2, G1 から S 及び G2 から M (CDC2), 転写物変異体 1, mRNA	983	NM_001786
A:00282	細胞分裂周期 2 様 1 (PITSLRE タンパク質) (CDC2L1), 転写物変異体 2, mRNA	984	NM_033486
A:00282	細胞分裂周期 2 様 1 (PITSLRE タンパク質) (CDC2L1), 転写物変異体 2, mRNA	985	NM_033486
A:07718	CDC5 細胞分裂周期 5 様 (S. pombe) (CDC5L), mRNA	988	NM_001253
A:00843	セプチン 7 (SEPT7), 転写物変異体 1, mRNA	989	NM_001788
A:05789	CDC6 細胞分裂周期 6 ホモログ (S. cerevisiae) (CDC6), mRNA	990	NM_001254
A:03063	CDC20 細胞分裂周期 20 ホモログ (S. cerevisiae) (CDC20), mRNA	991	NM_001255
B:4185	細胞分裂周期 25A (CDC25A), 転写物変異体 1, mRNA	993	NM_001789
A:04022	細胞分裂周期 25B (CDC25B), 転写物変異体 3, mRNA	994	NM_021873
B:9539	細胞分裂周期 25C (CDC25C), 転写物変異体 1, mRNA	995	NM_001790
B:5590	細胞分裂周期 27 CDC27	996	NM_001256
B:9041	細胞分裂周期 34 (CDC34), mRNA	997	NM_004359
A:03518	サイクリン依存性キナーゼ 2 (CDK2), 転写物変異体 2, mRNA	1017	NM_052827
A:02068	サイクリン依存性キナーゼ 3 (CDK3), mRNA	1018	NM_001258
B:4838	サイクリン依存性キナーゼ 4 (CDK4), mRNA	1019	NM_000075
A:10302	サイクリン依存性キナーゼ 5 (CDK5), mRNA	1020	NM_004935
A:01923	サイクリン依存性キナーゼ 6 (CDK6), mRNA	1021	NM_001259
A:09842	サイクリン依存性キナーゼ 7 (MO15 ホモログ, Xenopus laevis, cdk 活性化キナーゼ) (CDK7), mRNA	1022	NM_001799
A:08302	サイクリン依存性キナーゼ 8 (CDK8), mRNA	1024	NM_001260
A:05151	サイクリン依存性キナーゼ 9 (CDC2 関連キナーゼ) (CDK9), mRNA	1025	NM_001261
A:09736	サイクリン依存性キナーゼンヒビター 1A (p21, Cip1) (CDKN1A), 転写物変異体 2, mRNA	1026	NM_078467
A:05571	サイクリン依存性キナーゼンヒビター 1B (p27, Kip1) (CDKN1B), mRNA	1027	NM_004064
A:08441	サイクリン依存性キナーゼンヒビター 1C (p57, Kip2) (CDKN1C), mRNA	1028	NM_000076
B:9782	サイクリン依存性キナーゼンヒビター 2A (メラノーマ, p16, CDK4 を阻止する) (CDKN2A), 転写物変異体 4, mRNA	1029	NM_058195

10

20

30

40

50

C:6459	サイクリン依存性キナーゼンヒビター 2B (p15, CDK4 を阻止する) (CDKN2B), 転写物変異体 1, mRNA	1030	NM_004936
B:0604	サイクリン依存性キナーゼンヒビター 2C (p18, CDK4 を阻止する) (CDKN2C), 転写物変異体 1, mRNA	1031	NM_001262
A:03310	サイクリン依存性キナーゼンヒビター 2D (p19, CDK4 を阻止する) (CDKN2D), 転写物変異体 2, mRNA	1032	NM_079421
A:05799	サイクリン依存性キナーゼンヒビター3 (CDK2 関連二重特異性ホスファター ゼ) (CDKN3), mRNA	1033	NM_005192
B:9170	セントロメアタンパク質 B, 80kDa (CENPB), mRNA	1059	NM_001810
A:07769	セントロメアタンパク質 E, 312kDa (CENPE), mRNA	1062	NM_001813
A:06471	セントロメアタンパク質 F, 350/ 400ka (マイトシン) (CENPF), mRNA	1063	NM_016343
A:03128	セントリン EF-ハンドタンパク質 1 (CETN1), mRNA	1068	NM_004066
A:05554	セントリン EF-ハンドタンパク質 2 (CETN2), mRNA	1069	NM_004344
B:4016	セントリン EF-ハンドタンパク質 3 (CDC31 ホモログ, 酵母) (CETN3), mRNA	1070	NM_004365
B:5082	染色体凝集の調節因子 1 RCC1	1104	NM_001048194, NM_001048195, NM_001269
B:7793	CHK1 チェックポイントホモログ (S. pombe) (CHEK1), mRNA	1111	NM_001274
B:8504	チェックポイント抑制因子 1 (CHES1), mRNA	1112	NM_005197
A:00320	コリン作動性受容体, ムスカリン 1 (CHRM1), mRNA	1128	NM_000738
A:10168	コリン作動性受容体, ムスカリン 3 (CHRM3), mRNA	1131	NM_000740
A:06655	コリン作動性受容体, ムスカリン 4 (CHRM4), mRNA	1132	NM_000741
A:00869	コリン作動性受容体, ムスカリン 5 (CHRM5), mRNA	1133	NM_012125
C:0649	CDC28 タンパク質キナーゼ調節サブ ユニット 1B (CKS1B), mRNA	1163	NM_001826
B:6912	CDC28 タンパク質キナーゼ調節サブ ユニット 2 (CKS2), mRNA	1164	NM_001827
A:07840	CDC 様キナーゼ 1 (CLK1), 転写物 変異体 1, mRNA	1195	NM_004071
B:8665	polo 様キナーゼ 3 (Drosophila) (PLK3), mRNA	1263	NM_004073
B:8651	コラーゲン, I 型 V, α 3 (グッドパスチ ャー抗原) (COL4A3), 転写物変異 体 1, mRNA	1285	NM_000091
B:4734	マイトジェン活性化タンパク質キナー ゼ 8 (MAP3K8), mRNA	1326	NM_005204

10

20

30

40

B:3778	システインリッチタンパク質 1 (腸管) (CRIP1), mRNA	1396	NM_001311
B:3581	システインリッチタンパク質 2 (CRIP2), mRNA	1397	NM_001312
B:5543	v-crk 肉腫ウイルス CT10 オンコジーンホモログ (トリ) (CRK), 転写物変異体 I, mRNA	1398	NM_005206
B:6254	v-crk 肉腫ウイルス CT10 オンコジーンホモログ (トリ) 様 (CRKL), mRNA	1399	NM_005207
A:03447	CSE1 染色体分離 1 様 (酵母) (CSE1L), 転写物変異体 2, mRNA	1434	NM_177436
A:10730	コロニー刺激因子 1 (マクロファージ) (CSF1), 転写物変異体 2, mRNA	1435	NM_172210
A:05457	コロニー刺激因子 1 受容体, 以前は McDonough ネコ肉腫ウイルス (v-fms) オンコジーンホモログ (CSF1R), mRNA	1436	NM_005211
B:1908	コロニー刺激因子 3 (顆粒球) (CSF3), 転写物変異体 2, mRNA	1440	NM_172219
A:01629	c-src チロシンキナーゼ (CSK), mRNA	1445	NM_004383
A:07097	カゼインキナーゼ 2, α プライムポリペプチド (CSNK2A2), mRNA	1459	NM_001896
B:3639	システイン及びグリシンリッチタンパク質 2 (CSRP2), mRNA	1466	NM_001321
B:8929	C 末端結合タンパク質 1 CTBP1	1487	NM_001012614, NM_001328
A:08689	C 末端結合タンパク質 2 (CTBP2), 転写物変異体 1, mRNA	1488	NM_001329
A:02604	カージオトロフィン (cardiotrophin) 1 (CTF1), mRNA	1489	NM_001330
A:05018	無能型 (disabled) ホモログ 2, マイトジェン応答性リン酸化タンパク質 (Drosophila) (DAB2), mRNA	1601	NM_001343
A:09374	結腸直腸癌で欠損 (DCC), mRNA	1630	NM_005215
A:05576	ダイナクテン 1 (p150, 接着型) (glued) ホモログ, Drosophila) (DCTN1), 転写物変異体 1, mRNA	1639	NM_004082
A:04346	成長停止及び DNA 損傷誘導性, α (GADD45A), mRNA	1647	NM_001924
B:9526	DNA 損傷誘導性転写物 3 (DDIT3), mRNA	1649	NM_004083
B:6726	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) ボックスポリペプチド 11 (CHL1 様ヘリカーゼホモログ, S. cerevisiae) (DDX11), 転写物変異体 1, mRNA	1663	NM_030653
B:1955	デオキシヒブシン合成酵素 (DHPS), 転写物変異体 1, mRNA	1725	NM_001930
A:09887	透明型 (diaphanous) ホモログ 2 (Drosophila) (DIAPH2), 転写物変異体 12C, mRNA	1730	NM_007309
B:4704	セプチン 1 (SEPT1), mRNA	1731	NM_052838
A:05535	先天性角化異常症 1, ジスケリン (dyskerin) (DKC1), mRNA	1736	NM_001363

10

20

30

40

A:06695	discs, 大型 (large) ホモログ 3 (神経内分泌-dlg, Drosophila) (DLG3), mRNA	1741	NM_021120
B:9032	筋強直性ジストロフィー含有 WD リピートモチーフ (DMWD), mRNA	1762	NM_004943
B:4936	DNA2 DNA 複製ヘリカーゼ 2 様 (酵母) (DNA2L), mRNA	1763	XM_166103, XM_938629
B:5286	ダイニン, 細胞質 1, 重鎖 1 (DYNC1H1), mRNA	1778	NM_001376
B:9089	ダイナミン 2 (DNM2), 転写物変異体 4, mRNA	1785	NM_001005362
A:05674	デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ末端 (DNMT), 転写物変異体 1, mRNA	1791	NM_004088
A:00269	ヘパリン結合 EGF 様成長因子 (HBEGF), mRNA	1839	NM_001945
B:3724	デオキシチミジル酸キナーゼ (チミジル酸キナーゼ) (DTYMK), mRNA	1841	NM_012145
A:01114	二重特異性ホスファターゼ 1 (DUSP1), mRNA	1843	NM_004417
A:08044	二重特異性ホスファターゼ 4 (DUSP4), 転写物変異体 2, mRNA	1846	NM_057158
B:0206	二重特異性ホスファターゼ 6 (DUSP6), 転写物変異体 1, mRNA	1848	NM_001946
A:07296	dUTP ピロホスファターゼ (DUT), ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, 転写物変異体 2, mRNA	1854	NM_001948
B:5540	E2F 転写因子 1 (E2F1), mRNA	1869	NM_005225
B:4216	E2F 転写因子 2 (E2F2), mRNA	1870	NM_004091
B:6451	E2F 転写因子 3 (E2F3), mRNA	1871	NM_001949
A:03567	E2F 転写因子 4, p107/p130 結合 (E2F4), mRNA	1874	NM_001950
C:2484	E2F 転写因子 5, p130 結合 (E2F5), mRNA	1875	NM_001951
B:9807	E2F 転写因子 6 (E2F6), 転写物変異体 a, mRNA	1876	NM_001952
C:2467	E4F 転写因子 1 (E4F1), mRNA	1877	NM_004424
A:04592	内皮細胞成長因子 1 (血小板由来) (ECGF1), mRNA	1890	NM_001953
A:00257	内皮分化, リゾホスファチジン酸 G タンパク質共役受容体 2 (EDG2), 転写物変異体 1, mRNA	1903	NM_001401
A:08155	エンドセリン 1 (EDN1), mRNA	1906	NM_001955
A:08447	エンドセリン受容体 A 型 (EDNRA), mRNA	1909	NM_001957
A:09410	上皮成長因子 (β ウロガストロン) (EGF), mRNA	1950	NM_001963
A:10005	上皮成長因子受容体 (赤芽球性白血病ウイルス (v-erb-b) オンコジーンホモログ, トリ) (EGFR), 転写物変異体 1, mRNA	1956	NM_005228
A:03312	初期成長応答 4 (EGR4), mRNA	1961	NM_001965
A:06719	真核生物の翻訳開始因子 4 γ , 2 (EIF4G2), mRNA	1982	NM_001418
A:10651	E74 様因子 5 (ets ドメイン転写因子) (ELF5), 転写物変異体 2, mRNA	2001	NM_001422

10

20

30

40

50

A:07972	ELK3, ETS ドメインタンパク質 (SRF アクセサリータンパク質 2) (ELK3), mRNA	2004	NM_005230
A:06224	エラスチン (大動脈弁上狭窄, Williams-Beuren 症候群) (ELN), mRNA	2006	NM_000501
A:10267	上皮膜タンパク質 1 (EMP1), mRNA	2012	NM_001423
A:09610	上皮膜タンパク質 2 (EMP2), mRNA	2013	NM_001424
A:00767	上皮膜タンパク質 3 (EMP3), mRNA	2014	NM_001425
A:07219	グルタミルアミノペプチダーゼ (アミノペプチダーゼ A) (ENPEP), mRNA	2028	NM_001977
A:10199	E1A 結合タンパク質 p300 (EP300), mRNA	2033	NM_001429
A:10325	EPH 受容体 B4 (EPHB4), mRNA	2050	NM_004444
A:04352	グルタミルプロリル tRNA 合成酵素 (EPRS), mRNA	2059	NM_004446
A:04352	グルタミルプロリル tRNA 合成酵素 (EPRS), mRNA	2060	NM_004446
A:08200	核受容体サブファミリー-2, グループ F, メンバー-6 (NR2F6), mRNA	2063	NM_005234
B:1429	v-erb-b2 赤芽球性白血病ウイルスオンコジーンホモログ 2, 神経/神経膠芽腫由来オンコジーンホモログ (トリ) ERBB2	2064	NM_001005862, NM_004448
A:02313	v-erb-a 赤芽球性白血病ウイルスオンコジーンホモログ 4 (トリ) (ERBB4), mRNA	2066	NM_005235
A:08898	エビレギュリン (EREG), mRNA	2069	NM_001432
A:07916	Ets2 リプレッサー因子 (ERF), mRNA	2077	NM_006494
B:9779	v-ets 赤芽球症ウイルス E26 オンコジーン様 (トリ) (ERG), 転写物変異体 1, mRNA	2078	NM_182918
C:2388	未発達型 (rudimentary) ホモログのエンハンサー (Drosophila) (ERH), mRNA	2079	NM_004450
B:5360	内因性レトロウイルス配列 K (C4), 2 ERVK2	2087	U87595
C:2799	エストロゲン受容体 1 (ESR1), mRNA	2099	NM_000125
A:01596	v-ets 赤芽球症ウイルス E26 オンコジーンホモログ 1 (トリ) (ETS1), mRNA	2113	NM_005238
A:07704	v-ets 赤芽球症ウイルス E26 オンコジーンホモログ 2 (トリ) (ETS2), mRNA	2114	NM_005239
A:00924	エコトロピックウイルス挿入部位 2A (EVI2A), 転写物変異体 2, mRNA	2123	NM_014210
A:07732	外骨腫 (多発性) 1 (EXT1), mRNA	2131	NM_000127
A:10493	外骨腫 (多発性) 2 (EXT2), 転写物変異体 1, mRNA	2132	NM_000401
A:07741	凝固因子 II (トロンビン) (F2), mRNA	2147	NM_000506
A:06727	凝固因子 II (トロンビン) 受容体 (F2R), mRNA	2149	NM_001992

10

20

30

40

A:10554	脂肪酸結合タンパク質 3, 筋肉及び心臓 (乳房由来成長インヒビター) (FABP3), mRNA	2170	NM_004102
A:10780	脂肪酸結合タンパク質 5 (乾癬関連) (FABP5), mRNA	2172	NM_001444
B:9700	脂肪酸結合タンパク質 7, 脳 FABP7	2173	NM_001446
C:2632	PTK2B タンパク質チロシンキナーゼ 2 β (PTK2B), 転写物変異体 1, mRNA	2185	NM_173174
A:07570	ファンconi貧血, 相補群 G (FANCG), mRNA	2189	NM_004629
A:08248	膜貫通 4 ドメイン, サブファミリーA, メンバー2 (IgE の Fc フラグメント, 高親和性 I, 受容体; β ポリペプチドに対する) (MS4A2), mRNA	2206	NM_000139
B:9065	flap 構造特異的エンドヌクレアーゼ 1 (FEN1), mRNA	2237	NM_004111
A:10689	グリピカン 4 (GPC4), mRNA	2239	NM_001448
B:7897	fer (fps/fes 関連) チロシンキナーゼ (リン酸化タンパク質 NCP94) (FER), mRNA	2242	NM_005246
B:1852	フィブリノゲン α 鎖 (FGA), 転写物変異体 α E, mRNA	2243	NM_000508
B:1909	フィブリノゲン β 鎖 (FGB), mRNA	2244	NM_005141
A:07894	線維芽細胞成長因子 1 (酸性) (FGF1), 転写物変異体 1, mRNA	2246	NM_000800
B:7727	線維芽細胞成長因子 2 (塩基性) (FGF2), mRNA	2247	NM_002006
A:01551	線維芽細胞成長因子 3 (マウス乳房腫瘍ウイルス挿入部位 (v-int-2) オンコジーンホモログ) (FGF3), mRNA	2248	NM_005247
A:10568	線維芽細胞成長因子 4 (ヘパリン分泌形質転換タンパク質 1, カボジ肉腫オンコジーン) (FGF4), mRNA	2249	NM_002007
C:2679	線維芽細胞成長因子 5 (FGF5), 転写物変異体 2, mRNA	2250	NM_033143
A:04438	線維芽細胞成長因子 6 (FGF6), mRNA	2251	NM_020996
C:2713	線維芽細胞成長因子 7 (ケラチノサイト成長因子) (FGF7), mRNA	2252	NM_002009
B:8151	線維芽細胞成長因子 8 (アンドロゲン誘導性) (FGF8), 転写物変異体 B, mRNA	2253	NM_006119
A:10353	線維芽細胞成長因子 9 (グリア活性化因子) (FGF9), mRNA	2254	NM_002010
A:10837	線維芽細胞成長因子 10 (FGF10), mRNA	2255	NM_004465
B:1815	フィブリノゲン γ 鎖 (FGG), 転写物変異体 γ B, mRNA	2266	NM_021870
A:01437	フマル酸ヒドラターゼ (FH) ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, mRNA	2271	NM_000143
A:04648	脆弱ヒスチジン 3 連残基遺伝子 (FHIT), mRNA	2272	NM_002012
B:1938	c-fos 誘導性成長因子 (血管内皮成長因子 D) (FIGF), mRNA	2277	NM_004469

10

20

30

40

50

B:5100	fms 関連チロシinkinナーゼ 1 (血管内皮成長因子/血管透過性因子受容体) FLT1	2321	NM_002019
A:05859	fms 関連チロシinkinナーゼ 3 (FLT3), mRNA	2322	NM_004119
A:05362	fms 関連チロシinkinナーゼ 3 リガンド (FLT3LG), mRNA	2323	NM_001459
A:05281	v-fos FBJ マウス骨肉腫ウイルスオンコジーンホモログ (FOS), mRNA	2353	NM_005252
A:01965	FBJ マウス骨肉腫ウイルスオンコジーンホモログ B (FOSB), mRNA	2354	NM_006732
A:01738	fyn 関連キナーゼ (FRK), mRNA	2444	NM_002031
A:03614	FK506 結合タンパク質 12 ラパマイシン関連タンパク質 1 (FRAP1), mRNA	2475	NM_004958
A:08973	フェリチン, 重鎖ポリペプチド 1 (FTH1), mRNA	2495	NM_002032
A:03646	SRC, FGR, YES に関連する FYN オンコジーン (FYN), 転写物変異体 1, mRNA	2534	NM_002037
B:9714	チャイニーズハムスター細胞中での X 線修復相補欠損修復 6 (Ku 自己抗原, 70kDa) (XRCC6), mRNA	2547	NM_001469
A:02378	GRB2 関連結合タンパク質 1 (GAB1), 転写物変異体 2, mRNA	2549	NM_002039
A:07229	サイクリン G 関連キナーゼ (GAK), mRNA	2580	NM_005255
B:9019	成長停止特異的 1 (GAS1), mRNA	2619	NM_002048
B:9019	成長停止特異的 1 (GAS1), mRNA	2620	NM_002048
B:9020	成長停止特異的 6 (GAS6), mRNA	2621	NM_000820
A:10093	成長停止特異的 8 (GAS8), mRNA	2622	NM_001481
A:09801	グルカゴン (GCG), mRNA	2641	NM_002054
A:09968	核受容体サブファミリー-6, グループ A, メンバー1 (NR6A1), 転写物変異体 3, mRNA	2649	NM_033335
B:4833	成長因子, 肝臓再生の増強因子 (ERV1 ホモログ, <i>S. cerevisiae</i>) (GFER), mRNA	2671	NM_005262
A:08908	成長因子非依存性 1 (GFI1), mRNA	2672	NM_005263
A:02108	GPI アンカー分子様タンパク質 (GML), mRNA	2765	NM_002066
A:05004	ゴナドトロピン放出ホルモン 1 (黄体形成ホルモン放出ホルモン) (GNRH1), mRNA	2796	NM_000825
B:4823	ストラティフィン (stratifin) (SFN), mRNA	2810	NM_006142
B:3553_hk-r1	G タンパク質経路抑制因子 1 (GPS1), 転写物変異体 1, mRNA	2873	NM_212492
A:04124	G タンパク質経路抑制因子 2 (GPS2), mRNA	2874	NM_004489
A:05918	グラニューリン (GRN), 転写物変異体 1, mRNA	2896	NM_002087
C:0852	グルココルチコイド受容体 DNA 結合因子 1 GRLF1	2909	NM_004491
A:04681	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 1 (メラノーマ成長刺激活性, α) (CXCL1), mRNA	2919	NM_001511

10

20

30

40

50

A:07763	ガストリン放出ペプチド受容体 (GRPR), mRNA	2925	NM_005314
B:9294	グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 β (GSK3B), mRNA	2932	NM_002093
A:07312	G1 から S 期移行 1 (GSPT1), mRNA	2935	NM_002094
A:09859	mutS ホモログ 6 (E. coli) (MSH6), mRNA	2956	NM_000179
A:04525	基本転写因子 IIH, ポリペプチド 1 (62kD サブユニット) (GTF2H1), mRNA	2965	NM_005316
B:9176	肝癌由来成長因子 (高移動性グループタンパク質 1 様) (HDGF), mRNA	3068	NM_004494
B:8961	肝細胞成長因子 (ヘパポイエチン (hepapoietin) A; 散乱因子) (HGF), 転写物変異体 3, mRNA	3082	NM_001010932
A:05880	造血系発現ホメオボックス (HHEX), mRNA	3090	NM_002729
A:05673	ヘキソキナーゼ 2 (HK2), mRNA	3099	NM_000189
A:10377	高移動性グループボックス 1 (HMGB1), mRNA	3146	NM_002128
A:07252	溶質輸送体ファミリー-29 (ヌクレオシドトランスポーター), メンバー-2 (SLC29A2), mRNA	3177	NM_001532
A:04416	異種核内リボヌクレオタンパク質 L (HNRPL), 転写物変異体 1, mRNA	3191	NM_001533
C:1926	ホメオボックス C10 (HOXC10), mRNA	3226	NM_017409
A:08912	ホメオボックス D13 (HOXD13), mRNA	3239	NM_000523
A:05637	v-Ha-ras Harvey ラット肉腫ウイルスオンコジーンホモログ (HRAS), 転写物変異体 1, mRNA	3265	NM_005343
A:08143	ヒートショック 70kDa タンパク質 1A (HSPA1A), mRNA	3304	NM_005345
A:05469	ヒートショック 70kDa タンパク質 2 (HSPA2), mRNA	3306	NM_021979
A:09246	5 ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 1A (HTR1A), mRNA	3350	NM_000524
A:07300	HUS1 チェックポイントホモログ (S. pombe) (HUS1), mRNA	3364	NM_004507
B:7639	インターフェロン, γ 誘導性タンパク質 16 IFI16	3428	NM_005531
A:04388	インターフェロン β 1, 線維芽細胞 (IFNB1), mRNA	3456	NM_002176
A:02473	インターフェロン, オメガ 1 (IFNW1), mRNA	3467	NM_002177
B:5220	インシュリン様成長因子 1 (ソマトメジン C) IGF1	3479	NM_000618
C:0361	インシュリン様成長因子 1 受容体 IGF1R	3480	NM_000875
B:5688	インシュリン様成長因子 2 (ソマトメジン A) (IGF2), mRNA	3481	NM_000612
A:09232	インシュリン様成長因子結合タンパク質 4 (IGFBP4), mRNA	3487	NM_001552
A:02232	インシュリン様成長因子結合タンパク質 6 (IGFBP6), mRNA	3489	NM_002178

10

20

30

40

50

A:03385	インシュリン様成長因子結合タンパク質 7 (IGFBP7), mRNA	3490	NM_001553
B:8268	システインリッチ, 血管新生誘導因子, 61 CYR61	3491	NM_001554
C:2817	免疫グロブリン mu 結合タンパク質 2 (IGHMBP2), mRNA	3508	NM_002180
A:07761	インターロイキン 1, α (IL1A), mRNA	3552	NM_000575
A:08500	インターロイキン 1, β (IL1B), mRNA	3553	NM_000576
A:02668	インターロイキン 2 (IL2), mRNA	3558	NM_000586
A:03791	インターロイキン 2 受容体, α (IL2RA), mRNA	3559	NM_000417
B:4721	インターロイキン 2 受容体, γ (重症複合免疫不全症) (IL2RG), mRNA	3561	NM_000206
A:09679	インターロイキン 3 (コロニー刺激因子, 複数) (IL3), mRNA	3562	NM_000588
A:05115	インターロイキン 4 (IL4), 転写物変異体 1, mRNA	3565	NM_000589
A:04767	インターロイキン 5 (コロニー刺激因子, 好酸球) (IL5), mRNA	3567	NM_000879
A:00154	インターロイキン 5 受容体, α (IL5RA), 転写物変異体 1, mRNA	3568	NM_000564
A:00705	インターロイキン 6 (インターフェロン β 2) (IL6), mRNA	3569	NM_000600
B:6258	インターロイキン 6 受容体 (IL6R), 転写物変異体 1, mRNA	3570	NM_000565
A:04305	インターロイキン 7 (IL7), mRNA	3574	NM_000880
A:06269	インターロイキン 8 (IL8), mRNA	3576	NM_000584
A:10396	インターロイキン 9 (IL9), mRNA	3578	NM_000590
B:9037	インターロイキン 8 受容体, β (IL8RB), mRNA	3579	NM_001557
A:07447	インターロイキン 9 受容体 (IL9R), 転写物変異体 1, mRNA	3581	NM_002186
A:07424	インターロイキン 10 (IL10), mRNA	3586	NM_000572
C:2709	インターロイキン 11 (IL11), mRNA	3589	NM_000641
A:02631	インターロイキン 12A (天然キラー細胞刺激因子 1, 細胞傷害性リンパ球成熟因子 1, p35) (IL12A), mRNA	3592	NM_000882
A:01248	インターロイキン 12B (天然キラー細胞刺激因子 2, 細胞傷害性リンパ球成熟因子 2, p40) (IL12B), mRNA	3593	NM_002187
A:02885	インターロイキン 12 受容体, β 1 (IL12RB1), 転写物変異体 1, mRNA	3594	NM_005535
B:4956	インターロイキン 12 受容体, β 2 (IL12RB2), mRNA	3595	NM_001559
C:2230	インターロイキン 13 (IL13), mRNA	3596	NM_002188
A:02144	インターロイキン 13 受容体, α 2 (IL13RA2), mRNA	3599	NM_000640
A:05823	インターロイキン 15 (IL15), 転写物変異体 3, mRNA	3600	NM_000585
A:05507	インターロイキン 15 受容体, α (IL15RA), 転写物変異体 1, mRNA	3601	NM_002189
A:09902	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 9 (TNFRSF9), mRNA	3604	NM_001561

10

20

30

40

A:01751	インターロイキン 18 (インターフェロン- γ 誘導因子) (IL18), mRNA	3606	NM_001562
B:1174	インターロイキンエンハンサー結合因子 3, 90kDa (ILF3), 転写物変異体 1, mRNA	3609	NM_012218
A:06560	インテグリン結合キナーゼ (ILK), 転写物変異体 1, mRNA	3611	NM_004517
A:04679	内部セントロメアタンパク質抗原 135 /155kDa (INCENP), mRNA	3619	NM_020238
B:8330	成長ファミリーメンバーのインヒビター-1 (ING1), 転写物変異体 4, mRNA	3621	NM_005537
A:05295	インヒビン, α (INHA), mRNA	3623	NM_002191
A:02189	インヒビン β A (アクチビン A, アクチビン AB α ポリペプチド) (INHBA), mRNA	3624	NM_002192
B:4601	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 10 (CXCL10), mRNA	3627	NM_001565
B:3728	インシュリン誘導性遺伝子 1 (INSIG1), 転写物変異体 1, mRNA	3638	NM_005542
A:08018	インシュリン様 4 (胎盤) (INSL4), mRNA	3641	NM_002195
A:02981	インターフェロン調節因子 1 (IRF1), mRNA	3659	NM_002198
A:00655	インターフェロン調節因子 2 (IRF2), mRNA	3660	NM_002199
B:4265	インターフェロン刺激エクソヌクレアーゼ遺伝子 20kDa (ISG20), mRNA	3669	NM_002201
C:0395	jagged 2 (JAG2), 転写物変異体 1, mRNA	3714	NM_002226
A:05470	ヤヌスキナーゼ 2 (a タンパク質チロシンキナーゼ) (JAK2), mRNA	3717	NM_004972
A:04848	v-jun 肉腫ウイルス 17 オンコジーンホモログ (トリ) (JUN), mRNA	3725	NM_002228
A:08730	jun B プロトオンコジーン (JUNB), mRNA	3726	NM_002229
A:06684	キネシンファミリーメンバー11 (KIF11), mRNA	3832	NM_004523
B:4887	キネシンファミリーメンバーC1 (KIFC1), mRNA	3833	NM_002263
A:02390	キネシンファミリーメンバー22 (KIF22), mRNA	3835	NM_007317
B:4036	カリオフィリン α 2 (RAG コホート 1, インポート α 1) (KPNA2), mRNA	3838	NM_002266
B:8230	v-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルス オンコジーンホモログ (KRAS), 転写物変異体 b, mRNA	3845	NM_004985
A:08264	ケラチン 16 (限局性の非表皮剥離性掌蹠角化症) (KRT16), mRNA	3868	NM_005557
B:6112	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (LCK), mRNA	3932	NM_005356
A:02572	白血病刺激因子 (コリン作動性分化因子) (LIF), mRNA	3976	NM_002309
A:02207	リガーゼ I, DNA, ATP 依存性 (LIG1), mRNA	3978	NM_000234

