(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2010-529966
(P2010-529966A)
(43)公表日　平成22年9月2日(2010.9.2)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 31/7088	(2006.01)	A61K	31/7088		4B024
C12N 15/113	(2010.01)	C12N	15/00	ZNAG	4B063
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	A	4C076
C12Q 1/68	(2006.01)	C12Q	1/68	A	4C086
A61K 31/7105	(2006.01)	A61K	31/7105		4C087

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 190 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-511348 (P2010-511348)
(86)(22)出願日　平成20年6月6日 (2008.6.6)
(85)翻訳文提出日　平成22年2月5日 (2010.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/066025
(87)国際公開番号　WO2008/154333
(87)国際公開日　平成20年12月18日 (2008.12.18)
(31)優先権主張番号　60/942,971
(32)優先日　平成19年6月8日 (2007.6.8)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　509078609
アシュラジェン　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　テキサス州　オースティン　ウッドワード　ストリート　２１５０　スイート　１００
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名　雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口　裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上　隆一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】治療的介入の標的としてｍｉＲ－３４によって調節される遺伝子および経路

(57)【要約】
本発明は、miR-34によって調節される遺伝子または遺伝子経路を同定するための、miR-34を使用して遺伝子もしくは遺伝子経路を調節するための、このプロファイルを使用して患者の状態を評価するための、および/または患者を適切なmiRNAによって処置するための、方法および組成物に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
表1、3、4または5において特定される1種類または複数種類の遺伝子の発現を調節するのに十分な量でmiR-34核酸配列を含むある量の単離核酸を、細胞に投与する段階
を含む、細胞における遺伝子発現を調節する方法。
【請求項２】
前記細胞が、代謝性異常、免疫状態、感染性状態、心血管異常、消化異常、内分泌腺異常、眼の異常、尿生殖器異常、血液異常、筋骨格異常、神経系異常、先天性異常、呼吸器異常、皮膚異常、またはがん性状態を有する、それらを有すると疑われる、またはそれらを発症するリスクがある被験体の細胞である、請求項1記載の方法。
【請求項３】
感染性の疾患または状態が、寄生虫感染、細菌感染、ウイルス感染、または真菌感染である、請求項2記載の方法。
【請求項４】
がん性状態が、1種類または複数種類の遺伝子の調節が治療的反応には十分である、星状細胞腫；未分化大細胞リンパ腫；急性リンパ芽球性白血病；急性骨髄性白血病；血管肉腫；乳がん；B細胞リンパ腫；膀胱がん；子宮頸がん；頭頸部がん；慢性リンパ球性白血病；慢性骨髄性白血病；結腸直腸がん；子宮内膜がん；神経膠腫；膠芽細胞腫；胃がん；ガストリン産生腫瘍；肝芽腫；肝細胞がん；ホジキンリンパ腫；カポジ肉腫；白血病；肺がん；平滑筋肉腫；喉頭扁平上皮がん；黒色腫；粘膜関連リンパ組織B細胞リンパ腫；髄芽腫；外套細胞リンパ腫；髄膜腫；骨髄性白血病；多発性骨髄腫；高リスク骨髄異形成症候群；中皮腫；神経繊維腫；非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺がん；卵巣がん；食道がん；口咽頭がん；骨肉腫；膵臓がん；乳頭がん；前立腺がん；褐色細胞腫；横紋筋肉腫；頭頸部扁平上皮がん；神経鞘腫；小細胞肺がん；唾液腺腫瘍；散発性乳頭状腎細胞がん；甲状腺がん；精巣腫瘍；尿路上皮がんである、請求項2記載の方法。
【請求項５】
がん性状態が肺がんである、請求項4記載の方法。
【請求項６】
肺がんが非小細胞肺がんである、請求項5記載の方法。
【請求項７】
非小細胞肺がんが、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん、腺扁平上皮がんまたは細気管支肺胞上皮がんである、請求項6記載の方法。
【請求項８】
がん性状態が前立腺がんである、請求項4記載の方法。
【請求項９】
前立腺がんが、検出可能な前立腺特異抗原(PSA)に関連している、請求項8記載の方法。
【請求項１０】
前立腺がんがアンドロゲン非依存性である、請求項8記載の方法。
【請求項１１】
遺伝子の発現が下方制御される、請求項1記載の方法。
【請求項１２】
遺伝子の発現が上方制御される、請求項1記載の方法。
【請求項１３】
前記細胞が、内皮細胞、中皮細胞、上皮細胞、間質細胞または粘膜細胞である、請求項1記載の方法。
【請求項１４】
前記細胞が、グリア細胞、白血病細胞、結腸直腸細胞、子宮内膜細胞、脂肪細胞、髄膜細胞、リンパ系細胞、結合組織細胞、網膜細胞、頸部細胞、子宮細胞、脳細胞、神経細胞、血液細胞、頸部細胞、食道細胞、肺細胞、心血管細胞、肝細胞、乳房細胞、骨細胞、甲状腺細胞、腺細胞、副腎細胞、膵臓細胞、胃細胞、腸細胞、腎細胞、膀胱細胞、前立腺細

胞、子宮部細胞、卵巣細胞、精巣細胞、脾細胞、皮膚細胞、平滑筋細胞、心筋細胞または横紋筋細胞である、請求項1記載の方法。

【請求項１５】

前記細胞ががん細胞である、請求項1記載の方法。

【請求項１６】

がん細胞が、神経細胞、グリア細胞、肺細胞、肝細胞、脳細胞、乳房細胞、膀胱細胞、血液細胞、白血病細胞、結腸細胞、結腸直腸細胞、子宮内膜細胞、上皮細胞、腸細胞、リンパ系細胞、中皮細胞、胃細胞、皮膚細胞、卵巣細胞、脂肪細胞、骨細胞、頸部細胞、食道細胞、膵臓細胞、前立腺細胞、腎細胞、筋細胞、副腎細胞、唾液腺細胞、精巣細胞または甲状腺細胞である、請求項15記載の方法。

【請求項１７】

単離miR-34核酸が組換え核酸である、請求項1記載の方法。

【請求項１８】

組換え核酸がRNAである、請求項17記載の方法。

【請求項１９】

組換え核酸がDNAである、請求項17記載の方法。

【請求項２０】

組換え核酸がmiR-34発現カセットを含む、請求項19記載の方法。

【請求項２１】

発現カセットが、ウイルスベクターまたはプラスミドDNAベクターに含まれる、請求項20記載の方法。

【請求項２２】

ウイルスベクターが、1×10^{5}～1×10^{14}ウイルス粒子/用量の用量で投与されるか、または

プラスミドDNAベクターが、100 mg/患者～4000 mg/患者の用量で投与される、

請求項21記載の方法。

【請求項２３】

miR-34核酸が合成核酸である、請求項1記載の方法。

【請求項２４】

前記核酸が、0.01 mg/kg体重～10 mg/kg体重の用量で投与される、請求項23記載の方法。

【請求項２５】

miR-34がhsa-miR-34である、請求項1記載の方法。

【請求項２６】

miR-34がmiR-34a、miR-34bまたはmiR-34cである、請求項1記載の方法。

【請求項２７】

前記核酸が経腸的にまたは非経口的に投与される、請求項1記載の方法。

【請求項２８】

経腸投与が経口によるものである、請求項27記載の方法。

【請求項２９】

非経口投与が、血管内投与、頭蓋内投与、胸膜腔内投与、腫瘍内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、リンパ管内投与、腺内投与、皮下投与、局所投与、気管支内投与、気管内投与、鼻腔内投与、吸入投与、または滴下投与である、請求項27記載の方法。

【請求項３０】

前記核酸が薬学的製剤に含まれる、請求項1記載の方法。

【請求項３１】

薬学的製剤が脂質組成物である、請求項30記載の方法。

【請求項３２】

薬学的製剤がナノ粒子組成物である、請求項30記載の方法。

【請求項３３】

薬学的製剤が生体適合性分子および/または生分解性分子からなる、請求項30記載の方法。

【請求項３４】

表1、3、4もしくは5において特定される1種類もしくは複数種類の遺伝子または表1、3、4もしくは5において特定される1種類もしくは複数種類の遺伝子に関連する遺伝子産物を含む細胞経路または生理的経路を調節するのに十分な量でmiR-34核酸配列を含む、ある量の単離核酸を、細胞に投与する段階
を含む、細胞経路または生理的経路を調節する方法。

【請求項３５】

2、3、4、5、6種類またはそれ以上のmiRNAを投与する段階
をさらに含む、請求項34記載の方法。

【請求項３６】

2種類またはそれ以上のマイクロRNAが、hsa-miR-34aおよびhsa-miR-124a、hsa-miR-126、hsa-miR-147、hsa-let-7b、hsa-let-7cまたはhsa-let-7gの一つまたは複数を含む、請求項35記載の方法。

【請求項３７】

miRNAが単一の組成物に含まれる、請求項35記載の方法。

【請求項３８】

少なくとも2種類の細胞経路または生理的経路が調節される、請求項35記載の方法。

【請求項３９】

少なくとも一つの遺伝子が、複数種類のmiRNAによって調節される、請求項35記載の方法。

【請求項４０】

遺伝子または遺伝子産物の発現が下方制御される、請求項34記載の方法。

【請求項４１】

遺伝子または遺伝子産物の発現が上方制御される、請求項34記載の方法。

【請求項４２】

前記細胞ががん細胞である、請求項34記載の方法。

【請求項４３】

前記細胞の生存能が低下するか、
該細胞の増殖が低下するか、
該細胞の転移が低下するか、または
治療に対する該細胞の感受性が増加する、
請求項42記載の方法。

【請求項４４】

がん細胞が、神経細胞、グリア細胞、肺細胞、肝細胞、脳細胞、乳房細胞、膀胱細胞、血液細胞、白血病細胞、結腸細胞、子宮内膜細胞、上皮細胞、腸細胞、中皮細胞、胃細胞、皮膚細胞、卵巣細胞、脂肪細胞、骨細胞、頸部細胞、食道細胞、膵臓細胞、前立腺細胞、腎細胞、筋細胞、副腎細胞、唾液腺細胞、または甲状腺細胞である、請求項42記載の方法。

【請求項４５】

単離miR-34核酸が組換え核酸である、請求項34記載の方法。

【請求項４６】

組換え核酸がDNAである、請求項45記載の方法。

【請求項４７】

組換え核酸がウイルスベクターまたはプラスミドDNAである、請求項46記載の方法。

【請求項４８】

核酸がRNAである、請求項34記載の方法。

【請求項４９】

miR-34核酸が合成核酸である、請求項34記載の方法。

【請求項５０】
組換え核酸が合成核酸である、請求項45記載の方法。
【請求項５１】
(a) 細胞経路または生理的経路を調節するのに十分な量でmiR-34核酸配列を含むある量の単離核酸を、患者に投与する段階; および
(b)細胞経路または生理的経路の調節が第二の治療に対する患者の感受性を高める、第二の治療を実施する段階
を含む、miRNAによって調節される遺伝子に関連する病理学的な状態または疾患と診断されたまたはそれらを有すると疑われるもしくはそれらを発症すると疑われる患者を処置する方法。
【請求項５２】
1種類または複数種類の細胞経路または生理的経路が、表1、3、4または5において特定される1種類または複数種類の遺伝子を含む、請求項51記載の方法。
【請求項５３】
(a) 表1、3、4または5から選択される1種類または複数種類の遺伝子の発現プロファイルを判定する段階;
(b) 該発現プロファイルに基づきmiRNA治療に対する被験体の感受性を評価する段階; および
(c) 評価された感受性に基づき1種類または複数種類のmiRNAを選択する段階
を含む、病理学的な状態または疾患を有する、それらを有すると疑われる、またはそれらを発症する性向を有する被験体に投与されるmiRNAを選択する方法。
【請求項５４】
被験体を1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種類またはそれ以上のmiRNAで処置する段階をさらに含む、請求項53記載の方法。
【請求項５５】
各miRNAが、個別にまたは一つもしくは複数の組み合わせで投与される、請求項54記載の方法。
【請求項５６】
miRNAが単一の組成物中にある、請求項54記載の方法。
【請求項５７】
少なくとも一つの試料において表1、3、4または5からの1種類または複数種類の遺伝子の発現を評価する段階と組み合わせて、miR-34の発現を評価する段階
を含む、細胞、組織または被験体を評価する方法。
【請求項５８】
(a) 試料において表1、3、4または5からの1種類または複数種類の遺伝子の発現を評価する段階、および
(b) 試料においてmiR-34発現のレベルに基づきmiR-34の状態を判定する段階
を含む、試料においてmiR-34の状態を評価する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、2007年6月8日付で出願された米国特許仮出願第60/942,971号の優先権を主張するものであり、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。
【０００２】
I. 発明の分野
本発明は、分子生物学および医学の分野に関する。具体的には本発明は、miR-34マイクロRNA、マイクロRNA発現、ならびにこれらによって直接的および間接的に調節される遺伝子および細胞経路による影響を受ける疾患もしくは状態の処置のための方法および組成物に関する。
【背景技術】

【０００３】
II．背景
2001年に複数のグループがクローニング法を使用して、線虫（C. elegans）、ショウジョウバエ（Drosophila）、およびヒトから多数の「マイクロRNA」（miRNA）を単離および同定した（Lagos-Quintana et al., 2001；Lau et al., 2001；Lee and Ambros, 2001）。内在性のsiRNAを有しないと考えられる数百種類のmiRNAが、植物および動物（ヒトを含む）で同定されている。したがって、siRNAに似ているものの、miRNAは異なる。
【０００４】
これまで同定されたmiRNAは、長さが約21～22ヌクレオチドであり、非タンパク質コード遺伝子から転写されるより長い前駆体から生じる。これについては、CarringtonおよびAmbros（2003）の総説を参照されたい。前駆体は、自己相補的な領域内で自然に折りたたまれる構造を形成し；次に、ヌクレアーゼであるダイサー（動物の場合）またはDCL1（植物の場合）によるプロセシングを受けて短い2本鎖のmiRNAを生じる。miRNA鎖の一方は、RNA誘導サイレンシング複合体と呼ばれる、タンパク質とmiRNAとの複合体中に、統合される。miRNAはRISC複合体を標的mRNAへと導き、後に標的mRNAは、標的mRNAに対するmiRNAの配列相補性の程度に依存して切断されるか、または翻訳段階でサイレンシングされる。現在、最も一般的には植物で観察されるように、完全なまたはほぼ完全な相補性がmRNAの分解を招くと考えられている。これとは対照的に、不完全な塩基対合は、主に動物で見られるように翻訳段階のサイレンシングを導く。しかしながら最近のデータは、さらなる複雑性を示唆しており（Bagga et al., 2005；Lim et al., 2005）、miRNAによる遺伝子サイレンシングの機序に関する研究が活発に行われている。
【０００５】
最近の研究では、数多くのmiRNAの発現レベルにおける変化が、さまざまながんと関連することが報告されている（Esquela-Kerscher and Slack, 2006；Calin and Croce, 2006の総説）。miRNAは、細胞の成長、ならびにがんの発生と関連する細胞過程である細胞および組織の分化の調節とも関連づけられている。
【０００６】
本発明者らは、hsa-miR-34が、がん治療のならびに他の疾患および障害の治療の介入点となる多数の細胞活性の調節に関わることを以前に実証した(2005年5月31日付で出願された米国特許出願第11/141,707号および2005年11月14日付で出願された米国特許出願第11/273,640号、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み入れられる)。異なる24種類のヒト組織の調査において、本発明者らは、miR-34がヒトリンパ節組織において選択的または排他的に発現されることを認めた。ヒト由来の各種がん細胞株に形質転換した場合、miR-34aは前立腺がん細胞(22Rv1)、肺がん細胞(A549)、基底細胞がん細胞(TE354T)、子宮頸がん細胞(HeLa)および白血病T細胞(Jurkat)の増殖を阻害するが、miR-34aは正常ヒトT細胞には抗増殖作用を及ぼさなかった。形質転換によって、miR-34aは細胞におけるプログラム細胞死(アポトーシス)を増大し(Jurkat)または低減した(HeLa)。調節不能な細胞増殖はがんの特徴である。アポトーシスは、発がん性を有する細胞において死を誘導することにより、がんを調節する手助けとなる天然の細胞過程である。多くのがん遺伝子はアポトーシスの誘導を変化させることによって機能する。さらに最近では、他者らにより、がん性肝細胞においてmiR-34aが過剰発現されることが認められた(Meng et al., 2006)。
【０００７】
バイオインフォマティクス解析によって、任意のmiRNAが最大数百種類の異なる遺伝子に結合して、それらの発現を改変可能であることが示唆されている。また1つの遺伝子が複数のmiRNAによって調節される場合がある。したがって、個々のmiRNAは、遺伝子間の、遺伝子経路間の、および遺伝子ネットワーク間の複雑な相互作用を調節することが可能である。miRNAを含む、これらの調節経路および調節ネットワークの誤調節または変化は、がんなどの障害および疾患の発症に寄与する可能性が高い。バイオインフォマティクスのツールは、miRNAの結合標的の推定に有用であるが、どのツールにも限界がある。標的結