10

20

30

40

A:08891	リガーゼ III, DNA, ATP 依存性 (LIG3) ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, 転写物変異体 α , mRNA	3980	NM_013975
A:05297	リガーゼ IV, DNA, ATP 依存性 (LIG4), mRNA	3981	NM_206937
B:8631	LIM ドメインオンリー-1 (ローンボチン (rhombotin) 1) (LMO1), mRNA	4004	NM_002315
A:00504	脂肪腫中の LIM ドメイン含有優先転位パートナー (LPP), mRNA	4029	NM_005578
A:00504	脂肪腫中の LIM ドメイン含有優先転位パートナー (LPP), mRNA	4030	NM_005578
B:0707	低密度リポタンパク質関連タンパク質 1 (α 2-マクログロブリン受容体) (LRP1), mRNA	4035	NM_002332
A:09461	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 5 (LRP5), mRNA	4041	NM_002335
A:03776	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質関連タンパク質 1 (LRPAP1), mRNA	4043	NM_002337
B:7687	潜在的形質転換成長因子 β 結合タンパク質 2 (LTBP2), mRNA	4053	NM_000428
C:2653	v-yes-1 Yamaguchi 肉腫ウイルス関連オンコジーンホモログ (LYN), mRNA	4067	NM_002350
A:10613	腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2 (TACSTD2), mRNA	4070	NM_002353
A:03716	MAX 二量体化タンパク質 1 (MXD1), mRNA	4084	NM_002357
A:06387	MAD2 有糸分裂停止欠損様 1 (酵母) (MAD2L1), mRNA	4085	NM_002358
B:5699	v-maf 筋腱膜性繊維肉腫オンコジーンホモログ G (トリ) (MAFG), 転写物変異体 1, mRNA	4097	NM_002359
A:03848	MAS1 オンコジーン (MAS1), mRNA	4142	NM_002377
B:9275	巨核球関連チロシンキナーゼ (MATK), 転写物変異体 1, mRNA	4145	NM_139355
B:4426	結腸直腸癌中の突然変異 (MCC), mRNA	4163	NM_002387
A:08834	MCM2 ミニ染色体維持欠損 2, マイトチン (mitotin) (<i>S. cerevisiae</i>) (MCM2), mRNA	4171	NM_004526
A:08668	MCM3 ミニ染色体維持欠損 3 (<i>S. cerevisiae</i>) (MCM3), mRNA	4172	NM_002388
B:7581	MCM4 ミニ染色体維持欠損 4 (<i>S. cerevisiae</i>) (MCM4), 転写物変異体 1, mRNA	4173	NM_005914
B:7805	MCM5 ミニ染色体維持欠損 5, 細胞分裂周期 46 (<i>S. cerevisiae</i>) (MCM5), mRNA	4174	NM_006739
B:8147	MCM6 ミニ染色体維持欠損 6 (MIS5 ホモログ, <i>S. pombe</i>) (<i>S. cerevisiae</i>) (MCM6), mRNA	4175	NM_005915
B:7620	MCM7 ミニ染色体維持欠損 7 (<i>S. cerevisiae</i>) MCM7	4176	NM_005916

10

20

30

40

B:4650	ミッドカイン (神経突起成長促進因子 2) (MDK), 転写物変異体 1, mRNA	4192	NM_001012334
B:8649	Mdm2 形質転換 3T3 細胞ダブルミニニュート (double minute) 2, p53 結合タンパク質 (マウス) (MDM2), 転写物変異体 MDM2a, mRNA	4193	NM_006878
A:03964	Mdm4 形質転換 3T3 細胞ダブルミニニュート 4, p53 結合タンパク質 (マウス) (MDM4), mRNA	4194	NM_002393
A:10600	RAB8A, メンバー-RAS オンコジーンファミリー (RAB8A), mRNA	4218	NM_005370
B:8222	met プロトオンコジーン (肝細胞成長因子受容体) MET	4233	NM_000245
A:09470	KIT リガンド (KITLG), 転写物変異体 b, mRNA	4254	NM_000899
A:01575	O-6-メチルグアニン DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT), mRNA	4255	NM_002412
A:10388	モノクローナル抗体 Ki-67 により同定される抗原 (MKI67), mRNA	4288	NM_002417
A:06073	mutL ホモログ 1, 結腸癌, 非ポリポシス 2 型 (E. coli) (MLH1), mRNA	4292	NM_000249
B:7492	脊髄リンパ系又は混合系統白血病 (トリソラックス (trithorax) ホモログ, <i>Drosophila</i>) ; 転位置, 7 (MLLT7), mRNA	4303	NM_005938
A:09644	髄膜腫 (バランス転位で破壊されている) 1 (MN1), mRNA	4330	NM_002430
A:08968	menage a trois 1 (CAK アセンブリ因子) (MNAT1), mRNA	4331	NM_002431
A:02100	MAX 結合タンパク質 (MNT), mRNA	4335	NM_020310
A:02282	v-mos モロニーマウス肉腫ウイルスオンコジーンホモログ (MOS), mRNA	4342	NM_005372
A:06141	骨髄増殖性白血病ウイルスオンコジーン (MPL), mRNA	4352	NM_005373
A:04072	MRE11 減数分裂組換え 11 ホモログ A (<i>S. cerevisiae</i>) (MRE11A), 転写物変異体 1, mRNA	4361	NM_005591
A:04072	MRE11 減数分裂組換え 11 ホモログ A (<i>S. cerevisiae</i>) (MRE11A), 転写物変異体 1, mRNA	4362	NM_005591
A:04514	mutS ホモログ 2, 結腸癌, 非ポリポシス 1 型 (E. coli) (MSH2), mRNA	4436	NM_000251
A:06785	mutS ホモログ 3 (E. coli) (MSH3), mRNA	4437	NM_002439
A:02756	mutS ホモログ 4 (E. coli) (MSH4), mRNA	4438	NM_002440
A:09339	mutS ホモログ 5 (E. coli) (MSH5), 転写物変異体 1, mRNA	4439	NM_025259
A:04591	マクロファージ刺激 1 受容体 (c-met 関連チロシンキナーゼ) (MST1R), mRNA	4486	NM_002447
A:05992	メタロチオネイン 3 (成長刺激因子 (神経栄養)) (MT3), mRNA	4504	NM_005954

10

20

30

40

C:2393	成熟T細胞増殖1 (MTCP1) ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, 転写物変異体 B1, mRNA	4515	NM_014221
A:01898	mutY ホモログ (E. coli) (MUTYH), mRNA	4595	NM_012222
A:10478	MAX 相互作用物質1 (MXI1), 転写物変異体 1, mRNA	4601	NM_005962
B:5181	v-myb 骨髄芽球症ウイルスオンコジーンホモログ (トリ) MYB	4602	NM_005375
B:5429	v-myb 骨髄芽球症ウイルスオンコジーンホモログ (トリ) 様1 (MYBL1), mRNA	4603	XM_034274, XM_933460, XM_938064
A:06037	v-myb 骨髄芽球症ウイルスオンコジーンホモログ (トリ) 様2 (MYBL2), mRNA	4605	NM_002466
A:02498	v-myc 骨髄球腫症ウイルスオンコジーンホモログ (トリ) (MYC), mRNA	4609	NM_002467
C:2723	ミオシン, 重鎖ポリペプチド10, 非筋肉 (MYH10), mRNA	4628	NM_005964
B:4239	NGFI-A 結合タンパク質2 (EGR1 結合タンパク質2) (NAB2), mRNA	4665	NM_005967
B:1584	ヌクレオソーム会合タンパク質1 様1 (NAP1L1), 転写物変異体 1, mRNA	4673	NM_139207
A:09960	神経芽細胞腫, 腫瘍形成の抑制1 (NBL1), 転写物変異体 1, mRNA	4681	NM_182744
A:02361	ヌクレオチド結合タンパク質1 (MinD ホモログ, E. coli) (NUBP1), mRNA	4682	NM_002484
A:10519	ニプリン (NBN), 転写物変異体 1, mRNA	4683	NM_002485
A:08868	NCK アダプタータンパク質1 (NCK1), mRNA	4690	NM_006153
A:07320	ネクディン (necdin) ホモログ (マウス) (NDN), mRNA	4692	NM_002487
B:5481	ノリエ病 (偽神経膠腫) (NDP), mRNA	4693	NM_000266
B:4761	セプチン2 (SEPT2), 転写物変異体 4, mRNA	4735	NM_004404
A:04128	神経前駆細胞発現, 発生下方調節9 (NEDD9), 転写物変異体 1, mRNA	4739	NM_006403
B:7542	NIMA (never in mitosis gene a) 関連キナーゼ1 (NEK1), mRNA	4750	NM_012224
A:00847	NIMA (never in mitosis gene a) 関連キナーゼ2 (NEK2), mRNA	4751	NM_002497
B:7555	NIMA (never in mitosis gene a) 関連キナーゼ3 (NEK3), 転写物変異体 1, mRNA	4752	NM_002498
B:9751	ニューロフィブロミン1 (神経線維腫症, フォンレックリングハウゼン病, ワトソン病) (NF1), mRNA	4763	NM_000267
B:7527	ニューロフィブロミン2 (両側性聴神経腫) (NF2), 転写物変異体 12, mRNA	4771	NM_181825
B:8431	核内因子 I/A (NFIA), mRNA	4774	NM_005595
A:03729	核内因子 I/B (NFIB), mRNA	4781	NM_005596

10

20

30

40

B:5428	核内因子 I/C (CCAAT 結合 転写因子) (NFIC), 転写物変異体 1, mRNA	4782	NM_005597
C:5826	核内因子 I/X (CCAAT 結合 転写因子) (NFI), mRNA	4784	NM_002501
B:5078	核内転写因子 Y, γ NFYC	4802	NM_014223
A:05462	NHP2 非ヒストン染色体タンパク質 2 様 1 (<i>S. cerevisiae</i>) (NHP2L1), 転写物変異体 1, mRNA	4809	NM_005008
A:01677	非転移性細胞 1, タンパク質 (NM23A) 発現 (NME1), 転写物変異体 2, mRNA	4830	NM_000269
A:04306	非転移性細胞 2, タンパク質 (NM23B) 発現 (NME2), 転写物変異体 1, mRNA	4831	NM_002512
C:1522	核小体タンパク質 1, 120kDa (NOL1), 転写物変異体 2, mRNA	4839	NM_001033714
A:06565	ニューロペプチド Y (NPY), mRNA	4852	NM_000905
A:00579	Notch ホモログ 2 (<i>Drosophila</i>) (NOTCH2), mRNA	4853	NM_024408
A:02787	神経芽細胞腫 RAS ウイルス (v-ras) オンコジーンホモログ (NRAS), mRNA	4893	NM_002524
B:6139	核内有糸分裂装置タンパク質 1 (NUMA1), mRNA	4926	NM_006185
A:04432	オピオイド受容体, mu 1 (OPRM1), 転写物変異体 MOR-1, mRNA	4988	NM_000914
A:02654	複製開始点認識複合体サブユニット 1 様 (酵母) (ORC1L), mRNA	4998	NM_004153
A:01697	複製開始点認識複合体サブユニット 2 様 (酵母) (ORC2L), mRNA	4999	NM_006190
A:06724	複製開始点認識複合体サブユニット 4 様 (酵母) (ORC4L), 転写物変異体 2, mRNA	5000	NM_002552
C:0244	複製開始点認識複合体サブユニット 5 様 (酵母) (ORC5L), 転写物変異体 2, mRNA	5001	NM_181747
A:09399	オンコスタチン (oncostatin) M (OSM), mRNA	5008	NM_020530
A:07058	増殖関連 2G4, 38kDa (PA2G4), mRNA	5036	NM_006191
A:04710	血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ, アイスフォーム Ib, α サブユニット 45kDa (PAFAH1B1), mRNA	5048	NM_000430
A:03397	ペルオキシレドキシシン 1 (PRDX1), 転写物変異体 1, mRNA	5052	NM_002574
B:4727	再生隣島由来 3 α (REG3A), 転写物変異体 1, mRNA	5068	NM_002580
A:03215	PRKC, アポトーシス, WT1 調節因子 (PAWR), mRNA	5074	NM_002583
A:03715	増殖細胞核内抗原 (PCNA), 転写物変異体 1, mRNA	5111	NM_002592
A:09486	PCTAIRE タンパク質キナーゼ 1 (PCTK1), 転写物変異体 1, mRNA	5127	NM_006201
A:09486	PCTAIRE タンパク質キナーゼ 1 (PCTK1), 転写物変異体 1, mRNA	5128	NM_006201

10

20

30

40

C:2666	血小板由来成長因子 α ポリペプチド (PDGFA), 転写物変異体 1, mRNA	5154	NM_002607
B:7519	血小板由来成長因子 β ポリペプチド (サル肉腫ウイルス (v-sis) オンコジーンホモログ) (PDGFB), 転写物変異体 1, mRNA	5155	NM_002608
A:02349	血小板由来成長因子受容体, α ポリペプチド (PDGFRA), mRNA	5156	NM_006206
A:00876	PDZ ドメイン含有 1 (PDZK1), mRNA	5174	NM_002614
A:04139	セルピンペプチダーゼインヒビター, クレード (clade) F (α 2 抗プラスミン, 色素上皮由来因子), メンバー1 (SERPINF1), 転写物変異体 4, mRNA	5176	NM_002615
B:4669	プレホルジン 1 (PFDN1), mRNA	5201	NM_002622
A:00156	胎盤成長因子, 血管内皮成長因子関連タンパク質 (PGF), mRNA	5228	NM_002632
B:9242	ホスホイノシチド 3-キナーゼ, 触媒, β ポリペプチド (PIK3CB), mRNA	5291	NM_006219
A:09957	タンパク質 (ペプチジル-プロリルシス / トランスイソメラーゼ) NIMA-相互作用 1 (PIN1), mRNA	5300	NM_006221
A:00888	多形性腺腫遺伝子様 1 (PLAGL1), 転写物変異体 2, mRNA	5325	NM_006718
A:08398	プラスミノーゲン (PLG), mRNA	5340	NM_000301
B:3744	polo 様キナーゼ 1 (Drosophila) (PLK1), mRNA	5347	NM_005030
B:4722	末梢ミエリンタンパク質 22 (PMP22), 転写物変異体 1, mRNA	5376	NM_000304
A:10286	PMS1 減数分裂後分離増加 1 (S. cerevisiae) (PMS1), mRNA	5378	NM_000534
A:10286	PMS1 減数分裂後分離増加 1 (S. cerevisiae) (PMS1), mRNA	5379	NM_000534
B:9336	減数分裂後分離増加 2 様 2 (PMS2L2), mRNA	5380	NM_002679
B:9336	減数分裂後分離増加 2 様 2 (PMS2L2), mRNA	5382	NM_002679
A:10467	減数分裂後分離増加 2 様 5 (PMS2L5), mRNA	5383	NM_174930
A:10467	減数分裂後分離増加 2 様 5 (PMS2L5), mRNA	5386	NM_174930
A:02096	PMS2 減数分裂後分離増加 2 (S. cerevisiae) (PMS2), 転写物変異体 1, mRNA	5395	NM_000535
B:0731	セブチン 5 (SEPT5), 転写物変異体 1, mRNA	5413	NM_002688
A:09062	セブチン 4 (SEPT4), 転写物変異体 1, mRNA	5414	NM_004574
A:05543	ポリメラーゼ (DNA 向け), α (POLA), mRNA	5422	NM_016937
A:02852	ポリメラーゼ (DNA 向け), β (POLB), mRNA	5423	NM_002690
A:09477	ポリメラーゼ (DNA 向け), δ 1, 触媒サブユニット 125kDa (POLD1), mRNA	5424	NM_002691

10

20

30

40

A:02929	ポリメラーゼ (DNA 向け), δ 2 調節サブユニット 50kDa (POLD2), mRNA	5425	NM_006230
B:3196	ポリメラーゼ (DNA 向け), ϵ POLE	5426	NM_006231
A:04680	ポリメラーゼ (DNA 向け), ϵ 2 (p59 サブユニット) (POLE2), mRNA	5427	NM_002692
A:08572	ポリメラーゼ (DNA 向け), γ (POLG), mRNA	5428	NM_002693
A:08948	ポリメラーゼ (RNA) ミトコンドリア (DNA 向け) (POLRMT) ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, mRNA	5442	NM_005035
A:00480	POU ドメイン, クラス 1, 転写因子 1 (Pit1, 成長ホルモン因子 1) (POU1F1), mRNA	5449	NM_000306
C:6960	ペルオキシソーム増殖活性化受容体, δ (PPARD), 転写物変異体 1, mRNA	5467	NM_006238
B:0695	PPAR 結合タンパク質 (PPARBP), mRNA	5469	NM_004774
A:10622	プロ血小板塩基性タンパク質 (ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 7) (PPBP), mRNA	5473	NM_002704
A:08431	タンパク質ホスファターゼ 1G (以前は 2C), マグネシウム依存性, γ アイソフォーム (PPM1G), 転写物変異体 1, mRNA	5496	NM_177983
A:05348	タンパク質ホスファターゼ 1, 触媒サブユニット, α アイソフォーム (PPP1CA), 転写物変異体 1, mRNA	5499	NM_002708
B:0943	タンパク質ホスファターゼ 1, 触媒サブユニット, β アイソフォーム (PPP1CB), 転写物変異体 1, mRNA	5500	NM_002709
A:02064	タンパク質ホスファターゼ 1, 触媒サブユニット, γ アイソフォーム (PPP1CC), mRNA	5501	NM_002710
A:01231	タンパク質ホスファターゼ 2 (以前は 2A), 触媒サブユニット, α アイソフォーム (PPP2CA), mRNA	5515	NM_002715
A:03825	タンパク質ホスファターゼ 2 (以前は 2A) 調節サブユニット A (PR 65), α アイソフォーム (PPP2R1A), mRNA	5518	NM_014225
A:01064	タンパク質ホスファターゼ 2 (以前は 2A) 調節サブユニット A (PR 65), β アイソフォーム (PPP2R1B), 転写物変異体 1, mRNA	5519	NM_002716
A:00874	タンパク質ホスファターゼ 2 (以前は 2A) 調節サブユニット B", α (PPP2R3A), 転写物変異体 1, mRNA	5523	NM_002718
A:07683	タンパク質ホスファターゼ 3 (以前は 2B), 触媒サブユニット, β アイソフォーム (カルシニューリン A β) (PPP3CB), mRNA	5532	NM_021132
A:00032	タンパク質ホスファターゼ 5, 触媒サブユニット (PPP5C), mRNA	5536	NM_006247

10

20

30

40

A:02880	タンパク質ホスファターゼ 6, 触媒サブユニット (PPP6C), mRNA	5537	NM_002721
A:07833	プライマーゼ, ポリペプチド 1, 49kDa (PRIM1), mRNA	5557	NM_000946
A:08706	プライマーゼ, ポリペプチド 2A, 58kDa PRIM2A	5558	NM_000947
A:00953	タンパク質キナーゼ, cAMP 依存性調節, I 型, α (組織特異的エクスティンゲイッシャー (extinguisher) 1) (PRKAR1A), 転写物変異体 1, mRNA	5573	NM_002734
A:07305	タンパク質キナーゼ, cAMP 依存性調節, II 型, β (PRKAR2B), mRNA	5578	NM_002736
A:08970	タンパク質キナーゼ D1 (PRKD1), mRNA	5587	NM_002742
A:05228	タンパク質キナーゼ, cGMP 依存性, II 型 (PRKG2), mRNA	5593	NM_006259
B:6263	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 1 (MAPK1), 転写物変異体 1, mRNA	5594	NM_002745
B:5471	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 3 (MAPK3), mRNA	5595	NM_002746
B:9088	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 4 (MAPK4), mRNA	5596	NM_002747
A:03644	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 6 (MAPK6), mRNA	5597	NM_002748
A:09951	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 7 (MAPK7), 転写物変異体 1, mRNA	5598	NM_139033
A:00932	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 13 (MAPK13), mRNA	5603	NM_002754
A:06747	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 6 (MAP2K6), 転写物変異体 1, mRNA	5608	NM_002758
B:4014	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 7 MAP2K7	5609	NM_145185
B:1372	真核生物の翻訳開始因子 2- α キナーゼ 2 (EIF2AK2), mRNA	5610	NM_002759
B:5991	タンパク質キナーゼ, インターフェロン誘導性二本鎖 RNA 依存性 インヒビター, リプレッサー (P58 リプレッサー) (PRKRIR), mRNA	5612	NM_004705
A:03959	プロラクチン (PRL), mRNA	5617	NM_000948
A:09385	プロタミン 1 (PRM1), mRNA	5619	NM_002761
A:02848	プロタミン 2 (PRM2), mRNA	5620	NM_002762
A:07907	カリクレイン 10 (KLK10), 転写物変異体 1, mRNA	5655	NM_002776
A:01338	プロテイナーゼ 3 (セリンプロテイナーゼ, 好中球, ウェゲナー肉芽腫症自己抗原) (PRTN3), mRNA	5657	NM_002777
B:4949	プレセニリン 1 (アルツハイマー病 3) PSEN1	5663	NM_000021
A:00037	プレセニリン 2 (アルツハイマー病 4) (PSEN2), 転写物変異体 1, mRNA	5664	NM_000447
A:05430	ペプチド YY (PYY), mRNA	5697	NM_004160

10

20

30

40

A:05083	プロテアソーム (プロソーム (prosome), マクロパイン (macropain)) 26S サブユニット, 非 ATPase, 8 (PSMD8), mRNA	5714	NM_002812
A:10847	パッチ型 (patched) ホモログ (Drosophila) (PTCH), mRNA	5727	NM_000264
A:04029	ホスファターゼ及びテンシンホモログ (多発性進行癌中の突然変異 1) (PTEN), mRNA	5728	NM_000314
A:08708	副甲状腺ホルモン様ホルモン (PTH1H), 転写物変異体 2, mRNA	5744	NM_002820
B:4775	プロサイモシン, α (遺伝子配列 28) (PTMA), mRNA	5757	NM_002823
A:05250	パラチモシン (PTMS), mRNA	5763	NM_002824
C:2316	プレイオトロフィン (ヘパリン結合成長因子 8, 神経突起成長促進因子 1) (PTN), mRNA	5764	NM_002825
C:2627	キエシン (quiescin) Q6 (QSCN6), 転写物変異体 1, mRNA	5768	NM_002826
A:10310	タンパク質チロシンホスファターゼ, 非受容体 6 型 (PTPN6), 転写物変異体 2, mRNA	5777	NM_080548
A:02619	RAD1 ホモログ (S. pombe) (RAD1), 転写物変異体 1, mRNA	5810	NM_002853
C:2196	プリンリッチエレメント結合タンパク質 A (PURA), mRNA	5813	NM_005859
B:1151	ras 関連 C3 ポツリヌス毒素質 1 (rho ファミリー, 低分子量 GTP 結合タンパク質 Rac1) (RAC1), 転写物変異体 Rac1b, mRNA	5879	NM_018890
A:05292	RAD9 ホモログ A (S. pombe) (RAD9A), mRNA	5883	NM_004584
A:10635	RAD17 ホモログ (S. pombe) (RAD17), 転写物変異体 8, mRNA	5884	NM_002873
A:07580	RAD21 ホモログ (S. pombe) (RAD21), mRNA	5885	NM_006265
A:07819	RAD51 ホモログ (RecA ホモログ, E. coli) (S. cerevisiae) (RAD51), 転写物変異体 1, mRNA	5888	NM_002875
A:09744	RAD51 様 1 (S. cerevisiae) (RAD51L1), 転写物変異体 1, mRNA	5890	NM_002877
B:0346	RAD51 様 3 (S. cerevisiae) (RAD51L3)	5892	NM_002878, NM_133629
B:1043	RAD52 ホモログ (S. cerevisiae) (RAD52), 転写物変異体 β , mRNA	5893	NM_134424
C:2457	v-raf-1 マウス白血病ウイルスオンコジーンホモログ 1 (RAF1), mRNA	5894	NM_002880
B:8341	ral グアニンヌクレオチド解離刺激因子 RALGDS	5900	NM_001042368, NM_006266
A:09169	RAN, メンバー-RAS オンコジーンファミリー (RAN), mRNA	5901	NM_006325
C:0082	RAP1A, RAS オンコジーンファミリーのメンバー RAP1A	5906	NM_001010935, NM_002884

10

20

30

40

A:00423	RAP1B, RAS オンコジーンファミリーのメンバー (RAP1B), 転写物変異体 1, mRNA	5908	NM_015646
A:09690	レチノイン酸受容体レスポナー (タザロテン誘導性) 1 (RARRES1), 転写物変異体 2, mRNA	5918	NM_002888
A:08045	レチノイン酸受容体レスポナー (タザロテン誘導性) 3 (RARRES3), mRNA	5920	NM_004585
B:9011	網膜芽細胞腫 1 (骨肉腫を含む) (RB1), mRNA	5925	NM_000321
A:04888	網膜芽細胞腫結合タンパク質 4 (RBBP4), mRNA	5928	NM_005610
C:2267	網膜芽細胞腫結合タンパク質 6 (RBBP6), 転写物変異体 1, mRNA	5930	NM_006910
A:06741	網膜芽細胞腫結合タンパク質 7 (RBBP7), mRNA	5931	NM_002893
A:09145	網膜芽細胞腫結合タンパク質 8 (RBBP8), 転写物変異体 1, mRNA	5932	NM_002894
A:10222	網膜芽細胞腫様 1 (p107) (RBL1), 転写物変異体 1, mRNA	5933	NM_002895
A:08246	網膜芽細胞腫様 2 (p130) (RBL2), mRNA	5934	NM_005611
B:9795	RNA 結合モチーフ, 一本鎖相互作用タンパク質 1 (RBMS1), 転写物変異体 1, mRNA	5937	NM_016836
B:1393	再生膵島由来 1 α (膵石タンパク質膵臓系状 (pancreatic thread) タンパク質) (REG1A), mRNA	5967	NM_002909
B:4741	再生膵島由来 1 β (膵石タンパク質膵臓系状 (pancreatic thread) タンパク質) (REG1B), mRNA	5968	NM_006507
B:4741	再生膵島由来 1 β (膵石タンパク質膵臓系状タンパク質) (REG1B), mRNA	5969	NM_006507
A:04164	REV3 様, DNA ポリメラーゼゼータの触媒サブユニット (酵母) (REV3L), mRNA	5980	NM_002912
A:03348	複製因子 C (活性化因子 1) 1, 145kDa (RFC1), mRNA	5981	NM_002913
A:06693	複製因子 C (活性化因子 1) 2, 40kDa (RFC2), 転写物変異体 1, mRNA	5982	NM_181471
A:02491	複製因子 C (活性化因子 1) 3, 38kDa (RFC3), 転写物変異体 1, mRNA	5983	NM_002915
A:09921	複製因子 C (活性化因子 1) 4, 37kDa (RFC4), 転写物変異体 1, mRNA	5984	NM_002916
B:3726	複製因子 C (活性化因子 1) 5, 36kDa (RFC5), 転写物変異体 1, mRNA	5985	NM_007370
A:04896	ret フィンガータンパク質 (RFP), 転写物変異体 α , mRNA	5987	NM_006510
A:04971	G タンパク質シグナル伝達の調節因子 2, 24kDa (RGS2), mRNA	5997	NM_002923
B:8684	リラキシン 2 (RLN2), 転写物変異体 2, mRNA	6024	NM_005059
A:10597	複製タンパク質 A1, 70kDa (RPA1), mRNA	6117	NM_002945

10

20

30

40

A:09203	複製タンパク質 A2, 32kDa (RPA2), mRNA	6118	NM_002946
A:00231	複製タンパク質 A3, 14kDa (RPA3), mRNA	6119	NM_002947
B:8856	リボソームタンパク質 S4, X 連鎖 (RPS4X), mRNA	6191	NM_001007
B:8856	リボソームタンパク質 S4, X 連鎖 (RPS4X), mRNA	6192	NM_001007
A:10444	リボソームタンパク質 S6 キナーゼ 70kDa, ポリペプチド 2 (RPS6KB2), 転写物変異体 1, mRNA	6199	NM_003952
A:02188	リボソームタンパク質 S25 (RPS25), mRNA	6232	NM_001028
A:08509	関連 RAS ウイルス (r-ras) オンコジーンホモログ (RRAS), mRNA	6237	NM_006270
A:09802	リボヌクレオチド還元酵素 M1 ポリペプチド (RRM1), mRNA	6240	NM_001033
B:3501	リボヌクレオチド還元酵素 M2 ポリペプチド (RRM2), mRNA	6241	NM_001034
A:08332	S100 カルシウム結合タンパク質 A5 (S100A5), mRNA	6276	NM_002962
C:1129	S100 カルシウム結合タンパク質 A6 (cal サイクリン) (S100A6), mRNA	6277	NM_014624
B:3690	S100 カルシウム結合タンパク質 A11 (カルギザリン) (S100A11), mRNA	6282	NM_005620
A:08910	S100 カルシウム結合タンパク質, β (神経) (S100B), mRNA	6285	NM_006272
A:05458	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 12 (MAPK12), mRNA	6300	NM_002969
A:07786	テトラスパニン 31 (TSPAN31), mRNA	6302	NM_005981
A:09884	C 型レクチンドメインファミリー11, メンバーA (CLEC11A), mRNA	6320	NM_002975
A:00985	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 3 (CCL3), mRNA	6348	NM_002983
A:00985	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 3 (CCL3), mRNA	6349	NM_002983
B:0899	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 14 (CCL14), 転写物変異体 2, mRNA	6358	NM_032962
B:0898	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 23 (CCL23), 転写物変異体 CK β 8, mRNA	6368	NM_145898
B:5275	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 11 (CXCL11), mRNA	6374	NM_005409
C:2038	SET 転位 (脊髄白血病関連) (SET), mRNA	6418	NM_003011
A:00679	SHC (Src ホモロジー2 ドメイン含有) 形質転換タンパク質 1 (SHC1), 転写物変異体 1, mRNA	6464	NM_183001
B:9295	SCL/TAL1 interrupting locus (STIL), mRNA	6491	NM_003035
B:7410	シグナル誘導性増殖関連遺伝子 1 (SIPA1), 転写物変異体 1, mRNA	6494	NM_1532538

10

20

30

40

50

C:5435	S 期キナーゼ関連タンパク質 2 (p45) (SKP2), 転写物変異体 1, mRNA	6502	NM_005983
A:09017	シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリーメンバー1 (SLAMF1), mRNA	6504	NM_003037
A:06456	溶質輸送体ファミリー12 (カリウム/塩素トランスポーター), メンバー4 (SLC12A4), mRNA	6560	NM_005072
A:05730	SWI/SNF 関連, マトリクス関連, クロマチンの act 非依存性調節因子, サブファミリー-b, メンバー1 (SMARCB1), 転写物変異体 1, mRNA	6598	NM_003073
A:07314	ファスシンホモログ 1 アクチン-バンドリングタンパク質 (キタムラサキウニ) (FSCN1), mRNA	6624	NM_003088
A:04540	sparc/オステオネクチン, cwcv 及び kazal 様ドメイン プロテオグリカン (testican) 1 (SPOCK1), mRNA	6695	NM_004598
A:09441	分泌リン酸化タンパク質 1 (オステオポンチン, 骨シアロタンパク質 I, 初期 T リンパ球活性化 1) (SPP1), mRNA	6696	NM_000582
A:02264	v-src 肉腫 (Schmidt-Ruppin A-2) ウイルスオンコジーンホモログ (トリ) (SRC), 転写物変異体 1, mRNA	6714	NM_005417
A:04127	一本鎖 DNA 結合タンパク質 1 (SSBP1), mRNA	6742	NM_003143
A:07245	シグナル配列受容体, α (トランスロコン (translocon) 関連タンパク質 α) (SSR1), mRNA	6745	NM_003144
A:08350	ソマトスタチン (SST), mRNA	6750	NM_001048
A:03956	ソマトスタチン受容体 1 (SSTR1), mRNA	6751	NM_001049
C:1740	ソマトスタチン受容体 2 (SSTR2), mRNA	6752	NM_001050
A:04237	ソマトスタチン受容体 3 (SSTR3), mRNA	6753	NM_001051
A:04852	ソマトスタチン受容体 4 (SSTR4), mRNA	6754	NM_001052
A:01484	ソマトスタチン受容体 5 (SSTR5), mRNA	6755	NM_001053
A:03398	シグナルトランスデューサー及び転写の活性化因子 1, 91kDa (STAT1), 転写物変異体 α , mRNA	6772	NM_007315
A:05843	間質相互作用分子 1 (STIM1), mRNA	6786	NM_003156
A:04562	NIMA (never in mitosis gene a) 関連キナーゼ 4 (NEK4), mRNA	6787	NM_003157
A:04814	セリン/スレオニンキナーゼ 6 (STK6), 転写物変異体 1, mRNA	6790	NM_198433
A:01764	オーロラキナーゼ C (AURKC), 転写物変異体 3, mRNA	6795	NM_003160
A:10309	斑入り型 (variegation) 3-9 ホモログの抑制因子 1 (Drosophila) (SUV39H1), mRNA	6839	NM_003173
A:01895	シナプトネマ複合体タンパク質 1 (SYCP1), mRNA	6847	NM_003176

10

20

30

40

A:09854	脾臓チロシンキナーゼ (SYK), mRNA	6850	NM_003177
A:02589	転写アダプター2 (ADA2 ホモログ, 酵母) 様 (TADA2L), 転写物変異体 1, mRNA	6871	NM_001488
A:01355	TAF1 RNA ポリメラーゼ II, TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子 250kDa (TAF1), 転写物変異体 1, mRNA	6872	NM_004606
C:1960	T 細胞急性リンパ球性白血病 1 (TAL1), mRNA	6886	NM_003189
C:2789	転写因子 3 (E2A 免疫グロブリン エンハンサー結合因子 E12/E47) (TCF3), mRNA	6930	NM_003200
B:4738	転写因子 8 (インターロイキン 2 発現を抑制) (TCF8), mRNA	6935	NM_030751
A:03967	転写因子 19 (SC1) (TCF19), mRNA	6941	NM_007109
A:05964	テロメラーゼ関連タンパク質 1 (TEP1), mRNA	7011	NM_007110
B:9167	テロメアリピート結合因子 (NIMA-相互作用) 1 (TERF1), 転写物変異体 2, mRNA	7013	NM_003218
B:7401	テロメアリピート結合因子 2 (TERF2), mRNA	7014	NM_005652
C:0355	テロメラーゼ逆転写酵素 (TERT), 転写物変異体 1, mRNA	7015	NM_003219
A:07625	転写因子 A, ミトコンドリア (TFAM), mRNA	7019	NM_003201
A:06784	核受容体サブファミリー-2, グループ F, メンバー1 (NR2F1), mRNA	7025	NM_005654
A:06784	核受容体サブファミリー-2, グループ F, メンバー1 (NR2F1), mRNA	7027	NM_005654
B:5016	転写因子 Dp-2 (E2F 二量体化パートナー-2) (TFDP2), mRNA	7029	NM_006286
B:5851	形質転換成長因子 α (TGFA), mRNA	7039	NM_003236
A:07050	形質転換成長因子 β 1 (カムラチ・エンゲルマン病) (TGFB1), mRNA	7040	NM_000660
B:0094	形質転換成長因子 β 1 誘導性転写物 1 (TGFB1I1), mRNA	7041	NM_015927
A:09824	形質転換成長因子 β 2 (TGFB2), mRNA	7042	NM_003238
B:7853	形質転換成長因子 β 3 (TGFB3), mRNA	7043	NM_003239
B:4156	形質転換成長因子 β 誘導性, 68kDa (TGFB1), mRNA	7045	NM_000358
A:03732	形質転換成長因子 β 受容体 II (70/80kDa) (TGFB2), 転写物変異体 2, mRNA	7048	NM_003242
B:0258	トロンボポエチン (骨髄増殖性白血病ウイルスオンコジーンリガンド, 巨核球成長及び発生因子) (THPO), 転写物変異体 3, mRNA	7066	NM_199356

10

20

30

40

B:4371	甲状腺ホルモン受容体, α (赤芽球性白血病ウイルス (v-erb-a) オンコジーンホモログ, トリ) (THRA), 転写物変異体 1, mRNA	7067	NM_199334
A:06139	Kruppel 様因子 10 (KLF10), 転写物変異体 1, mRNA	7071	NM_005655
A:08048	TIMP メタロペプチダーゼインヒビター-1 (TIMP1), mRNA	7076	NM_003254
B:3686	膜貫通 4L シックスファミリーメンバー 4 (TM4SF4), mRNA	7104	NM_004617
B:5451	トポイソメラーゼ (DNA) I (TOP1), mRNA	7150	NM_003286
B:7145	トポイソメラーゼ (DNA) II α 170kDa (TOP2A), mRNA	7153	NM_001067
A:04487	トポイソメラーゼ (DNA) II β 180kDa (TOP2B), mRNA	7155	NM_001068
A:05345	トポイソメラーゼ (DNA) III α (TOP3A), mRNA	7156	NM_004618
A:07597	腫瘍タンパク質 p53 (リー・フラウメニ症候群) (TP53), mRNA	7157	NM_000546
B:6951	腫瘍タンパク質 p53 結合タンパク質 2 (TP53BP2), 転写物変異体 1, mRNA	7159	NM_001031685
A:10089	腫瘍タンパク質 p73 (TP73), mRNA	7161	NM_005427
A:07179	腫瘍タンパク質 D52 様 1 (TPD52L1), 転写物変異体 4, mRNA	7165	NM_001003397
A:00700	結節性硬化症 1 (TSC1), 転写物変異体 1, mRNA	7248	NM_000368
C:2440	結節性硬化症 2 (TSC2), 転写物変異体 2, mRNA	7249	NM_021055
A:06571	甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSHR), 転写物変異体 1, mRNA	7253	NM_000369
A:02759	精巣特異的タンパク質, Y 連鎖 1 (TSPY1), mRNA	7258	NM_003308
A:09121	腫瘍抑制サブトランスフェラブル候補 1 (TSSC1), mRNA	7260	NM_003310
A:07936	TTK タンパク質キナーゼ (TTK), mRNA	7272	NM_003318
A:05365	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリーメンバー-4 (tax 転写活性化糖タンパク質 1, 34kDa) (TNFSF4), mRNA	7292	NM_003326
B:0763	チオレドキシシン TXN	7295	NM_003329
B:4917	ユビキチン活性化酵素 E1 (A1S9T 及び BN75 温度感受性相補性) (UBE1), 転写物変異体 1, mRNA	7317	NM_003334
A:08169	ユビキチン抱合酵素 E2D 1 (UBC4/5 ホモログ, 酵母) (UBE2D1), mRNA	7321	NM_003338
A:07196	ユビキチン抱合酵素 E2D 3 (UBC4/5 ホモログ, 酵母) (UBE2D3), 転写物変異体 1, mRNA	7323	NM_003340
A:04972	ユビキチン抱合酵素 E2 変異体 1 (UBE2V1), 転写物変異体 1, mRNA	7335	NM_021988

10

20

30

40

B:0648	ユビキチン抱合酵素 E2 変異体 2 (UBE2V2), mRNA	7336	NM_003350
C:2659	ウロモジュリン (ウロムコイド (uromucoid), Tamm-Horsfall 糖タンパク質) (UMOD), 転写物変異体 2, mRNA	7369	NM_001008389
A:06855	vav 1 オンコジーン (VAV1), mRNA	7409	NM_005428
A:08040	vav 2 オンコジーン VAV2	7410	NM_003371
C:1128	血管内皮成長因子 (VEGF), 転写物変異体 5, mRNA	7422	NM_001025369
B:5229	血管内皮成長因子 B (VEGFB), mRNA	7423	NM_003377
A:06320	血管内皮成長因子 C (VEGFC), mRNA	7424	NM_005429
A:06488	フォンヒッペル・リンダウ腫瘍抑制因子 (VHL), 転写物変異体 2, mRNA	7428	NM_198156
C:2407	血管作動性腸管ペプチド (VIP), 転写物変異体 1, mRNA	7432	NM_003381
B:8107	血管作動性腸管ペプチド受容体 1 (VIPR1), mRNA	7433	NM_004624
A:08324	トリプトファン-tRNA 合成酵素 (WARS), 転写物変異体 1, mRNA	7453	NM_004184
A:06953	WEE1 ホモログ (S. pombe) (WEE1), mRNA	7465	NM_003390
B:5487	ウィルムス腫瘍 1 (WT1), 転写物変異体 D, mRNA	7490	NM_024426
C:0172	チャイニーズハムスター細胞での X 線修復相補欠損修復 2 (XRCC2), mRNA	7516	NM_005431
A:02526	v-yes-1 Yamaguchi 肉腫ウイルスオンコジーンホモログ 1 (YES1), mRNA	7525	NM_005433
B:5702	エクトロピックウイルス組込み部位 5 (EVI5), mRNA	7813	NM_005665
B:5523	BTG ファミリーメンバー 2 (BTG2), mRNA	7832	NM_006763
A:03788	インターフェロン関連発生調節因子 2 (IFRD2), mRNA	7866	NM_006764
A:09614	v-maf 筋腱膜繊維肉腫オンコジーンホモログ K (トリ) (MAFK), mRNA	7975	NM_002360
A:02920	frizzled ホモログ 3 (Drosophila) (FZD3), mRNA	7976	NM_017412
A:03507	FOS 様抗原 1 (FOSL1), mRNA	8061	NM_005438
A:00218	カリン 5 (CUL5), mRNA	8065	NM_003478
A:08128	CDK2 関連タンパク質 1 (CDK2AP1), mRNA	8099	NM_004642
A:09843	メラノーマ阻害活性 (MIA), mRNA	8190	NM_006533
A:09310	クロマチン会合因子 1, サブユニット B (p60) (CHAF1B), mRNA	8208	NM_005441
A:05798	SMC1 染色体の構造維持 1 様 1 (酵母) (SMC1L1), mRNA	8243	NM_006306
C:0317	アキシン (axin) 1 (AXIN1), 転写物変異体 1, mRNA	8312	NM_003502
B:0065	BRCA1 関連タンパク質 1 (ユビキチンカルボキシ末端ヒドロラーゼ) (BAP1), mRNA	8314	NM_004656

10

20

30

40

A:08801	CDC7 細胞分裂周期 7 (S. cerevisiae) (CDC7), mRNA	8317	NM_003503
A:09331	CDC45 細胞分裂周期 45 様 (S. cerevisiae) (CDC45L), mRNA	8318	NM_003504
A:01727	成長因子非依存性 1B (CDKN1A の潜在的調節因子, CML 中に転位) (GFI1B), mRNA	8328	NM_004188
A:10009	MAD1 有糸分裂停止欠損様 1 (酵母) (MAD1L1), 転写物変異体 1, mRNA	8379	NM_003550
A:06561	乳癌抗エストロゲン耐性 3 (BCAR3), mRNA	8412	NM_003567
A:06461	kazal モチーフを伴う反転 (reversion) 誘導システインリッチタンパク質 (RECK), mRNA	8434	NM_021111
A:06991	RAD54 様 (S. cerevisiae) (RAD54L), mRNA	8438	NM_003579
A:04140	NCK アダプタータンパク質 2 (NCK2), 転写物変異体 1, mRNA	8440	NM_003581
B:6523	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスポリペプチド 16 DHX16	8449	NM_003587
A:09834	カリン 4B (CUL4B), mRNA	8450	NM_003588
A:06931	カリン 4A (CUL4A), 転写物変異体 1, mRNA	8451	NM_001008895
A:05012	カリン 3 (CUL3), mRNA	8452	NM_003590
A:05211	カリン 2 (CUL2), mRNA	8453	NM_003591
A:01673	カリン 1 (CUL1), mRNA	8454	NM_003592
C:0388	Kruppel 様因子 11 (KLF11), mRNA	8462	NM_003597
A:01318	Ty 3 ホモログの抑制因子 (S. cerevisiae) (SUPT3H), 転写物変異体 2, mRNA	8464	NM_181356
A:01318	Ty 3 ホモログの抑制因子 (S. cerevisiae) (SUPT3H), 転写物変異体 2, mRNA	8465	NM_181356
A:09841	タンパク質ホスファターゼ 1D マグネシウム依存性, δ アイソフォーム (PPM1D), mRNA	8493	NM_003620
B:3627	インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質 1 (9-27) (IFITM1), mRNA	8519	NM_003641
A:06665	成長停止特異的 7 (GAS7), 転写物変異体 a, mRNA	8522	NM_003644
A:10603	塩基性ロイシンジッパー核内因子 1 (JEM-1) (BLZF1), mRNA	8548	NM_003666
A:10266	CDC14 細胞分裂周期 14 ホモログ A (S. cerevisiae) (CDC14A), 転写物変異体 2, mRNA	8556	NM_033312
A:09697	サイクリン依存性キナーゼ (CDC2 様) 10 (CDK10), 転写物変異体 1, mRNA	8558	NM_003674
A:10520	タンパク質キナーゼ, インターフェロン誘導性二本鎖 RNA 依存性 活性化因子 (PRKRA), mRNA	8575	NM_003690
A:00630	ホスファチジン酸性ホスファターゼ 2 型 A (PPAP2A), 転写物変異体 2, mRNA	8611	NM_176895
B:9227	細胞分裂周期 2 様 5 (コリンエステラーゼ関連細胞分裂制御因子) (CDC2L5), 転写物変異体 1, mRNA	8621	NM_003718

10

20

30

40

50

A:08282	腫瘍タンパク質 p73 様 TP73L	8626	NM_003722
B:8989	アルド・ケト還元酵素ファミリー1, メンバーC3 (3- α ヒドロキシステロイド脱水素酵素, II 型) (AKR1C3), mRNA	8644	NM_003739
B:1328	インシュリン受容体基質 2 (IRS2), mRNA	8660	NM_003749
B:4001	CDC23 (細胞分裂周期 23, 酵母, ホモログ) CDC23	8697	NM_004661
A:00144	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリーメンバー14 (TNFSF14), 転写物変異体 1, mRNA	8740	NM_003807
B:8481	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリーメンバー13 (TNFSF13), 転写物変異体 α , mRNA	8741	NM_003808
A:09478	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリーメンバー9 (TNFSF9), mRNA	8744	NM_003811
B:8202	CD164 抗原, シアロムチン (CD164), mRNA	8763	NM_006016
A:01775	RIO キナーゼ 3 (酵母) (RIOK3), 転写物変異体 2, mRNA	8780	NM_145906
A:01775	RIO キナーゼ 3 (酵母) (RIOK3), 転写物変異体 2, mRNA	8781	NM_145906
C:0356	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11a, NFkB 活性化因子 (TNFRSF11A), mRNA	8792	NM_003839
A:03645	E1A-刺激遺伝子 1 の細胞性リプレッサー (CREG1), mRNA	8804	NM_003851
A:08261	ガラニン受容体 2 (GALR2), mRNA	8812	NM_003857
A:03558	サイクリン依存性キナーゼ様 1 (CDC2 関連キナーゼ) (CDKL1), mRNA	8814	NM_004196
B:0089	線維芽細胞成長因子 18 (FGF18), 転写物変異体 2, mRNA	8817	NM_033649
B:5592	sin3 関連ポリペプチド 30kDa SAP30	8819	NM_003864
B:4763	IQ モチーフ含有 GTPase 活性化タンパク質 1 (IQGAP1), mRNA	8827	NM_003870
C:0673	ニューロピリン 1 NRP1	8829	NM_001024628, NM_001024629, NM_003873
A:09407	ヒストンデアセチラーゼ 3 (HDAC3), mRNA	8841	NM_003883
A:07011	alkB, アルキル化修復ホモログ (E. coli) (ALKBH), mRNA	8847	NM_006020
A:06184	p300/CBP 関連因子 (PCAF), mRNA	8850	NM_003884
A:06285	サイクリン依存性キナーゼ 5 調節サブユニット 1 (p35) (CDK5R1), mRNA	8851	NM_003885
B:3696	染色体 10 オープンリーディングフレーム 7 (C10orf7), mRNA	8872	NM_006023
C:2264	スフィンゴシンキナーゼ 1 (SPHK1), 転写物変異体 1, mRNA	8877	NM_021972
A:06721	CDC16 細胞分裂周期 16 ホモログ (S. cerevisiae) (CDC16), mRNA	8881	NM_003903

10

20

30

40

A:04142	ジンクフィンガータンパク質 259 (ZNF259), mRNA	8882	NM_003904
A:10737	MCM3 ミニ染色体維持欠損 3 (S. cerevisiae) 関連タンパク質 (MCM3AP), mRNA	8888	NM_003906
A:03854	サイクリン A1 (CCNA1), mRNA	8900	NM_003914
B:0704	B 細胞 CLL/リンパ腫 10 (BCL10), mRNA	8915	NM_003921
A:03168	トポソメラーゼ (DNA) III β (TOP3B), mRNA	8940	NM_003935
B:9727	サイクリン依存性キナーゼ 5 調節サブユニット 2 (p39) (CDK5R2), mRNA	8941	NM_003936
A:06189	細胞質分裂のタンパク質調節因子 1 (PRC1), 転写物変異体 1, mRNA	9055	NM_003981
A:01168	DIRAS ファミリー, GTP 結合 RAS 様 3 (DIRAS3), mRNA	9077	NM_004675
A:06043	タンパク質キナーゼ, 膜関連チロシン/スレオニン 1 (PKMYT1), 転写物変異体 1, mRNA	9088	NM_004203
B:4778	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 8 (USP8), mRNA	9101	NM_005154
B:8108	LATS, 大型腫瘍抑制因子, ホモログ 1 (Drosophila) (LATS1), mRNA	9113	NM_004690
A:09436	コンドロイチン硫酸プロテオグリカン 6 (bamacan) (CSPG6), mRNA	9126	NM_005445
A:03606	サイクリン B2 (CCNB2), mRNA	9133	NM_004701
A:10498	サイクリン E2 (CCNE2), 転写物変異体 1, mRNA	9134	NM_057749
A:00971	Rho グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 1 (ARHGEF1), 転写物変異体 2, mRNA	9138	NM_004706
B:3843	肝細胞成長因子調節チロシンキナーゼ基質 (HGS), mRNA	9146	NM_004712
A:03143	エクソヌクレアーゼ 1 (EXO1), 転写物変異体 1, mRNA	9156	NM_006027
A:07881	オンコスタチン M 受容体 (OSMR), mRNA	9180	NM_003999
A:00335	ZW10, 動物体関連, ホモログ (Drosophila) (ZW10), mRNA	9183	NM_004724
A:09747	ベンズイミダゾール 3 ホモログにより阻止されない BUB3 出芽 (酵母) (BUB3), 転写物変異体 1, mRNA	9184	NM_004725
B:0692	ロイシンリッチ, 神経膠腫不活化 1 (LGI1), mRNA	9211	NM_005097
B:0692	ロイシンリッチ, 神経膠腫不活化 1 (LGI1), mRNA	9212	NM_005097
A:03609	核小体及びコイル小体リン酸化タンパク質 1 (NOLC1), mRNA	9221	NM_004741
A:04043	discs, 大型ホモログ 5 (Drosophila) (DLG5), mRNA	9231	NM_004747
A:05954	下垂体腫瘍形質転換 1 (PTTG1), mRNA	9232	NM_004219
B:0420	形質転換成長因子 β 調節因子 4 (TBRG4), 転写物変異体 1, mRNA	9238	NM_004749

10

20

30

40

A:02479	内皮分化, スフィンゴ脂質 G タンパク質共役受容体 5 (EDG5), mRNA	9294	NM_004230
A:06066	Kruppel 様因子 4 (gut) (KLF4), mRNA	9314	NM_004235
A:05541	グルカゴン様ペプチド 2 受容体 (GLP2R), mRNA	9340	NM_004246
A:00891	WD リピートドメイン 39 (WDR39), mRNA	9391	NM_004804
A:00519	リンパ球抗原 86 (LY86), mRNA	9450	NM_004271
A:01180	Rho 関連, コイルドコイル含有タンパク質キナーゼ 2 (ROCK2), mRNA	9475	NM_004850
A:01080	キネシンファミリーメンバー23 (KIF23), 転写物変異体 2, mRNA	9493	NM_004856
A:04266	トロンボスポンジン 1 型モチーフを伴う ADAM メタロペプチダーゼ, 1 (ADAMTS1), mRNA	9510	NM_006988
B:9060	腫瘍タンパク質 p53 誘導性タンパク質 11 (TP53I11), mRNA	9537	NM_006034
A:04813	乳癌抗エストロゲン耐性 1 (BCAR1), mRNA	9564	NM_014567
A:09885	M 期リン酸化タンパク質 1 (MPHOSPH1), mRNA	9585	NM_016195
B:8184	DNA 損傷チェックポイントのメディエーター 1 (MDC1), mRNA	9656	NM_014641
C:1135	過剰 (extra) 紡錘極様 1 (S. cerevisiae) (ESPL1), mRNA	9700	NM_012291
C:0186	ヒストンデアセチラーゼ 9 (HDAC9), 転写物変異体 4, mRNA	9734	NM_178423
A:05391	動原体関連 1 (KNTC1), mRNA	9735	NM_014708
B:0082	ヒストンデアセチラーゼ 4 (HDAC4), mRNA	9759	NM_006037
B:0891	転移抑制因子 1 (MTSS1), mRNA	9788	NM_014751
B:0062	Rho グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 11 (ARHGEF11), 転写物変異体 1, mRNA	9826	NM_014784
A:03269	tousled 様キナーゼ 1 (TLK1), mRNA	9874	NM_012290
B:9335	RAB GTPase 活性化タンパク質 1 様 (RABGAP1L), 転写物変異体 1, mRNA	9910	NM_014857
A:08624	染色体凝集関連 SMC 関連タンパク質 1 (CNAP1), mRNA	9918	NM_014865
B:8937	肺癌及び食道癌で欠損 1 (DLEC1), 転写物変異体 DLEC1-L1, mRNA	9940	NM_007338
B:8656	主要ヴォールト (major vault) タンパク質 (MVP), 転写物変異体 1, mRNA	9961	NM_017458
A:02173	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリーメンバー15 (TNFSF15), mRNA	9966	NM_005118
A:05257	線維芽細胞成長因子結合タンパク質 1 (FGFBP1), mRNA	9982	NM_005130
A:00752	REC8 様 1 (酵母) (REC8L1), mRNA	9985	NM_005132
A:01592	溶質輸送体ファミリー12 (カリウム/塩素トランスポーター), メンバー6 (SLC12A6), mRNA	9990	NM_005135

10

20

30

40

A:04645	abl 相互作用物質 (interactor) 1 (ABI1), 転写物変異体 1, mRNA	10006	NM_005470
A:10156	ヒストンデアセチラーゼ 6 (HDAC6), mRNA	10013	NM_006044
B:2818	ヒストンデアセチラーゼ 5 HDAC5	10014	NM_001015053, NM_005474
A:10510	クロマチン会合因子 1, サブユニット A (p150) (CHAF1A), mRNA	10036	NM_005483
A:05648	SMC4 染色体の構造維持 4 様 1 (酵母) (SMC4L1), 転写物変異体 3, mRNA	10051	NM_001002799
B:0675	テトラスパニン 5 (TSPAN5), mRNA	10098	NM_005723
B:0685	テトラスパニン 3 (TSPAN3), 転写物変異体 1, mRNA	10099	NM_005724
A:08229	テトラスパニン 2 (TSPAN2), mRNA	10100	NM_005725
A:02634	テトラスパニン 1 (TSPAN1), mRNA	10103	NM_005727
A:07852	RAD50 ホモログ (<i>S. cerevisiae</i>) (RAD50), 転写物変異体 1, mRNA	10111	NM_005732
B:4820	プレ B 細胞コロニー促進因子 1 (PBEF1), 転写物変異体 1, mRNA	10135	NM_005746
B:7911	ERBB2 のトランスデュサー 1 (TOB1), mRNA	10140	NM_005749
B:0969	odz, odd Oz/ten-m ホモログ 1 (<i>Drosophila</i>) (ODZ1), mRNA	10178	NM_014253
A:06242	RNA 結合モチーフタンパク質 7 (RBM7), mRNA	10179	NM_016090
A:03840	RNA 結合モチーフタンパク質 5 (RBM5), mRNA	10181	NM_005778
B:8194	M 期リン酸化タンパク質 9 MPHOSPH9	10198	NM_022782
A:09658	M 期リン酸化タンパク質 6 (MPHOSPH6), mRNA	10200	NM_005792
A:04009	ret フィンガータンパク質 2 (RFP2), 転写物変異体 1, mRNA	10206	NM_005798
A:03270	プロテオグリカン 4 (PRG4), mRNA	10216	NM_005807
A:01614	A キナーゼ (PKA) アンカータンパク質 8 (AKAP8), mRNA	10270	NM_005858
B:5575	間質抗原 1 (STAG1), mRNA	10274	NM_005862
B:8332	大動脈選択的発現遺伝子 1 APEG1	10290	XM_001131579, XM_001128413
A:04828	DnaJ (Hsp40) ホモログ, サブファミリー-A, メンバー-2 (DNAJA2), mRNA	10294	NM_005880
B:0667	カタニン p80 (WD リピート含有) サブユニット B 1 (KATNB1), mRNA	10300	NM_005886
A:04635	染色体 13 上のリンパ球性白血病で欠損 1 (DLEU1)	10301	NR_002605
B:2626	ウラシル-DNA グリコシラーゼ 2 (UNG2), 転写物変異体 1, mRNA	10309	NM_021147
A:09675	T 細胞, 免疫調節因子 1, ATPase, H+ 輸送, リソソーム V0 タンパク質 a アイソフォーム 3 (TCIRG1), 転写物変異体 1, mRNA	10312	NM_006019

10

20

30

40

A:09047	ヌクレオフォスミン/ヌクレオプラスミン, 3 (NPM3), mRNA	10361	NM_006993
A:04517	シナプトネマ複合体タンパク質 2 (SYCP2), mRNA	10388	NM_014258
A:06405	後期促進複合体サブユニット 10 (ANAPC10), mRNA	10393	NM_014885
A:04338	ホスファチジルエタノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ (PEMT), ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, 転写物変異体 2, mRNA	10400	NM_007169
A:10053	動原体関連 2 (KNTC2), mRNA	10403	NM_006101
A:08539	Rap グアニンヌクレオチド交換 因子 (GEF) 3 (RAPGEF3), mRNA	10411	NM_006105
A:01717	SKB1 ホモログ (S. pombe) (SKB1), mRNA	10419	NM_006109
B:6182	RNA 結合モチーフタンパク質 14 (RBM14), mRNA	10432	NM_006328
B:4641	糖タンパク質 (膜貫通) nmb GPNMB	10457	NM_001005340, NM_002510
A:10829	MAD2 有糸分裂停止欠損様 2 (酵母) (MAD2L2), mRNA	10459	NM_006341
A:01067	転写アダプター-3 (NGG1 ホモログ, 酵母) 様 (TADA3L), 転写物変異体 1, mRNA	10474	NM_006354
A:00010	t-SNAREs ホモログ 1B (酵母) との相互作用を介した小胞輸送 (VTI1B), mRNA	10490	NM_006370
B:1984	軟骨関連タンパク質 (CRTAP), mRNA	10491	NM_006371
A:07616	シェーグレン症候群/強皮症自己抗原 1 (SSSCA1), mRNA	10534	NM_006396
A:04760	リボヌクレアーゼ H2, 大型サブユニット (RNASEH2A), mRNA	10535	NM_006397
A:10701	ダイナクチン 2 (p50) (DCTN2), mRNA	10540	NM_006400
A:04950	シャペロニン含有 TCP1, サブユニット 7 (エータ) (CCT7), 転写物変異体 1, mRNA	10574	NM_006429
A:04081	シャペロニン含有 TCP1, サブユニット 4 (δ) (CCT4), mRNA	10575	NM_006430
A:09500	シャペロニン含有 TCP1, サブユニット 2 (β) (CCT2), mRNA	10576	NM_006431
A:09726	染色体 6 オープンリーディングフレーム 108 (C6orf108), 転写物変異体 1, mRNA	10591	NM_006443
A:10196	SMC2 染色体の構造維持 2 様 1 (酵母) (SMC2L1), mRNA	10592	NM_006444
B:1048	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 16 (USP16), 転写物変異体 1, mRNA	10600	NM_006447
A:08296	MAX 二量体化タンパク質 4 (MXD4), mRNA	10608	NM_006454
A:05163	シナプトネマ複合体タンパク質 SC65 (SC65), mRNA	10609	NM_006455
A:04356	STAM 結合タンパク質 (STAMP), 転写物変異体 1, mRNA	10617	NM_006463