合部位との相補性は不完全なので、miRNAのmRNA標的を、バイオインフォマティクスのツールのみで正確に推定することは困難である。また、miRNAと標的遺伝子間の相互作用的な調節ネットワークは複雑であることから、どの遺伝子が任意のmiRNAに反応して実際に誤調節されるかを正確に推定することは困難である。

【０００８】

miRNAの発現を操作することによって、またはmiRNAの誤調節を修復することによって遺伝子の発現エラーを修正することは、遺伝性疾患を修復する、およびがんのような疾患を治癒する有望な方法となる。現時点における、このアプローチの限界は、上述したように、miR-34を含む任意の所与のmiRNAの影響を受ける調節経路およびネットワークの詳細が、ほとんど不明なままである点である。これは、miR-34が重要な役割を果たす可能性のあるがんの治療の大きな制限となっている。has-miR-34発現による調節を受けるかまたはhas-miR-34発現を調節する可能性のある、遺伝子、遺伝子経路、および遺伝子ネットワークを同定することが求められている。

【発明の概要】

【０００９】

本発明は、miR-34調節の直接的な標的である遺伝子、またはmiR-34を介した別の遺伝子発現の修飾後の調節の間接的または下流の標的である遺伝子を同定することによって、さらなる組成物および方法を提供する。さらに本発明は、miR-34およびそのファミリーのメンバーによる影響を受ける遺伝子、疾患、ならびに/または生理学的経路およびネットワークについて記述する。特定の局面では、本発明の組成物は、代謝性の疾患もしくは異常、免疫の疾患もしくは状態、感染性の疾患もしくは状態、心血管の疾患もしくは異常、消化性疾患もしくは消化異常、内分泌腺の疾患もしくは異常、眼の疾患もしくは異常、尿生殖器の疾患もしくは異常、血液の疾患もしくは異常、筋骨格の疾患もしくは異常、神経系の疾患もしくは異常、先天性の疾患もしくは異常、呼吸器の疾患もしくは異常、皮膚の疾患もしくは異常、またはがん性の疾患もしくは状態を有するか、それらを有することと疑われるか、またはそれらを発症するリスクを有する被験体に、投与される。

【００１０】

特定の局面では、被験体もしくは患者は、1種類もしくは複数種類のmiRNAもしくはmRNAの発現および/または異常な発現に基づいて、治療のために選択され得る。さらなる局面では、被験体もしくは患者は、経路と関連する1種類もしくは複数種類の遺伝子の異常な発現、または経路と関連する1種類もしくは複数種類の遺伝子にコードされる1種類もしくは複数種類のタンパク質の異常な発現を含む、1種類もしくは複数種類の生物学的経路もしくは生理学的経路における異常に基づいて、治療のために選択され得る。さらにさらなる局面では、被験体もしくは患者は、miRNAの発現の異常、または生物学的経路および/もしくは生理学的経路の異常に基づいて選択され得る。被験体は、miRNAもしくはmRNAの発現もしくはその発現の欠如の評価および/または解析に基づく治療もしくは治療レジメンに対する感受性、耐性、および/または有効性に関して評価され得る。被験体の評価は、被験体もしくは患者に対するものもしくは治療の実施前、実施中、または実施後に、特定の治療に対する感受性に関して行われる。典型的には、推定または評価は、miRNAおよび/またはmRNAの解析によって、ならびに組織学的検査、免疫組織化学的検査、血液検査などを含むが、これらに限定されない他の評価法の組み合わせによって実施され得る。

【００１１】

いくつかの態様において、感染性の疾患または状態には細菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染または真菌感染が含まれる。これらの遺伝子および経路の多くが種々のがんおよび他の疾患に関連している。がん性状態には、1種類または複数種類の遺伝子の調節が治療的反応には十分である、星状細胞腫、未分化大細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、血管肉腫、乳がん、B細胞リンパ腫、膀胱がん、子宮頸がん、頭頸部がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸直腸がん、子宮内膜がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、ガストリン産生腫瘍、肝芽腫、肝細胞がん、ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、白血病、肺がん、平滑筋肉腫、喉頭扁平上皮がん、黒色腫、粘膜関連リン

パ組織B細胞リンパ腫、髄芽腫、外套細胞リンパ腫、髄膜腫、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、高リスク骨髄異形成症候群、中皮腫、神経繊維腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、口咽頭がん、骨肉腫、膵臓がん、乳頭がん、前立腺がん、褐色細胞腫、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、神経鞘腫、小細胞肺がん、唾液腺腫瘍、散発性乳頭状腎細胞がん、甲状腺がん、精巣腫瘍、尿路上皮がんが含まれるが、これらに限定されることはない。典型的には、がん性状態は、制御不能な増殖またはアポトーシスを含む、細胞死を起こせないことに関連した異常な過剰増殖状態である。

【００１２】

本発明は、miR-34調節の直接標的であるまたはmiR-34を介した上流遺伝子発現の修飾後の調節の下流標的である遺伝子を同定するための方法および組成物を提供する。さらに、本発明は、生体試料におけるmiR-34の発現によって影響を受ける遺伝子経路およびネットワークについて記述する。これらの遺伝子および経路の多くが種々のがんおよび他の疾患に関連している。細胞におけるmiR-34の発現または機能の変化は、これらの鍵遺伝子の発現の変化をもたらし、疾患または他の状態の発症の一因となりうる。miR-34 (miRNAが下方制御される疾患の場合)またはmiR-34阻害剤(miRNAが上方制御される疾患の場合)を疾患細胞または組織または被験体に導入することで、治療的反応が引き起こされると考えられる。miR-34によって直接的または間接的に調節される鍵遺伝子およびそれらが関連する疾患の身元（identity）が本明細書において提供される。ある局面において、細胞は、内皮細胞、中皮細胞、上皮細胞、間質細胞または粘膜細胞でありうる。ある局面において、細胞は、グリア細胞、白血病細胞、結腸直腸細胞、子宮内膜細胞、脂肪細胞、髄膜細胞、リンパ系細胞、結合組織細胞、網膜細胞、頸部細胞、子宮細胞、脳細胞、神経細胞、血液細胞、頸部細胞、食道細胞、肺細胞、心血管細胞、肝細胞、乳房細胞、骨細胞、甲状腺細胞、腺細胞、副腎細胞、膵臓細胞、胃細胞、腸細胞、腎細胞、膀胱細胞、前立腺細胞、子宮部細胞、卵巣細胞、精巣細胞、脾細胞、皮膚細胞、平滑筋細胞、心筋細胞または横紋筋細胞である。ある局面において、細胞、組織または標的はmiRNA発現を欠損していない場合があるが、miRNAの発現または過剰発現に治療的に応答しうる。これらの疾患のいずれかの治療標的としてmiR-34を使用することができる。ある態様において、被験体、臓器、組織または細胞におけるmiR-34の活性を調節するためにmiR-34を使用することができる。

【００１３】

細胞、組織または被験体は、がん細胞、がん組織であってよいか、がん組織を内部に持ってよいか、または疾患もしくは病気と診断されたもしくはそれらを発症するリスクがある被験体もしくは患者であってよい。ある局面において、がん細胞は、神経細胞、グリア細胞、肺細胞、肝細胞、脳細胞、乳房細胞、膀胱細胞、血液細胞、白血病細胞、結腸細胞、結腸直腸細胞、子宮内膜細胞、胃細胞、皮膚細胞、卵巣細胞、脂肪細胞、骨細胞、頸部細胞、食道細胞、膵臓細胞、前立腺細胞、腎細胞、上皮細胞、腸細胞、リンパ系細胞、筋細胞、副腎細胞、唾液腺細胞、精巣細胞または甲状腺細胞である。さらなる局面において、がんには、星状細胞腫、未分化大細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、血管肉腫、乳がん、B細胞リンパ腫、膀胱がん、子宮頸がん、頭頸部がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸直腸がん、子宮内膜がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、ガストリン産生腫瘍、肝芽腫、肝細胞がん、ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、白血病、肺がん、平滑筋肉腫、喉頭扁平上皮がん、黒色腫、粘膜関連リンパ組織B細胞リンパ腫、髄芽腫、外套細胞リンパ腫、髄膜腫、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、高リスク骨髄異形成症候群、中皮腫、神経繊維腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、口咽頭がん、骨肉腫、膵臓がん、乳頭がん、前立腺がん、褐色細胞腫、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、神経鞘腫、小細胞肺がん、唾液腺腫瘍、散発性乳頭状腎細胞がん、甲状腺がん、精巣腫瘍、尿路上皮がんが含まれるが、これらに限定されることはない。ある局面において、がん性状態は肺がんである。さらなる局面において、肺がんは非小細胞がんである。さらなる局面において、非小細胞がんは腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん、腺扁平上皮がんまたは細気管支肺胞上皮がんである。ある局面において、がん性状態は前立腺がんである。さらなる局面において、前立腺がんはPSA陽性もしくは

陰性であり、および/またはアンドロゲン依存性もしくは非依存性でありうる。

【００１４】

本発明の態様には、miR-34 miRNAによって正または負に調節された遺伝子の発現を調節するのに十分な量でmiR-34核酸、模倣体または阻害剤の配列を含むある量の単離核酸またはその模倣体を、細胞、組織または被験体に投与する段階を含む、細胞、組織または被験体における遺伝子発現、または生物学的もしくは生理学的経路を調節する方法が含まれる。「miR-34核酸配列」または「miR-34阻害剤」とは、miR-34の完全長前駆体、もしくはその相補体またはプロセシングされた(すなわち、成熟) miR-34配列および本明細書において記載される関連配列、ならびに前駆体miRNAもしくはプロセシングされたその配列、またはその相補体の5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29もしくはそれ以上のヌクレオチドを、その間の全ての範囲および整数を含めて含む。ある態様において、miR-34核酸配列またはmiR-34阻害剤は、プロセシングされた完全長のmiRNA配列またはその相補体を含み、「miR-34のプロセシングされた完全長の核酸配列」または「miR-34のプロセシングされた完全長の阻害剤配列」といわれる。さらなる局面において、miR-34核酸は、SEQ ID NO:1～SEQ ID NO:73と少なくとも75、80、85、90、95、98、99または100%同一である、miR-34の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、50ヌクレオチド(その間の全ての範囲および整数を含む)のセグメントまたは相補的セグメントを含む。miR-34という一般用語は、成熟miR-34配列の少なくとも一部を共有するmiR-34ファミリーの全てのメンバーを含む。成熟miR-34配列は、

hsa-miR-34a
UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUU (MIMAT0000255; SEQ ID NO:1); hsa-miR-34b UAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUG (MIMAT0000685; SEQ ID NO:2); hsa-miR-34c AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC (MIMAT0000686; SEQ ID NO:3); cbr-miR-34 AGGCAGUGUGGUUAGCUGGUUG (MIMAT0000466; SEQ ID NO:4); rno-miR-34b UAGGCAGUGUAAUUAGCUGAUUG (MIMAT0000813; SEQ ID NO:5); dps-miR-34 UGGCAGUGUGGUUAGCUGGUUG (MIMAT0001223; SEQ ID NO:6); cel-miR-34 AGGCAGUGUGGUUAGCUGGUUG (MIMAT0000005; SEQ ID NO:7); mml-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002499; SEQ ID NO:8); mmu-miR-34b UAGGCAGUGUAAUUAGCUGAUUG (MIMAT0000382; SEQ ID NO:9); sla-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002500; SEQ ID NO:10); ppy-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002497; SEQ ID NO:11); bta-miR-34c AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUG (MIMAT0003854; SEQ ID NO:12); dre-miR-34c AGGCAGUGCAGUUAGUUGAUUAC (MIMAT0003759; SEQ ID NO:13); mmu-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUU (MIMAT0000542; SEQ ID NO:14); rno-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUU (MIMAT0000815; SEQ ID NO:15); bta-miR-34b AGGCAGUGUAAUUAGCUGAUUG (MIMAT0003549; SEQ ID NO:16); dme-miR-34 UGGCAGUGUGGUUAGCUGGUUG (MIMAT0000350; SEQ ID NO:17); ggo-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002494; SEQ ID NO:18); mdo-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUU (MIMAT0004096; SEQ ID NO:19); gga-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUU (MIMAT0001173; SEQ ID NO:20);

age-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002495; SEQ ID NO:21); gga-miR-34b CAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUG (MIMAT0001179; SEQ ID NO:22); lla-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002501; SEQ ID NO:23); gga-miR-34c AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC (MIMAT0001180; SEQ ID NO:24); xtr-miR-34b CAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUG (MIMAT0003579; SEQ ID NO:25); ppa-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002496; SEQ ID NO:26); mmu-miR-34c AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC (MIMAT0000381; SEQ ID NO:27); dre-miR-34 UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0001269; SEQ ID NO:28); xtr-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUU (MIMAT0003578; SEQ ID NO:29); bmo-miR-34 UGGCAGUGUGGUUAGCUGGUUG (MIMAT0004197; SEQ ID NO:30); dre-miR-34b UAGGCAGUGUUGUUAGCUGAUUG (MIMAT0003346; SEQ ID NO:31); rno-miR-34c AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC (MIMAT0000814; SEQ ID NO:32); mne-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002502; SEQ ID NO:33); ptr-miR-34a UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU (MIMAT0002498; SEQ ID NO:34)

またはその相補体を含む。ある局面において、記載したmiR-34ファミリーメンバーの全部ではなく一部を含む、これらのmiRNAのサブセットが使用される。一つの局面において、miR-34配列は、SEQ ID NO:72のコンセンサス配列を有する。一つの態様において、

WGGCAGUGUV[R]UUAGGUGRUUG

(ここで括弧付きのヌクレオチドは任意である) (SEQ ID NO:73)のコンセンサス配列を含む配列だけが含まれ、その他全てのmiRNAが除外される。miR-34という用語は、特に特定されていない限り、miR-34ファミリーの全てのメンバーを含む。ある局面において、記載したmiR-34ファミリーメンバーの全部ではなく一部を含む、これらのmiRNAのサブセットが使用される。例えば、一つの態様において、SEQ ID NO:73のコンセンサス配列を含む配列だけが含まれ、その他全てのmiRNAが除外される。

【００１５】

さらなる局面において、「miR-34核酸配列」は、miR-34ファミリーメンバーの完全長前駆体の全部またはセグメントを含む。miR-34ファミリーメンバーのステムループ配列は、

.