10

20

30

40

B:3717	成長停止特異的 2 様 1 (GAS2L1), 転写物変異体 1, mRNA	10634	NM_006478
A:01918	S 期応答 (サイクリン関連) (SPHAR), mRNA	10638	NM_006542
A:04374	KH ドメイン含有, RNA 結合, シグナル伝達関連 1 (KHDRBS1), mRNA	10657	NM_006559
A:08738	CCCTC 結合因子 (ジンクフィンゲータンパク質) (CTCF), mRNA	10664	NM_006565
A:08733	リングフィンガードメインを伴う細胞成長調節因子 1 (CGRRF1), mRNA	10668	NM_006568
A:07876	EF-ハンドドメインを伴う細胞成長調節因子 1 (CGREF1), mRNA	10669	NM_006569
A:05572	腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリーメンバー13b (TNFSF13B), mRNA	10673	NM_006573
B:4752	ポリメラーゼ (DNA 向け), $\delta 3$, アクセサリーサブユニット (POLD3), mRNA	10714	NM_006591
B:3500	ポリメラーゼ (DNA 向け), シータ (POLQ), mRNA	10721	NM_199420
A:03035	核内分布遺伝子 C ホモログ (A. nidulans) (NUDC), mRNA	10726	NM_006600
A:00069	転写因子様 5 (塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス) (TCFL5), mRNA	10732	NM_006602
B:7543	polo 様キナーゼ 4 (Drosophila) (PLK4), mRNA	10733	NM_014264
B:2404	間質抗原 3 (STAG3), mRNA	10734	NM_012447
A:10760	間質抗原 2 (STAG2), mRNA	10735	NM_006603
B:5933	ERBB2, 2 のトランスデューサー (TOB2), mRNA	10766	NM_016272
A:02195	polo 様キナーゼ 2 (Drosophila) (PLK2), mRNA	10769	NM_006622
A:04982	ジンクフィンガー, MYND ドメイン含有 11 (ZMYND11), 転写物変異体 1, mRNA	10771	NM_006624
B:2320	セプテン 9 (SEPT9), mRNA	10801	NM_006640
A:07660	チオレドキシシン様 4A (TXNL4A), mRNA	10907	NM_006701
B:9218	SGT1, SKP1 の G2 対立遺伝子の抑制因子 (S. cerevisiae) (SUGT1), mRNA	10910	NM_006704
A:08320	DBF4 ホモログ (S. cerevisiae) (DBF4), mRNA	10926	NM_006716
A:08852	スピンドリン (spindlin) (SPIN), mRNA	10927	NM_006717
A:00006	BTG ファミリーメンバー3 (BTG3), mRNA	10950	NM_006806
A:01860	細胞骨格関連タンパク質 4 (CKAP4), mRNA	10971	NM_006825
A:01595	微小管関連タンパク質, RP/EB ファミリーメンバー2 (MAPRE2), 転写物変異体 5, mRNA	10982	NM_014268
A:05220	サイクリン I (CCNI), mRNA	10983	NM_006835
B:4359	キネシンファミリーメンバー2C (KIF2C), mRNA	11004	NM_006845

10

20

30

40

A:09969	tousled 様キナーゼ 2 (TLK2), mRNA	11011	NM_006852
A:04957	ポリメラーゼ (DNA 向け) シグマ (POLS), mRNA	11044	NM_006999
A:01776	ユビキチン抱合酵素 E2C (UBE2C), 転写物変異体 1, mRNA	11065	NM_007019
A:09200	チトクロム b-561 ドメイン含有 2 (CYB561D2), mRNA	11068	NM_007022
A:00904	トポイソメラーゼ (DNA) II 結合タンパク質 1 (TOPBP1), mRNA	11073	NM_007027
B:1407	トロンボスポンジン 1 型モチーフを伴う ADAM メタロペプチダーゼ, 8 (ADAMTS8), mRNA	11095	NM_007037
A:09918	カタニン p60 (ATPase 含有) サブユニット A 1 (KATNA1), mRNA	11104	NM_007044
A:09825	PR ドメイン含有 4 (PRDM4), mRNA	11108	NM_012406
B:7528	FGFR1 オンコジーンパートナー (FGFR1OP), 転写物変異体 1, mRNA	11116	NM_007045
A:04279	CD160 抗原 (CD160), mRNA	11126	NM_007053
C:4275	TBC1 ドメインファミリーメンバー-8 (GRAM ドメインを伴う) (TBC1D8), mRNA	11138	NM_007063
A:03486	CDC37 細胞分裂周期 37 ホモログ (S. cerevisiae) (CDC37), mRNA	11140	NM_007065
A:06143	MYST ヒストンアセチルトランスフェラーゼ 2 (MYST2), mRNA	11143	NM_007067
A:06472	mck1 ホモログの DMC1 dosage 抑制因子, 減数分裂特異的の相同組換え (酵母) (DMC1), mRNA	11144	NM_007068
A:07181	コロニンアクチン結合タンパク質 1A (CORO1A), mRNA	11151	NM_007074
A:04421	ハンチンチン相互作用タンパク質 E (HYPE), mRNA	11153	NM_007076
A:03200	PC4 及び SFRS1 相互作用タンパク質 1 (PSIP1), 転写物変異体 2, mRNA	11168	NM_033222
C:0370	中心体タンパク質 2 (CEP2), 転写物変異体 1, mRNA	11190	NM_007186
C:0370	中心体タンパク質 2 (CEP2), 転写物変異体 1, mRNA	11191	NM_007186
A:02177	CHK2 チェックポイントホモログ (S. pombe) (CHEK2), 転写物変異体 1, mRNA	11200	NM_007194
A:09335	ポリメラーゼ (DNA 向け), γ 2, アクセサリーサブユニット (POLG2), mRNA	11232	NM_007215
A:08008	ダイナクチン 3 (p22) (DCTN3), 転写物変異体 2, mRNA	11258	NM_024348
B:7247	3 プライム修復エクソヌクレアーゼ 1 (TREX1), 転写物変異体 2, mRNA	11277	NM_033627
A:03276	ポリヌクレオチドキナーゼ 3'-ホスファターゼ (PNKP), mRNA	11284	NM_007254
A:01322	パーキンソン病 (常染色体劣性, 早期発症型) 7 (PARK7), mRNA	11315	NM_007262
B:5525	PDGFA 関連タンパク質 1 (PDAP1), mRNA	11333	NM_014891

10

20

30

40

50

A:05117	腫瘍抑制因子候補 2 (TUSC2), mRNA	11334	NM_007275
A:08584	活性化転写因子 5 (ATF5), mRNA	22809	NM_012068
A:10029	KIAA0971 (KIAA0971), mRNA	22868	NM_014929
C:4180	DENN/MADD ドメイン含有 3 (DENND3), mRNA	22898	NM_014957
A:07655	微小管関連タンパク質, RP/EB ファミリーメンバー1 (MAPRE1), mRNA	22919	NM_012325
A:02013	サーチュイン (サイレント接合型情報調節 2 ホモログ) 2 (<i>S. cerevisiae</i>) (SIRT2), 転写物変異体 2, mRNA	22933	NM_030593
A:07965	TPX2, 微小管関連, ホモログ (<i>Xenopus laevis</i>) (TPX2), mRNA	22974	NM_012112
B:1032	アポトーシスクロマチン凝集誘導因子 1 ACIN1	22985	NM_014977
A:10375	アンドロゲン誘導性増殖インヒビター (APRIN), 転写物変異体 1, mRNA	23047	NM_015032
A:04696	核受容体同時活性化因子 6 (NCOA6), mRNA	23054	NM_014071
A:09165	KIAA0676 タンパク質 (KIAA0676), 転写物変異体 1, mRNA	23061	NM_198868
B:4976	KIAA0261 (KIAA0261), mRNA	23063	NM_015045
B:8950	KIAA0241 タンパク質 (KIAA0241), mRNA	23080	NM_015060
C:2458	p53 関連 parkin 様細胞質タンパク質 (PARC), mRNA	23113	NM_015089
B:9549	SMC5 染色体の構造維持 5 様 1 (酵母) (SMC5L1), mRNA	23137	NM_015110
B:4428	セプテン 6 (SEPT6), 転写物変異体 I, mRNA	23157	NM_145799
B:6278	KIAA0882 タンパク質 (KIAA0882), mRNA	23158	NM_015130
B:1443	セプテン 8 (SEPT8), mRNA	23176	XM_034872
B:8136	アンキリンリピートドメイン 15 (ANKRD15), 転写物変異体 1, mRNA	23189	NM_015158
B:4969	KIAA1086 (KIAA1086), mRNA	23217	XM_001130130, XM_001130674
A:10369	ホスホリパーゼ C, β 1 (ホスホイノシチド特異的) (PLCB1), 転写物変異体 2, mRNA	23236	NM_182734
B:0524	RAB6 相互作用タンパク質 1 (RAB6IP1), mRNA	23258	NM_015213
B:0230	誘導性 T 細胞同時刺激因子リガンド ICOSLG	23308	NM_015259
B:0327	SAM 及び SH3 ドメイン含有 1 (SASH1), mRNA	23328	NM_015278
B:5714	KIAA0650 タンパク質 (KIAA0650), mRNA	23347	XM_113962, XM_938891
B:8897	フォルミン (formin) 結合タンパク質 4 (FNBP4), mRNA	23360	NM_015308
B:8228	バレン (barren) ホモログ 1 (<i>Drosophila</i>) (BRRN1), mRNA	23397	NM_015341

10

20

30

40

B:9601	ATPase 1 型 3A2 (ATP13A2), mRNA	23401	NM_022089
B:7418	TAR DNA 結合タンパク質 (TARDBP), mRNA	23435	NM_007375
B:7878	微小管アクチン架橋因子 1 (MACF1), 転写物変異体 1, mRNA	23499	NM_012090
A:09105	RNA 結合モチーフタンパク質 9 (RBM9), 転写物変異体 2, mRNA	23543	NM_014309
B:1165	複製開始点認識複合体サブユニット 6 ホモログ様 (酵母) (ORC6L), mRNA	23594	NM_014321
B:3180	複製開始点認識複合体サブユニット 3 様 (酵母) (ORC3L), 転写物変異体 2, mRNA	23595	NM_012381
A:00473	DSB 様に共有結合した SPO11 減数分裂タンパク質 (<i>S. cerevisiae</i>) (SPO11), 転写物変異体 1, mRNA	23626	NM_012444
A:02179	RAB GTPase 活性化タンパク質 1 (RABGAP1), mRNA	23637	NM_012197
A:06494	ロイシンジッパー, 癌において下方調節 1 (LDOC1), mRNA	23641	NM_012317
B:2198	タンパク質ホスファターゼ 1 調節 (インヒビター) サブユニット 15A (PPP1R15A), mRNA	23645	NM_014330
C:3173	ポリメラーゼ (DNA 向け), $\alpha 2$ (70kD サブユニット) (POLA2), mRNA	23649	NM_002689
A:03098	SH3 ドメイン結合タンパク質 4 (SH3BP4), mRNA	23677	NM_014521
C:1904	N-アセチルトランスフェラーゼ 6 (NAT6), mRNA	24142	NM_012191
C:2118	unc-84 ホモログ B (<i>C. elegans</i>) (UNC84B), mRNA	25777	NM_015374
A:05344	RAD54 ホモログ B (<i>S. cerevisiae</i>) (RAD54B), 転写物変異体 1, mRNA	25788	NM_012415
A:06762	CDKN1A 相互作用ジンクフィンガータンパク質 1 (CIZ1), mRNA	25792	NM_012127
C:4297	Nipped-B ホモログ (<i>Drosophila</i>) (NIPBL), 転写物変異体 B, mRNA	25836	NM_015384
A:09401	着床前タンパク質 3 (PREI3), 転写物変異体 1, mRNA	25843	NM_015387
B:3103	乳癌転移抑制因子 1 (BRMS1), 転写物変異体 1, mRNA	25855	NM_015399
A:01151	タンパク質キナーゼ D2 (PRKD2), mRNA	25869	NM_016457
A:07688	EGF 様ドメイン, multiple 6 (EGFL6), mRNA	25975	NM_015507
B:6248	アンキリンリピートドメイン 17 (ANKRD17), 転写物変異体 1, mRNA	26057	NM_032217
A:02605	アダプタータンパク質含有 pH ドメイン, PTB ドメイン及びロイシンジッパーモチーフ 1 (APPL), mRNA	26060	NM_012096
A:02500	ets 相同因子 (EHF), mRNA	26298	NM_012153
A:09724	mutL ホモログ 3 (<i>E. coli</i>) (MLH3), mRNA	27030	NM_014381

10

20

30

40

A:06200	リソソーム関連膜タンパク質 3 (LAMP3), mRNA	27074	NM_014398
A:00686	テトラスパニン 13 (TSPAN13), mRNA	27075	NM_014399
A:02984	カルサイクリン結合タンパク質 (CACYPB), 転写物変異体 1, mRNA	27101	NM_014412
A:00435	真核生物の翻訳開始因子 2- α キナーゼ 1 (EIF2AK1), mRNA	27104	NM_014413
C:8169	SMC1 染色体の構造維持 1 様 2 (酵母) (SMC1L2), mRNA	27127	NM_148674
A:00927	セストリン (sestrin) 1 (SESN1), mRNA	27244	NM_014454
A:01831	RNA 結合モチーフ一本鎖相互作用タンパク質 (RBMS3), 転写物変異体 2, mRNA	27303	NM_014483
A:06053	ジンクフィンガータンパク質 330 (ZNF330), mRNA	27309	NM_014487
A:03501	転移において下方調節 (DRIM), mRNA	27340	NM_014503
B:3842	ポリメラーゼ (DNA 向け), ラムダ (POLL), mRNA	27343	NM_013274
B:6569	ポリメラーゼ (DNA 向け), ミュー (POLM), mRNA	27434	NM_013284
B:4351	棘皮動物微小管関連タンパク質様 4 (EML4), mRNA	27436	NM_019063
B:1612	ネコ眼症候群染色体領域, 候補 4 CECR4	27443	AF307448
A:08058	タンパク質ホスファターゼ 2 (以前は 2A) 調節サブユニット B", β (PPP2R3B), 転写物変異体 1, mRNA	28227	NM_013239
A:09647	補体 32 への応答遺伝子 (RGC32), mRNA	28984	NM_014059
A:09821	悪性 T 細胞増幅配列 1 (MCTS1), mRNA	28985	NM_014060
B:6485	HSPC135 タンパク質 (HSPC135), 転写物変異体 1, mRNA	29083	NM_014170
A:09945	PYD 及び CARD ドメイン含有 (PYCARD), 転写物変異体 1, mRNA	29108	NM_013258
C:1944	レクチン, ガラクトシド結合, 可溶性, 13 (ガレクチン 13) (LGALS13), mRNA	29124	NM_013268
A:02160	CD274 抗原 (CD274), mRNA	29126	NM_014143
A:08075	複製イニシエーター 1 (REPIN1), 転写物変異体 1, mRNA	29803	NM_013400
B:1479	後期促進複合体サブユニット 2 (ANAPC2), mRNA	29882	NM_013366
A:08657	クローン 23882 により予測されるタンパク質 (HSU79303), mRNA	29903	NM_013301
A:10453	複製タンパク質 A4, 34kDa (RPA4), mRNA	29935	NM_013347
A:02862	後期促進複合体サブユニット 4 (ANAPC4), mRNA	29945	NM_013367
A:10100	SERTA ドメイン含有 1 (SERTAD1), mRNA	29950	NM_013376

10

20

30

40

50

A:05316	ストリアチン (striatin), カルモジュリン結合タンパク質 3 (STRN3), mRNA	29966	NM_014574
A:06440	G0/G1 スイッチ 2 (G0S2), mRNA	50486	NM_015714
A:08113	食道癌で欠損 1 (DEC1), mRNA	50514	NM_017418
B:7919	肝癌由来成長因子関連タンパク質 3 (HDGFRP3), mRNA	50810	NM_016073
A:07482	par-6 分配欠損 6 ホモログ α (C. elegans) (PARD6A), 転写物変異体 1, mRNA	50855	NM_016948
A:03435	ゲミニン (geminin), DNA 複製インヒビター (GMNN), mRNA	51053	NM_015895
A:00171	リポソームタンパク質 S27 様 (RPS27L), mRNA	51065	NM_015920
B:1459	EGF 様ドメイン, マルチプル 7 (EGFL7), 転写物変異体 1, mRNA	51162	NM_016215
A:09081	チューブリン, ϵ 1 (TUBE1), mRNA	51175	NM_016262
A:08522	hect ドメイン及び RLD 5 (HERC5), mRNA	51191	NM_016323
A:05174	ホスホリパーゼ C, ϵ 1 (PLCE1), mRNA	51196	NM_016341
B:3533	二重特異性ホスファターゼ 13 DUSP13	51207	NM_001007271, NM_001007272, NM_001007273, NM_001007274, NM_001007275, NM_016364
A:06537	ABI 遺伝子ファミリーメンバー 3 (ABI3), mRNA	51225	NM_016428
A:03107	転写因子 Dp ファミリーメンバー 3 (TFDP3), mRNA	51270	NM_016521
A:09430	SCAN ドメイン含有 1 (SCAND1), 転写物変異体 1, mRNA	51282	NM_016558
B:9657	CD320 抗原 (CD320), mRNA	51293	NM_016579
A:07215	fizzy/細胞分裂周期 20 関連 1 (Drosophila) (FZR1), mRNA	51343	NM_016263
A:06101	ウィルムス腫瘍上流隣接因子 (upstream neighbor) 1 (WIT1), mRNA	51352	NM_015855
A:10614	E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ, HECT ドメイン含有 1 (EDD1), mRNA	51366	NM_015902
B:9794	後期促進複合体サブユニット 5 (ANAPC5), mRNA	51433	NM_016237
B:1481	後期促進複合体サブユニット 7 (ANAPC7), mRNA	51434	NM_016238
A:08459	G-2 及び S 期発現 1 (GTSE1), mRNA	51512	NM_016426
A:02842	APC11 後期促進複合体サブユニット 11 ホモログ (酵母) (ANAPC11), 転写物変異体 2, mRNA	51529	NM_0164760
B:2670	ヒストンデアセチラーゼ 7A HDAC7A	51564	NM_015401,
A:07829	ユビキチン抱合酵素 E2D 4 (推定) (UBE2D4), mRNA	51619	NM_015983
A:09440	CDK5 調節サブユニット関連タンパク質 1 (CDK5RAP1), 転写物変異体 2, mRNA	51654	NM_016082

10

20

30

40

50

B:1035	DNA複製複合体 GINS タンパク質 PSF2 (Pfs2), mRNA	51659	NM_016095
B:9464	不稔性 (sterile) α モチーフ及びロイシンジッパー含有キナーゼ AZK (ZAK), 転写物変異体 2, mRNA	51776	NM_133646
B:7871	ZW10 相互作用物質アンチセンス ZWINTAS	53588	X98261
B:3431	RNA 結合モチーフタンパク質 11 (RBM11), mRNA	54033	NM_144770
A:02209	ポリメラーゼ (DNA 向け), ϵ 3 (p17 サブユニット) (POLE3), mRNA	54107	NM_017443
A:04070	DKFZp434A0131 タンパク質 DKFZP434A0131	54441	NM_018991
A:05280	アニリンアクチン結合タンパク質 (スクラップ (scraps) ホモログ, <i>Drosophila</i>) (ANLN), mRNA	54443	NM_018685
A:06475	スピンドリン (spindlin) ファミリーメンバー-2 (SPIN2), mRNA	54466	NM_019003
A:03960	サイクリン J (CCNJ), mRNA	54619	NM_019084
B:3841	M 期リン酸化タンパク質, mpp8 (HSMPP8), mRNA	54737	NM_017520
B:8673	ロップリン (ropporin), ローフィリン (rhophilin) 関連タンパク質 1 (ROPN1), mRNA	54763	NM_017578
A:02474	B 細胞転位遺伝子 4 (BTG4), mRNA	54766	NM_017589
B:2084	G パッチ (patch) ドメイン含有 4 (GPATC4), 転写物変異体 2, mRNA	54865	NM_182679
A:06639	仮説上のタンパク質 FLJ20422 (FLJ20422), mRNA	54929	NM_017814
C:2265	チオレドキシシン様 4B (TXNL4B), mRNA	54957	NM_017853
B:7809	PIN2-相互作用タンパク質 1 (PINX1), mRNA	54984	NM_017884
B:8204	ポリプロモ 1 (PB1), 転写物変異体 2, mRNA	55193	NM_018313
A:03321	仮説上のタンパク質 FLJ10781 (FLJ10781), mRNA	55228	NM_018215
B:2270	MOB1, Mps One Binder キナーゼ 活性化因子様 1B (酵母) MOBK1B	55233	NM_018221
A:08002	シグナル調節タンパク質 β 2 (SIRPB2), 転写物変異体 1, mRNA	55423	NM_018556
A:03524	三分子 (tripartite) モチーフ含有 36 (TRIM36), 転写物変異体 1, mRNA	55522	NM_018700
A:09474	染色体 2 オープンリーディングフレーム 29 (C2orf29), mRNA	55571	NM_017546
A:05414	仮説上のタンパク質 H41 (H41), mRNA	55573	NM_017548
B:2133	CDC37 細胞分裂周期 37 ホモログ (<i>S. cerevisiae</i>) 様 1 (CDC37L1), mRNA	55664	NM_017913
B:8413	Nedd4 結合タンパク質 2 (N4BP2), mRNA	55728	NM_018177
A:02898	フォークヘッド及びリングフィンガードメインを伴うチェックポイント (CHFR), mRNA	55743	NM_018223
A:07468	セプチン 11 (SEPT11), mRNA	55752	NM_018243

10

20

30

40

B:2252	コンドロイチン β 1,4 N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ (ChGn), mRNA	55790	NM_018371
C:0033	B ダブルプライム (double prime) 1, RNA ポリメラーゼ III 転写開始因子のサブユニット IIIB BDP1	55814	NM_018429
A:03912	PDZ 結合キナーゼ (PBK), mRNA	55872	NM_018492
A:10308	unc-45 ホモログ A (C. elegans) (UNC45A), 転写物変異体 1, mRNA	55898	NM_017979
A:02027	架橋インテグレーター-3 (BIN3), mRNA	55909	NM_018688
C:0655	erbb2 相互作用タンパク質 ERBB2IP	55914	NM_001006600, NM_018695
B:1503	セプチン 3 (SEPT3), 転写物変異体 C, mRNA	55964	NM_145734
B:8446	ガストロキン (gastrokine) 1 (GKN1), mRNA	56287	NM_019617
A:00073	par-3 分配欠損 3 ホモログ (C. elegans) (PAR3), mRNA	56288	NM_019619
A:03990	CTP 合成酵素 II (CTPS2), 転写物変異体 1, mRNA	56475	NM_019857
B:8449	BRCA2 及び CDKN1A 相互作用タンパク質 (BCCIP), 転写物変異体 B, mRNA	56647	NM_078468
B:1203	インターフェロン, カッパ (IFNK), mRNA	56832	NM_020124
B:1205	SLAM ファミリーメンバー8 (SLAMF8), mRNA	56833	NM_020125
A:00149	スフィンゴシンキナーゼ 2 (SPHK2), mRNA	56848	NM_020126
A:04220	Werner ヘリカーゼ相互作用タンパク質 1 (WRNIP1), 転写物変異体 1, mRNA	56897	NM_020135
A:09095	ラテキシン (LXN), mRNA	56925	NM_020169
A:02450	二重特異性ホスファターゼ 22 (DUSP22), mRNA	56940	NM_020185
C:0975	DC13 タンパク質 (DC13), mRNA	56942	NM_020188
A:04008	5',3'-ヌクレオチダーゼ, ミトコンドリア (NT5M) ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, mRNA	56953	NM_020201
A:01586	キネシンファミリーメンバー15 (KIF15), mRNA	56992	NM_020242
B:0396	カテニン β 相互作用タンパク質 1 (CTNNBIP1), 転写物変異体 1, mRNA	56998	NM_020248
B:3508	サイクリン L1 (CCNL1), mRNA	57018	NM_020307
A:06501	コリン作動性受容体, ニコチン性, α ポリペプチド 10 (CHRNA10), mRNA	57053	NM_020402
B:7311	ポリ (rC) 結合タンパク質 4 (PCBP4), 転写物変異体 1, mRNA	57060	NM_020418
A:08184	染色体 1 オープンリーディングフレーム 128 (C1orf128), mRNA	57095	NM_020362
B:3446	S100 カルシウム結合タンパク質 A14 (S100A14), mRNA	57402	NM_020672

10

20

30

40

C:5669	odz, odd Oz/ten-m ホモログ 2 (Drosophila) (ODZ2), mRNA	57451	XM_047995, XM_931456, XM_942208, XM_945786, XM_945788
B:8403	膜関連リングフィンガー (C3HC4) 4 (MARCH4), mRNA	57574	NM_020814
B:1442	ポリメラーゼ (DNA 向け), $\delta 4$ (POLD4), mRNA	57804	NM_021173
B:1448	プロキネチン 2 (PROK2), mRNA	60675	NM_021935
B:4091	CTF18, 染色体伝達フィデリティー因子 18 ホモログ (S. cerevisiae) (CHTF18), mRNA	63922	NM_022092
C:0644	TSPY 様 2 (TSPYL2), mRNA	64061	NM_022117
B:6809	染色体 10 オープンリーディングフレーム 54 (C10orf54), mRNA	64115	NM_022153
A:10488	染色体凝集タンパク質 G (HCAP-G), mRNA	64151	NM_022346
A:10186	精子形成関連 1 (SPATA1), mRNA	64173	NM_022354
A:02978	DNA 架橋修復 1C (PSO2 ホモログ, S. cerevisiae) (DCLRE1C), 転写物変異体 b, mRNA	64421	NM_022487
A:10112	後期促進複合体サブユニット 1 (ANAPC1), mRNA	64682	NM_022662
A:10470	FLJ20859 遺伝子 (FLJ20859), 転写物変異体 1, mRNA	64745	NM_001029991
B:3988	インターフェロン刺激エクソヌクレアーゼ遺伝子 20kDa 様 1 (ISG20L1), mRNA	64782	NM_022767
A:06358	DNA 架橋修復 1B (PSO2 ホモログ, S. cerevisiae) (DCLRE1B), mRNA	64858	NM_022836
A:10073	セントロメアタンパク質 H (CENPH), mRNA	64946	NM_022909
A:05903	染色体 16 オープンリーディングフレーム 24 (C16orf24), mRNA	65990	NM_023933
A:07975	精子形成関連 5 様 1 (SPATA5L1), mRNA	79029	NM_024063
A:01368	仮説上のタンパク質 MGC5297 (MGC5297), mRNA	79072	NM_024091
C:1382	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, 3 (BHLHB3), mRNA	79365	NM_030762
A:00699	NADPH オキシダーゼ, EF-ハンドカルシウム結合ドメイン 5 (NOX5), mRNA	79400	NM_024505
A:05363	SMC6 染色体の構造維持 6 様 1 (酵母) (SMC6L1), mRNA	79677	NM_024624
A:09775	V-set ドメイン含有 T 細胞活性化インヒビター 1 (VTCN1), mRNA	79679	NM_024626
B:6021	仮説上のタンパク質 FLJ21125 (FLJ21125), mRNA	79680	NM_024627
A:06447	Sin3A 関連タンパク質 p30 様 (SAP30L), mRNA	79685	NM_024632

10

20

30

40

A:08767	斑入り型 3-9 ホモログの抑制因子 2 (Drosophila) (SUV39H2), mRNA	79723	NM_024670
A:01156	染色体 15 オープンリーディングフレーム 29 (C15orf29), mRNA	79768	NM_024713
A:03654	仮説上のタンパク質 FLJ13273 (FLJ13273), 転写物変異体 1, mRNA	79807	NM_001031720
A:10726	仮説上のタンパク質 FLJ13265 (FLJ13265), mRNA	79935	NM_024877
B:2392	Dbf4 関連因子 1 (DRF1), 転写物変異体 2, mRNA	80174	NM_025104
B:2358	SMP3 マンノシルトランスフェラーゼ (SMP3), mRNA	80235	NM_025163
A:02900	CDK5 調節サブユニット関連タンパク質 3 (CDK5RAP3), 転写物変異体 2, mRNA	80279	NM_025197
C:0025	ロイシンリッチリピート含有 27 (LRRC27), mRNA	80313	NM_030626
B:9631	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 33 (ADAM33), 転写物変異体 1, mRNA	80332	NM_025220
B:6501	CD276 抗原 (CD276), 転写物変異体 2, mRNA	80381	NM_025240
A:05386	仮説上のタンパク質 MGC10334 (MGC10334), mRNA	80772	NM_001029885
A:08918	コラーゲン, XVIII 型, α 1 (COL18A1), 転写物変異体 1, mRNA	80781	NM_030582
C:0358	EGF 様ドメイン, マルチプル 8 (EGFL8), mRNA	80864	NM_030652
B:1020	C/EBP 誘導性タンパク質 (LOC81558), mRNA	81558	NM_030802
B:3550	DNA 複製因子 (CDT1), mRNA	81620	NM_030928
B:5661	サイクリン L2 (CCNL2), mRNA	81669	NM_030937
B:1735	エクソヌクレアーゼ NEF-sp (LOC81691), mRNA	81691	NM_030941
B:2768	リングフィンガータンパク質 146 (RNF146), mRNA	81847	NM_030963
B:2350	インターフェロン刺激エクソヌクレアーゼ遺伝子 20kDa 様 2 (ISG20L2), mRNA	81875	NM_030980
B:3823	Cdk5 及び Abl 酵素基質 2 (CABLES2), mRNA	81928	NM_031215
B:8839	ロイシンリッチリピート含有 48 (LRRC48), mRNA	83450	NM_031294
B:9709	カタニン p60 サブユニット A 様 2 (KATNAL2), mRNA	83473	NM_031303
B:8709	セストリン (sestrin) 2 (SESN2), mRNA	83667	NM_031459
B:8721	CD99 抗原様 2 (CD99L2), 転写物変異体 1, mRNA	83692	NM_031462
C:0565	再生隣島由来ファミリーメンバー 4 (REG4), mRNA	83998	NM_032044

10

20

30

40

B:3599	カタニン p60 サブユニット A 様 1 (KATNAL1), 転写物変異体 1, mRNA	84056	NM_032116
B:3492	GAJ タンパク質 (GAJ), mRNA	84057	NM_032117
A:00224	IQ モチーフ含有 G (IQCG), mRNA	84223	NM_032263
C:1051	仮説上のタンパク質 MGC10911 (MGC10911), mRNA	84262	NM_032302
B:1756	プロキネチシン (prokineticin) 1 (PROK1), mRNA	84432	NM_032414
B:3029	MCM8 ミニ染色体維持欠損 8 (S. cerevisiae) (MCM8), 転写物変異体 1, mRNA	84515	NM_032485
C:0555	RNA 結合モチーフタンパク質 13 (RBM13), mRNA	84552	NM_032509
C:1586	par-6 分配欠損 6 ホモログ β (C. elegans) (PAR6B), mRNA	84612	NM_032521
C:1872	レジスチン様 β (RETNLB), mRNA	84666	NM_032579
B:9569	タンパク質ホスファターゼ 1 調節サブユニット 9B, スピノフィリン (PPP1R9B), mRNA	84687	NM_032595
B:3610	肝癌由来成長因子関連タンパク質 2 (HDGF2), 転写物変異体 2, mRNA	84717	NM_032631
B:4127	ラミニン (lamin) B2 (LMNB2), mRNA	84823	NM_032737
B:2733	アポトーシス誘導因子 (AIF) 様ミトコンドリア関連死亡誘導因子 (AMID), mRNA	84883	NM_032797
B:4273	RAS 様, エストロゲン調節, 成長インヒビター (RERG), mRNA	85004	NM_032918
B:9560	サイクリン B3 (CCNB3), 転写物変異体 1, mRNA	85417	NM_033670
C:0075	ロイシンリッチリピート及びコイルドコイルドメイン含有 1 (LRRCC1), mRNA	85444	NM_033402
B:8110	三分子モチーフ含有 4 (TRIM4), 転写物変異体 α , mRNA	89765	NM_033017
B:6017	仮説上の 遺伝子 CG018, CG018	90634	NM_052818
C:0238	NIMA (never in mitosis gene a) 関連キナーゼ 9 (NEK9), mRNA	91754	NM_033116
B:3862	Cdk5 及び Abl 酵素基質 1 (CABLES1), mRNA	91768	NM_138375
B:3802	コーディン様 1 (CHRD1), mRNA	91860	NM_145234
B:3730	配列類似性を伴うファミリー-58, メンバー-A (FAM58A), mRNA	92002	NM_152274
B:6762	セクレトグロビン, ファミリー-3A, メンバー-1 (SCGB3A1), mRNA	92304	NM_052863
B:4458	膜関連リングフィンガー (C3HC4) 9 MARCH9	92979	NM_138396
B:9351	免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー-8 (IGSF8), mRNA	93185	NM_052868
B:1687	酸性ホスファターゼ, 精巢 (ACPT), 転写物変異体 A, mRNA	93650	NM_033068
B:3540	RAS グアニル放出タンパク質 4 (RASGRP4), 転写物変異体 1, mRNA	115727	NM_170603

10

20

30

40

C:4836	トポイソメラーゼ (DNA) I, ミトコンドリア (TOP1MT) ミトコンドリアタンパク質をコードする核内遺伝子, mRNA	116447	NM_052963
B:9435	RNA ポリメラーゼ II 転写のメディエータ, サブユニット 12 ホモログ (酵母) 様 (MED12L), mRNA	116931	NM_053002
C:3793	筋萎縮性側索硬化症 2 (若年性) 染色体領域, 候補 19 (ALS2CR19), 転写物変異体 b, mRNA	117583	NM_152526
C:3467	KIAA1977 タンパク質 (KIAA1977), mRNA	124404	NM_133450
C:3112	ユビキチン特異的プロテアーゼ 43 (USP43), mRNA	124817	XM_945578
C:5265	仮説上のタンパク質 BC009732 (LOC133308), mRNA	133396	NM_178833
A:07401	ミオシン軽鎖 1 slow a (MLC1SA), mRNA	140466	NM_002475
C:1334	CCCTC 結合因子 (ジンクフィンガータンパク質) 様 (CTCFL), mRNA	140690	NM_080618
B:5293	染色体 20 オープンリーディングフレーム 181 C20orf181	140849	U63828
B:9316	仮説上のタンパク質 MGC20470 (MGC20470), mRNA	143686	NM_145053
B:9599	セプテン 10 (SEPT10), 転写物変異体 1, mRNA	151011	NM_144710
C:0962	肝細胞性癌腫関連抗原 HCA557b (LOC151194) と類似, mRNA	151195	NM_145280
C:1752	コネキシン 40 (CX40), mRNA	219771	NM_153368
B:3031	キネシンファミリーメンバー6 (KIF6), mRNA	221527	NM_145027
B:1737	染色体 Y オープンリーディングフレーム 15A (CYorf15A), mRNA	246176	NM_001005852
B:8632	DNA 向け RNA ポリメラーゼ II ポリペプチド J 関連遺伝子 (POLR2J2), 転写物変異体 3, mRNA	246778	NM_032959
A:08544	ジンクフィンガー, DHHC 型含有 24 (ZDHHC24), mRNA	254394	NM_207340
C:3659	成長停止特異的 2 様 3 (GAS2L3), mRNA	283431	NM_174942
B:5467	ラミニン, $\alpha 1$ (LAMA1), mRNA	284217	NM_005559
C:2399	仮説上のタンパク質 MGC26694 (MGC26694), mRNA	284439	NM_178526
C:5315	カチオンチャネル, 精子関連 3 (CATSPER3), mRNA	347733	NM_178019
B:0631	ポリメラーゼ (DNA 向け) nu (POLN), mRNA	353497	NM_181808

10

20

30

40

表 B : 公知の細胞増殖関連遺伝子遺伝子

オントロジー分析により細胞増殖関連として分類され、Affymetrix HG-U133プラットフォーム上に存在する全ての遺伝子

【 0 0 8 5 】

予後診断マーカー検出への一般的アプローチ

以下のアプローチ : G C P M に選択的なオリゴヌクレオチドプローブを使用したマイクロアレイアプローチ ; G C P M 特異的プライマー及びプローブを使用した腫瘍サンプルでのリアルタイム q P C R ; リンパ節、血液、血清、糞便、又は尿サンプルでの、G C P M

50

特異的プライマー及びプローブを使用したリアルタイム qPCR；酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)；抗マーカー抗体を使用した免疫組織化学的検査；及びコンピュータを使用したアレイ又は qPCR の分析は、GCPM ファミリーメンバーを含む増殖マーカーを検出するために使用できる非限定的な方法である。

【0086】

他の有用な方法は、ノーザンブロットング及び *in situ* ハイブリダイゼーション (Parker and Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106: 247-283 (1999))；RNAase 保護アッセイ (Hod, *BioTechniques* 13: 852-854 (1992))；逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR；Weis et al., *Trends in Genetics* 8: 263-264 (1992))；遺伝子発現の連続分析 (SAGE；Velculescu et al., *Science* 270: 484-487 (1995))；及び Velculescu et al., *Cell* 88: 243-51 (1997))、MassARRAY 技術 (Sequenom, San Diego, CA)、及び大規模並列徴候シーケンシング (*massively parallel signature sequencing*) による遺伝子発現解析 (MPSS；Brenner et al., *Nature Biotechnology* 18: 630-634 (2000)) を含む。あるいは、特定の複合体 (DNA 二本鎖、RNA 二本鎖、及び DNA-RNA ハイブリッド二本鎖、又は DNA-タンパク質二本鎖を含む) を認識できる抗体を用いてよい。

【0087】

一次データを収集し、倍率変化 (*fold change*) 分析を実施できる (例えば、腫瘍組織及び非腫瘍組織におけるマーカー発現レベルの比較による；マーカー発現レベルと、再発腫瘍及び非再発腫瘍において測定されたレベルとの比較による；マーカー発現レベルと、転移を伴う又は伴わない腫瘍において測定したレベルとの比較による；マーカー発現レベルと、異なって病期分類された腫瘍において測定されたレベルとの比較による；マーカー発現レベルと、異なる増殖レベルを伴う細胞において測定されたレベルとの比較による)。ネガティブ又はポジティブな予後をこの分析に基づいて判断する。腫瘍マーカー発現のさらなる分析は、発現の増加又は減少を示すそれらのマーカーと、公知の胃腸腫瘍の発現プロファイルとのマッチングを含み、予後診断を提供する。

【0088】

発現が増加していると結論付けるための閾値は、例えば、少なくとも 1.5 倍又は 2 倍の増加、そして代替の実施態様では、少なくとも 3 倍の増加、4 倍の増加、又は 5 倍の増加として提供する。発現が減少していると結論付けるための閾値は、例えば、少なくとも 1.5 倍又は 2 倍の減少、そして代替の実施態様では、少なくとも 3 倍の減少、4 倍の減少、又は 5 倍の減少として提供する。発現の増加又は減少が生じた結論付けるための他の閾値を、本発明の精神から逸脱することなく選択できることが理解できる。

【0089】

発現が増加していると結論付けるための閾値が、特定のマーカー及び、また、適用すべき特定の予測モデルに依存的事であることも理解されうる。閾値は、一般的に、最低誤差率を伴う最高の感度及び選択性を達成するために設定するが、特定の臨床状況では変動が望ましくなりうる。所望の閾値を、任意の予測モデルの統計的変動性を考慮に入れて、十分なサイズの集団を分析することにより決定し、予測モデルを産生するために使用するサンプルのサイズから算出する。同じことを、発現が減少していると結論付けるための閾値の決定に適用する。発現の増加又は減少が生じていると結論付けるための他の閾値、又は閾値を確立するための方法を、本発明の精神から逸脱することなく選択できることが理解できる。

【0090】

予測モデルが、その出力として、数値、例えば、スコア、可能性値、又は確率を産生することも可能である。これらの場合では、閾値を、予測モデルにより産生された結果を適用することが可能であり、そしてこれらの場合では、類似の原理を、発現値について閾値を設定するために使用されるものとして適用する。

【0091】

ひとたび腫瘍サンプル中の 1 つ又は複数の増殖マーカーの発現レベルが得られれば、癌

10

20

30

40

50

再発の可能性を次に判断できる。本発明によると、ネガティブな予後は少なくとも1つの増殖マーカーの発現減少に関連し、ポジティブな予後は少なくとも1つの増殖マーカーの発現増加に関連する。種々の局面では、発現における増加は、本明細書で開示するマーカーの少なくとも1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、又は75により示される。他の局面では、発現における減少は、本明細書で開示するマーカーの少なくとも1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、又は75により示される。

【0092】

同定された遺伝子から、1つ又は複数のGCPMを含む増殖徴候を使用し、1つ又は複数の遺伝子の発現レベルを開示した増殖徴候と比較することにより、癌の予後を決定できる。開示した増殖徴候と腫瘍サンプル中での1つ又は複数のGCPMの発現を比較することにより、癌再発の可能性を判断できる。予後を確認するための予後徴候の発現レベルの比較を、先に記載した予測モデルを適用することにより行うことができる。

10

【0093】

癌再発の可能性を判断することは、医師にとって大きな価値がある。再発の高い可能性は、より長期の又はより高用量の処置を与えるべきであることを意味し、患者は癌の再発の徴候についてより厳密にモニタリングされるべきである。正確な予後診断は、患者にも利益となる。それによって、患者は、患者の配偶者、家族、及び友人と共に、処置に関する決断、ならびに患者の将来及び生活様式の変化に関する決断を下すことも可能になる。従って、本発明は、また、腫瘍サンプル中のマーカーの発現を増殖徴候の差異とマッチングすることにより確立される予後診断に基づき、特定の癌のための処置計画を確立する方法を提供する。

20

【0094】

マーカーの選択、又は増殖徴候の構築は、本明細書の表A、表B、表C、又は表Dに開示するGCPMに制限すべきではなく、しかし、開示した徴候からの1つ又は複数のGCPMの使用を含みうることは、又は、新たな徴候を、開示したマーカーリストから選択されたGCPMを使用して確立できることが理解される。任意の徴候の必要条件は、それが、医師が処置計画を確立するために十分な正確性で再発の可能性を予測することである。

【0095】

驚くべきことに、GCPMの多くが細胞増殖の増加レベルに関連し、ポジティブな予後にも関連することが発見された。同様に、GCPMの発現レベルの減少とネガティブな予後、例えば、胃腸癌再発の可能性増加との間の密接な相関が存在することが見出されている。従って、本発明は、また、細胞増殖に関連するマーカー、例えば、細胞周期成分のGCPMとしての使用を提供する。

30

【0096】

本明細書に記載する通り、癌再発の可能性の判断は、1つ又は複数の増殖特異的マーカーの発現を測定することにより遂行できる。本明細書で提供する方法は、高感度なアッセイも含む。特に、qPCRは極めて高感度であり、サンプル中の非常に低コピー数(例、1~100)のマーカーを検出するために使用できる。そのような感度により、胃腸癌の予後は、信頼でき、正確になり、テストが簡単になる。

40

【0097】

逆転写PCR(RT-PCR)

上に列挙する技術の内、最も高感度で最もフレキシブルな定量方法はRT-PCRであり、正常組織及び腫瘍組織中で、薬物処置を伴う又は伴わない、異なるサンプル集団においてRNAレベルを比較するために、発現のパターンを特徴付けるために、密接に関連するRNAの間で識別するために、そしてRNA構造を解析するために使用できる。

【0098】

RT-PCRでは、第1工程は標的サンプルからのRNAの単離である。出発材料は、典型的に、ヒト腫瘍又は腫瘍細胞株、ならびにそれぞれ対応する正常組織又は細胞株から単離される全RNAである。RNAは、種々のサンプル、例えば、乳房、肺、大腸(例、

50

大腸又は小腸)、結腸直腸、胃、食道、肛門、直腸、前立腺、脳、肝臓、腎臓、膵臓、脾、胸腺、精巣、卵巣、子宮などからの腫瘍サンプル、原発腫瘍からの組織、又は腫瘍細胞株から、及び健康なドナーからのプールサンプルから単離できる。RNAの供給源が腫瘍である場合、RNAは、例えば、凍結又は保管されたパラフィン包埋、固定(例、ホルマリン固定)組織サンプルから抽出できる。

【0099】

RT-PCRによる遺伝子発現プロファイリングでの第1工程は、RNA鋳型のcDNAへの逆転写であり、PCR反応でのその指数関数的増幅が続く。2つの最も一般に使用される逆転写酵素は、トリ骨髄芽球症ウイルス(avilomyeloblastosis virus)逆転写酵素(AMV-RT)及びモロニー Maus 白血病ウイルス逆転写酵素(MMLV-RT)である。逆転写工程では、典型的に、発現プロファイリングの状況及び目的に依存して、特定のプライマー、ランダムヘキサマー、又はオリゴdTプライマーを使用してプライミングする。例えば、抽出RNAは、製造業者の説明書に従って、GeneAmp RNA PCR kit(Perkin Elmer, CA, USA)を使用して逆転写できる。派生するcDNAは、次に、続くPCR反応において鋳型として使用できる。

10

【0100】

PCR工程では種々の熱安定性DNA依存的DNAポリメラーゼを使用できるが、典型的には、Taq DNAポリメラーゼ(5'-3'ヌクレアーゼ活性を有するが、3'-5'ブルーフリーディングエンドヌクレアーゼ活性を欠く)を用いる。このように、TaqMan(PCR)では、典型的に、その標的アンプリコンに結合したハイブリダイゼーションプローブを加水分解するTaqポリメラーゼ又はTthポリメラーゼの5'ヌクレアーゼ活性を利用するが、しかし、等価な5'ヌクレアーゼ活性を伴う任意の酵素を使用できる。

20

【0101】

2つのオリゴヌクレオチドプライマーを使用し、PCR反応に典型的なアンプリコンを生成する。第3のオリゴヌクレオチド、又はプローブは、2つのPCRプライマー間に位置するヌクレオチド配列を検出するように設計される。このプローブは、Taq DNAポリメラーゼ酵素により伸長可能ではなく、レポーター蛍光色素及びクエンチャー蛍光色素で標識される。レポーター色素からの任意のレーザー誘導性発光は、2つの色素が、それらがプローブ上に存在する際に近接して位置する場合、クエンチング色素によりクエンチされる。増幅反応中、Taq DNAポリメラーゼ酵素は、鋳型依存的な様式でプローブを切断する。結果として生じるプローブフラグメントは、溶液中で解離し、放出されたレポーター色素からのシグナルには第2のフルオロフォアのクエンチング効果がない。1分子のレポーター色素が、合成された各々の新分子について遊離され、未クエンチリポーター色素の検出は、データの定量的解釈のための基礎を提供する。

30

【0102】

TaqMan RT-PCRは、市販の機器、例えば、ABI PRISM 7700tam Sequence Detection System(Perkin-Elmer-Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)、又はLightcycler(Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany)などを使用して実施できる。好ましい実施形態では、5'ヌクレアーゼ手順を、リアルタイム定量的PCR装置(例えば、ABI PRISM 7700tam Sequence Detection Systemなど)で行なう。システムは、サーモサイクラー、レーザー、電荷結合素子(CCD)カメラ、及びコンピュータから成る。このシステムでは、サーモサイクラー上の96ウェルフォーマット中でサンプルを増幅する。増幅中、レーザー誘導性蛍光シグナルが、ファイバー光ケーブルを通じて、全96個ウェルについてリアルタイムで収集され、CCDで検出される。このシステムは、機器を作動させ、データを分析するためのソフトウェアを含む。

40

【0103】

5'ヌクレアーゼアッセイデータは、最初にCt、又は閾値サイクルとして表される。上で考察した通り、蛍光値は、サイクル毎に記録され、増幅反応中のその点までに増幅された生成物の量を表す。蛍光シグナルが、統計的に有意であるとして最初に記録される点

50

が、閾値サイクルである。

【0104】

誤差及びサンプル間変動の効果を最小化するために、RT-PCRは、通常、内部標準を使用して実施される。理想的な内部標準は、異なる組織間で一定レベルで発現され、実験的処理による影響を受けない。遺伝子発現のパターンを正規化するために最も頻繁に使用されるRNAは、ハウスキーピング遺伝子であるグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) 及び β -アクチンのmRNAである。

【0105】

リアルタイム定量的PCR

RT-PCR技術のより最近のバリエーションは、リアルタイム定量的PCRであり、二重標識蛍光発生プローブ (即ち、TaqMan[®]プローブ) を通じてPCR産物の蓄積を測定する。リアルタイムPCRは、定量的競合PCR及び定量的比較PCRの両方に適合する。前者は各標的配列のための内部コンペティターを正規化のために使用し、後者はサンプル内に含まれる正規化遺伝子、又はRT-PCRのためのハウスキーピング遺伝子を使用する。さらなる詳細については、例えば、Held et al., Genome Research 6: 986-994 (1996)を参照のこと。

10

【0106】

発現レベルは、固定パラフィン包埋組織をRNA供給源として使用して決定できる。本発明の一局面によると、PCRプライマー及びプローブを、増幅すべき遺伝子中に存在するイントロン配列に基づいて設計する。この実施態様では、プライマー/プローブ設計の第一工程は、遺伝子内のイントロン配列の描写である。これは、例えばKent, W. J., Genome Res. 12 (4): 656-64 (2002)により開発されたDNA-BLASTソフトウェアなど、公的に利用可能なソフトウェアにより、又はそのバリエーションを含むBLASTソフトウェアにより行うことができる。続く工程は、PCRプライマー及びプローブ設計の十分に確立された方法に従う。

20

【0107】

非特異的シグナルを回避するために、プライマー及びプローブを設計する際にイントロン内の反復配列をマスクすることが有用である。これは、Baylor College of Medicineを通じてオンラインで利用可能なRepeat Maskerプログラムを使用することにより簡単に遂行でき、反復エレメントのライブラリーに対してDNA配列をスクリーニングし、反復エレメントがマスクされているクエリー配列を戻す。マスクされた配列を次に使用し、任意の市販の、又は、そうでなければ公的に利用可能なプライマー/プローブ設計パッケージ (例えばPrimer Express (Applied Biosystems); MGB assay-by-design (Applied Biosystems); 一般ユーザー及び生物学者プログラマーのためのWWW上のPrimer3 (Steve Rozen and Helen J. Skaletsky (2000) Primer3 (Krawetz S, Misener S (eds) Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology. Humana Press, Totowa, NJ, pp 365-386)) など) を使用して、プライマー及びプローブの配列を設計できる。

30

【0108】

PCRプライマー設計において最も重要だと考えられている要素は、プライマー長、融解温度 (T_m)、及びG/C含量、特異性、相補的プライマー配列、及び3'末端配列を含む。一般に、最適なPCRプライマーは一般的に長さ17~30塩基あり、約20~80%、例えば、約50~60%のG+C塩基を含む。50と80の間の T_m 、例えば、約50~70が典型的に好ましい。PCRプライマー及びプローブ設計のためのさらなるガイドラインについては、例えば、Dieffenbach, C. W. et al., General Concepts for PCR Primer Design in: PCR Primer, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1995, pp.133-155; Innis and Gelfand, Optimization of PCRs in: PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, CRC Press, London, 1994, pp.5-11; 及びPlasterer, T. N. Primerselect: Primer and probe design. Methods Mol. Biol. 70: 520-527 (1997)を参照のこと。これらの全開示が参照により本明細書に明確

40

50

に組み入れられる。

【0109】

マイクロアレイ解析

遺伝子発現の差異は、また、マイクロアレイ技術を使用して同定又は確認できる。このように、GCPMの発現プロファイルは、新鮮な腫瘍組織又はパラフィン包埋腫瘍組織のいずれかにおいて、マイクロアレイ技術を使用して測定できる。この方法では、目的のポリヌクレオチド配列(cDNA及びオリゴヌクレオチドを含む)を、マイクロチップ基材上に配置、又は整列させる。整列させた配列(即ち、捕捉プローブ)を、次に、目的の細胞又は組織からの特異的ポリヌクレオチドとハイブリダイズさせる。RT-PCR方法と同様に、RNAの供給源は、典型的に、ヒト腫瘍又は腫瘍細胞株、及び対応する正常組織又は正常細胞株から単離された全RNAである。このように、RNAは、種々の原発腫瘍又は腫瘍細胞株から単離できる。RNAの供給源が原発腫瘍である場合、RNAは、例えば、凍結又は保管されたパラフィン包埋固定(例、ホルマリン固定)組織サンプルから抽出でき、これらは日常的に調製され、日々の診療で保存される。

10

【0110】

マイクロアレイ技術の特定の実施形態では、cDNAクローンのPCR増幅インサートを基材に適用する。基材は、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、又は75までのヌクレオチド配列を含みうる。他の局面では、基材は少なくとも10,000のヌクレオチド配列を含みうる。マイクロアレイ配列は、マイクロチップ上に固定され、ストリンジェントな条件下でのハイブリダイゼーションに適する。他の実施態様として、マイクロアレイのための標的は、少なくとも50、100、200、400、500、1000、もしくは2000塩基長；又は50~100、100~200、100~500、100~1000、100~2000、もしくは500~5000塩基長でありうる。さらなる実施態様として、マイクロアレイのための捕捉プローブは、少なくとも10、15、20、25、50、75、80、もしくは100塩基長；又は10~15、10~20、10~25、10~50、10~75、10~80、もしくは20~80塩基長でありうる。

20

【0111】

蛍光標識cDNAプローブは、目的の組織から抽出したRNAの逆転写による蛍光ヌクレオチドの取り込みを介して生成されうる。チップに適用された標識cDNAプローブは、アレイ上のDNAの各スポットに特異性を伴ってハイブリダイズする。非特異的に結合したプローブを除去するためのストリンジェントな洗浄の後、チップを、共焦点レーザー顕微鏡又は別の検出方法(例えば、CCDカメラなど)によりスキャンする。整列した各エレメントのハイブリダイゼーションの定量によって、対応するmRNA量の判定が可能になる。2色蛍光を用いて、RNAの2つの供給源から生成した別々に標識されたcDNAプローブは、対でアレイにハイブリダイズされる。各々の特定遺伝子に対応する2つの供給源からの転写物の相対量は、このように、同時に決定される。

30

【0112】

小型スケールのハイブリダイゼーションは、多数の遺伝子での発現パターンの簡便で迅速な評価を与える。そのような方法は、稀な転写物(1細胞当たり数コピーで発現され、発現レベルにおいて少なくとも約2倍の差異で再現性を持って検出される)を検出するために必要とされる感度を有することが示されている(Schena et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (2): 106-149 (1996))。マイクロアレイ解析は、例えば、Affymetrix Gen Chip技術又はIncyteのマイクロアレイ技術を使用することにより、製造業者のプロトコールに従って、市販の機器により実施できる。遺伝子発現の大規模解析のためのマイクロアレイ方法の開発によって、種々の腫瘍型での癌分類及び転帰予測の分子マーカーを体系的に探索することが可能になる。

40

【0113】

RNAの単離、精製、及び増幅

mRNA抽出のための一般的な方法は当技術分野において周知であり、Ausubel et al.,

50

Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons (1997)を含む、分子生物学の標準的テキストに開示されている。パラフィン包埋組織からのRNA抽出のための方法は、例えば、Rupp and Locker, Lab Invest. 56: A67 (1987)、及びDe Sandres et al., BioTechniques 18: 42044 (1995)に開示されている。特に、RNA単離は、例えばQiagenなどの製造業者からの精製キット、緩衝液セット、及びプロテアーゼを使用し、製造業者の説明書に従って実施できる。例えば、培養中の細胞からの全RNAを、Qiagen RNeasyミニカラムを使用して単離できる。他の市販のRNA単離キットは、MasterPure Complete DNA and RNA Purification Kit (EPICENTRE(D, Madison, WI))、及びParaffin Block RNA Isolation Kit (Ambion, Inc.)を含む。組織サンプルからの全RNAをRNA Stat-60 (Tel-Test)を使用して単離できる。腫瘍から調製したRNAは、例えば、塩化セシウム密度勾配遠心法により単離できる。

10

【0114】

RNA供給源として固定パラフィン包埋組織を使用して遺伝子発現をプロファイリングするための代表的なプロトコルの工程(mRNAの単離、精製、プライマー伸長、及び増幅を含む)が、種々の刊行された学術論文(例えば:T. E. Godfrey et al. J. Molec. Diagnostics 2: 84-91 (2000); K. Specht et al., Am. J. Pathol. 158: 419-29 (2001))に与えられる。簡単に説明すると、代表的なプロセスは、パラフィン包埋腫瘍組織サンプルを厚さ約10µmの切片に切断することから開始する。RNAを次に抽出し、そしてタンパク質及びDNAを除去する。RNA濃度の分析後、必要な場合、RNA修復及び/又は増幅の工程を含めてよく、RNAは遺伝子特異的プロモーターを使用して逆転写し、RT-PCRが続く。最後に、データを解析し、検証した腫瘍サンプルで同定された特徴的な遺伝子発現パターンに基づき、患者に利用可能な最善の処置選択肢を特定する。

20

【0115】

免疫組織化学及びプロテオミクス

免疫組織化学的方法は、また、本発明の増殖マーカーの発現レベルを検出するのに適する。このように、抗体又は抗血清、好ましくはポリクローナル抗血清、及び最も好ましくは各マーカーに特異的なモノクローナル抗体を使用して、発現を検出する。抗体は、抗体自体を、例えば、放射性標識、蛍光標識、ハプテン標識(例えば、ビオチン)、又は酵素(例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ又はアルカリホスファターゼ)での直接標識により検出できる。あるいは、未標識一次抗体を標識二次抗体(一次抗体に特異的な抗血清、ポリクローナル抗血清、又はモノクローナル抗体を含む)と共に使用する。免疫組織化学プロトコル及びキットは、当技術分野において周知であり、市販されている。

30

【0116】

プロテオミクスを使用し、特定の時点でサンプル(例、組織、生体、又は細胞培養物)中に存在するポリペプチドを分析できる。特に、プロテオミクス技術を使用し、サンプル中でのタンパク質発現の包括的变化を評価できる(「発現プロテオミクス」とも呼ばれる)。プロテオミクス分析は、典型的に、以下:(1)サンプル中の個々のタンパク質の2-Dゲル電気泳動(2-D PAGE)による分離;(2)ゲルから回収された個々のタンパク質の同定(例、質量分析又はN末端シーケンシング)、及び(3)バイオインフォマティクスを使用したデータの分析を含む。プロテオミクス方法は、遺伝子発現プロファイリングの他の方法への価値ある補完であり、単独又は他の方法との組み合わせで使用し、本発明の増殖マーカーの産物を検出できる。

40

【0117】

異なって発現される遺伝子の選択

有意と見なされる遺伝子の選択への早期アプローチは、目的の2群間での所定の遺伝子の「倍率変化」を単に見ることを含む。このアプローチでは最も目覚ましく変化するとと思われる遺伝子に焦点を合わせ、基礎統計の考察によって、分散(又はノイズレベル)が非常に高い場合(マイクロアレイ実験でしばしば見られる)、外見的に大きな倍率変化が偶然だけにより頻繁に起こりうることを認める。

【0118】

50

マイクロアレイ実験、例えば本明細書に記載するものなどは、典型的に、数千の遺伝子の同時測定を含む。2群間（例えば、再発性腫瘍及び非再発性腫瘍）で特定の遺伝子について発現レベルを比較している場合、有意性についての典型的な検定（例えば、t検定など）は適切ではない。これは、数千の実験のアンサンプルで（この状況では、各遺伝子が「実験」を構成する）、少なくとも1つの実験が有意性についての通常の基準を偶然だけにより合格する確率は本質的に単一であるからである。有意性についての検定では、典型的に、「帰無仮説」が正確である確率を算出する。2群を比較する場合、帰無仮説は、2群間に差異が存在しないことである。統計的検定が、ある閾値（通常、0.05又は0.01）を下回る帰無仮説についての確率を産生する場合、本発明者らは帰無仮説を拒絶し、2群が有意に異なるとの仮説を受け入れることが述べられている。明らかに、そのような検定では、偶然だけによる帰無仮説の拒絶が、20分の1（又は100分の1）で予測されうる。t検定、又は有意性についての他の類似の統計的検定の使用は、マイクロアレイとの関連で失敗し、ずっと多くの偽陽性（又は第一種過誤）を産生する。

10

【0119】

この型の状況では、複数の仮説を同時に検定し、典型的な複数の比較手順、例えばボンフェローニの方法（43）などを適用する。しかし、そのような検定は、大半のマイクロアレイ実験で保存的すぎ、多くの偽陰性（第二種）過誤をもたらす。

【0120】

より最近のアプローチは、所定の検定が有意である確率を適用する試みを使用せず、実験のサブセットを選択する手段を確立し、第一種過誤の予測される割合（又は偽発見率；47）が制御されるようにする。それは、この研究で使用されてきたこのアプローチであり、種々の実行、即ち、BRB Array Tools（48）、及びBioconductor（R統計的環境を使用する；10、39）のlimma（11、42）パッケージを用いて提供される方法を介する。