hsa-mir-34a
GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGA
GCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUGC
ACGUUGUGGGGCCC (MI0000268; SEQ ID NO:35); hsa-mir-34b GUGCUCGG
UUUGUAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUGUACUGUGGUGGUUACAAUCAC
UAACUCCACUGCCAUCAAAACAAGGCAC (MI0000742; SEQ ID NO:36); hsa-
mir-34c
AGUCUAGUUACUAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGCUAAUAGUACCAAU
CACUAACCACACGGCCAGGUAAAAAGAUU (MI0000743; SEQ ID NO:37);
gga-mir-34c
AGCCUGGUUACCAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGCCACCAGGACCAA
UCACUAACCACACAGCCAGGUAAAAAG (MI0001261; SEQ ID NO:38); xtr-
mir-34b-4
UUCAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGUGUUAUAUCAAAUUUGCAAU
CACUAGCUAAACUACCAUAAAA (MI0004818; SEQ ID NO:39); age-mir-34a
GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGU
GCAAUAGUGAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUG
CACGUUGUGGGGCCC (MI0002797; SEQ ID NO:40); ptr-mir-34a
GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGA
GCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUGC
ACGUUGUGGGGCCC (MI0002800; SEQ ID NO:41); bta-mir-34b
GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUAAUUAGCUGAUUGUACUCUCAUGCUU
ACAAUCACUAGUUCCACUGCCAUCAAAACAAGGCAC (MI0004763; SEQ ID
NO:42); mne-mir-34a GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGG
CAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCA
AGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUACACAUUGUGGGGCCU (MI0002804; SEQ
ID NO:43); gga-mir-34b GUGCUUGGUUUGCAGGCAGUGUAGUUAGCUG
AUUGUACCCAGCGCCCCACAAUCACUAAAUUCACUGCCAUCAAAACAAG
GCAC (MI0001260; SEQ ID NO:44); rno-mir-34c AGUCUAGUUACUAGG
CAGUGUAGUUAGCUGAUUGCUAAUAGUACCAAUCACUAACCACACAGCC
AGGUAAAAAGACU (MI0000876; SEQ ID NO:45);

xtr-mir-34b-2
UUCAGGCAGUGU
AGUUAGCUGAUUGUGUUAUAUCAAAUUUGCAAUCACUAGCUAAACUAC
CAUAAAA (MI0004817; SEQ ID NO:46); xtr-mir-34a CUGUGAGUGUU
UCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGGCACGUUAUAGAAGUAGC
AAUCAGCAAAUAUACUGCCCUAGAAGUUCUGCACAUU (MI0004816; SEQ
ID NO:47); mmu-mir-34c
AGUCUAGUUACUAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUG
CUAAUAGUACCAAUCACUAACCACACAGCCAGGUAAAAAGACU
(MI0000403; SEQ ID NO:48); lla-mir-34a
GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUU
AGCUGGUUGUUGUGAGCAAUAGUGAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACU
GCCCUAGAAGUGCUGCACGUUGUGGGGCCC (MI0002803; SEQ ID NO:49);
bmo-mir-34
AGAAUCAGGGUAGACCGCGUUGGCAGUGUGGUUAGCUGGUUGUG
UAUGGAAAUGACAACAGCCACUAACGACACUGCUCCUGCGUGCACCCUA
AAUCA (MI0004975; SEQ ID NO:50); sla-mir-34a GGCCGGCU
GUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGCAAUAGU
GAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUGCACGUUGU
GGGGCCC (MI0002802; SEQ ID NO:51); dre-mir-34c UGCUGUGUGGUCA
CCAGGCAGUGCAGUUAGUUGAUUACAAUCCAUAAAGUAAUCACUAACC
UCACUACCAGGUGAAGGCUAGUA (MI0004774; SEQ ID NO:52); rno-mir-34b
GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUAAUUAGCUGAUUGUAGUGCGGUGCUG
ACAAUCACUAACUCCACUGCCAUCAAAACAAGGCAC (MI0000875; SEQ ID
NO:53); mdo-mir-34a
GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCU
GGUUGUUGUGAGUAAUAGAUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCC
UAGAAGUGCUGCACGUUGUUAGGCCC (MI0005280; SEQ ID NO:54);

ggo-
mir-34a
GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGA
GCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUGC
ACGUUGUGGGGCCC (MI0002796; SEQ ID NO:55); mml-mir-34a GGCCAGC
UGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGCAAUAG
UAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUACACAUUGU
GGGGCCU (MI0002801; SEQ ID NO:56); dre-mir-34b GGGGUUGGU
CUGUAGGCAGUGUUGUUAGCUGAUUGUUUCAUAUGAACUAUAAUCACU
AACCAUACUGCCAACACAACAACCUACA (MI0003690; SEQ ID NO:57); dre-
mir-34
CUGCUGUGAGUGGUUCUCUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGUGGA
GUGAGAACGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCGCAGAAACUCGUCACCU
U (MI0001365; SEQ ID NO:58); mmu-mir-34a CCAGCUGUGA
GUAAUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGUAUUAGCUAAG
GAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUGCACAUUGU
(MI0000584; SEQ ID NO:59); ppa-mir-34a GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUG
GCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGC
AAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUGCACGUUGUGGCCCCC (MI0002798;
SEQ ID NO:60); rno-mir-34a
CCGGCUGUGAGUAAUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGU
UGUUGUGAGUAUUAGCUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAG
AAGUGCUGCACGUUGU (MI0000877; SEQ ID NO:61); xtr-mir-34b-1 UGUUG
GGUUUUCAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGUGUUAACAUAAGACUUGCA
AUCACUAGCUAAACUACCAGCAAAACUAAACA (MI0004925; SEQ ID
NO:62);

ppy-mir-34a
GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUG
UUGUGAGCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAG
UGCUGCACGUUGUGGGGCCC (MI0002799; SEQ ID NO:63); xtr-mir-34b-3
UGUUGGGUUUUCAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGUGUUAACAUAAGAC
UUGCAAUCACUAGCUAAACUACCAGCAAAACUAAACA (MI0004924; SEQ
ID NO:64); cbr-mir-34
AAGCACUCAUGGUCGUGAGGCAGUGUGGUUAGCUGGUUG
CAUACACAGGUUGACAACGGCUACCUUCACUGCCACCCCGAACAUGUAG
UCCUC (MI0000494; SEQ ID NO:65); gga-mir-34a GCCAGCUGUGA
GUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGCAAUAGUUAAG
GAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUACACAUUGUUGGG
CC (MI0001251; SEQ ID NO:66); bta-mir-34c AGUCUAGUU
ACUAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGCUAAUAAUACCAAUCACUAACCA
CACGGCCAGGUAAAAAGAUU (MI0005068; SEQ ID NO:67); dps-mir-34
AAUUG
GCUAUGCGCUUUGGCAGUGUGGUUAGCUGGUUGUGUAGCCAAAAUAUU
GCCUUUGACCAUUCACAGCCACUAUCUUCACUGCCGCCGCGACAAGC
(MI0001317;SEQ ID NO:68); dme-mir-34 AAUUGGCUAUGCGCUUUGGC
AGUGUGGUUAGCUGGUUGUGUAGCCAAUUAUUGCCGUUGACAAUUCAC
AGCCACUAUCUUCACUGCCGCCGCGACAAGC (MI0000371; SEQ ID NO:69);
mmu-mir-34b
GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUAAUUAGCUGAUUGUAGUGCGG
UGCUGACAAUCACUAACUCCACUGCCAUCAAAACAAGGCAC (MI0000404;
SEQ ID NO:70); cel-mir-34 CGGACAAUGCUCGAGAGGCAGUGUGGUUA
GCUGGUUGCAUAUUUCCUUGACAACGGCUACCUUCACUGCCACCCCGAA
CAUGUCGUCCAUCUUUGAA (MI0000005; SEQ ID NO:71)
またはその相補体を含む。

【００１６】

ある局面において、核酸のmiR-34核酸、またはそのセグメントもしくは模倣体は、前駆体miRNAまたはプロセシングされたその配列の5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29またはそれ以上のヌクレオチドを、その間の全ての範囲および整数を含めて含む。ある態様において、miR-34核酸配列は、プロセシングされた完全長のmiRNA配列を含み、「miR-34のプロセシングされた完全長の核酸配列」といわれる。さらなる局面において、miR-34は、本明細書において提供されるSEQ ID NOと少なくとも75、80、85、90、95、98、99または100%同一である、miR-34の少なくとも一つの5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、50ヌクレオチド(その間の全ての範囲および整数を含む)のセグメントを含む。

【００１７】
特定の態様において、miR-34またはmiR-34阻害剤を含む核酸は、hsa-miR-34もしくはhsa-miR-34阻害剤、またはその変種である。miR-34は、hsa-miR-34aまたはhsa-miR-34bまたはhsa-miR-34cでありうる。さらなる局面において、miR-34核酸またはmiR-34阻害剤は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10種類またはそれ以上のmiRNAまたはmiRNA阻害剤とともに投与することができる。miRNAまたはそれらの相補体は同時に、順番にまたは順序付けられた順で、投与することができる。ある局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤は、let-7、let-7b、let-7c、let-7g、miR-15、miR-16、miR-20、miR-21、miR-26a、miR-124a、miR-126、miR-143、miR-147、miR-188、miR-200、miR-215、miR-216、miR-292-3pおよび/またはmiR-331核酸の一つまたは複数と組み合わせて投与することができる。miRNAまたはその阻害剤の全てまたは組み合わせを単一の製剤で投与することができる。投与は第二の治療の前、間または後であってよい。

【００１８】
miR-34核酸またはその相補体は、プロモーター、エンハンサーなどのような、さまざまな異種核酸配列、すなわち、天然においてmiR-34と機能的に結合していることが通常は見られない配列を含むこともできる。miR-34核酸は、組換え核酸であり、リボ核酸またはデオキシリボ核酸でありうる。組換え核酸は、miR-34またはmiR-34阻害剤発現カセット、すなわち、核酸合成のための成分を含んだ環境の中に導入された場合、核酸を発現する核酸セグメントを含むことができる。さらなる局面において、発現カセットは、ウイルスベクターもしくはプラスミドDNAベクターまたは他の治療用核酸ベクターもしくは送達媒体、例えばリポソームなどに含まれる。ある局面において、核酸は、RNAおよび/または合成核酸である。特定の局面において、miR-34核酸は合成核酸である。さらに、本発明の核酸は完全にまたは部分的に合成されてもよい。ある局面において、ウイルスベクターは、1×10^{2}、1×10^{3}、1×10^{4}、1×10^{5}、1×10^{6}、1×10^{7}、1×10^{8}、1×10^{9}、1×10^{10}、1×10^{11}、1×10^{12}、1×10^{13}、1×10^{14} pfuまたはウイルス粒子(vp)で投与することができる。

【００１９】
特定の局面では、miR-34核酸またはmiR-34阻害因子は、合成核酸である。さらに本発明の核酸は、完全に合成であるか、または部分的に合成である場合がある。さらにさらなる局面では、このような本発明の核酸をコードするDNAは、0.001 μgもしくは0.001 mg、0.01 μgもしくは0.01 mg、0.1 μgもしくは0.1 mg、1 μgもしくは1 mg、10 μgもしくは10 mg、20 μgもしくは20 mg、30 μgもしくは30 mg、40 μgもしくは40 mg、50 μgもしくは50 mg、100 μgもしくは100 mg、200 μgもしくは200 mg、400 μgもしくは400 mg、600 μgもしくは600 mg、800 μgもしくは800 mg、1000 μgもしくは1000 mg、2000 μgもしくは2000 mg～4000 μgもしくは4000 mg（これらの間の全ての値および範囲を含む）で投与可能である。さらにさらなる局面では、合成核酸を含む本発明の核酸は、体重1 kgあたり0.001 μgまたはmg、0.01 μgまたはmg、0.1 μgまたはmg、1 μgまたはmg、10 μgまたはmg、20 μgまたはmg、30 μgまたはmg、40 μgまたはmg、50 μgまたはmg、100 μgまたはmg～200 μgまたはmgで投与可能である。本明細書に記載する個々の量は、0.5分、1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、0.5日、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、0.5週、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、0.5か月、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、または0.5年、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年を含む期間で投与可能である（これらの間の全ての値および範囲を含む）。

【００２０】
ある態様では、組成物の投与は、経腸または非経口とすることができる。ある局面では、経腸投与は経口投与である。さらなる局面では、非経口投与は、病巣内投与、血管内投与、頭蓋内投与、胸膜内投与、腫瘍内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、リンパ内投与、腺内投与、皮下投与、局所投与、気管支内投与、気管内投与、鼻腔内投与、吸入投与、または滴下投与である。本発明の組成物は、局部的または局所的に投与可能であり、必ずしも

病変内に直接的に投与する必要はない。

【００２１】

ある局面では、調節される遺伝子または遺伝子群は、表1、3、4、および/または5に記載する、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、100、150、200種類、もしくはそれ以上の遺伝子、または遺伝子の組み合わせを含む。さらにさらなる局面では、調節される遺伝子または遺伝子群は、表1、3、4、および/または5に記載する、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、100、150、175種類、もしくはそれ以上の遺伝子、または遺伝子の組み合わせを除外する場合がある。調節は、細胞内、組織内、または器官内における転写、mRNAのレベル、mRNAの翻訳、および/またはタンパク質のレベルの調節を含む。ある局面では、遺伝子の発現、またはmRNAやコードタンパク質などの遺伝子産物のレベルは、下方制御されるか、または上方制御される。特定の局面では、調節される遺伝子は、表1、3、4、および/または5に記載する遺伝子の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28種類、もしくは全て、またはこれらの任意の組み合わせを含むか、またはこれらから選択される（および除外する場合もある）。ある態様では、調節される遺伝子または調節されるように選択される遺伝子は、表1に由来する。さらなる態様では、調節される遺伝子または調節されるように選択される遺伝子は、表3に由来する。さらにさらなる態様では、調節される遺伝子または調節されるように選択される遺伝子は、表4に由来する。なおさらなる態様では、調節される遺伝子または調節されるように選択される遺伝子は、表5に由来する。本発明の態様は、治療様式、例えばmiR-34核酸、miR-34の阻害因子、またはこれらの模倣体の投与の様式を選択する段階の前に、標的細胞の遺伝子発現プロファイルまたはmiRNAプロファイルを得る段階または評価する段階を含む場合もある。アクセッション番号またはデータベースへの登録によって指定される全ての核酸および遺伝子に関連するデータベースの内容は、本出願の出願日の時点において、参照により本明細書に組み入れられる。本発明のある局面では、1種類もしくは複数のmiRNAもしくはmiRNA阻害因子は、単一の遺伝子を調節することができる。さらなる局面では、1種類もしくは複数の遺伝子経路、細胞経路、または生理学的経路中の1種類もしくは複数の遺伝子は、他のmiRNAと組み合わせた、miR-34核酸およびmiR-34阻害因子を含む1種類もしくは複数のmiRNAまたはその相補物によって調節可能である。

【００２２】

miR-34の核酸は、さまざまな異種核酸配列、すなわちプロモーターやエンハンサーなど、典型的には天然ではmiR-34と使用可能に結合した状態では存在しない配列を含んでもよい。miR-34の核酸は、組換え核酸であり、かつリボ核酸またはデオキシリボ核酸の可能性がある。組換え核酸は、miR-34の発現カセットを含んでもよい。さらなる局面では、発現カセットは、ウイルスもしくはプラスミドDNAのベクターまたは他の治療用核酸ベクター、またはリポソームなどを含む輸送用媒体中に含まれる。特定の局面では、miR-34の核酸は合成核酸である。さらに本発明の核酸は、全合成または部分合成であってよい。

【００２３】

本発明のさらなる態様は、細胞経路、具体的には表2に記述した経路または表1、3、4および/もしくは5の1種類もしくは複数種類の遺伝子を含むことが既知である経路の発現、機能、状態または状況を変化させるのに十分な量でmiR-34核酸配列を含むある量の単離核酸を、細胞に投与する段階を含む、細胞経路を調節する方法に関する。細胞経路の調節は1種類または複数種類の遺伝子の発現の調節を含むが、これに限定されることはない。遺伝子の調節は、内因性miRNAの機能の阻害または細胞、組織もしくは被験体への機能的miRNAの提供を含むことができる。調節は、遺伝子または関連するその遺伝子産物もしくはタンパク質の発現レベルまたは活性をいい、例えば、mRNAレベルを調節すること、またはmRNAの翻訳を調節することなどができる。調節は、遺伝子もしくは遺伝子産物を増大もしくは上方制御してもよく、または調節は、遺伝子もしくは遺伝子産物を低減もしくは下方制御してもよい。