20

【0121】

データマイニングのための一般的方法論：予後徴候の生成

データマイニングは、「知識」の抽出、換言すると、「ノウハウ」、又は（通常）大量のデータ（データセット）からの予測能を記載するために使用する用語である。これは、予後徴候を生成するためにこの試験で使用するアプローチである。この試験の場合、「ノウハウ」は、所定のセットの遺伝子発現測定値からの予後、又は「徴候」を的確に予測するための能力である（一般的にこのセクションにおいて、及び、実施例のセクションにおいて詳細に記載される）。

30

【0122】

この試験で使用される方法で使用される特定の詳細を、実施例17～20に記載する。しかし、データマイニング方法（実施例に記載の方法、及び本明細書に記載の方法の両方）のいずれの適用も、この一般的プロトコルに従う。

【0123】

データマイニング（49）、及び関連するトピック機械学習（40）は複雑で反復的な数学的課題であり、1つ又は複数の適切なコンピューターソフトウェアパッケージ（以下を参照のこと）の使用を含む。ソフトウェアの使用は他方で有利である（仮に正確な方法論に固執する場合、データマイニング技術の使用に成功するために、各技術の背後にある理論の複雑さに完全に精通する必要はない）。不利点は、データマイニングの適用がしばしば「ブラックボックス」と見なされうることである：データを挿入し、回答を受け取る。これをどのように達成するかは、エンドユーザーからしばしばマスクされている（これは、記載の技術の多くの場合であり、データマイニングのための選ばれた統計的方法にしばしば影響を与えうる）。例えば、ニューラルネットワーク及びサポートベクターマシンは、特に複雑な実行を有し、エンドユーザーが決断を産生するために使用する「規則」を抽出することを非常に困難にする。他方で、k-最近隣法及び線形判別分析は、ユーザーから隠されていない意思決定のための非常に透明なプロセスを有する。

40

【0124】

50

データマイニングで使用する2つの型のアプローチが存在する：教師あり (supervised) アプローチ及び教師なし (unsupervised) アプローチ。教師ありアプローチでは、データと関連付けられる情報は公知である (例えば、カテゴリーデータ (例、再発性腫瘍対非再発性腫瘍))。必要とされるものは、観察された応答 (例、再発性対非再発性) と入力変数を関連付ける能力である。教師なしアプローチでは、データセット内のクラスは事前に公知ではなく、データマイニング方法論を用いて、データセット内のクラス又は構造を見出すことを試みる。

【0125】

本実施例では教師ありアプローチが使用されたが、本明細書で詳細に考察され、他の技術のいずれかが使用されうると理解される。

10

【0126】

全プロトコールは以下の工程を含む：

【0127】

データ表示。これは、選ばれたデータマイニング技術で作業を成功する可能性が最も高い形態へのデータ変換を含む。データが数値である、例えば研究中のデータが遺伝子発現の相対レベルを表わすこの試験などの場合では、これはかなり単純である。データが大きなダイナミックレンジ (即ち、多くの桁) を対象とする場合、しばしばデータの対数を取る。データが、別々の日での別々の研究者による別々のサンプルでの多くの測定値を対象とする場合、特別な注意を払い、系統誤差が最小化されることを保証しなければならない。系統誤差 (即ち、プロトコールの差異、マシンの差異、操作者の差異、及び他の定

20

【0128】

特性選択。典型的に、データセットは、日常的に測定するために実際的でありうるより多くのデータエレメント、及び、追加で、予測モデルを産生するために必要とされる情報を提供しない多くのエレメントを含む。予測モデルがデータセットを記載する実際の能力は、データセットの全次元の特定のサブセットに由来する。これらの次元は、データセットの最も重要な成分 (又は特性) である。マイクロアレイデータに関連し、データセットの次元は個々の遺伝子であることに注意すること。特性選択は、本明細書の記載に関連し、最も「異なって発現」されるそれらの遺伝子を見出すことを含む。より一般的な意味で、それは有意性についての特定の統計的検定に合格するそれらの群を含み、即ち、研究中の1つ又は他の群において一貫してより高い又はより低い特定の変数のレベルである。時折、特性は、最も大きな分散を示すそれらの変数 (又は次元) である。

30

【0129】

特性選択の適用は、予測モデルを作るために使用される方法に完全に非依存的であり、所望の結果を達成するための多大の実験を含む。本発明内で、有意な遺伝子、及びより早期の成功モデル (NZ分類子) と相関する遺伝子の選択は、特性選択を伴った。また、データ整理の方法 (例えば主成分分析など) をデータセットに適用できる。

【0130】

訓練。ひとたびクラス (例、再発/非再発) 及びデータセットの特性が確立されており、データがデータマイニングのための入力として容認できる形態で表わされた場合、低下したデータセット (特性により記載される) を選択肢の予測モデルに適用する。このモデルのための入力は、通常、多次元数値入力の形態であり (ベクターとして公知)、出力情報 (クラスラベル又は応答) と関連する。訓練プロセスにおいて、選択されたデータを、連続的 (ニューラルネットワークなどの技術において) 又は全体として (特定の形態の回帰を適用する技術、例えば線形モデル、線形判別分析、サポートベクターマシンにおいて) のいずれかで予測モデル中に入力する。特定の例 (例、k-最近隣法) では、データセット (又は特性選択後に得られるデータセットのサブセット) はそれ自体がモデルである。考察した通り、効果的モデルを、詳細な数学の最小限の理解により、種々のソフトウェアパッケージの使用を通じて確立でき、ここでモデルのパラメータは、成功の結果を

40

50

導く可能性が最も高いように専門分析者により事前に決定されている。

【 0 1 3 1 】

バリデーション。これは、データマイニングプロトコールの重要な構成要素であり、この不正確な適用は頻繁に誤差を招く。データセットの部分は別に、特性選択及び訓練とは別に設定すべきであり、予測モデルの成功をテストする。さらに、バリデーションの結果を使用して、特性選択及びモデルの訓練をもたらす場合、それを現実の状況に適用する前にモデルをテストするためのさらなるバリデーションセットを得る。このプロセスがモデルに厳密に従わない場合、現実世界の状況において失敗する可能性が高い。バリデーションの方法を、以下により詳細に記載する。

【 0 1 3 2 】

適用。ひとたにモデルが構築され、バリデーションされれば、それはエンドユーザーに利用可能な特定の方法でパッケージしなければならない。これは、しばしば、特定の形態のスプレッドシートアプリケーション（その中にモデルを包埋している）、統計ソフトウェアパッケージのスクリプト記述、又は情報技術スタッフによるハードコードされたアプリケーション中へのモデルのリファクタリングの実行を含む。

【 0 1 3 3 】

頻繁に使用されるソフトウェアパッケージの例：

- スプレッドシートプラグイン（複数の業者から得られる）
- R 統計環境
- 市販パッケージMatLab、S-plus、SAS、SPSS、STATA
- フリーのオープンソースソフトウェア、例えばOctave（MatLab clone）など
- 多くの多様なC++ライブラリー、市販のクローズソース設定における予測モデルの実行のために使用できる。

【 0 1 3 4 】

データマイニング方法の例

方法は、最初にデータマイニングプロセスの工程（上記）を実施し、次に適切な公知のソフトウェアパッケージを適用することによることができる。データマイニングのプロセスのさらなる説明が、多くの極めて良く書かれたテキストに詳細に記載される（49）。

【 0 1 3 5 】

線形モデル（49、50）：データを線形回帰モデルの入力として処理し、その中ではクラスラベル又は応答変数が出力である。クラスラベル、又は他のカテゴリーデータを、数値（通常は整数）に変換しなければならない。一般化された線形モデルでは、クラスラベル又は応答変数は、それ自体が入力データに直線的に関連せず、しかし、「リンク関数」の使用を通じて変換される。ロジスティック回帰は一般化された線形モデルの最も共通の形態である。

【 0 1 3 6 】

線形判別分析（49、51、52）：データを直線的に分離可能である場合（即ち、データの群又はクラスを超平面（閾値のn次元延長である）により分離できる）、この技術を適用できる。変数の組み合わせを使用してクラスを分離し、群間分散を最大化し、そして群内分散を最小化する。この副産物は、分類規則の形成である。この規則の未知クラスのサンプルへの適用によって、そのサンプルのために作るべきクラスメンバーシップの予測又は分類が可能になる。線形判別分析、例えばマイクロアレイ解析のために共通に使用される最短収縮重心法（nearest shrunken centroid）の変動が存在する。

【 0 1 3 7 】

サポートベクターマシン（53）：変数のコレクションを、加重のコレクションと併用し、それらの加重変数に関するクラス間の分離を最大化するモデルを決定する。このモデルのサンプルへの適用によって、次に、そのサンプルでのクラスメンバーシップの分類又は予測が産生される。

【 0 1 3 8 】

10

20

30

40

50

ニューラルネットワーク (52) : データをノードのネットワーク (生物学的ニューロンと表面的に似ている) 中への入力として処理し、それらが連結されている全てのノードからの入力を適用し、そして入力が出力に変換される。通常、ニューラルネットワークでは「乗加算 (multiply and sum)」アルゴリズムを使用し、複数の連結入力ノードからの入力を単一出力に変換する。ノードは、そのノードへの入力が特定の閾値を超えない場合、必ずしも出力を産生しないであろう。各ノードは、その入力として、いくつかの他のノードからの出力を有しており、通常、最終出力ノードはカテゴリー変数に関連付けられている。ノードの数、及びノードのトポロジーは、ほとんど無限の方法で変動でき、他の方法ではカテゴリー化することが可能ではないであろう、極めてのノイズのあるデータを分類する能力を提供する。ニューラルネットワークの最も共通の実行は、多層パーセプトロンである。

10

【0139】

分類ツリー及び回帰ツリー (54) : これらでは、変数を使用し、サンプルのクラスを決定するために段階的方法で従うことができる規則の階層を定義する。典型的プロセスでは、特定クラス出力、又は判別能力の具体的記載を導く一連の規則が作られる。例の分類ツリーは、例えば以下 :

```
if gene A > x and gene Y > x and gene Z = z
then
class A
else if gene A = q
then
class B
```

20

のアルゴリズムの実行である。

【0140】

最短距離法 (51、52)

予測又は分類は、サンプル (未知のクラス) をその周囲のもの (公知のクラス) と比較することにより行い、近似を距離関数により定義する。多くの異なる距離関数を定義することが可能である。通常使用される距離関数は、ユークリッド距離 (ピタゴラス距離の (三角測量と同様の) n 次元への延長)、種々の形態の相関 (ピアソン相関係数を含む) である。また、通常は、意味のある距離メトリックにより相互に連結されないであろうデータポイントをユークリッド空間に変換する変換関数が存在し、ユークリッド距離を次に適用できる (例、マハラノビス距離)。距離メトリックは非常に複雑でありうるが、 k -最近接法の基本となる前提は非常に単純であり、本質的に「未知の入力と最も類似の k -データベクターを見出し、それらがいずれのクラスに対応するかを見出し、そして未知の入力がいずれのクラスであるのかに関して投票する」との再記載である。

30

【0141】

他の方法 :

- ベイジアン・ネットワーク

有向非巡回グラフを使用し、それらの同時確率分布との併用で変数のコレクションを表わし、それを次に使用し、サンプルについてのクラスメンバーシップの確率を決定する。

40

- 独立成分分析、ここでは独立シグナル (例、クラスメンバーシップ) を変数のコレクションから (成分中に) 単離する。これらの成分を次に使用し、サンプルについてのクラスメンバーシップの分類又は予測を産生できる。

集合学習法は、予測方法のコレクションを合わせ、サンプルについてのクラスメンバーシップの同時分類又は予測を産生する。

【0142】

探索できるこれらの方法論の多くのバリエーションが存在し、多くの新たな方法論が常に定義され、開発されている。容認できる結果を得るために、これらの方法論のいずれかを適用できることが理解される。全ての結果が包括的バリデーション計画を介してテストされることを保証することにより、注意し、過剰適合を回避しなければならない。

50

【 0 1 4 3 】

バリデーション

記載の予測モデルのいずれかの適用は、方法を新たなデータセット（例えば臨床試験からのデータなど）に適用できる前に、訓練及びクロスバリデーション（43、55）の両方を含む。訓練は、目的のデータセットのサブセット（この場合では、結腸直腸癌からの遺伝子発現測定）を取ることを含み、テスト中のクラス（この場合では、再発性腫瘍及び非再発性腫瘍）にわたり層別化する。この訓練セットを使用し、予測モデル（上で定義する）を生成し、それをデータの残り（テストセット）についてテストする。

【 0 1 4 4 】

テストセットにおいてより良好な成績を得るために予測モデルのパラメータを変更することが可能であるが、しかし、これは過剰適合として公知の状況を導き、ここでは予測モデルが訓練データセットに作用するが、しかし、任意の外部データセットには作用しない。これを回避するために、バリデーションのプロセスに従う。典型的に適用される2つの主な型のバリデーションが存在し、第1（ホールドアウトバリデーション）はデータセットを3群に分割することを含む：テスト、訓練、及びバリデーション。バリデーションセットは、訓練プロセス中へのいかなる入力も有さず、パラメータの任意の調整又は他の改良が、テストセット（バリデーションセットではない）への適用中に起こらなければならない。第2の主な型はクロスバリデーションであり、それは、以下に記載するいくつかの異なる方法で適用できる。

【 0 1 4 5 】

2つの主な垂型のクロスバリデーションが存在する：K倍クロスバリデーション及び1個抜き（leave-one-out）クロスバリデーション。

【 0 1 4 6 】

K倍クロスバリデーション：データセットをKサブサンプルに分け、各サブサンプルがオリジナルとほとんど同じ割合のクラスグループを含む。各回のバリデーション中に、Kサブサンプルの1つを取っておき、そして訓練はデータセットの残りを使用して達成する。その回での訓練の有効性は、1個抜き群の分類がどの程度正確であるかにより測る。この手順はK回繰り返し、そして全有効性が、公知のクラスを伴う予測クラスの比較により確認される。

【 0 1 4 7 】

1個抜きクロスバリデーション：通常使用されるK倍クロスバリデーションの変動（ $K = n$ ； n はサンプル数である）。

【 0 1 4 8 】

CCPMsの組み合わせは、例えば表1及び2に上に記載するものなどであり、予後診断のための予測モデルを構築するために使用できる。

【 0 1 4 9 】

予後徴候

予後徴候は、1つ又は複数のこれらのマーカーを含み、徴候に由来する1つ又は複数の予測モデルの適用を通じて患者の転帰を判断するために使用できる。特に、臨床医又は研究者は、徴候における1つ又は複数の発現差異（例、発現の増加又は減少）を判断し、予測モデルを適用し、それによりネガティブな予後（患者の疾患再発の可能性）又は、代わりにポジティブな予後（寛解の継続）の可能性を予測できる。

【 0 1 5 0 】

さらなる局面では、本発明は、癌の処置計画の決定方法を含み、以下：（a）癌サンプルの提供；（b）サンプル中のGgCPMファミリーメンバーの発現レベルの検出；（c）CCPMファミリーメンバーの発現レベルに基づく癌の予後の判断；及び（d）予後診断に従った処置計画の決定を含む。

【 0 1 5 1 】

さらなる局面では、本発明は、GCPMを検出するための装置を含み、以下：その上にGCPM捕捉試薬を有する基材；及び基材に関連する検出器を含む、検出器は捕捉試薬に

10

20

30

40

50

関連する G C P M を検出可能である。追加の局面は、癌を検出するためのキットを含み、以下：基材；G C P M 捕捉試薬；及び使用説明書を含む。本発明のさらなる局面は、q P C R を使用して a G C P M を検出するための方法を含み、以下：C C P M に特異的なフォワードプライマー；G C P M に特異的なリバースプライマー；P C R 試薬；反応バイアル；及び使用説明書を含む。

【0152】

本発明の追加の局面は、G C P M ポリペプチド又はペプチドの存在を検出するためのキットを含み、以下：G C P M ポリペプチド又はペプチドのための捕捉試薬を有する基材；G C P M ポリペプチド又はペプチドに特異的な抗体；G C P M ポリペプチド又はペプチドのための結合抗体を標識可能な試薬；及び使用説明書を含む。

10

【0153】

さらなる局面では、本発明は、結腸直腸癌の予後を判断するための方法を含み、以下の工程：結腸直腸癌を有することが疑われる患者からの腫瘍サンプルの提供；E L I S A 方法を使用した G C P M ポリペプチドの存在の測定を含む。本発明の特定の局面では、本発明の G C P M は、表 A、表 B、表 C、又は表 D に示すマーカーから選択される。さらなる局面では、G C P M は予後徴候に含まれる。

【0154】

胃腸癌、例、胃癌及び結腸直腸癌について本明細書で例示され、本発明の G C P M では、他の癌（例、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌（例えば腺癌及び、特に、小細胞肺癌など）、リンパ腫、神経膠腫、芽細胞腫（例、髄芽細胞腫）、及び中皮腫）の予後診断のため

20

【0155】

実施例

本明細書に記載する実施例は、本発明の実施態様を例証する目的のためである。分析の他の実施態様、方法、及び型は、分子診断技術における当業者の範囲内であり、本明細書では詳細に記載する必要はない。当技術分野の範囲内の他の実施態様は、本発明の一部と見なされる。

【0156】

実施例 1：細胞培養

実験計画を図 1 に示す。10 の結腸直腸細胞株を培養し、半コンフルエンス及び完全コンフルエンスで回収した。2 つの成長段階の遺伝子発現プロファイルを 30, 000 オリゴヌクレオチドアレイで解析し、遺伝子増幅徴候（G P S；表 C）を、異なって発現される遺伝子の遺伝子オントロジー分析により同定した。教師なしクラスタリングを次に使用し、G P S 発現の類似性に基づき、臨床の結腸直腸サンプルの 2 つのコホート（コホート A：73 オリゴアレイ上の病期 I - IV、コホート B：55 A f f y m e t r i x チップ上の病期 II）を独立的に二分した。K i - 67 免疫染色は、コホート A 腫瘍からの組織切片でも実施した。これに従い、増殖活性と臨床病理学的パラメータの間の相関を研究した。

30

【0157】

異なる病期に由来する 10 の結腸直腸癌細胞株が、本試験に含まれた：D L D - 1、H C T - 8、H C T - 116、H T - 29、L o V o、L s 174 T、S K - C O - 1、S W 48、S W 480、及び S W 620（ATCC, Manassas, VA）。細胞を、37 °C の 5% C O₂ 加湿空気中で、10% ウシ胎児血清、100 IU/ml ペニシリン及び 100 µg/ml ストレプトマイシン（GIBCO-Invitrogen, CA）を添加したアルファ最小必須培地中で培養した。2 つの細胞培養物を、各細胞株について確立した。第 1 の培養物を、半コンフルエント（50 ~ 60%）に達した時に回収した。第 2 の培養物中の細胞が完全コンフルエントに達した際（顕微鏡的及び肉眼的の両方で判断した）、培地を交換し、そして細胞を 24 時間後に回収し、成長阻止細胞から R N A を調製した。アレイ実験を、各細胞培養物から抽出した R N A で行った。また、第 2 の培養実験を同じ手順に従って行い、抽出 R N A を色

40

50

素逆転 (dye - reversed) ハイブリダイゼーションのために使用した。

【0158】

実施例 2 : 患者

2つのコホートの患者を解析した。コホートAは、ダニディン及びオークランドの病院で1995~2000年の間に外科手術を受けた73人のニュージーランドの結腸直腸癌患者を含んだ。これらの患者は前向きコホート試験の一部であり、全ての病期を含んだ。腫瘍サンプルを手術現場から新たに収集し、液体窒素中で急速凍結し、そして-80で保存した。標本は1人の病理学者(H-S Y)により精査され、TNMシステム(34)に従って病期分類された。73人の患者の内、32人が疾患再発を発生し、41人が最低5年間の追跡調査後に無再発のままであった。全生存期間の中央値は、再発性患者及び無再発患者でそれぞれ29.5ヶ月間及び66ヶ月間であった。20人の患者が5-FUベースの術後アジュバント化学療法を受け、12人の患者が放射線療法を受けた(術前7人及び術後5人)。

10

【0159】

コホートBは、Technical University of Munichで1995~2001年に外科手術を受けた55人のドイツ人結腸直腸癌患者の群を含み、新鮮凍結サンプルを組織バンクに保存した。55人全てが病期II疾患を有し、26人が疾患再発を発生し(生存期間の中央値47ヶ月)及び29人が無再発のままであった(生存期間の中央値82ヶ月)。患者のいずれも化学療法又は放射線療法を受けなかった。両コホートの臨床病理学的変数を、表2の一部としてまとめる。

20

【0160】

【表 4】

表 2: 臨床病理学的パラメータ及び GPS 発現及び Ki-67 PI とのそれらの関連

パラメータ	患者数		GPS		Ki-67 PI*		
	コホートA	コホートB	コホートA (p値) [§]	コホートB (p値) [§]	平均値 ± SD	p値 [§]	
年齢 [¶]	<平均	34	31	1	0.79	74.4±17.9	0.6
	>平均	39	24			77.9±17.3	
性別	男性	35	33	0.16	1	77.3±15.3	1
	女性	38	22			75.3±19.5	
部位 [£]	右側	30	12	1	0.2	80.4±13.3	0.2
	左側	43	43			73.1±19.7	
悪性度	良好	9	0	0.22	0.2	75.6±18.1	0.98
	中程度	50	33			73.9±18.9	
	不良	14	22			84.3±9.3	
デューク病期	A	10	0	0.006	NA	78.8±17.3	0.73
	B	27	55			75.7±18.4	
	C	28	0			76±16.1	
	D	8	0			75.9±22	
T 期	T1	5	0	0.16	0.62	71.3±22.4	0.16
	T2	11	11			85.4±7.4	
	T3	50	41			76±17	
	T4	7	3			66.2±26.3	
N 期	N0	38	55	0.03	NA	76.5±17.9	1
	N1+N2	35	0			76±17.4	
血管侵襲	有	5	1	0.67	NA	54.4±31.5	0.32
	無	68	54			78±15	
リンパ侵襲	有	32	5	0.06	0.35	76.5±18.3	0.6
	無	41	50			75.1±17.3	
リンパ球浸潤	軽度	35	15	0.89	1	75±18.6	0.85
	中程度	27	25			79.4±16.5	
	重度	11	15			73.5±18.3	
辺縁	浸潤性	45	NA	0.47	NA	75.8±18.9	1
	拡張性	28				77.1±15.7	
再発	有	32	26	0.03	<0.001	75.6±19	0.79
	無	41	29			76.8±16.2	
合計	73	55			76.3±17.5		

[§] フィッシャー直接検定又はクラスカル・ワリス検定を使用し、適宜、臨床病理学的パラメータとGPS発現又はKi-67 PIの間の関連をテストした。
^{*} Ki-67免疫染色を、コホートA患者からの腫瘍切片で実施した。
[£] 脾湾曲部のそれぞれ近位及び遠位
[¶] コホートA及びBの患者の平均年齢68歳及び63歳
 NA: 該当なし

10

20

30

【 0 1 6 1 】

実施例 3 : アレイの調製及び遺伝子発現解析

コホート A の腫瘍及び細胞株 : 組織サンプル及び細胞株をホモジナイズし、そして R N A を Tri-Reagent (Progenz, Auckland, NZ) を使用して抽出した。R N A を次に、RNeasy mini column (Qiagen, Victoria, Australia) を使用し、製造業者のプロトコールに従って精製した。各培養物又は腫瘍サンプルから抽出した 1 0 マイクログラムの全 R N A を、オリゴ d T プライミングし、そして c D N A 合成を a a - d U T P 及び Superscript II RNase H-Reverse Transcriptase (Invitrogen) の存在下で行った。C y 色素を、間接的アミノ - アリル c D N A 標識方法を使用して c D N A 中に取り込ませた。1 2 の異なる細胞株のプールに由来する c D N A を、全てのハイブリダイゼーションのための参照として使用した。個々の結腸直腸癌の細胞株又は組織サンプルからの C y 5 - d U T P タグ付き c D N A を、参照サンプルからの C y 3 - d U T P タグ付き c D N A と合わせた。混合物を次に QiaQuick PCR purification Kit (Qiagen, Victoria, Australia) を使用して精製し、MWG 30K Oligo Set (MWG Biotech, NC) でスポットしたマイクロアレイに同時ハイブリダイズした。第 2 の培養実験からの c D N A サンプルを、追加で、リバーシ標識を使用してマイクロアレイで分析した。

40

【 0 1 6 2 】

50

アレイをGenePix 4000B Microarray Scannerでスキャンし、データをGenePix Pro 4.1 Microarray Acquisition and Analysis Software (Axon, CA) を使用して解析した。各チャンネルからの前景強度を \log_2 変換し、SNOMADソフトウェア(35)を使用して正規化した。正規化値を照合し、BRB-Array Tools Version 3.2 (Dr. Richard Simon and Amy Peng Lam, Biometric Research Branch, National Cancer Institute)により開発)を使用して選別した。低強度遺伝子、及び組織サンプル又は細胞株にわたる測定値の20%超が失われている遺伝子は、さらなる解析から除外した。

【0163】

コホートB腫瘍：全RNAを各腫瘍からRNeasy Mini Kitを使用して抽出し、RNeasy Columns (Qiagen, Hilden, Germany) で精製した。10マイクログラムの全RNAを使用し、SuperScript II reverse transcriptase (GIBCO-Invitrogen, NY) 及びオリゴdT-T7プライマー (Eurogentec, Koeln, Germany) を用いて二本鎖cDNAを合成した。ピオチン化cRNAを、二本鎖cDNAからPromega RiboMax T7-kit (Promega, Madison, WI) 及びBiotin-NTP labelling mix (Loxo, Dossenheim, Germany) を使用して合成した。次に、ピオチン化cRNAを精製し、断片化した。断片化cRNAをAffymetrix HGU133A GeneChips (Affymetrix, Santa Clara, CA) にハイブリダイズし、ストレプトアビジン-フィコエリトリンで染色した。アレイを次にHPアルゴンイオンレーザー共焦点顕微鏡を用いてスキャンし、デジタル画像データをAffymetrix (登録商標) Microarray Suite 5.0 Softwareを使用して処理した。全てのAffymetrix U133A GeneChipが、異常な特徴を伴うスキャンを除去するための品質管理に合格した。バックグラウンド補正及び正規化を、Rコンピュータ環境中で、Bioconductor package affy中で実行されたロバストマルチアレイアベレージ関数を使用して実施した。

【0164】

実施例4：定量的リアルタイムPCR (QPCR)

11の遺伝子 (MAD2L1、POLE2、CDC2、MCM6、MCM7、RANSEH2A、TOPK、KPNA2、G22P1、PCNA、及びGMNN) の発現を、細胞培養物からのcDNAを使用してバリデーションした。全RNA (2 µg) をSuperscript II RNase H-Reverse Transcriptase kit (Invitrogen) 及びオリゴdTプライマー (Invitrogen) を使用して逆転写した。QPCRを、ABI Prism 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems) で、Taqman Gene Expression Assays (Applied Biosystems) を使用して実施した。相対的倍率変化を、内部コントロールとしてTopoisomerase 3Aを伴う2-Ct方法36を使用して算出した。参照RNAを、異なる実験間の比較を可能にするための検量用試料として使用した。

【0165】

実施例5：免疫組織化学的分析

Ki-67抗原 (MIB-1; DakoCytomation, Denmark) の免疫組織化学的発現を、コホートAからの73のパラフィン包埋した原発結腸直腸腫瘍の4 µm切片上で研究した。内因性ペルオキシダーゼ活性を、メタノール中の0.3%過酸化水素でブロックし、抗原を沸騰中のクエン酸緩衝液 (pH 6) 中に回収した。非特異的結合部位を、1% BSAを含む5%通常ヤギ血清でブロックした。一次抗体 (1:50希釈) をEnVision system (Dako EnVision, CA) 及びDAB substrate kit (Vector laboratories, CA) を使用して検出した。5つの高倍率視野を10×10顕微鏡グリッドを使用して選択し、細胞計数を手動で、盲検様式で、臨床病理学的データの知識なしに実施した。Ki-67増殖指数 (PI) を、各腫瘍での陽性染色された核のパーセントで提示した。

【0166】

実施例6：統計分析

統計分析をSPSS (登録商標) version 14.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) を使用して実施した。Ki-67増殖指数を平均値±SDで提示した。フィッシャー直接検定又はクラスカル・ワリス検定を使用し、分類された群間での差異を、GPS又はKi-67 PIの発現対臨床病理学的パラメータに基づいて評価した。P値 0.05を有意と見なした

。全生存期間（OS）及び無再発生存期間（RFS）を、カプラン・マイヤー法（37）を使用してプロットした。ログランク検定を使用し、分類された群間での生存時間における差異を検定した。相対リスク及び関連する信頼区間も、各変数について、Cox単変量モデルを使用して推定し、そして多変量Cox比例ハザードモデルを、単変量解析において有意であった予測変数を伴う前向き段階的回帰を使用して開発した。K-平均クラスタリング方法を使用し、GPSの発現レベルに基づいて臨床サンプルを分類した。

【0167】

実施例7：結腸直腸細胞株モデルを使用した遺伝子増幅徴候（GPS）の同定

遺伝子増幅徴候（GPS）を引き出し、適用するために使用するアプローチの概観を図1にまとめる。GPSは、38の有糸分裂の細胞周期遺伝子（表C）を含め、半コンフルエント培養中での周期中の細胞において比較的過剰発現されていた。低増殖は、低GPS発現により定義され、好ましくない臨床病理学的変数、より短い全生存、及び無再発生存と関連した（ $p < 0.05$ ）。関連は、Ki-67増殖指数と臨床病理学的変数又は臨床転帰の間に見出されなかった。

【0168】

【表 5】

表 C: 細胞増殖徴候の GCPM

固有 ID	平均倍率変化 EP/SP	遺伝子記号	遺伝子名	GenBank Acc. No.	遺伝子の別名
A:05382	1.91	CDC2	細胞分裂周期 2, G1 から S 及び G2 から M	NM_001786, NM_033379	CDK1; MGC111195; DKFZp686L2 0222
B:8147	1.89	MCM6	MCM6 ミニ染色体維持欠損 6 (MIS5 ホモログ, <i>S. pombe</i>) (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_005915	Mis5; P105MCM; MCG40308
A:00231	1.75	RPA3	複製タンパク質 A3, 14kDa	NM_002947	REPA3
B:7620	1.69	MCM7	MCM7 ミニ染色体維持欠損 7 (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_005916, NM_182776	MCM2; CDC47; P85MCM; P1CDC47; PNAS-146; CDABP0042; P1.1-MCM3
A:03715	1.68	PCNA	増殖細胞核内抗原	NM_002592, NM_182649	MGC8367
B:9714	1.59	XRCC6	チャイニーズハムスター細胞での X 線修復相補欠損修復 6 (Ku 自己抗原, 70kDa)	NM_001469	ML8; KU70; TLAA; CTC75; CTCBF; G22P1
B:4036	1.56	KPNA2	カリオフィリン $\alpha 2$ (RAG コホート 1, インポーチン $\alpha 1$)	NM_002266	QIP2; RCH1; IPOA1; SRP1 α
A:05280	1.56	ANLN	アニリンアクチン結合タンパク質	NM_018685	scra; Scraps; ANILLIN; DKFZp779A0 55
A:04760	1.52	APG7L	ATG7 オートファジ関連 7 ホモログ (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_006395	GSA7; APG7L; DKFZp434N0 735; ATG7
A:03912	1.52	PBK	PDZ 結合キナーゼ	NM_018492	SPK; TOPK; Nori-3; FLJ14385
A:03435	1.51	GMNN	ゲミニン (geminin), DNA 複製インヒビター	NM_015895	Gem; RP3-369A17.3
A:09802	1.51	RRM1	リボヌクレオチド還元酵素 M1 ポリペプチド	NM_001033	R1; RR1; RIR1
A:09331	1.49	CDC45L	CDC45 細胞分裂周期 45 様 (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_003504	CDC45; CDC45L2; PORC-PI-1
A:06387	1.46	MAD2L1	MAD2 有糸分裂停止欠損様 1 (酵母)	NM_002358	MAD2; HSMAD2

10

20

30

40

50

A:09169	1.45	RAN	RAN, メンバー RAS オンコジーン ファミリー	NM_006325	TC4; Gsp1; ARA24	
A:07296	1.43	DUT	dUTP ピロホスフ ァターゼ	NM_001025248, NM_001025249, NM_001948	dUTPase; FLJ20622	
B:3501	1.42	RRM2	リボヌクレオチド 還元酵素 M2 ポリ ペプチド	NM_001034	R2; RR2M	
A:09842	1.41	CDK7	サイクリン依存性 キナーゼ 7 (MO15 ホモログ, Xenopus laevis, cdk 活性化キナー ゼ)	NM_001799	CAK1; STK1; CDKN7; p39MO15	10
A:09724	1.40	MLH3	mutL ホモログ 3 (E. coli)	NM_001040108, NM_014381	HNPCC7; MGC138372	
A:05648	1.39	SMC4	染色体の構造維持 4	NM_001002799, NM_001002800, NM_005496	CAPC; SMC4L1; hCAP-C	
A:09436	1.39	SMC3	染色体の構造維持 3	NM_005445	BAM; BMH; HCAP; CSPG6; SMC3L1	20
A:02929	1.39	POLD2	ポリメラーゼ (DNA 向け), $\delta 2$ 調節サブユ ニット 50kDa	NM_006230	None	
A:04680	1.38	POLE2	ポリメラーゼ (DNA 向け), $\epsilon 2$ (p59 サブユ ニット)	NM_002692	DPE2	
B:8449	1.38	BCCIP	BRCA2 及び CDKN1A 相互作 用タンパク質	NM_016567, NM_078468, NM_078469	TOK-1	30
B:1035	1.37	GINS2	GINS 複合体サブ ユニット 2 (Psf2 ホモログ)	NM_016095	PSF2; Pfs2; HSPC037	
B:7247	1.37	TREX1	3 プライム修復エ クソヌクレアーゼ 1	NM_016381, NM_032166, NM_033627, NM_033628, NM_033629, NM_130384	AGS1; DRN3; ATRIP; FLJ12343; DKFZp434J0 310	40
A:09747	1.35	BUB3	ベンズイミダゾー ル 3 ホモログによ り阻止されない BUB3 出芽 (酵 母)	NM_001007793, NM_004725	BUB3L; hBUB3	
B:9065	1.32	FEN1	flap 構造特異的 エンドヌクレアーゼ 1	NM_004111	MF1; RAD2; FEN-1	

B:2392	1.32	DBF4B	DBF4 ホモログ B (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_025104, NM_145663	DRF1; ASKL1; FLJ13087; MGC15009
A:09401	1.31	PREI3	着床前タンパク質 3	NM_015387, NM_199482	2C4D; MOB1; MOB3; CGI- 95; MGC12264
C:0921	1.30	CCNE1	サイクリン E1	NM_001238, NM_057182	CCNE
A:10597	1.30	RPA1	複製タンパク質 A1, 70kDa	NM_002945	HSSB; RF-A; RP-A; REPA1; RPA70
A:02209	1.29	POLE3	ポリメラーゼ (DNA 向け), ε 3 (p17 サブユ ニット)	NM_017443	p17; YBL1; CHRAC17; CHARAC17
A:09921	1.26	RFC4	複製因子 C (活性 化因子 1) 4, 37kDa	NM_002916, NM_181573	A1; RFC37; MGC27291
A:08668	1.26	MCM3	MCM3 ミニ染色体 維持欠損 3 (<i>S.</i> <i>cerevisiae</i>)	NM_002388	HCC5; P1.h; RLFB; MGC1157; P1-MCM3
B:7793	1.25	CHEK1	CHK1 チェックポ イントホモログ (<i>S. pombe</i>)	NM_001274	CHK1
A:09020	1.22	CCND1	サイクリン D1	NM_053056	BCL1; PRAD1; U21B31; D11S287E
A:03486	1.22	CDC37	CDC37 細胞分裂 周期 37 ホモログ (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_007065	P50CDC37

10

20

30

【 0 1 6 9 】

G P S は、その発現が C R C 細胞増殖速度と相関する遺伝子のサブセットとして同定された。マイクロアレイの統計分析 (S A M ; 参考文献 3 8) を使用し、指数関数的に成長する (半コンフルエント) C R C 細胞株と非周期中 (完全コンフルエント) の C R C 細胞株の間で異なって発現される (D E) 遺伝子を同定した (図 1 、 段階 1) 。 遺伝子特異的色素バイアス及び変動の他の源について調整するために、各培養セットを独立的に分析した。分析は 5 0 2 の D E 遺伝子に限定され、それらでは有意な発現差異が両方の培養セットにおいて 2 つの成長期の間で観察された (偽発見率 < 1 %) 。 遺伝子オントロジー (G O) 分析を、 E A S E 3 9 を使用して行い、 D E 遺伝子において有意に反映される生物学的プロセスカテゴリーを特定した。細胞増殖関連カテゴリーは、指数関数的に成長する細胞において上方調節される遺伝子に主に起因して過剰提示された。有糸分裂の細胞周期カテゴリー (G O : 0 0 0 0 2 7 8) を G P S と定義した。なぜなら、 (i) この生物学的プロセスは最も過剰提示される G O 期間であり (E A S E スコア = 5 . 5 2 1 1) ; 及び (i i) 3 8 の有糸分裂の細胞周期遺伝子の全て (表 C) が、成長阻止細胞と比較し、急速成長中により高いレベルで発現されたからである。 G P S からの 1 1 の遺伝子の発現を Q P C R により判定し、アレイデータから得られる換算値と相関した。従って、 Q P C R によって、増殖徴候遺伝子の発現上昇が C R C 細胞株における増殖増加と相関することが確認された (図 5) 。

40

【 0 1 7 0 】

50

実施例 8 : 遺伝子増幅徴候の発現レベルに従った CRC サンプルの分類

CRC 腫瘍の相対的増殖状態及び臨床適用のための GPS の有用性を検証するために、2つのコホートからの CRC 腫瘍を GPS 発現に基づき2つのクラスターに層別化した(図1、段階2)。GPSを定義する38の遺伝子の発現値を、腫瘍のマイクロアレイ生成発現プロファイルから最初に得た。各コホートからの腫瘍を、次に、それらのGPS発現レベルの類似性に基づき、K平均教師なしクラスタリングを使用し、2つのクラスター(K=2)に別々に分類した。全ての選別された遺伝子を使用した、2つの定義されたクラスター間でのDE遺伝子の分析によって、GPSが、両方のコホートにおいて、クラスター2(下パネル)と比較し、クラスター1(図2A、上パネル)において上方制御された遺伝子のリスト内に含まれることが明らかになった。このように、クラスター1の腫瘍は高GPS発現により特徴付けられ、クラスター2の腫瘍は低GPS発現により特徴付けられる。

10

【0171】

実施例 9 : 低い遺伝子増幅徴候は、好ましくない臨床病理学的変数と関連する。

表2には、GPS発現レベルと臨床病理学的変数の間の関連をまとめている。関連は、両方のコホートにおける、低い増殖活性(低GPS発現により定義される)と再発の増加リスクの間に観察された(コホートA及びBについてそれぞれ $P = 0.03$ 及び < 0.001)。コホートAでは、低GPS発現が、より高い病期及びリンパ節転移とも関連した(それぞれ $P = 0.006$ 及び 0.03)。また、コホートAからのリンパ侵襲を伴う腫瘍は、統計的有意性に達することはないにもかかわらず($P = 0.06$)、リンパ侵襲を伴わない腫瘍よりも増殖性が低い傾向にあった。関連は、GPS発現レベルと、腫瘍部位、年齢、性別、分化の程度、T病期、血管侵襲、リンパ球浸潤、及び腫瘍辺縁の間に見出されなかった。

20

【0172】

実施例 10 : 遺伝子増幅徴候によって臨床転帰が予測される。

患者の転帰を予測する際のGPSの性能を検証するために、カプラン・マイヤー生存分析を使用し、低GPS腫瘍と高GPS腫瘍の間でRFS及びOSを比較した(図3)。全ての患者を術後60ヶ月目に打ち切った。結腸直腸癌コホートAでは、OS及びRFSは、低GPS発現を伴う患者においてより短かった(それぞれログランク検定 $P = 0.04$ 及び 0.01)。結腸直腸癌コホートBでは、低GPS発現も減少したOS($P = 0.0004$)及びRFS($P = 0.0002$)と関連した。単変量解析においてOS及びRFSを予測するパラメータを多変量モデルにおいて研究した場合、病期は5年OSの独立した予測因子であり、病期及びT病期はコホートAにおけるRFSの独立した予測因子であった。コホートBでは、低GPS発現及びリンパ侵襲が、OS及びRFSの両方への独立した寄与を示した。生存分析がリンパ侵襲を伴わないコホートB患者に限定された場合、低GPSは依然としてより短いOS及びRFSに関連し、予測因子としてのGPSの独立性が確認された。生存と単変数及び多変数関連の分析を表3にまとめる。

30

【0173】

低GPS発現は、また、胃癌を伴う患者における減少した5年全生存率と関連した($p = 0.008$)。低GPS及び高GPSの胃腫瘍の全生存期間を比較したカプラン・マイヤー生存プロットを図4に示す。

40

【0174】

【表 6】

表 3: 両コホートにおける OS 及び RFS についての予後因子の単変量及び多変量分析

パラメータ	全生存				無再発生存				
	単変量解析		多変量解析 §		単変量解析		多変量解析 §		
	ハザード比*	p 値	ハザード比*	p 値	ハザード比*	p 値	ハザード比*	p 値	
コホート A	Dukes 病期	4.2 (2.4-7.4)	<0.001	4.2 (2.4-7.4)	<0.001	3.9 (2.1-7.2)	<0.001	3.5 (1.9-6.6)	<0.001
	T 期	2.1 (1.2-3.8)	0.011	-	-	2.7 (1.4-5.2)	0.003	2.2 (1-5.1)	0.040
	N 期	4.4 (2-9.6)	<0.001	-	-	4.3 (1.8-10)	0.001	-	-
	リンパ侵襲 (+対-)	0.16 (0.07-0.36)	<0.001	-	-	0.2 (0.09-0.43)	<0.001	-	-
	辺縁 (浸潤対拡張性)	4.3 (1.7-11.9)	0.002	-	-	3.7 (1.4-10.1)	0.008	-	-
	GPS 発現 (低対高)	0.46 (0.2-0.9)	0.037	-	-	0.33(0.14-0.78)	0.011	-	-
コホート B	リンパ侵襲 (+対-)	0.25 (0.08-0.78)	0.016	0.3 (0.09-0.9)	0.037	0.23 (0.08-0.63)	0.005	0.27 (0.1-0.77)	0.014
	GPS 発現 (低対高)	0.23 (0.06-0.81)	0.022	0.25 (0.07-0.89)	0.032	0.25 (0.09-0.67)	0.006	0.27 (0.1-0.73)	0.010

* Cox 回帰モデルにより決定したハザード比；信頼区間=95%
§ 前向き段階的方法（入力限度=0.05, 除去限度=0.10）を使用した Cox 回帰分析の最終結果

10

20

【 0 1 7 5 】

実施例 1 1 : K i - 6 7 は、臨床病理学的変数又は生存に関連しない。

K i - 6 7 免疫染色は、コホート A 腫瘍だけからの組織切片で実施した。なぜなら、パラフィン包埋サンプルがコホート B について利用不可能であったからである（図 1、段階 3）。核染色は 7 3 すべての CRC 腫瘍で検出された。K i - 6 7 P I は 2 5 % から 9 6 % に及び、平均値は 7 6 . 3 ± 1 7 . 5 であった。平均 K i - 6 7 値をカットオフポイントとして使用し、腫瘍を、低 P I 又は高 P I を伴う 2 群に割り当てた。K i - 6 7 P I は、臨床病理学的変数（表 2）又は生存のいずれとも関連しなかった（図 3）。生存分析が最高 K i - 6 7 値及び最低 K i - 6 7 値を伴う患者に限定される場合、統計的差異は観察されなかった（データ示さず）。これらの結果の要約は、成長関連遺伝子の低発現が結腸直腸癌における不良転帰と関連することを示し、K i - 6 7 は関連を検出するために十分に高感度ではなかった。これらの知見は、癌からの早期死亡の高リスクにある患者を特定するための追加基準として使用できる。

30

40

【 0 1 7 6 】

実施例 1 2 : 相関する細胞増殖遺伝子の選択

コホート B（5 5 人のドイツ人 CRC 患者；表 2）を、最初に、3 8 の遺伝子細胞増殖徴候（表 C）及び K 平均クラスタリング方法（ピアソン非中央、1 0 0 0 順列、同じクラスターで発生する閾値を 8 0 % に設定）を使用し、低増殖群と高増殖群に分類した。マイクロアレイの統計分析（SAM）を次に適用し、全ての選別された遺伝子（1 6 0 4 1 の遺伝子）が分析のために含まれた場合に低増殖群と高増殖群の間で異なって発現される（FDR = 0）遺伝子を同定した。7 5 4 の遺伝子が、高増殖群で過剰発現されることが見出された。G A T H E R 遺伝子オントロジープログラムを次に使用し、異なって発現される遺伝子のリスト内で最も過剰提示される遺伝子オントロジーカテゴリーを同定した。細

50

胞周期カテゴリーは、異なって発現される遺伝子のリスト内で最も過剰提示されるカテゴリーであった。低増殖群と高増殖群の間で異なって発現される102の細胞周期遺伝子を（元の38の遺伝子徴候に加えて）表Dに示す。

【0177】

【表 7】

表 D: 低増殖及び高増殖において異なって発現される細胞周期遺伝子

遺伝子名	遺伝子記号	染色体位置	プローブセット ID	代表的な公的 ID
asp (異常紡錘体) ホモログ, 小頭症関連 (Drosophila)	ASPM	chr1q31	219918_s_at	NM_018123
オーロラキナーゼ A	AURKA	chr20q13.2-q13.3	204092_s_at 208079_s_at	NM_003600 NM_003158
オーロラキナーゼ B	AURKB	chr17p13.1	209464_at	AB011446
バキュロウイルス IAP リポーター含有 5 (サバイビン)	BIRC5	chr17q25	202094_at 202095_s_at 210334_x_at	AA648913 NM_001168 AB028869
ブルーム症候群	BLM	chr15q26.1	205733_at	NM_000057
乳癌 1, 早期発症型	BRCA1	chr17q21	204531_s_at 211851_x_at	NM_007295 AF005068
ベンズイミダゾール 1 ホモログにより阻止されない BUB1 出芽 (酵母)	BUB1	chr2q14	209642_at 215509_s_at	AF043294 AL137654
ベンズイミダゾール 1 ホモログ β により阻止されない BUB1 出芽 (酵母)	BUB1B	chr15q15	203755_at	NM_001211
サイクリン A2	CCNA2	chr4q25-q31	203418_at 213226_at	NM_001237 AI346350
サイクリン B1	CCNB1	chr5q12	214710_s_at	BE407516
サイクリン B2	CCNB2	chr15q22.2	202705_at	NM_004701
サイクリン E2	CCNE2	chr8q22.1	205034_at 211814_s_at	NM_004702 AF112857
サイクリン F	CCNF	chr16p13.3	204826_at 204827_s_at	NM_001761 U17105
サイクリン J	CCNJ	chr10pter-q26.12	219470_x_at	NM_019084
サイクリン T2	CCNT2	chr2q21.3	204645_at	NM_001241
シャペロニン含有 TCP1, サブユニット 2 (β)	CCT2	chr12q15	201946_s_at	AL545982
細胞分裂周期 20 ホモログ (S. cerevisiae)	CDC20	chr1p34.1	202870_s_at	NM_001255
細胞分裂周期 25 ホモログ A (S. pombe)	CDC25A	chr3p21	204695_at	AI343459
細胞分裂周期 25 ホモログ C (S. pombe)	CDC25C	chr5q31	205167_s_at 217010_s_at	NM_001790 AF277724
細胞分裂周期 27 ホモログ (S. cerevisiae)	CDC27	chr17q12-q23.2	217879_at	AL566824
細胞分裂周期 6 ホモログ (S. cerevisiae)	CDC6	chr17q21.3	203968_s_at	NM_001254
サイクリン依存性キナーゼ 2	CDK2	chr12q13	204252_at 211804_s_at	M68520 AB012305
サイクリン依存性キナーゼ 4	CDK4	chr12q14	202246_s_at	NM_000075

10

20

30

40

50

サイクリン依存性キナーゼ ンヒビター3 (CDK2 関連二 重特異性ホスファターゼ)	CDKN3	chr14q22	209714_s_at	AF213033
クロマチンライセンシング 及び DNA 複製因子 1	CDT1	chr16q24.3	209832_s_at	AF321125
セントロメアタンパク質 E, 312kDa	CENPE	chr4q24-q25	205046_at	NM_001813
セントロメアタンパク質 F, 350/400ka (マイトシン)	CENPF	chr1q32-q41	207828_s_at	NM_005196
			209172_s_at	U30872
クロマチン会合因子 1, サブ ユニット A (p150)	CHAF1A	chr19p13.3	203975_s_at	BF000239
			203976_s_at	NM_005483
			214426_x_at	BF062223
CHK2 チェックポイントホ モログ (S. pombe)	CHEK2	chr22q11 22q12. 1	210416_s_at	BC004207
CDC28 タンパク質キナー ゼ調節サブユニット 1B	CKS1B	chr1q21.2	201897_s_at	NM_001826
CDC28 タンパク質キナー ゼ調節サブユニット 2	CKS2	chr9q22	204170_s_at	NM_001827
DEAD/H (Asp-Glu-Ala- Asp/His) ボックスポリペ プチド 11 (CHL1 様ヘリカ ーゼホモログ, S. cerevisiae)	DDX11	chr12p11	210206_s_at	U33833
過剰紡錘極体ホモログ 1 (S. cerevisiae)	ESPL1	chr12q	38158_at	D79987
エクソヌクレアーゼ 1	EXO1	chr1q42-q43	204603_at	NM_003686
フマル酸ヒドラターゼ	FH	chr1q42.1	203032_s_at	AI363836
fyn 関連キナーゼ	FRK	chr6q21-q22.3	207178_s_at	NM_002031
G-2 及び S 期発現 1	GTSE1	chr22q13.2-q13.3	204318_s_at	NM_016426
			215942_s_at	BF973178
高移動性グループ AT-hook 1	HMGA1	chr6p21	206074_s_at	NM_002131
高移動性グループボックス 2	HMGB2	chr4q31	208808_s_at	BC000903
インターロイキンエンハン サー結合因子 3, 90kDa	ILF3	chr19p13.2	208931_s_at	AF147209
			211375_s_at	AF141870
キネシンファミリーメンバ ー11	KIF11	chr10q24.1	204444_at	NM_004523
キネシンファミリーメンバ ー22	KIF22	chr16p11.2	202183_s_at	NM_007317
			216969_s_at	AC002301
キネシンファミリーメンバ ー23	KIF23	chr15q23	204709_s_at	NM_004856
キネシンファミリーメンバ ー2C	KIF2C	chr1p34.1	209408_at	U63743
			211519_s_at	AY026505
キネシンファミリーメンバ ーC1	KIFC1	chr6p21.3	209680_s_at	BC000712

10

20

30

40

50

動原体関連 1	KNTC1	chr12q24.31	206316_s_at	NM_014708	
リガーゼ I, DNA, ATP 依存性	LIG1	chr19q13.2-q13.3	202726_at	NM_000234	
マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 1	MAPK1	chr22q11.2 22q11.21	208351_s_at	NM_002745	
ミニ染色体維持複合体成分 2	MCM2	chr3q21	202107_s_at	NM_004526	
ミニ染色体維持複合体成分 4	MCM4	chr8q11.2	212141_at	AA604621	
			212142_at	AI936566	
			222036_s_at	AI859865	
			222037_at	AI859865	
ミニ染色体維持複合体成分 5	MCM5	chr22q13.1	201755_at	NM_006739	
			216237_s_at	AA807529	
モノクローナル抗体 Ki-67 により同定される抗原	MKI67	chr10q25-qter	212020_s_at	AU152107	
			212021_s_at	AU132185	
			212022_s_at	BF001806	
			212023_s_at	AU147044	
M 期リン酸化タンパク質 1	MPHOSPH1	chr10q23.31	205235_s_at	NM_016195	
M 期リン酸化タンパク質 9	MPHOSPH9	chr12q24.31	206205_at	NM_022782	
mutS ホモログ 6 (E. coli)	MSH6	chr2p16	202911_at	NM_000179	
			211450_s_at	D89646	
非 SMC コンデンシン I 複合体サブユニット D2	NCAPD2	chr12p13.3	201774_s_at	AK022511	
非 SMC コンデンシン I 複合体サブユニット G	NCAPG	chr4p15.33	218662_s_at	NM_022346	
			218663_at	NM_022346	
非 SMC コンデンシン I 複合体サブユニット H	NCAPH	chr2q11.2	212949_at	D38553	
NDC80 ホモログ, 動原体複合体成分 (S. cerevisiae)	NDC80	chr18p11.32	204162_at	NM_006101	
NIMA (never in mitosis gene a) 関連キナーゼ 2	NEK2	chr1q32.2-q41	204641_at	NM_002497	
		chr1q32.2-q41	211080_s_at	Z25425	
NIMA (never in mitosis gene a) 関連キナーゼ 4	NEK4	chr3p21.1	204634_at	NM_003157	
非転移性細胞 1, 発現タンパク質 (NM23A)	NME1	chr17q21.3	201577_at	NM_000269	
核小体及びコイル小体リン酸化タンパク質 1	NOLC1	chr10q24.32	205895_s_at	NM_004741	

10

20

30

40

ヌクレオフォスミン (核小体リン酸化タンパク質 B23, ヌマトリン (numatrin))	NPM1	chr5q35	221691_x_at	AB042278
			221923_s_at	AA191576
ヌクレオポリン 98kDa	NUP98	chr11p15.5	203194_s_at	AA527238
複製開始点認識複合体サブユニット 1 様 (酵母)	ORC1L	chr1p32	205085_at	NM_004153
複製開始点認識複合体サブユニット 4 様 (酵母)	ORC4L	chr2q22-q23	203351_s_at	AF047598
複製開始点認識複合体サブユニット 6 様 (酵母)	ORC6L	chr16q12	219105_x_at	NM_014321
タンパク質キナーゼ, 膜関連チロシン/スレオニン 1	PKMYT1	chr16p13.3	204267_x_at	NM_004203
polo 様キナーゼ 1 (Drosophila)	PLK1	chr16p12.1	202240_at	NM_005030
polo 様キナーゼ 4 (Drosophila)	PLK4	chr4q28	204886_at	AL043646
			204887_s_at	NM_014264
			211088_s_at	Z25433
PMS1 減数分裂後分離増加 1 (S. cerevisiae)	PMS1	chr2q31-q33 2q31.1	213677_s_at	BG434893
ポリメラーゼ (DNA 向け), シータ	POLQ	chr3q13.33	219510_at	NM_006596
タンパク質ホスファターゼ 1D マグネシウム依存性, δ アイソフォーム	PPM1D	chr17q23.2	204566_at	NM_003620
タンパク質ホスファターゼ 2 (以前は 2A) 調節サブユニット A, β アイソフォーム	PPP2R1 B	chr11q23.2	202886_s_at	M65254
タンパク質ホスファターゼ 6, 触媒サブユニット	PPP6C	chr9q33.3	206174_s_at	NM_002721
細胞質分裂のタンパク質調節因子 1	PRC1	chr15q26.1	218009_s_at	NM_003981
プライマーゼ DNA ポリペプチド 1 (49kDa)	PRIM1	chr12q13	205053_at	NM_000946
プライマーゼ DNA ポリペプチド 2 (58kDa)	PRIM2	chr6p12-p11.1	205628_at	NM_000947
タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ 5	PRMT5	chr14q11.2-q21	217786_at	NM_006109
下垂体腫瘍形質転換 1	PTTG1	chr5q35.1	203554_x_at	NM_004219
下垂体腫瘍形質転換 3	PTTG3	chr8q13.1	208511_at	NM_021000
RAD51 ホモログ (RecA ホモログ, E. coli) (S. cerevisiae)	RAD51	chr15q15.1	205024_s_at	NM_002875
RAD54 ホモログ B (S. cerevisiae)	RAD54B	chr8q21.3-q22	219494_at	NM_012415
Ras 関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファミリーメンバー 1	RASSF1	chr3p21.3	204346_s_at	NM_007182

10

20

30

40

50

複製因子 C (活性化因子 1) 2, 40kDa	RFC2	chr7q11.23	1053_at	M87338
			203696_s_at	NM_002914
複製因子 C (活性化因子 1) 3, 38kDa	RFC3	chr13q12.3-q13	204128_s_at	NM_002915
複製因子 C (活性化因子 1) 5, 36.5kDa	RFC5	chr12q24.2-q24.3	203209_at	BC001866
			203210_s_at	NM_007370
リボヌクレアーゼ H2, サブユニット A	RNASEH2A	chr19p13.13	203022_at	NM_006397
SET 核内オンコジーン	SET	chr9q34	213047_x_at	AI278616
S 期キナーゼ関連タンパク質 2 (p45)	SKP2	chr5p13	210567_s_at	BC001441
染色体の構造維持 2	SMC2	chr9q31.1	204240_s_at	NM_006444
			213253_at	AU154486
精子関連抗原 5	SPAG5	chr17q11.2	203145_at	NM_006461
SFRS タンパク質キナーゼ 1	SRPK1	chr6p21.3-p21.2	202199_s_at	AW082913
シグナルトランスデューサー及び転写の活性化因子 1, 91kDa	STAT1	chr2q32.2	AFFX-HUMISGF3A/M97935_5_at	AFFX-HUMISGF3A/M97935_5
斑入り型 3-9 ホモログの抑制因子 2 (Drosophila)	SUV39H2	chr10p13	219262_at	NM_024670
TAR DNA 結合タンパク質	TARDBP	chr1p36.22	200020_at	NM_007375
転写因子 A, ミトコンドリア	TFAM	chr10q21	203177_x_at	NM_003201
トポイソメラーゼ (DNA) II 結合タンパク質 1	TOPBP1	chr3q22.1	202633_at	NM_007027
TPX2, 微小管関連, ホモログ (Xenopus laevis)	TPX2	chr20q11.2	210052_s_at	AF098158
TTK タンパク質キナーゼ	TTK	chr6q13-q21	204822_at	NM_003318
チューブリン, γ 1	TUBG1	chr17q21	201714_at	NM_001070

10

20

30

40

50

【 0 1 7 8 】

結論

本発明は、遺伝子増幅徴候と主要な臨床病理学的変数ならびに結腸直腸癌での転帰の間の関連を報告した最初のものである。開示した試験では、インビトロ由来の複数遺伝子増幅徴候を使用し、Ki-67免疫染色により増殖状態を研究した。本明細書の結果によると、腫瘍でのGPSの低発現は、2つの独立した患者のコホートにおける再発のより高いリスク及びより短い生存期間と関連した。対照的に、Ki-67増殖指数は、臨床的に関連するエンドポイントのいずれとも関連しなかった。

【 0 1 7 9 】

結腸直腸GPSは38の有糸分裂の細胞周期遺伝子を包含し、遺伝子の中心セット(CDC2、RFC4、PCNA、CCNE1、CDK7、MCM遺伝子、FEN1、MAD2L1、MYBL2、RRM2、及びBUB3)を含み、それらは、乳房(40)、(41)、卵巣(42)、肝臓(43)、急性リンパ芽球白血病(44)、神経芽細胞腫(45)、肺扁平上皮細胞癌(46)、頭頸部(47)、前立腺(48)、及び胃(49)の腫瘍について定義された増殖徴候の一部である。これは保存された発現パターンを表わす。なぜなら、これらの遺伝子の大半が、速く成長する腫瘍において高度に過剰発現され、高い割合の迅速な周期中の細胞を反映することが見出されているからである(50)。従

って、結腸直腸 G P S の発現レベルは、腫瘍の増殖状態のための測定を提供する。

【 0 1 8 0 】

この試験では、不良転帰に関連するいくつかの臨床病理学的変数（病期、リンパ節転移、及びリンパ侵襲）が、コホート A 患者での低 G P S 発現と関連した。コホート B（病期 I I 腫瘍から完全になる）では、試験では G P S とリンパ侵襲の間の関連を判定した。この関連は、このコホートにおけるリンパ侵襲を伴う少数の腫瘍のため、統計的有意性に達することはできなかった（ 5 / 5 5 ）。理論により束縛されることなく、より進行性の腫瘍での低 G P S 発現は、C R C 進行が増殖亢進により促進されないことを示しうる。増殖加速は依然として腫瘍形成の初期段階中での重要な促進力でありうるが、より進行性の疾患が遺伝子不安定性などのプロセスにより依存的であり、連続的選択を可能にすることが可能である。本発明者らの知見と一致して、2つの大規模試験では、C D K 2、サイクリン E 及び A の発現減少と進行段階の深部浸潤及びリンパ節転移の間の関連が報告された（ 5 1 ）、（ 5 2 ）。