【００２４】
さらなる態様には、
(a) 細胞経路の発現を調節するのに十分な量でmiR-34核酸配列を含むある量の単離核酸を、患者に投与する段階; および
(b) 細胞経路の調節が第二の治療に対する患者の感受性を高める、第二の治療を実施する段階
の一つまたは複数の段階を含む、病理学的状態を有する患者を処置する方法が含まれる。細胞経路は、以下の表2に記述した1種類もしくは複数種類の経路または表1、3、4および/もしくは5の1種類もしくは複数種類の遺伝子を含むことが既知である経路を含むことができるが、これらに限定されることはない。第二の治療は、第二のmiRNAもしくは治療用核酸の投与を含むことができ、または化学療法、放射線療法、薬物治療、免疫療法などのような、種々の標準的な治療を含むこともできる。本発明の態様は、適切な治療の選択のための遺伝子発現プロファイルの判定または評価を含むこともできる。
【００２５】
本発明の態様には、
(a) 表1、3、4および/または5から選択される1種類または複数種類の遺伝子の発現プロファイルを判定する段階;
(b) 発現プロファイルに基づき治療に対する被験体の感受性を評価する段階;
(c) 評価された感受性に基づき治療を選択する段階; ならびに
(d) 選択された治療を用いて被験体を処置する段階
の一つまたは複数の段階を含む、病理学的状態を有する被験体を処置する方法が含まれる。典型的には、病理学的状態は、一つの要素、指標または結果として表1、3、4および/または5の1種類または複数種類の遺伝子の誤調節を有する。
【００２６】
さらなる態様には、表1、3、4および/もしくは5、またはその任意の組み合わせの1種類または複数種類の遺伝子の発現評価を含む、細胞または組織におけるmiR-34の状態を示す発現プロファイルの特定および評価が含まれる。
【００２７】
「miRNA」という用語は、その通常のおよび明白な意味にしたがって用いられ、RNAに基づく遺伝子調節に関与する、真核生物において見られるマイクロRNA分子をいう。例えば、Carrington et al., 2003を参照されたく、これは参照により本明細書に組み入れられる。この用語は、前駆体からプロセシングされた一本鎖RNA分子または場合により前駆体それ自体をいうように用いることができる。
【００２８】
いくつかの態様において、細胞が特定のmiRNAを内因的に発現するかどうか、またはそのような発現が特定の条件の下で影響を受けるかどうか、もしくはそれが特定の疾患状態に存在する場合を知ることは有用でありうる。したがって、本発明のいくつかの態様において、方法には、細胞または細胞を含有する試料を、関心対象の遺伝子の発現レベルを示す1種類または複数種類のマーカー遺伝子もしくはmRNAまたは他の分析物の存在について評価する段階が含まれる。その結果、いくつかの態様において、方法には、試料のRNAプロファイルを作出する段階が含まれる。「RNAプロファイル」または「遺伝子発現プロファイル」という用語は、試料における1種類または複数種類の遺伝子または遺伝子マーカー(例えば、表1、3、4および/または5の1種類または複数種類のマーカーを同定する複数の核酸プローブ)の発現パターンに関する一連のデータをいい; 一連のRNAにより、例えば核酸増幅または当業者に周知のハイブリダイゼーション技術を用いて核酸プロファイルを得ることができることが企図される。患者由来の試料における発現プロファイル、および正常または非病理性の試料由来の発現プロファイルのような、基準発現プロファイルの差は、病理学的状態、疾患状態またはがん性状態を示す。対応するmRNAのセグメントを含むまたは同定する核酸またはプローブセットは、表1、3、4および/もしくは5に記載されるまたは本明細書において記述する方法によって同定される遺伝子、遺伝子マーカー、核酸

、mRNAまたはそれらに典型的なプローブの
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12 ,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32,

33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55,

56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 100, 200, 500

またはそれ以上のヌクレオチドの全部または一部を、その間から導き出せる任意の整数または範囲を含めて含むことができる。

【００２９】

本発明のある態様は、患者由来の試料における発現プロファイルと正常試料の発現プロファイルまたは基準発現プロファイルとの差が病理学的状態、特にがんを示す、患者由来の試料中の1種類または複数種類のマーカーの発現プロファイルを測定するかまたは判定する段階を含む、患者における病理学的状態を評価するための、予後判定するための、または処置するための組成物および方法に関する。本発明のある局面において、細胞経路、遺伝子もしくは遺伝子マーカーは、任意の組み合わせを含めて表1、3、4および/もしくは5に記述した1種類もしくは複数種類の経路もしくはマーカーであるか、またはこれらの典型である。

【００３０】

本発明の局面には、病理学的状態の診断、評価もしくは処置、または病理学的状態が顕在化することの阻止が含まれる。例えば、本方法は、病理学的状態をスクリーニングするために、病理学的状態の予後を評価するために、病理学的状態を病期分類するために、治療に対する病理学的状態の反応を評価するために、あるいは第一の治療として遺伝子もしくは関連経路の発現を調節するためにまたは被験体を第二の治療に対して感受性にするもしくはより反応性にするために用いることができる。特定の局面において、患者の病理学的状態の評価は、患者の予後の評価でありうる。予後判定は、生存の時間または予測時間の推定、治療に対する反応の評価などを含むことができるが、これらに限定されることはない。ある局面において、1種類または複数種類の遺伝子またはマーカーの発現の変化は、病理学的状態を有する患者に対する予後徴候であり、ここでこのマーカーは、任意の組み合わせを含めて表1、3、4および/または5の1種類または複数種類である。

【００３１】

（表１）プレmiR hsa-miR-34aによるヒトがん細胞のトランスフェクション後に発現が増加(正の値)または減少(負の値)する遺伝子

遺伝子記号	参照配列 転写産物ID (Pruitt *et al.*, 2005)	$\Delta \log_2$
15E1.2	NM_176818	-0.855883
AADAC	NM_001086	1.4245
ABAT	NM_000663 /// NM_020686	2.09337
ABCA1	NM_005502	1.74697
ABCB6 /// ATG9A	NM_005689 /// NM_024085	-1.58186
ABHD3	NM_138340	0.867787
ABLIM3	NM_014945 /// NM_001033049 /// NM_001112 /// NM_015833 ///	1.3482
ADARB1	NM_015834	0.842409
ADM	NM_001124	1.0206
ADRB2	NM_000024	0.987993
AER61	NM_173654	1.06132

AGR2	NM_006408	-0.735648
AIP	NM_003977	-0.81314
AKAP12	NM_005100 /// NM_144497	1.06844
AKAP2 /// PALM2-AKAP2	NM_001004065 /// NM_007203 /// NM_147150	1.41369
AMBP	NM_001633	1.8111
ANG /// RNASE4	NM_001145 /// NM_002937 /// NM_194430 /// NM_194431	-1.06683
ANK3	NM_001149 /// NM_020987	-1.95944
ANKRD46	NM_198401	2.27544
ANXA10	NM_007193	1.47535
ANXA6	NM_001155 /// NM_004033	1.04941
AOX1	NM_001159	0.985795
APBA2BP	NM_031231 /// NM_031232	1.38542
APBB2	NM_173075	1.01175
APOH	NM_000042	-1.01185
APOL1	NM_003661 /// NM_145343 /// NM_145344	1.41657
APOL2	NM_030882 /// NM_145637	1.32603
APOL6	NM_030641	1.01053
APP	NM_000484 /// NM_201413 /// NM_201414	0.81516
APPBP2	NM_006380	1.03917
AQP3	NM_004925	-0.829627
ARAF	NM_001654	-1.33921
AREG	NM_001657	-2.00723
ARHGAP1	NM_004308	-1.34595
ARHGDIA	NM_004309	-1.3822
ARHGDIB	NM_001175	0.78956
ARL2BP	NM_012106	1.41631
ARMC9	NM_025139	1.27907
ARTS-1	NM_016442	0.777184
ATF3	NM_001030287 /// NM_001674 /// NM_004024	0.803548
ATF5	NM_012068	-0.820316
ATP1B3	NM_001679	-1.26175
ATP6V0E	NM_003945	1.62158
ATRX	NM_000489 /// NM_138270 /// NM_138271	0.701236
ATXN1	NM_000332	0.762227
AURKB	NM_004217	-1.21558
AVPI1	NM_021732	-1.15695
AXL	NM_001699 /// NM_021913	-1.04756
B3GNT6	NM_006876	0.742494
B4GALT1	NM_001497	-1.09541
BASP1	NM_006317	-1.09986
BCL10	NM_003921	0.945297
BCL2A1	NM_004049	1.79572
BEAN	XM_375359	1.43239
BFSP1	NM_001195	1.83387
BIRC3	NM_001165 /// NM_182962	1.38727
BIRC5	NM_001012270 /// NM_001012271 /// NM_001168 NM_007294 /// NM_007295 /// NM_007296 /// NM_007297 ///	-1.24824
BRCA1	NM_007298 /// NM_007299	-1.22874
BRCA2	NM_000059	-1.1312
BRD4	NM_014299 /// NM_058243	-1.07112
BTN3A2	NM_007047	1.0274
BUB1	NM_004336	-0.713041

C10orf6	NM_018121	1.01113
C11orf9	NM_013279	-1.08113
C14orf45	NM_025057	2.47389
C14orf87	NM_016417	-1.18865
C16orf35	NM_012075	-1.19951
C19orf21	NM_173481	-1.30656
C1orf121	NM_016076	-1.21093
C1QL1	NM_006688	-1.26437
C1R	NM_001733	1.02369
C20orf27	NM_017874	-1.14465
C20orf28	NM_015417	1.30003
C3	NM_000064	0.937791
C5orf13	NM_004772	-1.07726
C5orf15	NM_020199	0.944249
C8orf1	NM_004337	0.861254
C9orf116	NM_144654	1.38283
C9orf9	NM_018956	1.421
C9orf95	NM_017881	1.55696
CA11	NM_001217	-1.18345
CA8	NM_004056	1.55625
CABYR	NM_012189 /// NM_138643 /// NM_138644 /// NM_153768 /// NM_153769 /// NM_153770 /// NM_018896 /// NM_198376 /// NM_198377 /// NM_198378 /// NM_198379 /// NM_198380	1.04961
CACNA1G		-0.901954
CALM1	NM_006888	0.813961
CAP1	NM_006367	-0.896135
CAP2	NM_006366	1.09193
CASP2	NM_001224 /// NM_032982 /// NM_032983	-1.28474
CASP7	NM_001227 /// NM_033338 /// NM_033339 /// NM_033340	1.03974
CCL2	NM_002982	1.36514
CCL20	NM_004591	1.62138
CCNA2	NM_001237	-1.41379
CCND1	NM_053056	-0.930676
CCND3	NM_001760	-0.771789
CDC23	NM_004661	-1.32857
CDC42BPA	NM_003607 /// NM_014826	0.74279
CDCP1	NM_022842 /// NM_178181	1.1641
CDH17	NM_004063	-1.03903
CDK4	NM_000075	-1.76673
CDK5R1	NM_003885	1.09117
CDKN2C	NM_001262 /// NM_078626	-0.851676
CDKN3	NM_005192	-1.19066
CDR2	NM_001802	1.24562
CDS1	NM_001263	0.88342
Cep290	NM_025114	0.813496
CFH	NM_000186 /// NM_001014975	-1.05346
CFH /// CFHL1	NM_000186 /// NM_001014975 /// NM_002113	-1.6016
CFLAR	NM_003879	1.07147
CGI-48	NM_016001	1.12004
CHAF1A	NM_005483	-1.42704
CHES1	NM_005197	-2.11775
CHGB	NM_001819	-0.857594
CHST11	NM_018413	1.40436
CLCN4	NM_001830	1.14064

CLDN1	NM_021101	1.28975
CLDN3	NM_001306	0.900833
CLDN4	NM_001305	1.28122
CLN8	NM_018941	1.24729
CLU	NM_001831 /// NM_203339	0.953076
CMAS	NM_018686	1.01336
CMKOR1	NM_020311	2.19002
COL11A1	NM_001854 /// NM_080629 /// NM_080630 /// NM_005203 /// NM_080798 /// NM_080799 /// NM_080800 ///	1.3148
COL13A1	NM_080801 /// NM_080802	0.853876
COL4A1	NM_001845	1.56564
COL5A1	NM_000093	1.15906
COL6A1	NM_001848	1.59125
COL6A2	NM_001849 /// NM_058174 /// NM_058175	2.06239
COL7A1	NM_000094	0.793168
CPS1	NM_001875	-2.32498
CPT2	NM_000098	1.00281
CRIP2	NM_001312	-0.922219
CRISPLD2	NM_031476 /// NM_006140 /// NM_172245 /// NM_172246 /// NM_172247 ///	2.81469
CSF2RA	NM_172248 /// NM_172249	1.00137
CTDSPL	NM_001008392 /// NM_005808	-1.2227
CTGF	NM_001901	2.2556
CTH	NM_001902 /// NM_153742	0.748163
CTNND1	NM_001331 /// NM_001908 /// NM_147780 /// NM_147781 /// NM_147782 ///	-1.28384
CTSB	NM_147783	-1.17728
CTSS	NM_004079	1.6643
CXCL1	NM_001511	1.86327
CXCL2	NM_002089	0.973392
CXCL3	NM_002090	1.63863
CXCL5	NM_002994	1.64645
CXCR4	NM_001008540 /// NM_003467	2.06112
CXX1	NM_003928	-1.38111
CYB5-M	NM_030579	-1.01749
CYP2C19 /// CYP2C9	NM_000769 /// NM_000771	1.17496
CYP2C9	NM_000771	1.05268
CYP2R1	NM_024514	-1.13015
CYP3A5	NM_000777	1.13947
CYP4F11	NM_021187	0.775712
CYR61	NM_001554	1.08188
D2LIC	NM_001012665 /// NM_015522 /// NM_016008	1.14403
DCBLD2	NM_080927	0.827395
DCP2	NM_152624	2.01114
DDAH1	NM_012137	1.95701
DDC	NM_000790	-0.79769
DDX3Y	NM_004660	1.33289
DDX58	NM_014314	1.23454
DGAT1	NM_012079	-1.47631
DHFR	NM_000791	-1.11281
DIPA	NM_006848	-1.01009
DKFZP564B147	---	-1.39981
DKFZP564J102	NM_001006655 /// NM_015398	1.24965

DKFZp564K142	NM_032121	-1.75645
DKK3	NM_001018057 /// NM_013253 /// NM_015881	1.3607
DNAJB4	NM_007034	1.02763
DOCK4	NM_014705	1.59892
DPYSL3	NM_001387	1.11349
DSU	NM_018000	1.07415
DTL	NM_016448	-1.32027
DTYMK	NM_012145	-1.11353
DUSP10	NM_007207 /// NM_144728 /// NM_144729	1.01454
DUSP6	NM_001946 /// NM_022652	1.14972
E2F5	NM_001951	-1.68328
E2F8	NM_024680	-1.2799
EEF1D	NM_001960 /// NM_032378	0.808336
EFHD2	NM_024329	-1.13016
EHF	NM_012153	0.820509
EI24	NM_001007277 /// NM_004879	-0.767372
EIF2C2	NM_012154	1.22563
EIF3S3	NM_003756	-1.08841
ELOVL6	NM_024090	0.749146
EML1	NM_001008707 /// NM_004434	0.992653
ENO2	NM_001975	1.0967
ENTPD7	NM_020354	1.23228
F3	NM_001993	1.53096
F8	NM_000132 /// NM_019863	-1.39114
F8A1	NM_012151	-1.18147
FA2H	NM_024306	0.714692
FAM18B	NM_016078	1.0362
FAM63B	NM_019092	1.02997
FAS	NM_000043 /// NM_152871 /// NM_152872 /// NM_152873 /// NM_152874 /// NM_152875	0.737731
FBN1	NM_000138	1.06594
FBN2	NM_001999	1.11832
FBXO17	NM_024907 /// NM_148169	-1.12512
FBXO5	NM_012177	-1.05957
FCHO1	NM_015122	-1.09992
FEN1	NM_004111	-1.20162
FGB	NM_005141	-0.991096
FGG	NM_000509 /// NM_021870	-1.78384
FKBP1B	NM_004116 /// NM_054033	-0.996887
FLJ11259	NM_018370	1.30773
FLJ13646	NM_024584	1.0188
FLJ13868	NM_022744	-1.04136
FLJ13910	NM_022780	1.17407
FLJ13912	NM_022770	-1.55113
FLJ14054	NM_024563	1.12612
FLJ14154	NM_024845	-1.12589
FLJ20035	NM_017631	1.07444
FLJ20232	NM_019008	-0.851064
FLJ20489	NM_017842	-1.26837
FLJ20641	NM_017915	-1.02578
FLOT2	NM_004475	-1.00905
FLRT3	NM_013281 /// NM_198391	-1.49078
FNBP1	NM_015033	0.999242
FOSL1	NM_005438	-1.0541

FOXM1	NM_021953 /// NM_202002 /// NM_202003	-1.34628
FSTL1	NM_007085	1.29027
FXYD2	NM_001680 /// NM_021603	-0.920405
FYN	NM_002037 /// NM_153047 /// NM_153048	1.28966
G0S2	NM_015714	1.60366
G1P2	NM_005101	0.807471
GABRA5	NM_000810	-1.43837
GALNT12	NM_024642	1.75421
GALNT7	NM_017423	-1.14234
GATA6	NM_005257	1.09598
GBP1	NM_002053	1.32314
GCC2	NM_014635 /// NM_181453	1.23268
GFPT1	NM_002056	1.19864
GFPT2	NM_005110	1.45232
GK	NM_000167 /// NM_203391	0.735192
GLI2	NM_005270 /// NM_030379 /// NM_030380 /// NM_030381	-1.02394
GLIPR1	NM_006851	0.816274
GLRB	NM_000824	1.12977
GLS	NM_014905	1.38843
GMNN	NM_015895	-1.55685
GNPDA1	NM_005471	-1.14252
GORASP2	NM_015530	-1.22635
GPNMB	NM_001005340 /// NM_002510	-0.703249
GPR64	NM_005756	-0.77618
GRB14	NM_004490	-1.12651
GREB1	NM_014668 /// NM_033090 /// NM_148903	1.51175
GREM1	NM_013372	-0.893265
GRN	NM_001012479 /// NM_002087	-1.11409
GTSE1	NM_016426	-1.27331
GTSE1 /// LOC440834	NM_016426 /// XM_498882	-1.0392
GYG2	NM_003918	0.926289
HAS2	NM_005328	-1.34767
HCFC1R1	NM_001002017 /// NM_001002018 /// NM_017885	-1.0654
HDAC1	NM_004964	-1.05125
HEG	XM_087386	1.19039
HEG1	XM_087386	1.06359
HGD	NM_000187	-1.27525
HIC2	NM_015094	0.843232
HIPK3	NM_005734	0.799874
HIST1H2BC	NM_003526	1.4508
HIST1H3H	NM_003536	-1.03906
HLX1	NM_021958	1.53759
HMGCS1	NM_002130	0.733341
HMGN4	NM_006353	-1.07679
HMMR	NM_012484 /// NM_012485	-1.06157
HMOX1	NM_002133	0.893265
HOMER3	NM_004838	1.01188
HOXA1	NM_005522 /// NM_153620	1.31491
HS3ST1	NM_005114	1.03666
HSPB8	NM_014365	1.31482
ID1	NM_002165 /// NM_181353	-1.3088
ID2	NM_002166	-1.50607
ID2 /// ID2B	NM_002166	-1.61007

ID3	NM_002167	-1.03804
IDH2	NM_002168	1.16927
IER3IP1	NM_016097	0.98312
IFI16	NM_005531	0.99528
IFIH1	NM_022168	0.938476
IFIT1	NM_001001887 /// NM_001548	1.76266
IFRD1	NM_001007245 /// NM_001550	0.812747
IFRD2	NM_006764	-1.20507
IGFBP4	NM_001552	-1.01275
IL11	NM_000641	1.10331
IL1A	NM_000575	1.88862
IL1R1	NM_000877	-0.832301
IL1RAP	NM_002182 /// NM_134470	1.56258
IL27RA	NM_004843	1.01889
IL32	NM_001012631 /// NM_001012632 /// NM_001012633 /// NM_001012634 /// NM_001012635	2.58763
IL6ST	NM_002184 /// NM_175767	1.20628
IL8	NM_000584	2.90711
INHBB	NM_002193	-1.01429
INHBC	NM_005538	0.916297
INSL4	NM_002195	-2.29905
IQCG	NM_032263	1.29597
IRF1	NM_002198	1.09282
IRF7	NM_001572 /// NM_004029 /// NM_004030 /// NM_004031	1.24714
ITGA2	NM_002203	1.3846
ITGAM	NM_000632	1.03569
ITGB3	NM_000212	2.03731
ITGB6	NM_000888	1.06132
ITPR2	NM_002223	1.54371
JUN	NM_002228	1.11893
KCNE4	NM_080671	1.31528
KCNK3	NM_002246	-0.767345
KCNMA1	NM_001014797 /// NM_002247	1.01352
KIAA0101	NM_001029989 /// NM_014736	-1.27609
KIAA0527	XM_171054	1.01808
KIAA0746	NM_015187	1.22625
KIAA0754	---	2.35948
KIAA0882	NM_015130	0.882798
KIAA1164	NM_019092	1.35213
KIF11	NM_004523	-1.2027
KLC2	NM_022822	-0.758469
KLF4	NM_004235	-0.76891
KRT15	NM_002275	0.729419
KRT20	NM_019010	1.03241
KRT7	NM_005556	0.796089
LAMC2	NM_005562 /// NM_018891	1.19341
LARP6	NM_018357 /// NM_197958	0.84099
LASS6	NM_203463	-1.05783
LEPR	NM_001003679 /// NM_001003680 /// NM_002303	1.42733
LEPREL1	NM_018192	-0.824854
LGR4	NM_018490	-1.37431
LHX2	NM_004789	-0.793849
LITAF	NM_004862	-1.40923
LMAN1	NM_005570	-1.21429

LMAN2L	NM_030805	-1.16601
LMO4	NM_006769	-1.1335
LNK	NM_005475	1.36739
LOC137886	XM_059929	-0.909709
LOC146909	XM_085634	-1.13528
LOC492304	NM_001007139	1.00913
LOC54103	NM_017439	1.16544
LOC93349	NM_138402	1.36353
LOXL2	NM_002318	0.949739
LPIN1	NM_145693	0.823449
LRP12	NM_013437 NM_001018054 /// NM_004631 /// NM_017522 ///	0.734031
LRP8	NM_033300	1.22738
LRRC40	NM_017768	-1.24993
LRRC48	NM_031294	1.14188
LRRC54	NM_015516	-1.2155
LSM2	NM_021177	-1.23146
LUM	NM_002345	-0.973319
LY6E	NM_002346	-1.06222
LYPD1	NM_144586	0.70258
LYST	NM_000081 /// NM_001005736	1.42511
LZTFL1	NM_020347	1.40668
MAFF	NM_012323 /// NM_152878	2.14921
MAP1B	NM_005909 /// NM_032010	1.22773
MAP3K1	XM_042066	1.11883
MAP3K11	NM_002419	-1.57495
MAP7	NM_003980	-1.28946
MARCH8	NM_001002265 /// NM_001002266 /// NM_145021	-1.25289
MCAM	NM_006500	1.0908
MCL1	NM_021960 /// NM_182763	1.03645
MCM10	NM_018518 /// NM_182751	-1.04264
MCM2	NM_004526	-1.57773
MCM3	NM_002388	-1.51854
MCM5	NM_006739	-1.91411
MEG3	XR_000167 /// XR_000277	1.08666
MERTK	NM_006343	1.0367
MET	NM_000245	-1.20442
MFN2	NM_014874	-0.815974
MGAM	NM_004668	0.708327
MGC35048	NM_153208	1.00046
MGC5508	NM_024092	-1.37543
MGC5618	---	1.1505
MICAL1	NM_022765	1.12473
MKI67	NM_002417	-1.30259
MKL1	NM_020831	-1.03444
MLF1	NM_022443	0.859795
MMP7	NM_002423	1.42996
MPHOSPH6	NM_005792 NM_001001924 /// NM_001001925 /// NM_001001927 ///	-1.07128
MTUS1	NM_001001931 /// NM_020749	-1.42746
MXD4	NM_006454	1.0247
MYBL2	NM_002466	-1.10263
MYL5	NM_002477	1.66702
MYL9	NM_006097 /// NM_181526	0.803112

	NM_001033053 /// NM_014922 /// NM_033004 ///	
NALP1	NM_033006 /// NM_033007	2.07583
NAP1L3	NM_004538	1.09345
NAV3	NM_014903	0.770001
NCF2	NM_000433	2.29517
NEFL	NM_006158	1.17139
NF1	NM_000267	-0.778589
	NM_000268 /// NM_016418 /// NM_181825 /// NM_181826 ///	
NF2	NM_181827 /// NM_181828	1.00874
NFE2L3	NM_004289	1.08319
NFKB2	NM_002502	1.35547
NFYC	NM_014223	-1.09134
NID1	NM_002508	1.17206
NINJ1	NM_004148	-1.06946
NMT2	NM_004808	1.02347
NMU	NM_006681	-1.88419
NNMT	NM_006169	0.739662
NPC1	NM_000271	0.893962
NPR3	NM_000908	1.52387
NPTX1	NM_002522	-1.77152
NR1D2	NM_005126	0.808897
NR4A2	NM_006186 /// NM_173171 /// NM_173172 /// NM_173173	-1.74346
	NM_003872 /// NM_018534 /// NM_201264 /// NM_201266 ///	
NRP2	NM_201267 /// NM_201279	1.23016
NT5E	NM_002526	1.91748
NUCKS	NM_022731	1.3771
NUMA1	NM_006185	-1.01356
NUP210	NM_024923	-1.4912
NXN	NM_022463	1.0689
OBSL1	XM_051017	0.804699
OLFM1	NM_006334 /// NM_014279 /// NM_058199	1.31915
OLR1	NM_002543	1.31356
OPLAH	NM_017570	1.35807
	NM_001008211 /// NM_001008212 /// NM_001008213 ///	
OPTN	NM_021980	0.915075
OSTM1	NM_014028	1.16133
OXTR	NM_000916	1.33936
P4HA2	NM_001017973 /// NM_001017974 /// NM_004199	1.251
PALM2-AKAP2	NM_007203 /// NM_147150	1.06286
	NM_152911 /// NM_207125 /// NM_207126 /// NM_207127 ///	
PAOX	NM_207128 /// NM_207129	1.32238
PARP12	NM_022750	1.27777
PBX1	NM_002585	-1.08862
PCDH9	NM_020403 /// NM_203487	-1.05152
PCTK1	NM_006201 /// NM_033018	-0.814496
PDCD2	NM_002598 /// NM_144781	-0.90548
PDE4B	NM_002600	-1.7473
PDE4D	NM_006203	-1.12303
PDZK1IP1	NM_005764	1.13804
PEF1	NM_012392	-1.28292
PEG10	XM_496907 /// XM_499343	-1.64969
PELI1	NM_020651	1.0763
PER2	NM_003894 /// NM_022817	-1.64048
Pfs2	NM_016095	-1.22956

PGK1	NM_000291	1.53422
PHTF2	NM_020432	1.08747
PICALM	NM_001008660 /// NM_007166	1.1885
PIK3CD	NM_005026	1.29341
PLA2G4A	NM_024420	-1.19118
PLAT	NM_000930 /// NM_000931 /// NM_033011	2.06312
PLAU	NM_002658	1.21635
PLK1	NM_005030	-1.10785
PLK2	NM_006622	1.14877
PMAIP1	NM_021127	1.0331
PMCH	NM_002674	0.725383
PNMA2	NM_007257	1.10051
PODXL	NM_001018111 /// NM_005397	0.921137
POLD1	NM_002691	-1.00577
PON3	NM_000940	-1.26855
PPIF	NM_005729	1.61265
PPL	NM_002705	0.826009
PPM1H	XM_350880	0.821443
PPP1R11	NM_021959 /// NM_170781	-1.67093
PRG1	NM_002727	1.04852
PRKAG2	NM_016203	1.13711
PRO1843	---	0.847903
PROSC	NM_007198	-0.990835
PRRG1	NM_000950	1.04821
PSF1	NM_021067	-1.54127
PSMB8	NM_004159 /// NM_148919	1.00254
PSMB9	NM_002800 /// NM_148954	1.29194
PSME3	NM_005789 /// NM_176863	-1.18026
PTD008	NM_016145	-1.07111
PTENP1	---	0.949168
PTGES	NM_004878 /// NM_198797	1.11408
PTHLH	NM_002820 /// NM_198964 /// NM_198965 /// NM_198966	1.17104
PTK9	NM_002822 /// NM_198974	0.721157
PTMS	NM_002824	-1.31775
PTPN13	NM_006264 /// NM_080683 /// NM_080684 /// NM_080685	1.36372
PTPRE	NM_006504 /// NM_130435	1.05644
PTX3	NM_002852	0.863389
PYCARD	NM_013258 /// NM_145182 /// NM_145183	1.62445
QDPR	NM_000320	-0.887924
QKI	NM_006775 /// NM_206853 /// NM_206854 /// NM_206855	1.48545
R3HDM1	NM_015361	-1.54935
RAB11FIP1	NM_001002233 /// NM_001002814 /// NM_025151	1.18165
RAB2	NM_002865	1.62595
RAB32	NM_006834	0.740628
RAB40B	NM_006822	1.14546
RABL2B ///	NM_001003789 /// NM_007081 /// NM_007082 ///	
RABL2A	NM_013412	1.00643
RAFTLIN	NM_015150	2.59733
RAI14	NM_015577	1.02269
RARRES3	NM_004585	2.02476
RASGRP1	NM_005739	1.60245
RASSF2	NM_014737 /// NM_170773 /// NM_170774	1.07132
RBL1	NM_002895 /// NM_183404	-0.72568
RFC3	NM_002915 /// NM_181558	-1.20326

RFC5	NM_007370 /// NM_181578	-0.923417
RGS2	NM_002923	0.835083
RGS20	NM_003702 /// NM_170587	0.993551
RHEB	NM_005614	1.18155
RHOB	NM_004040	0.954741
RHOBTB1	NM_001032380 /// NM_014836 /// NM_198225	0.946447
RIG	---	1.78907
RIP	NM_001033002 /// NM_032308	1.2185
RIT1	NM_006912	1.32862
RNASE4	NM_002937 /// NM_194430 /// NM_194431	-1.4534
RP2	NM_006915	2.06464
RPL38	NM_000999	1.08656
RPS11	NM_001015	0.858194
RPS6KA5	NM_004755 /// NM_182398	1.22551
RRAD	NM_004165	0.849368
RRAS	NM_006270	-1.79851
RRM2	NM_001034	-0.831449
RSAD1	NM_018346	-0.772167
S100P	NM_005980	-0.746607
SAC3D1	NM_013299	-1.247
SAMD4	NM_015589	1.21723
SCML1	NM_006746	0.853621
SCYL3	NM_020423 /// NM_181093	1.19418
SDC1	NM_001006946 /// NM_002997	-0.818833
SEC14L1	NM_003003	1.44887
SEC23B	NM_006363 /// NM_032985 /// NM_032986	1.0317
SEC24A	XM_094581	1.18465
SEMA3C	NM_006379	0.835585
SERPINB9	NM_004155	0.82615
SERPINE1	NM_000602	1.30668
SERPINE2	NM_006216	1.32701
SGPP1	NM_030791	-1.67675
SGSH	NM_000199	1.00616
SH3GL1	NM_003025	-1.28343
SHCBP1	NM_024745	-1.26362
SHOX2	NM_003030 /// NM_006884	0.907587
SIRT1	NM_012238	-1.12384
SLC11A2	NM_000617	0.999393
SLC1A1	NM_004170	2.35948
SLC29A1	NM_004955	-1.75863
SLC35B1	NM_005827	-0.71379
SLC4A4	NM_003759	-0.800469
SLC6A6	NM_003043	1.00156
SLC7A11	NM_014331	0.710721
SLC7A5	NM_003486	-1.19768
SLCO2B1	NM_007256	1.19404
SMAD3	NM_005902	1.17331
SMURF2	NM_022739	1.68208
SNX16	NM_022133 /// NM_152836 /// NM_152837	1.09618
SOD2	NM_000636 /// NM_001024465 /// NM_001024466	1.45843
SOX18	NM_018419	1.41328
SPARC	NM_003118	1.52227
SPBC25	NM_020675	-1.4866
SPFH1	NM_006459	-1.8131