10

【 0 1 8 1 】

低 G P S と好ましくない臨床病理学的変数の間の関係によって、G P S も患者の転帰を予測することが示唆された。実際に、コホート A 及び B の両方において、低 G P S 発現が、再発のより高いリスク及びより短い無再発全生存と関連した。コホート B では、全ての患者が病期 I I の腫瘍を有したが、関連は多変量解析中のままであった。しかし、コホート A において、患者は病期 I - I V の疾患を有したが、関連は腫瘍の病期に非依存的ではなかった。再発を伴う及び伴わない患者数は、コホート A における疾患の各病期内にあり、恐らくは、G P S と生存の間の非依存的な関連を実証するために不十分であった。コホート B において、低 G P S 発現及びリンパ侵襲は、多変量解析中の独立した予測因子のままであり、G P S が同じ病期内の C R C 患者の転帰の予測を改善しうることを示唆した。驚くべきことではないが、リンパ節の存在及び遠隔臓器の関与は、転帰の最も強力な予測因子であった。なぜなら、これらは腫瘍転移の直接的な顕在化であるからである。

20

【 0 1 8 2 】

放射線療法又は化学療法での処置は、コホート A 患者のそれぞれ 1 8 % 及び 2 7 % で使用され、この試験での起こりうる交絡因子であった。理論的には、G P S 発現上昇に関連する生存の改善は、癌処置に対する速く増殖する腫瘍のより良好な応答を反映しうる（ 5 3 ）、（ 5 4 ）。しかし、相関は処置と G P S 発現の間に見出されなかった。さらに、コホート B の患者はアジュバント療法を受けておらず、G P S と生存の間の関連が処置に非依存的であることを示す。この試験は、腫瘍増殖と化学療法又は放射線療法への反応の間の関係を研究するように計画されていなかったことを指摘すべきである。

30

【 0 1 8 3 】

症例数も、本試験における臨床病理学的変数と K i - 6 7 P I を用いた生存の間の関連の欠如を説明しうる。上記の通り、K i - 6 7 及び C R C 転帰に関する他の試験では、一貫性のない知見が報告されている。しかし、最大の症例数を伴う3つの他の C R C 試験では、低い K i - 6 7 P I が不良予後に関連した（ 2 7 ）、（ 2 9 ）、（ 3 0 ）。本発明者らは、G P S を適用して同じ結論に達したが、しかし、ずっと小さな症例数に基づいていた。複数遺伝子発現解析は、従って、K i - 6 7 P I よりも、増殖と予後の間の関係を判定するためのより高感度なツールであった。

40

【 0 1 8 4 】

低 G P S を伴う腫瘍における好ましくない予後の背後にある生物学的根拠は、さらなる研究を含みうる。低 G P S 腫瘍における不良臨床転帰に潜在的に寄与しうる機構は、以下を含む：（ i ）迅速に増殖する腫瘍へのより効果的な免疫応答；（ i i ）癌細胞をアポトーシスに対してより抵抗性にし、侵襲性を増加させうるが、しかし、また、円滑な複製機構を乱すより高レベルの遺伝子損傷；（ i i i ）徐々に分裂し、正常幹細胞と類似であるが、しかし、高い転移能を有する癌幹細胞数の増加；及び（ i v ）高い増殖速度を有するが、しかし、比較的良好的な予後を有する高い割合のマイクロサテライト不安定腫瘍。

【 0 1 8 5 】

50

要約すると、本発明は、結腸直腸癌における細胞増殖の予後診断的な役割に関連する先の矛盾する結果を明らかにしている。GPSはCRC細胞株を使用して開発されており、2つの独立した患者コホートに適用されてきた。CRCにおける成長関連遺伝子の低発現は、より進行性の腫瘍病期（コホートA）及び同じ病期内の不良臨床転帰（コホートB）と関連することが見出された。複数遺伝子発現解析は、転帰を予測するための、長期確立された増殖マーカーKi-67よりもより強力な指標として示された。今後の試験のために、CRCが、他の通常の上皮癌、例えば乳癌及び肺癌（例、Ki-67を参照のこと）とは異なるという根拠を決定することが有用でありうる。これは、重要な基礎をなす生物学的機構への洞察を提供する可能性が高い。実際の観点から、所定の病理学的段階内での再発リスクを層別化する能力によって、アジュバント療法をより正確に標的とすることが可能になりうる。このように、GPS発現を、結腸直腸癌からの再発及び死亡の高リスクにある患者を特定するための従来病期分類への補助として使用できる。

10

【0186】

上の明細書中で言及する全ての刊行物及び特許は、本明細書において参照により組み入れられる。

【0187】

先の記載において、公知の等価物を有する整数又は成分を参照し、そのような等価物は本明細書において個々に示されるかのように組み入れられる。

【0188】

本発明は、実施例により、及び、その可能な実施態様を参照し、記載されているが、その範囲又は精神から逸脱することなく改善及び/又は改変してよいことを理解すべきである。

20

【0189】

【表 8】

参考文献:

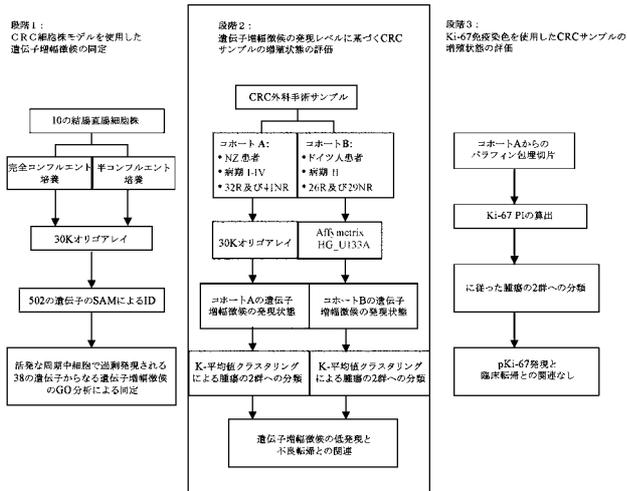
1. Evan GI, Vousden KH: Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 411:342-8, 2001
2. Whitfield ML, George LK, Grant GD, et al: Common markers of proliferation. *Nat Rev Cancer* 6:99-106, 2006
3. Rew DA, Wilson GD: Cell production rates in human tissues and tumours and their significance. Part 1: an introduction to the techniques of measurement and their limitations. *Eur J Surg Oncol* 26:227-38, 2000 10
4. Endle E, Gerdes J: The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res* 257:231-7, 2000
5. Brown DC, Gatter KC: Ki67 protein: The immaculate deception. *Histopathology* 40:2-11, 2002
6. Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351:2817-26, 2004 20
7. Ofner D, Grothaus A, Riedmann B, et al: MIB1 in colorectal carcinomas: its evaluation by three different methods reveals lack of prognostic significance. *Anal Cell Pathol* 12:61-70, 1996
8. Ihmann T, Liu J, Schwabe W, et al: High-level mRNA quantification of proliferation marker pKi-67 is correlated with favorable prognosis in colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:749-756, 2004
9. Van Oijen MG, Medema RH, Slootweg PJ, et al: Positivity of the proliferation marker pKi-67 in non-cycling cells. *Am J Clin Pathol* 110:24-31, 1998 30
10. Duchrow M, Ziemann T, Windhövel U, et al: Colorectal carcinomas with high MIB-1 labelling indices but low pKi67 mRNA levels correlate with better prognostic outcome. *Histopathology* 42:566-574, 2003
11. Evans C, Morrison I, Heriot AG, et al: The correlation between colorectal cancer rates of proliferation and apoptosis and systemic cytokine levels; plus their influence upon survival. *Br J Cancer* 94:1412-9, 2006
12. Rosati G, Chiacchio R, Reggiardo G, et al: Thymidylate synthase expression, p53, bcl-2, Ki-67 and p27 in colorectal cancer: relationships with tumour recurrence and survival. *Tumour Biol* 25:258-63, 2004 40
13. Ishida H, Miwa H, Tatsuta M, et al: Ki-67 and CEA expression as prognostic markers in Dukes' C colorectal cancer. *Cancer Lett* 207:109-115, 2004
14. Buglioni S, D'Agnano I, Cosimelli M, et al: Evaluation of multiple bio-pathological factors in colorectal adenocarcinomas: independent prognostic role of p53 and bcl-2. *Int J Cancer* 84:545-52, 1999

15. Guerra A, Borda F, Javier Jimenez F, et al: Multivariate analysis of prognostic factors in resected colorectal cancer: a new prognostic index. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10:51-8, 1998
16. Kyzer S, Gordon PH: Determination of proliferative activity in colorectal carcinoma using monoclonal antibody Ki67. *Dis Colon Rectum* 40:322-5, 1997
17. Jansson A, Sun XF: Ki-67 expression in relation to clinicopathological variables and prognosis in colorectal adenocarcinomas. *APMIS*105:730-4, 1997
18. Baretton GB, Diebold J, Christoforis G, et al: Apoptosis and immunohistochemical bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. Aspects of carcinogenesis and prognostic significance. *Cancer* 77:255-64, 1996 10
19. Sun XF, Carstensen JM, Stal O, et al: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in relation to ras, c-erbB-2, p53, clinico-pathological variables and prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 69:5-8, 1996
20. Kubota Y, Petras RE, Easley KA, et al: Ki-67-determined growth fraction versus standard staging and grading parameters in colorectal carcinoma. A multivariate analysis. *Cancer* 70:2602-9, 1992 20
21. Valera V, Yokoyama N, Walter B, et al: Clinical significance of Ki-67 proliferation index in disease progression and prognosis of patients with resected colorectal carcinoma. *Br J Surg* 92:1002-7, 2005
22. Dziegiel P, Forgacz J, Suder E, et al: Prognostic significance of metallothionein expression in correlation with Ki-67 expression in adenocarcinomas of large intestine. *Histol Histopathol* 18:401-7, 2003
23. Scopa CD, Tsamandas AC, Zolata V, et al: Potential role of bcl-2 and Ki-67 expression and apoptosis in colorectal carcinoma: a clinicopathologic study. *Dig Dis Sci* 48:1990-7, 2003 30
24. Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR, et al: Molecular markers are predictors of recurrence and survival in patients with Dukes B and Dukes C colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 44:523-33, 2001
25. Chen YT, Henk MJ, Carney KJ, et al: Prognostic Significance of Tumor Markers in Colorectal Cancer Patients: DNA Index, S-Phase Fraction, p53 Expression, and Ki-67 Index. *J Gastrointest Surg* 1:266-273, 1997 40
26. Choi HJ, Jung IK, Kim SS, et al: Proliferating cell nuclear antigen expression and its relationship to malignancy potential in invasive colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 40:51-9, 1997
27. Hilska M, Collan YU, O Laine VJ, et al: The significance of tumour markers for proliferation and apoptosis in predicting survival in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48:2197-208, 2005 50

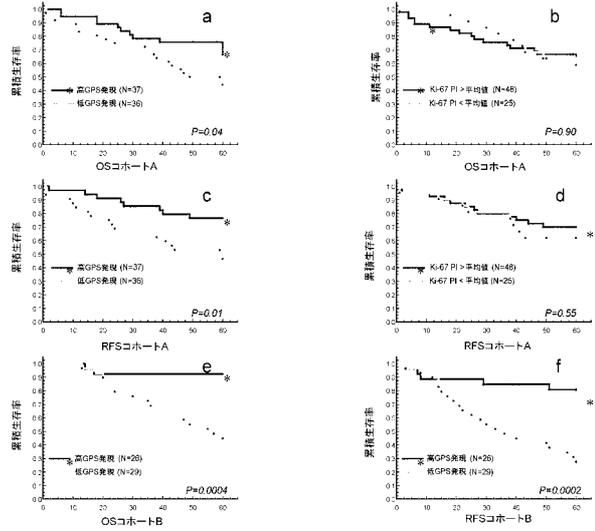
28. Salminen E, Palmu S, Vahlberg T, et al: Increased proliferation activity measured by immunoreactive Ki67 is associated with survival improvement in rectal/recto sigmoid cancer. *World J Gastroenterol* 11:3245-9, 2005
29. Garrity MM, Burgart LJ, Mahoney MR, et al: Prognostic value of proliferation, apoptosis, defective DNA mismatch repair, and p53 overexpression in patients with resected Dukes' B2 or C colon cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 22:1572-82, 2004
30. Allegra CJ, Paik S, Colangelo LH, et al: Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol* 21:241-50, 2003 10
31. Palmqvist R, Sellberg P, Öberg A, et al: Low tumour cell proliferation at the invasive margin is associated with a poor prognosis in Dukes' stage B colorectal cancers. *Br J Cancer* 79:577-81, 1999
32. Paradiso A, Rabinovich M, Vallejo C, et al: p53 and PCNA expression in advanced colorectal cancer: response to chemotherapy and long-term prognosis. *Int J Cancer* 69:437-41, 1996 20
33. Neoptolemos JP, Oates GD, Newbold KM, et al: Cyclin/proliferation cell nuclear antigen immunohistochemistry does not improve the prognostic power of Dukes' or Jass' classifications for colorectal cancer. *Br J Surg* 82:184-7, 1995
34. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al: American joint committee on cancer prognostic factors consensus conference. Colorectal working group. *Cancer* 88:1739-1757, 2000 30
35. Colantuoni C, Henry G, Zeger S, et al: SNOMAD (Standardization and Normalization of MicroArray Data): web-accessible gene expression data analysis. *Bioinformatics* 18:1540-1541, 2002
36. Livak KJ, Schmittgen TD: Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *METHODS* 25:402-408, 2001
37. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG: Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 359:1686-89, 2002 40
38. Trusher VG, Tibshirani R, Chu G: Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:5116-21, 2001
39. Hosack DA, Dennis G, Sherman BT, et al: Identifying biological themes within lists of genes with EASE. *Genome biology* 4:R70, 2003
40. Perou CM, Jeffrey SS, DE Rijn MV: Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:9212-17, 1999

41. Perou CM: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747-752, 2000
42. Welsh JB, Zarrinkar PP, Sapinoso LM, et al: Analysis of gene expression profiles in normal and neoplastic ovarian tissue samples identifies candidate molecular markers of epithelial ovarian cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 98:1176–1181, 2001
43. Chen X, Cheung ST, So S, et al: Gene expression patterns in human liver cancers. *Mol. Biol. Cell* 13:1929-1939, 2002
44. Kirschner-Schwabe R, Lottaz C, Todling J, et al: Expression of late cell cycle genes and an increased proliferative capacity characterize very early relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 12:4553-61, 2006 10
45. Krasnoselsky AL, Whiteford CC, Wei JS, et al: Altered expression of cell cycle genes distinguishes aggressive neuroblastoma. *Oncogene* 24:1533-1541, 2005
46. Inamura K, Fujiwara T, Hoshida Y, et al: Two subclasses of lung squamous cell carcinoma with different gene expression profiles and prognosis identified by hierarchical clustering and non-negative matrix factorization. *Oncogene* 24:7105-13, 2005
47. Chung CH, Parker JS, Karaca G, et al: Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer Cell* 5:489–500, 2004 20
48. LaTulippe E, Satagopan J, Smith A, et al: Comprehensive gene expression analysis of prostate cancer reveals distinct transcriptional programs associated with metastatic disease. *Cancer Res* 62:4499–4506, 2002
49. Hippo Y, Taniguchi H, Tsutumi S, et al: Global gene expression analysis of gastric cancer by oligonucleotide microarrays. *Cancer Res* 62:233-40, 2002
50. Whitfield ML, Sherlock G, Saldanha AJ, et al: Identification of genes periodically expressed in the human cell cycle and their expression in tumours. *Mol Biol Cell* 13:1977-2000, 2002 30
51. Li JQ, Miki H, Ohmori M, et al: Expression of cyclin E and cyclin-dependent kinase 2 correlates with metastasis and prognosis in colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 32:945-53, 2001
52. Li JQ, Miki H, Wu F, et al: Cyclin A correlates with carcinogenesis and metastasis, and p27 (kip1) correlates with lymphatic invasion, in colorectal neoplasms. *Hum Pathol* 33, 1006-15, 2002 40
53. Itamochi H, Kigawa J, Sugiyama T, et al: Low proliferation activity may be associated with chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 100:281-287, 2002
54. Imdahl A, Jenkner J, Ihling C, et al: Is MIB-1 proliferation index a predictor for response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer? *Am J Surg* 179:514–520, 2000

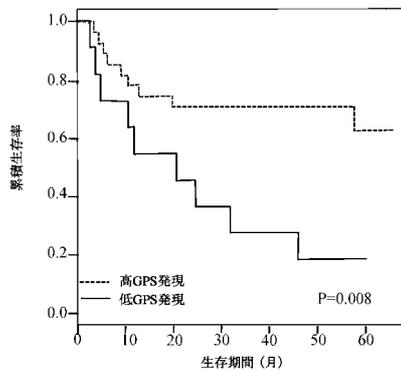
【 図 1 】



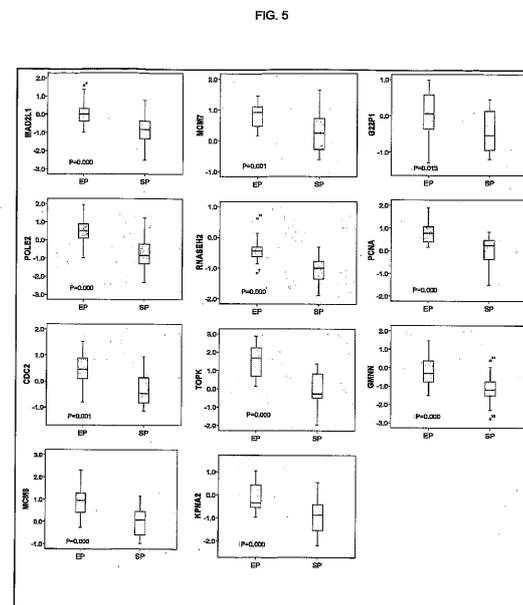
【 図 3 】



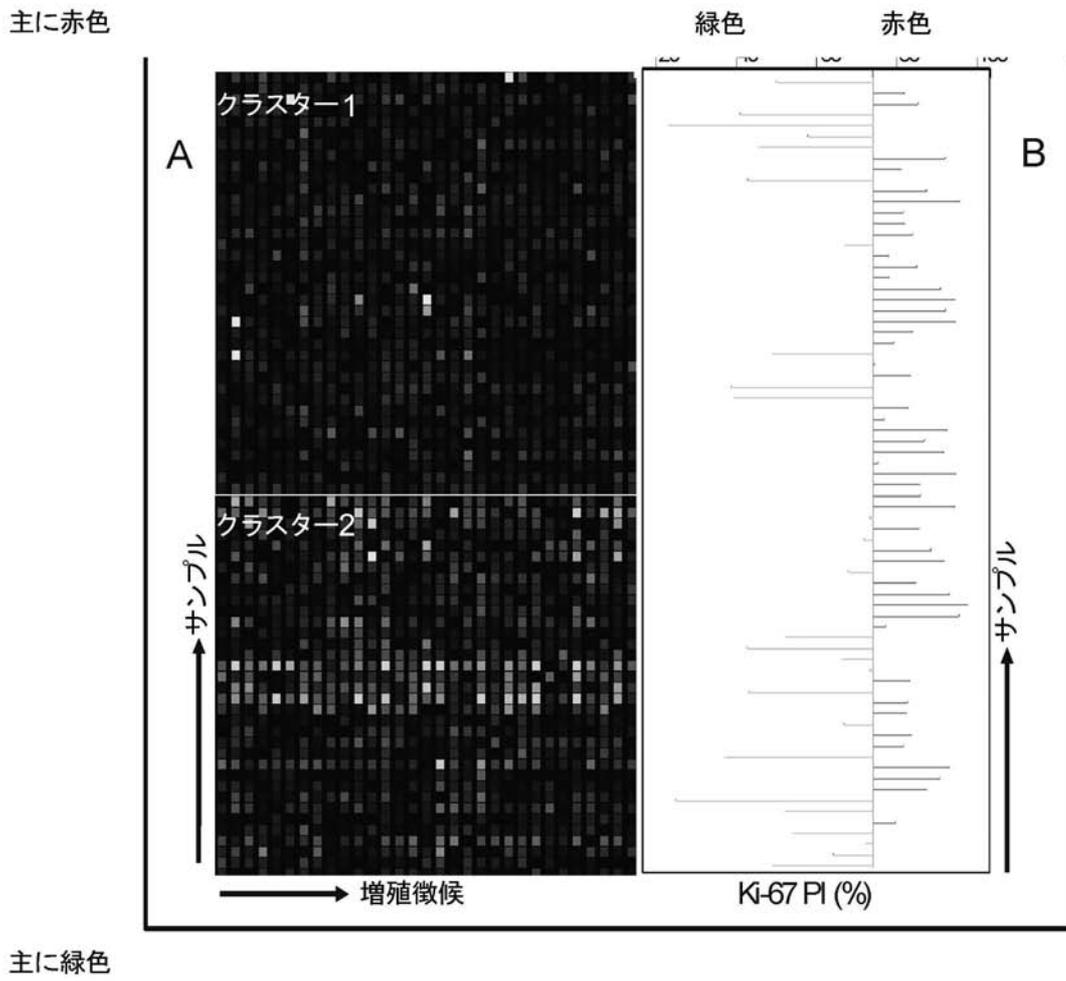
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 2 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/NZ2008/000260
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. C12Q 1/68 (2006.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MEDLINE, HCA, BIOSIS, BIOTECHABS, EPODOC, WPI, TXTEN (cancer, tumor, tumour, neoplasm, adenoma, adenocarcinoma, malignant, metastasis, progression, prognosis, survival, gastrointestinal, esophageal, colon, colorectal, gastric, bowel, anal, rectal, anus, rectum, cyclin D1, CCND1, BCL1, PRAD1)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/0064455 A1 (BAKER et al) 24 March 2005 See whole document especially Abstract; Page 7, [0078] and [0079]; Claims 3, 7 and 24-32	1-6, 9-23, 25-45
X	AFFYMETRIX GENECHIP HUMAN GENOME U133, made public on 11 March 2002, retrieved from the internet on 26 February 2009 < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GPL96 > See Probe Set ID's 208711_s_at and 208712_at	13-21
X	US 2006/0041387 A1 (SUN) 23 February 2006 See whole document especially Page 2, [0021] and Table 1	13-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 26 February 2009	Date of mailing of the international search report 04 MAR 2009	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999	Authorized officer DAMIAN TRIFFETT AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6283 2845	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/NZ2008/000260

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ARBER N. et al, "Increased expression of cyclin D1 and p53 in small bowel adenocarcinomas are closely related and are associated with a poorer prognosis", <i>Gastroenterology</i> , 1997, Vol. 112, No. 4 SUPPL., page A533 See whole document especially Abstract	1-5, 7-12, 22-31, 38, 40-45
X	MAEDA K. et al, "Cyclin D1 overexpression and prognosis in colorectal adenocarcinoma", <i>Oncology</i> , March-April 1998, Vol. 55, No. 2, pages 145-151 See whole document especially Abstract; Page 146	1-5, 7-12, 22-31, 38, 40-45
X	BAHNASSY A. A. et al, "Cyclin A and cyclin D1 as significant prognostic markers in colorectal cancer patients", <i>BMC Gastroenterology</i> , Electronic Publication 23 September 2004, Vol. 4:22 See whole document especially Abstract and Methods	1-5, 7-12, 22-31, 38, 40-45
X	KOURAKLIS G. et al, "Cyclin D1 and Rb protein expression and their correlation with prognosis in patients with colon cancer", <i>World Journal of Surgical Oncology</i> , Electronic Publication 20 January 2006, Vol. 4:5 See whole document especially Abstract; Patients and Methods	1-5, 7-12, 22-31, 38, 40-45
X	ODA K. et al, "Evaluation of cyclin D1 mRNA expression in gastric and colorectal cancers", <i>Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology</i> , 1999, Vol. 105, No. 3, pages 237-252 See whole document especially Abstract; Page 240	1-5, 7-12, 22-31, 38, 40-45
X	INOMATA M. et al, "Amplification and overexpression of cyclin D1 in aggressive human esophageal cancer", <i>Oncology Reports</i> , January-February 1998, Vol. 5, No. 1, pages 171-176 See whole document especially Abstract; Page 172	1-5, 7, 8, 10-12, 22-31, 38, 40-45
X	MIAO L. et al, "Expression of p16, cyclin D1 and RB protein in gastric carcinoma and premalignant lesions", <i>Chinese Journal of Cancer Research</i> , 2003, Vol. 15, No. 1, pages 58-62 See whole document especially Abstract; Materials and Methods	1-5, 7-12, 22-31, 38, 40-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/NZ2008/000260

Supplemental Box

(To be used when the space in any of Boxes I to IV is not sufficient)

Continuation of Box No: III

The international application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Note that Rule 13.2 states that where a group of inventions is claimed in one and the same international application, the requirement of unity of invention referred to in Rule 13.1 shall be fulfilled only where there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same corresponding special technical features. The expression "special technical features" shall mean those technical features that define a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

This International Searching Authority has found that there are an estimated 1300 different inventions defined within the claims. The claims are directed towards signatures, methods and arrays for determining the prognosis of a gastrointestinal cancer in a subject, said signatures, methods and arrays comprising (the detection of) one, two or more genes selected from Tables A – D.

Separate inventions have been identified by the ISA as follows:

Invention 1 (Claims 1-45 in part). It is considered that prognostic signatures, methods and arrays for determining progression of gastrointestinal cancer in a patient, comprising the (detection of) cyclin D1/CCND1 gene (1st gene from Table A), comprises a first invention.

Inventions 2 – 1300 (Claims 1-45 in part). It is considered that prognostic signatures, methods and arrays for determining progression of gastrointestinal cancer in a patient, comprising each further gene (individually) listed in Tables A – D, represents a separate invention for each individual gene. It is noted that due to the extremely large number of genes within said tables, the specified number of identified genes/inventions is an estimation only.

PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.

The genes listed in Tables A – D are known in the prior art and do not share a common structural or functional relationship with each other. The common feature identified within the specification is the use of each gene for the prognosis of gastrointestinal cancer. This feature, however is known from the following prior art documents and more specifically, said documents disclose the use of various genes from Tables A – D of the instant specification for the prognosis of gastrointestinal cancers:

Lyall, M.S. *et al.* Clin Cancer Res. 2006, 12(4): 1184 – 1191 (discloses use of Cyclin D1, Topoisomerase-I, bcl-2, EGFR for prognosis of colorectal cancer)

Su, Y. *et al.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006, 15(9): 1719 – 1726 (discloses use of Cyclin D1, ki-67 for prognosis of colorectal cancer)

Knosel, T. *et al.* Neoplasia. 7(8): 741 – 747 (discloses use of Cyclin D1, IGFBP4, Rad51 for prognosis of colorectal cancer)

As such, the feature of measuring the expression of genes for the prognosis of gastrointestinal cancers is known in the prior art and therefore, cannot represent a special technical feature. As no further common features can be identified, the claims are considered to lack unity *a posteriori* and it is therefore appropriate to identify each separate gene (for use in prognostics for gastrointestinal cancers) as a separate invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. .
PCT/NZ2008/000260

Supplemental Box 2

(To be used when the space in any of Boxes I to VIII is not sufficient)

Continuation of Supplemental Box:

As no additional search fees were paid, this search report is restricted to Invention 1 (Claims 1-45(in part)) relating to prognostic signatures, methods and arrays for determining progression of gastrointestinal cancer in a patient, comprising the detection of cyclin D1 gene.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/NZ2008/000260

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member						
US	2005/0064455	AU	2004248120	CA	2527285	EP	1631689	
		WO	2004/111603					
US	2006/0041387	NONE						
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.								
END OF ANNEX								

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y
	G 0 1 N 33/48	P
	G 0 1 N 37/00	1 0 2
	C 1 2 N 15/00	A

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

(72) 発明者 リーヴ, アンソニー・エドモンド
 ニュージーランド国、ダニディン、マオリ・ヒル、コモ・ストリート 2 2

(72) 発明者 リン, ユ・シン
 ニュージーランド国、ダニディン、リース・バレー、ポールタース・ロード 6 6

(72) 発明者 ブラック, マイケル・エイ
 ニュージーランド国、ダニディン、ロズリン、ファルコン・ストリート 1 7

F ターム(参考) 2G045 AA26 BB20 BB24 CB01 DA13 DA14 DA36 FB02 FB03
 4B024 AA11 CA04 CA20 HA14
 4B029 AA07 CC02 FA15
 4B063 QA01 QA19 QQ42 QQ52 QR56 QR82 QS25 QS34

专利名称(译)	胃肠癌增殖的体征及预后		
公开(公告)号	JP2010539973A	公开(公告)日	2010-12-24
申请号	JP2010527901	申请日	2008-10-06
[标]申请(专利权)人(译)	环太平洋生物技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	太平洋边缘生物科技Rimitido		
[标]发明人	アンジヨムショアー・アーマッド リーヴ・アンソニー・エドモンド リン・ユシン ブラック・マイケル・エイ		
发明人	アンジヨムショアー,アーマッド リーヴ,アンソニー・エドモンド リン,ユシン ブラック,マイケル・エイ		
IPC分类号	C12Q1/68 C12M1/00 C12N15/09 G01N33/53 G01N33/48 G01N37/00		
CPC分类号	C12Q1/6886 C12Q2600/118 C12Q2600/158 G01N33/57419 G01N33/57446 G01N2800/60 C12Q1/6837 C12Q2600/16		
FI分类号	C12Q1/68.A C12M1/00.A C12N15/00.F G01N33/53.M G01N33/53.D G01N33/53.Y G01N33/48.P G01N37/00.102 C12N15/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/BB20 2G045/BB24 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA11 4B024/CA04 4B024/CA20 4B024/HA14 4B029/AA07 4B029/CC02 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR56 4B063/QR82 4B063/QS25 4B063/QS34		
代理人(译)	津国 肇		
优先权	562237 2007-10-05 NZ		
其他公开文献	JP5745848B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于确定患者癌症预后的方法和组合物，特别是用于胃肠癌，例如胃癌或结肠直肠癌。具体地，本发明涉及遗传标记物用于基于细胞增殖特征预测癌症（例如胃癌或结肠直肠癌）的预后的用途。在各个方面，本发明涉及预测癌症患者的长期存活可能性的方法，确定癌症患者的治疗方案的方法，为癌症患者制备个性化基因组学概况的方法，其他方法以及用于实施这些方法的试剂盒和装置。