SPFH2	NM_001003790 /// NM_001003791 /// NM_007175	0.942632
SPHK1	NM_021972 /// NM_182965	1.1223
SPTBN1	NM_003128 /// NM_178313	0.857646
SQRDL	NM_021199	1.28491
SRM	NM_003132	-1.08855
STC1	NM_003155	1.03121
STX3A	NM_004177	0.728912
STYK1	NM_018423	0.98547
SULT1C1	NM_001056 /// NM_176825	1.99731
SUMO2	NM_001005849 /// NM_006937	1.04086
SVIL	NM_003174 /// NM_021738	1.26107
SWAP70	NM_015055	1.08597
SYNCRIP	NM_006372	-0.70921
SYNE1	NM_015293 /// NM_033071 /// NM_133650 /// NM_182961	0.78963
SYT1	NM_005639	-1.51651
TACSTD1	NM_002354	-1.62205
TANK	NM_004180 /// NM_133484	1.19308
TAPBPL	NM_018009	1.01656
TBXAS1	NM_001061 /// NM_030984	1.22107
TDO2	NM_005651	0.720423
TFG	NM_001007565 /// NM_006070	0.737363
TGFB2	NM_003238	0.757903
TGFBR2	NM_001024847 /// NM_003242	-0.760439
THBD	NM_000361	-1.03072
TIMM13	NM_012458	-1.00078
TJP2	NM_004817 /// NM_201629	0.721283
TK1	NM_003258	-2.0118
TLR1	NM_003263	2.35
TLR3	NM_003265	0.972191
TM4SF20	NM_024795	-1.36784
TM4SF4	NM_004617	-1.87733
TM7SF1	NM_003272	1.42643
TMEM45A	NM_018004	-1.31309
TMEM48	NM_018087	-1.55691
TMF1	NM_007114	-0.791138
TMOD1	NM_003275	1.92937
TNC	NM_002160	1.22931
TNFAIP3	NM_006290	0.835162
TNFAIP6	NM_007115	3.25281
TNFRSF9	NM_001561	0.806509
TNRC9	XM_049037	-0.835259
TOP1	NM_003286	0.756531
TP53I3	NM_004881 /// NM_147184	1.07792
TPD52	NM_001025252 /// NM_001025253 /// NM_005079	-2.00612
TPI1	NM_000365	-0.72538
TPM1	NM_000366 /// NM_001018004 /// NM_001018005 /// NM_001018006 /// NM_001018007 //	1.27399
TRA1	NM_003299	1.71538
TRIM14	NM_014788 /// NM_033219 /// NM_033220 /// NM_033221	-1.15248
TRIM22	NM_006074	2.11688
TRIM8	NM_030912	1.36446
TRIO	NM_007118	1.05084
TRPA1	NM_007332	1.71335

TRPC1	NM_003304	0.703632
TSC22D3	NM_001015881 /// NM_004089 /// NM_198057	1.09737
TSN	NM_004622	-1.13575
TSPAN7	NM_004615	1.43844
TTC10	NM_006531 /// NM_175605	1.19076
TTMP	NM_024616	1.49839
TTRAP	NM_016614	0.977696
TUBB	NM_178014	-1.04629
TUBB2	NM_001069	1.31933
TUBB-PARALOG	NM_178012	1.42413
TXN	NM_003329	1.56098
UBE2H	NM_003344 /// NM_182697	1.12195
UBE2L3	NM_003347 /// NM_198157	-1.00846
UBE2L6	NM_004223 /// NM_198183	1.33829
UGCG	NM_003358	1.01016
UROS	NM_000375	-1.09209
USP46	NM_022832	0.730964
VDAC3	NM_005662	1.19978
VIL2	NM_003379	0.951191
VLDLR	NM_001018056 /// NM_003383	1.49472
VPS4A	NM_013245	-1.3102
WDR19	NM_025132	1.86855
WDR47	NM_014969	1.27531
WDR76	NM_024908	-1.09373
WHSC1	NM_007331 /// NM_014919 /// NM_133330 /// NM_133331 /// NM_133332 /// NM_133333	-0.795359
WIPI49	NM_017983	1.16833
WIZ	XM_372716	-0.911496
WNT7B	NM_058238	-0.755357
XBP1	NM_005080	-1.02439
XTP2	NM_015172	1.01515
YKT6	NM_006555	-1.12573
YOD1	NM_018566	1.13406
YRDC	NM_024640	0.717093
ZBTB10	NM_023929	0.894651
ZFHX1B	NM_014795	1.19961
ZFYVE21	NM_024071	0.815726
ZMYM6	NM_007167	0.920391
ZNF22	NM_006963	-1.21289
ZNF232	NM_014519	-1.35052
ZNF238	NM_006352 /// NM_205768	1.09124
ZNF281	NM_012482	-0.825036
ZNF331	NM_018555	-1.18107
ZNF544	NM_014480	-1.54
ZNF551	NM_138347	-1.26671
ZNF573	NM_152360	-0.794295
ZNF580	NM_016202 /// NM_207115	-1.90207
ZNF652	NM_014897	0.911137

【００３２】

本発明のさらなる局面は、miR-34の核酸配列またはmiR-34阻害因子を含む単離核酸のある量を細胞に投与する段階を含む、細胞経路を調節する方法に関する。細胞、組織、もしくは被験体は、がん細胞、がん組織である場合があるか、またはがん組織を有する場合があるか、またはがん患者である場合がある。アクセッション番号またはデータベースへの登録によって指定される全ての核酸および遺伝子に関連するデータベースの内容は、本出

願の出願時において、参照により本明細書に組み入れられる。

【００３３】

本発明のさらなる態様は、細胞経路、特に表2に記載する経路、または表1、3、4、および/または5に由来する1種類もしくは複数種類の遺伝子を含むことが既知である経路の、発現、機能、状況、または状態を調節するのに十分な量でmiR-34核酸配列を含む、ある量の単離核酸を、細胞に投与する段階を含む、細胞経路を調節する方法に関する。細胞経路の調節は、1種類もしくは複数種類の遺伝子の発現を調節する段階を含むが、これに限定されない。遺伝子の調節は、内在性のmiRNAの機能の阻害、または細胞、組織、もしくは被験体への機能性のmiRNAの提供を含む場合がある。調節とは、遺伝子、またはその関連遺伝子産物（例えばmRNA）またはタンパク質の発現のレベルもしくは活性、例えばmRNAレベルが調節され得るか、またはmRNAの翻訳が調節され得ることを意味する。調節は、遺伝子もしくは遺伝子産物を増加させる、すなわち上方制御してもよく、または遺伝子もしくは遺伝子産物（例えばタンパク質のレベルもしくは活性）を減少させる、すなわち下方制御してもよい。

【００３４】

さらにさらなる態様は、

（a）細胞経路の発現を調節するのに十分な量でmiR-34核酸配列またはmiR-34阻害因子を含むある量の単離核酸を、患者もしくは被験体に投与する段階；ならびに

（b）細胞経路の調節が、第二の治療に対する患者の感受性を高めるか、または第2の治療の有効性を高める、第2の治療を実施する段階

の1つもしくは複数の段階を含む、miRNAもしくはその模倣体を投与する方法、および/または病理学的状態を有する、病理学的状態を有することが疑われる、もしくは病理学的状態を発症するリスクを有する被験体もしくは患者を処置する方法を含む。有効性の上昇は、毒性の低減、第2の治療の用量の低減もしくは期間の短縮、または相加的もしくは相乗的な効果を含む場合がある。細胞経路は、以下の表2に記載する1種類もしくは複数種類の経路、または表1、3、4、および/または5の1種類もしくは複数種類の遺伝子を含むことが既知である経路を含むが、これらに限定されない場合がある。第2の治療は、単離核酸またはmiRNAもしくは阻害因子の投与前、投与中、および/または投与後に実施することができる。

【００３５】

第2の治療には、siRNAやアンチセンスオリゴヌクレオチドなどの第2のmiRNAまたは治療的核酸の投与を含めることが可能であるか、または医薬、化学療法、放射線療法、薬剤治療、免疫療法などのさまざまな標準的な治療を含めてもよい。本発明の態様は、適切な治療法の選択を目的とした、遺伝子発現もしくは遺伝子発現プロファイルの判定または評価を含む場合もある。特定の局面では、第2の治療は化学療法である。化学療法は、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、ドキソルビシン、オキサリプラチン、ラロタキセル（larotaxel）、タキソール、ラパチニブ、ドセタキセル、メトトレキセート、カペシタビン、ビノレルビン、シクロホスファミド、ゲムシタビン、アムルビシン、シタラビン、エトポシド、カンプトセシン、デキサメタゾン、ダサチニブ、ティピファニブ、ベバシズマブ、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、ロナファルニブ（lonafarnib）、セツキシマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、メシル酸イマチニブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、ノコダゾール、ソラフェニブ、スニチニブ、ボルテゾミブ、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、トシツモマブ、またはイブリツモマブを含むが、これらに限定されない場合がある。

【００３６】

本発明の態様は、

（a）表1、3、4、および/または5から選択される1種類もしくは複数種類の遺伝子の発現プロファイルを判定する段階；

（b）発現プロファイルに基づいて治療に対する被験体の感受性を評価する段階；

（c）評価された感受性に基づいて治療を選択する段階；ならびに

（ｄ）選択された治療で被験体を治療する段階
の1つもしくは複数の段階を含む、疾患または状態を有する被験体を治療する方法を含む。典型的には、疾患または状態は、成分として指標を有するか、または表1、3、4、および/または5の1種類もしくは複数種類の遺伝子の誤調節を生じる。

【００３７】

ある局面では、2、3、4、5、6、7、8、9、10種類、もしくはそれ以上のmiRNAを、順にまたは組み合わせて、使用してもよく、例えば、miR-34またはmiR-34阻害因子と別のmiRNAの任意の組み合わせである。さらなる態様は、表1、3、4、および/または5に由来する1種類もしくは複数種類の遺伝子、または任意のこれらの組み合わせの発現の評価を含む、細胞中または組織中のmiR-34状態を示す発現プロファイルの同定および評価を含む。

【００３８】

「miRNA」という語句は、その一般的かつ単純な意味で使用され、かつRNAによる遺伝子調節に関与する、真核生物に存在するマイクロRNA分子を意味する。これについては例えば、参照により本明細書に組み入れられるCarringtonおよびAmbros, 2003を参照されたい。この語句は、前駆体からプロセシングを受けた1本鎖RNA分子、または場合によってはその前駆体を意味するように使用することができる。

【００３９】

いくつかの態様において、細胞が特定のmiRNAを内因的に発現するかどうか、またはそのような発現が特定の条件の下で影響を受けるかどうか、もしくはそれが特定の疾患状態に存在する場合を知ることは有用でありうる。したがって、本発明のいくつかの態様において、方法には、細胞または細胞を含有する試料を、関心対象の遺伝子の発現レベルを示す1種類または複数種類のマーカー遺伝子もしくはmRNAまたは他の分析物の存在について評価する段階が含まれる。その結果、いくつかの態様において、方法には試料のRNAプロファイルを作出する段階が含まれる。「RNAプロファイル」または「遺伝子発現プロファイル」という用語は、試料における1種類または複数種類の遺伝子または遺伝子マーカーまたはmiRNA（例えば、表1、3、4および/または5の1種類または複数種類のマーカーを同定する複数の核酸プローブ）の発現パターンに関する一連のデータをいい；一連のRNAにより、例えば核酸増幅または当業者に周知のハイブリダイゼーション技術を用いて核酸プロファイルを得ることができることが企図される。患者由来の試料における発現プロファイル、および1種類または複数種類の遺伝子またはmiRNAの発現プロファイルのような、基準発現プロファイルの差は、どのmiRNAが投与されるべきかを示す。

【００４０】

ある局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびlet-7は、乳がん、子宮頸がん、慢性リンパ芽球性白血病、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がんを有する患者に投与することができる。

【００４１】

さらなる局面には、乳がん、B細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、肺がん、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がんを有する患者へのmiR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-15の投与が含まれる。

【００４２】

さらにさらなる局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-16は、乳がん、B細胞リンパ腫、結腸直腸がん、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がんを有する患者に投与される。

【００４３】

ある局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-20は、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、脂肪腫、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、頭頸部扁

平上皮がん、甲状腺がんを有する患者に投与される。

【００４４】

本発明の局面には、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-21が、乳がん、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がんを有する患者に投与される方法が含まれる。

【００４５】

さらにさらなる局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-26aは、未分化大細胞リンパ腫、乳がん、B細胞リンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ芽球性白血病、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、精巣腫瘍を有する患者に投与される。

【００４６】

さらにさらなる局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-126は、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、中皮腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がんを有する患者に投与される。

【００４７】

さらにさらなる局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-143は、未分化大細胞リンパ腫、乳がん、B細胞リンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ芽球性白血病、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がん、精巣腫瘍を有する患者に投与される。

【００４８】

さらにさらなる局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-147は、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、脂肪腫、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がんを有する患者に投与される。

【００４９】

さらに別の局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-188は、未分化大細胞リンパ腫、乳がん、B細胞リンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ芽球性白血病、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がん、精巣腫瘍を有する患者に投与される。

【００５０】

さらにさらなる局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-200は、未分化大細胞リンパ腫、乳がん、B細胞リンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ芽球性白血病、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、多発性骨髄腫、中皮腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がん、精巣腫瘍を有する患者に投与される。

【００５１】

他の局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-215は、未分化大細胞リンパ腫、乳がん、B細胞リンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ芽球性白血病、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、脂肪腫、多発性骨髄腫、中皮腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がん、精巣腫瘍を有する患者に投与される。

【００５２】

ある局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-216は、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、前立腺がん、頭頸部扁平上皮がん、精巣腫瘍を

有する患者に投与される。

【００５３】

さらなる局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-292-3pは、未分化大細胞リンパ腫、乳がん、B細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、脂肪腫、多発性骨髄腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がん、精巣腫瘍を有する患者に投与される。

【００５４】

さらにさらなる局面において、miR-34またはmiR-34阻害剤およびmiR-331は、未分化大細胞リンパ腫、乳がん、B細胞リンパ腫、子宮頸がん、慢性リンパ芽球性白血病、結腸直腸がん、神経膠腫、膠芽細胞腫、胃がん、肝細胞がん、白血病、肺がん、多発性骨髄腫、卵巣がん、食道がん、骨肉腫、膵臓がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、頭頸部扁平上皮がん、甲状腺がん、精巣腫瘍を有する患者に投与される。

【００５５】

miR-34またはmiR-34阻害因子が、1種類もしくは複数種類の他のmiRNA分子と組み合わせて投与される場合、2種類の異なるmiRNAもしくは阻害因子は、同時にまたは連続的に投与され得ることが企図される。いくつかの態様では、治療は、1種類のmiRNAもしくは阻害因子によって開始され、かつこの治療に続いて、他のmiRNAもしくは阻害因子による治療が、1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、または1か月間、2か月間、3か月間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、もしくは12か月間、または任意のこのような組み合わせの期間を経た後に実施される。

【００５６】

さらなる態様は、表1、3、4、および/または5に由来する1種類もしくは複数種類の遺伝子、または任意のこれらの組み合わせの発現の評価を含む、細胞もしくは組織中のmiR-34状態を示す発現プロファイルの同定および評価を含む。

【００５７】

「miRNA」という語句は、その一般的な意味および単純な意味で使用され、かつRNAによる遺伝子調節に関与し真核生物に存在するマイクロRNA分子を意味する。これについては例えば、参照により本明細書に組み入れられる、CarringtonおよびAmbros, 2003を参照されたい。この語句は、前駆体からプロセシングを受けた1本鎖RNA分子、または場合によっては前駆体そのものもしくはその模倣体を意味するように使用することができる。

【００５８】

いくつかの態様では、細胞が特定のmiRNAを内在的に発現するか否かを、またはそのような発現が特定の条件下で影響を受けるか否かを、または特定の疾患状態のどの時期にあるかを知ることが有用な場合がある。したがって、本発明のいくつかの態様では、方法は、細胞または細胞を含む試料を、対象遺伝子の発現レベルの指標となる1種類もしくは複数種類のmiRNAマーカー遺伝子もしくはmRNAまたは他の分析対象物の存在に関して分析する段階を含む。したがって、いくつかの態様では、方法は、試料のRNAプロファイルを作成する段階を含む。「RNAプロファイル」または「遺伝子発現プロファイル」という語句は、試料中の1種類もしくは複数種類の遺伝子または遺伝子マーカーの発現パターンに関する一連のデータを意味し（例えば表1、3、4、および/または5に由来する1種類もしくは複数種類のマーカーまたは遺伝子を同定する複数の核酸プローブ）；核酸のプロファイルが一連のRNAを使用して、例えば当業者に周知の核酸増幅法またはハイブリダイゼーション法で得られることが企図される。患者由来の試料の発現プロファイルと、正常試料または非病原性試料に由来する発現プロファイルまたはデジタル化された基準などの基準発現プロファイルとの差は、病的な疾患またはがん性の状態を示す。ある局面では、発現プロ

ファイルは、そのような状態の発症の傾向または確率の指標（すなわち疾患もしくは状態のリスク因子）となる。このようなリスクまたは傾向は、治療、モニタリングの強化、予防的対策などを意味する場合がある。核酸またはプローブセットは、対応するmRNAのセグメントを含むか、またはそれらを同定する場合があり、かつ表1、3、4、および/または5に列挙されているか、または本明細書に記載する方法で同定される、遺伝子もしくは遺伝子マーカー、または核酸、mRNA、またはこれらを代表するプローブの、これらの間から導き出せる任意の整数もしくは範囲を含む、

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12 ,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31,

32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54,

55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 100, 200, 500

もしくはそれ以上のセグメントの全体もしくは一部を含む場合がある。

【００５９】

本発明のある態様は、患者由来の試料における発現プロファイルと、正常試料の発現プロファイルまたは基準発現プロファイルとの差が、病理学的状態、特にがんを示す、患者由来の試料中の1種類もしくは複数種類のmiRNAまたはマーカーの発現プロファイルを測定するかまたは決定する段階を含む、患者の病理学的状態を評価するための、予後判定するための、または治療するための組成物および方法に関する。本発明のある局面では、miRNA、細胞経路、遺伝子、または遺伝子マーカーは、任意の組み合わせを含む、表1、3、4、および/または5に記載した1種類もしくは複数種類の経路またはマーカーであるか、またはそれらの典型である。

【００６０】

本発明の局面は、病的な状態の診断、評価、もしくは治療、または病的な状態の出現の予防を含む。例えば方法は、病理学的状態のスクリーニングのために；病理学的状態の予後の評価のために；病理学的状態の病期決定のために；治療に対する病理学的状態の反応の評価のために；または第1の治療としての遺伝子、遺伝子群、もしくは関連経路の発現の調節のために、または被験体を第2の治療に感受性にするか、もしくは第2の治療に大きく反応させるために、使用することができる。特定の局面では、患者の病理学的状態の評価は、患者の予後の評価である場合がある。予後は、生存期間すなわち推定生存期間の推定、治療に対する反応の評価などを含むが、これらに限定されない場合がある。ある局面では、1種類もしくは複数種類の遺伝子またはマーカーの発現の変化によって、病的な状態を有する患者の予後を予測できる（マーカーは、任意の組み合わせを含む、表1、3、4、および/または5の1種類もしくは複数種類である）。

【００６１】

（表２）ヒトがん細胞におけるhsa-miR-34aの過剰発現の後に著しく影響を受けた機能的細胞経路

遺伝子の数	経路機能
35	細胞成長および増殖，細胞運動，細胞死
35	遺伝子発現，細胞成長および増殖，細胞死
25	遺伝子発現，DNA複製，組換え，および修復，細胞周期
23	DNA複製，組換え，および修復，細胞周期，細胞発達
19	心血管疾患，血液疾患，生命体の損傷および異常
19	がん，細胞周期，肝臓系疾患
19	免疫反応，細胞シグナル伝達，分子輸送
18	がん，細胞成長および増殖，神経疾患
17	免疫反応，細胞運動，血液系の発達および機能
17	脂質代謝，分子輸送，低分子生化学
17	細胞周期，がん，細胞成長および増殖
16	細胞間シグナル伝達および相互作用，細胞運動，血液系の発達および機能
16	細胞運動，細胞発達，心血管系の発達および機能
15	器官発達，遺伝子発現，発達障害
15	細胞死，がん，細胞成長および増殖
15	糖質代謝，低分子生化学，脂質代謝
15	細胞集合および組織化，細胞周期，結合組織の発達および機能
15	DNA複製，組換え，および修復，遺伝子発現，がん
14	血液系の発達および機能，免疫反応，免疫およびリンパ系の発達および機能
14	タンパク質合成，細胞シグナル伝達，核酸代謝
7	細胞死，神経疾患，細胞発達
1	細胞集合および組織化，細胞形態，細胞不全(Cellular Compromise)
1	細胞周期，細胞集合および組織化，DNA複製，組換え，および修復
1	がん，細胞死，生殖器系疾患
1	アミノ酸代謝，分子輸送，低分子生化学
1	細胞周期，がん，細胞死
1	細胞死
1	細胞不全，聴覚系および前庭系の発達および機能，タンパク質輸送
1	細胞形態，細胞集合および組織化，細胞不全
1	細胞集合および組織化，細胞形態，分子輸送
1	心血管系の発達および機能，臓器形態，神経疾患
1	細胞集合および組織化，細胞形態，細胞機能および維持
1	細胞シグナル伝達，分子輸送，神経疾患

【００６２】

（表３）予測されるhsa-miR-34a標的遺伝子

遺伝子記号	参照配列 転写産物ID (Pruitt *et al.*, 2005)	説明
A1BG	NM_130786	α1B糖タンパク質
AADACL1	NM_020792	アリールアセトアミドデアセチラーゼ様1
AASDHPPT	NM_015423	アミノアジピン酸セミアルデヒド
ABCA1	NM_005502	ATP結合カセット，サブファミリーAメンバー1
ABCC1	NM_004996	ATP結合カセット，サブファミリーC，メンバー1
ABCC12	NM_033226	ATP結合カセットタンパク質C12
ABCC13	NM_172024	ATP結合カセットタンパク質C13アイソフォームb
ABCC4	NM_005845	ATP結合カセット，サブファミリーC，メンバー4
ABCC5	NM_005688	ATP結合カセット，サブファミリーC，メンバー5
ABCD1	NM_000033	ATP結合カセット，サブファミリーD (ALD)，メンバー
ABCE1	NM_002940	ATP結合カセット，サブファミリーE，メンバー1
ABCF2	NM_007189	ATP結合カセット，サブファミリーF，メンバー2
ABCF3	NM_018358	ATP結合カセット，サブファミリーF (GCN20)
ABCG4	NM_022169	ATP結合カセット，サブファミリーG，メンバー4
ABHD12	NM_015600	アブヒドロラーゼドメイン含有12
ABHD4	NM_022060	アブヒドロラーゼドメイン含有4
ABI3	NM_016428	NESHタンパク質
ABL1	NM_005157	v-ablアベルソンマウス白血病ウイルス性がん遺伝子
ABLIM1	NM_001003407	アクチン結合LIMタンパク質1アイソフォームb
ABLIM3	NM_014945	アクチン結合LIMタンパク質ファミリー，メンバー3
ABR	NM_001092	活性切断点クラスター領域関連
ACACA	NM_198834	アセチルコエンザイムAカルボキシラーゼαアイソフォーム1
ACAD11	NM_032169	推定アシル-CoAデヒドロゲナーゼ
ACAD8	NM_014384	アシル-コエンザイムAデヒドロゲナーゼファミリー，メンバー8
ACADL	NM_001608	アシル-コエンザイムAデヒドロゲナーゼ，長鎖
ACADS	NM_000017	アシル-コエンザイムAデヒドロゲナーゼ， C-2からC-3短型
ACADSB	NM_001609	アシル-コエンザイムAデヒドロゲナーゼ，短型/分岐
ACADVL	NM_000018	アシル-コエンザイムAデヒドロゲナーゼ，超長鎖
ACBD3	NM_022735	アシル-コエンザイムA 結合ドメイン含有3
ACCN1	NM_001094	アミロリド感受性陽イオンチャネル1，ニューロン
ACE	NM_152831	アンジオテンシンI変換酵素アイソフォーム3
ACOT11	NM_147161	チオエステラーゼ，脂肪関連アイソフォームBFIT2
ACP5	NM_001611	酒石酸耐性酸性ホスファターゼ5前駆体
ACPP	NM_001099	前立腺酸性ホスファターゼ前駆体
ACPT	NM_080789	精巣酸性ホスファターゼアイソフォームb前駆体
ACSL1	NM_001995	アシル-CoAシンテターゼ長鎖ファミリーメンバー1
ACSL3	NM_004457	アシル-CoAシンテターゼ長鎖ファミリーメンバー3
ACSL4	NM_004458	アシル-CoAシンテターゼ長鎖ファミリーメンバー4
ACSS2	NM_018677	アシル-CoAシンテターゼ短鎖ファミリーメンバー2
ACTBL1	NM_001004053	前立腺、卵巣、精巣で発現するタンパク質
ACTL6A	NM_004301	アクチン様6Aアイソフォーム1
ACTL8	NM_030812	アクチン様タンパク質
ACTN2	NM_001103	アクチン，α2
ACTN4	NM_004924	アクチン，α4
ACTR1A	NM_005736	ARP1アクチン関連タンパク質1相同体A,
ACTR5	NM_024855	ARP5アクチン関連タンパク質5相同体
ACTR8	NM_022899	アクチン関連タンパク質8
ACVR1B	NM_004302	アクチビンA型IB受容体アイソフォームa前駆体

ADAM10	NM_001110	ADAMメタロペプチダーゼドメイン10
ADAM11	NM_002390	ADAMメタロペプチダーゼドメイン11プレプロタンパク質
ADAM12	NM_003474	ADAMメタロペプチダーゼドメイン12アイソフォーム1
ADAM19	NM_033274	ADAMメタロペプチダーゼドメイン19アイソフォーム2
ADAMTS1	NM_006988	トロンボスポンジン1型を有するADAMメタロペプチダーゼ
ADAMTS10	NM_030957	トロンボスポンジン1型を有するADAMメタロペプチダーゼ
ADAMTS4	NM_005099	トロンボスポンジン1型を有するADAMメタロペプチダーゼ
ADAMTSL1	NM_139264	ADAMTS様1アイソフォーム3
ADAMTSL4	NM_019032	トロンボスポンジンリピート含有1アイソフォーム1
ADAT1	NM_012091	アデノシンデアミナーゼ，　tRNA特異的1
ADCY1	NM_021116	脳アデニル酸シクラーゼ1
ADCY2	NM_020546	アデニル酸シクラーゼ2
ADCY7	NM_001114	アデニル酸シクラーゼ7
ADD2	NM_001617	アデュシン2アイソフォームa
ADIPOQ	NM_004797	アディポネクチン前駆体
ADIPOR2	NM_024551	アディポネクチン受容体2
ADK	NM_001123	アデノシンキナーゼアイソフォームa
ADM2	NM_024866	アドレノメデュリン2前駆体
ADNP	NM_015339	活性依存性ニューロプロテクター
ADORA2A	NM_000675	アデノシンA2a受容体
ADPN	NM_025225	アジポニュートリン
ADPRH	NM_001125	ADP-リボシルアルギニンヒドロラーゼ
ADRA1A	NM_033302	α-1A-アドレナリン受容体アイソフォーム3
ADRA1D	NM_000678	α-1D-アドレナリン受容体
ADRA2A	NM_000681	α-2A-アドレナリン受容体
ADRA2B	NM_000682	α-2B-アドレナリン受容体
ADRBK2	NM_005160	βアドレナリン受容体キナーゼ2
AFAP	NM_021638	アクチンフィラメント結合タンパク質
AFF2	NM_002025	脆弱X精神遅滞2
AFF3	NM_001025108	AF4/FMR2ファミリー,メンバー3アイソフォーム2
AFF4	NM_014423	5q31由来のALL1融合遺伝子
AFG3L1	NM_001031805	AFG3 ATPaseファミリー遺伝子3様1アイソフォーム2
AGTR1	NM_000685	アンジオテンシンII受容体，1型
AGTRAP	NM_020350	アンジオテンシンII受容体結合タンパク質
AHNAK	NM_001620	AHNAK核タンパク質アイソフォーム1
AIPL1	NM_001033054	アリール炭化水素受容体相互作用性
AJAP1	NM_018836	膜貫通タンパク質SHREW1
AK2	NM_013411	アデニル酸キナーゼ2アイソフォームb
AK3	NM_016282	アデニル酸キナーゼ3
AKAP1	NM_139275	A-キナーゼアンカータンパク質1アイソフォーム2前駆体
AKAP13	NM_006738	A-キナーゼアンカータンパク質13アイソフォーム1
AKAP6	NM_004274	A-キナーゼアンカータンパク質6
AKAP7	NM_004842	A-キナーゼアンカータンパク質7アイソフォームα
AKR1CL1	NM_001007536	アルド・ケト還元酵素ファミリー1，メンバーC様1
ALAD	NM_000031	δアミノレブリン酸デヒドラターゼアイソフォームb
ALCAM	NM_001627	活性化白血球細胞接着分子
ALDH1A2	NM_003888	アルデヒドデヒドロゲナーゼ1A2アイソフォーム1
ALDH1A3	NM_000693	アルデヒドデヒドロゲナーゼ1A3
ALDH3B2	NM_000695	アルデヒドデヒドロゲナーゼ3B2
ALDH5A1	NM_001080	アルデヒドデヒドロゲナーゼ5A1前駆体，アイソフォーム2
ALDH6A1	NM_005589	アルデヒドデヒドロゲナーゼ6A1前駆体
ALDOA	NM_000034	アルドラーゼA

ALF	NM_172196	TFIIA-α/β様因子アイソフォーム2
ALG1	NM_019109	β-1,4-マンノシルトランスフェラーゼ
ALG12	NM_024105	アスパラギン結合グリコシル化12
ALOX5	NM_000698	アラキドン酸5-リポキシゲナーゼ
ALS2CL	NM_147129	ALS2 C-末端様アイソフォーム1
ALS2CR13	NM_173511	筋萎縮性側索硬化症2（若年性）
ALS2CR15	NM_138468	Ica69関連タンパク質
ALX3	NM_006492	アリスタレス様ホメオボックス3
AMACR	NM_014324	α-メチルアシル-CoAラセマーゼアイソフォーム1
AMD1	NM_001033059	S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ1アイソフォーム2
AMID	NM_032797	アポトーシス誘導因子(AIF)様
AMMECR1	NM_001025580	AMMECR1タンパク質アイソフォーム2
AMOTL2	NM_016201	アンジオモチン様2
AMPD2	NM_004037	アデノシン一リン酸デアミナーゼ2（アイソフォームL）
AMPD3	NM_000480	赤血球アデノシン一リン酸デアミナーゼ
AMZ1	NM_133463	アルカエメトジンシン(archaemetzincin)-1
ANGEL1	NM_015305	エンジェル(angel)相同体1
ANGPTL7	NM_021146	アンジオポイエチン様7
ANK2	NM_001148	アンキリン2アイソフォーム1
ANK3	NM_001149	アンキリン3アイソフォーム2
ANKFY1	NM_016376	アンキリンリピートおよびFYVEドメイン含有1
ANKRD1	NM_014391	心臓アンキリンリピートタンパク質
ANKRD10	NM_017664	アンキリンリピートドメイン10
ANKRD12	NM_015208	アンキリンリピートドメイン12
ANKRD13	NM_033121	アンキリンリピートドメイン13
ANKRD17	NM_032217	アンキリンリピートドメインタンパク質17アイソフォームa
ANKRD23	NM_144994	糖尿病関連アンキリンリピートタンパク質
ANKRD25	NM_015493	アンキリンリピートドメイン25
ANKS1A	NM_015245	アンキリンリピートおよび不稔性αモチーフドメイン
ANKS1B	NM_181670	カジャリン(cajalin) 2アイソフォームb
ANKS6	NM_173551	不稔性αモチーフドメイン含有6
ANP32A	NM_006305	酸性(ロイシンリッチ)核リンタンパク質32
ANP32B	NM_006401	酸性(ロイシンリッチ)核リンタンパク質32
ANTXR1	NM_032208	内皮系腫瘍マーカー8アイソフォーム1前駆体
ANXA11	NM_001157	アネキシン A11
ANXA5	NM_001154	アネキシン 5
AP1B1	NM_001127	アダプター関連タンパク質複合体1β1サブユニット
AP1G1	NM_001030007	アダプター関連タンパク質複合体1，γ1
AP1GBP1	NM_007247	AP1γサブユニット結合タンパク質1アイソフォーム1
AP1S2	NM_003916	アダプター関連タンパク質複合体1σ2
AP2S1	NM_004069	アダプター関連タンパク質複合体2，σ1
AP3M1	NM_012095	アダプター関連タンパク質複合体3，μ1サブユニット
AP3M2	NM_006803	アダプター関連タンパク質複合体3，μ2サブユニット
AP3S2	NM_005829	アダプター関連タンパク質複合体3，σ2
AP4S1	NM_007077	アダプター関連タンパク質複合体4，σ1
APBA1	NM_001163	アミロイドβA4前駆体タンパク質結合
APBB3	NM_133175	アミロイドβ前駆体タンパク質結合，ファミリー
APH1A	NM_016022	前咽頭欠損1相同体A
APITD1	NM_199294	アポトーシス誘導，TAF9様ドメイン1アイソフォーム
APLP2	NM_001642	アミロイドβ(A4)前駆体様タンパク質2
APOB	NM_000384	アポリポタンパク質B前駆体
APOLD1	NM_030817	アポリポタンパク質Lドメイン含有1

APPBP2	NM_006380	アミロイドβ前駆体タンパク質結合タンパク質
AQP1	NM_198098	アクアポリン 1
AQP10	NM_080429	アクアポリン 10
AQP3	NM_004925	アクアポリン 3
AQP8	NM_001169	アクアポリン 8
AREG	NM_001657	アンフィレギュリンプレプロタンパク質
ARF3	NM_001659	ADP-リボシル化因子3
ARFGAP3	NM_014570	ADP-リボシル化因子GTPase活性化
ARFGEF2	NM_006420	ADP-リボシル化因子グアニン
ARG2	NM_001172	アルギナーゼ, II型前駆体
ARHGAP1	NM_004308	Rho GTPase活性化タンパク質 1
ARHGAP19	NM_032900	Rho GTPase活性化タンパク質 19
ARHGAP26	NM_015071	焦点に関連するGTPase調節因子
ARHGAP29	NM_004815	PTPL1関連RhoGAP 1
ARHGAP30	NM_001025598	Rho GTPase活性化タンパク質30アイソフォーム1
ARHGDIB	NM_001175	Rho GDP解離阻害因子(GDI)β
ARHGEF10L	NM_001011722	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF)
ARHGEF12	NM_015313	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 12
ARHGEF2	NM_004723	rho/racグアニンヌクレオチド交換因子2
ARHGEF3	NM_019555	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子 3
ARHGEF4	NM_032995	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子4アイソフォーム
ARHGEF5	NM_001002861	rhoグアニンヌクレオチド交換因子5アイソフォーム
ARHGEF6	NM_004840	Rac/Cdc42グアニンヌクレオチド交換因子6
ARHGEF7	NM_003899	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子7アイソフォーム
ARHGEF9	NM_015185	Cdc42グアニン交換因子9
ARID2	NM_152641	ATリッチ相互作用ドメイン2 (ARID, RFX様)
ARID3B	NM_006465	ATリッチ相互作用ドメイン3B (BRIGHT様)
ARID4A	NM_002892	網膜芽細胞腫結合タンパク質1アイソフォームI
ARID4B	NM_016374	ATリッチ相互作用ドメイン4Bアイソフォーム1
ARID5A	NM_006673	ATリッチ相互作用ドメイン5Aアイソフォーム2
ARIH2	NM_006321	アリアドネ(ariadne)相同体2
ARL4C	NM_005737	ADP-リボシル化因子様 4C
ARL5B	NM_178815	ADP-リボシル化因子様 8
ARL6IP4	NM_001002252	SRp25核タンパク質アイソフォーム4
ARL8A	NM_138795	ADP-リボシル化因子様 10B
ARL8B	NM_018184	ADP-リボシル化因子様 10C
ARMC5	NM_024742	アルマジロ(armadillo)リピート含有 5
ARMC6	NM_033415	アルマジロリピート含有 6
ARMC7	NM_024585	アルマジロリピート含有 7
ARMC8	NM_015396	アルマジロリピート含有8アイソフォーム2
ARMCX4	NM_152583	推定上のタンパク質 LOC158947
ARPC5	NM_005717	アクチン関連タンパク質2/3複合体サブユニット5
ARPP-19	NM_006628	環状AMPリンタンパク質, 19 kD
ARPP-21	NM_001025068	環状AMP調節リンタンパク質, 21 kD
ARRDC3	NM_020801	アレスチンドメイン含有3
ARSB	NM_000046	アリールスルファターゼBアイソフォーム1前駆体
ARSJ	NM_024590	アリールスルファターゼJ
ARTS-1	NM_016442	1型腫瘍壊死因子受容体分断
ARVP6125	NM_001030078	推定上のタンパク質 LOC442092
ARX	NM_139058	アリスタレス(aristaless)関連ホメオボックス
AS3MT	NM_020682	ヒ素(+3酸化状態)メチルトランスフェラーゼ
ASB1	NM_016114	アンキリンリピートおよびSOCSボックス含有タンパク質

ASB13	NM_024701	アンキリンリピートおよびSOCSボックス含有タンパク質
ASB5	NM_080874	アンキリンリピートおよびSOCSボックス含有タンパク質
ASB6	NM_017873	アンキリンリピートおよびSOCSボックス含有6アイソフォーム
ASCIZ	NM_015251	ATM/ATR-基質Chk2-相互作用性Zn2+-フィンガー
ASCL1	NM_004316	アカエーテ・スキュート(achaete-scute)複合体相同体様1
ASH2L	NM_004674	ash2 (非存在, 小型, または異種再成)様
ASTN	NM_004319	アストロタクチンアイソフォーム1
ASXL1	NM_015338	追加的性櫛様 1
ASXL2	NM_018263	追加的性櫛様 2
ATG4B	NM_013325	APG4自食作用4相同体Bアイソフォームa
ATG5	NM_004849	APG5自食作用5様
ATG9A	NM_024085	APG9自食作用9様1
ATM	NM_000051	血管拡張性失調症変異タンパク質アイソフォーム1
ATP13A1	NM_020410	ATPase 13A1型
ATP1A2	NM_000702	Na+/K+ ATPase α2サブユニットプロタンパク質
ATP1B3	NM_001679	Na+/K+ ATPase β3サブユニット
ATP2A3	NM_005173	肉/小胞体Ca2+ ATPaseアイソフォーム
ATP2C1	NM_001001485	カルシウム輸送ATPase 2C1アイソフォーム1c
ATP4A	NM_000704	ATPase, H+/K+交換, αポリペプチド
ATP5D	NM_001001975	ATPシンターゼ, H+輸送,ミトコンドリア F1
ATP5S	NM_001003805	ATPase, H+輸送, リソソームV0サブユニットF0
ATP6V0A2	NM_012463	ATPase, H+輸送, リソソームV0サブユニット a
ATP6V0D1	NM_004691	ATPase, H+輸送, リソソームV0サブユニット
ATP6V1C1	NM_001007254	ATPase, H+輸送, リソソーム42 kDa, V1
ATP6V1E1	NM_001696	液胞型H+ ATPase E1アイソフォームa
ATP7B	NM_000053	ATPase, Cu++輸送, βポリペプチド
ATP8B4	NM_024837	ATPaseクラスI 8B型メンバー4
ATP9A	NM_006045	ATPaseクラスII, 9A型
ATPBD4	NM_080650	ATP結合ドメイン4
ATPIF1	NM_178191	ATPase阻害因子1アイソフォーム3前駆体
ATXN1	NM_000332	アタキシン1
ATXN2L	NM_007245	アタキシン2関連タンパク質アイソフォームA
ATXN7L2	NM_153340	アタキシン7様2
AVPR1B	NM_000707	アルギニンバソプレシン受容体1B
AXIN2	NM_004655	アキシン2
AXL	NM_001699	AXL受容体チロシンキナーゼアイソフォーム2
AYTL2	NM_024830	推定上のタンパク質FLJ12443
B3GALNT1	NM_003781	UDP-Gal:βGlcNAcβ
B3GALT5	NM_006057	UDP-Gal:βGlcNAcβ
B3GAT1	NM_018644	β-1,3-グルクロニルトランスフェラーゼ1
B3GAT3	NM_012200	β-1,3-グルクロニルトランスフェラーゼ3
B3GNT3	NM_014256	UDP-GlcNAc:βGal
B4GALT1	NM_001497	UDP-Gal:βGlcNAcβ 1,4-
B4GALT2	NM_001005417	UDP-Gal:βGlcNAcβ 1,4-
BAALC	NM_001024372	脳および急性白血病, 細胞質アイソフォーム2
BAAT	NM_001701	胆汁酸コエンザイムA: アミノ酸
BACE1	NM_012104	βサイトAPP-分解酵素1アイソフォームA
BACH2	NM_021813	BTBおよびCNCホモロジー1,塩基性ロイシンジッパー
BAD	NM_004322	細胞死タンパク質のBCL2-アンタゴニスト
BAI2	NM_001703	脳特異的血管新生インヒビター2
BAK1	NM_001188	BCL-アンタゴニスト/キラー1
BAT1	NM_004640	HLA-B関連転写産物1

BATF2	NM_138456	塩基性ロイシンジッパー転写因子,
BAX	NM_004324	BCL2関連Xタンパク質アイソフォームβ
BAZ2A	NM_013449	ジンクフィンガードメインに隣接するブロモドメイン, 2A
BBS1	NM_024649	バルデー・ビードル症候群1
BBS10	NM_024685	推定上のタンパク質 LOC79738
BCAN	NM_021948	ブレビカンアイソフォーム1
BCAP29	NM_001008407	B細胞受容体結合タンパク質BAP29アイソフォーム
BCAS3	NM_017679	乳がん増幅配列3
BCCIP	NM_078469	BRCA2およびCDKN1A 相互作用性タンパク質アイソフォームC
BCKDK	NM_005881	分岐鎖ケト酸デヒドロゲナーゼキナーゼ
BCL10	NM_003921	B細胞CLL/リンパ腫10
BCL11B	NM_022898	B細胞CLL/リンパ腫11Bアイソフォーム2
BCL2	NM_000633	B細胞リンパ腫タンパク質2αアイソフォーム
BCL6	NM_001706	B細胞リンパ腫6タンパク質
BCL7A	NM_001024808	B細胞CLL/リンパ腫7Aアイソフォームb
BCL9L	NM_182557	B細胞CLL/リンパ腫9様
BCORL1	NM_021946	BCL6コリプレッサー様1
BDKRB2	NM_000623	ブラジキニン受容体B2
BET1L	NM_016526	輸送の早期遮断1相同体 (S.
BFAR	NM_016561	アポトーシス調節因子
BHLHB5	NM_152414	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
BICD1	NM_001003398	双尾D相同体1アイソフォーム2
BIK	NM_001197	BCL2 相互作用性キラー
BIRC1	NM_004536	バキュロウイルスIAPリピート含有1
BIRC5	NM_001012270	バキュロウイルスIAPリピート含有タンパク質5
BM88	NM_016564	BM88抗原
BMF	NM_001003940	Bcl2修飾因子アイソフォームbmf-1
BMP1	NM_006129	骨形成タンパク質1アイソフォーム3,
BMP6	NM_001718	骨形成タンパク質6前駆体
BMP7	NM_001719	骨形成タンパク質7前駆体
BMP8B	NM_001720	骨形成タンパク質8Bプレプロタンパク質
BMPR2	NM_001204	骨形成タンパク質受容体II型
BNC2	NM_017637	バソヌクリン2
BOLA2	NM_001031833	BolA様タンパク質2アイソフォームb
BRCA1	NM_007306	乳がん1, 早発型アイソフォーム
BRD4	NM_014299	ブロモドメイン含有タンパク質4アイソフォーム短型
BRE	NM_004899	脳および生殖器で発現 (TNFRSF1A
BRPF1	NM_001003694	ブロモドメインおよびPHDフィンガー含有タンパク質1
BRPF3	NM_015695	ブロモドメインおよびPHDフィンガー含有, 3
BRRN1	NM_015341	バレン
BRUNOL6	NM_052840	ブルーノ様6, RNA結合タンパク質
BRWD1	NM_033656	ブロモドメインおよびWDリピートドメイン含有1
BSDC1	NM_018045	BSDドメイン含有1
BSN	NM_003458	バスーンタンパク質
BSPRY	NM_017688	BボックスおよびSPRYドメイン含有
BTBD11	NM_001017523	BTB (POZ)ドメイン含有11アイソフォーム2
BTBD12	NM_032444	BTB (POZ)ドメイン含有12
BTBD2	NM_017797	BTB (POZ)ドメイン含有2
BTBD3	NM_014962	BTB/POZドメイン含有タンパク質3アイソフォームa
BTBD4	NM_025224	BTB (POZ)ドメイン含有4
BTBD7	NM_001002860	BTB (POZ)ドメイン含有7アイソフォーム1
BTG2	NM_006763	B細胞転座遺伝子2

BTG4	NM_017589	B細胞転座遺伝子4
BTN1A1	NM_001732	ブチロフィリン，サブファミリー1,メンバーA1
BTN3A2	NM_007047	ブチロフィリン，サブファミリー3，メンバーA2前駆体
BTNL9	NM_152547	ブチロフィリン様9
BTRC	NM_003939	β-トランスデューシンリピート含有タンパク質
C10orf10	NM_007021	絶食誘導性遺伝子
C10orf13	NM_152429	推定上のタンパク質 LOC143282
C10orf22	NM_032804	推定上のタンパク質 LOC84890
C10orf26	NM_017787	推定上のタンパク質 LOC54838
C10orf28	NM_014472	成長阻害および分化関連
C10orf32	NM_144591	推定上のタンパク質 MGC27171
C10orf38	NM_001010924	推定上のタンパク質 LOC221061
C10orf4	NM_145246	FRA10AC1 タンパク質アイソフォーム FRA10AC1-1
C10orf42	NM_138357	推定上のタンパク質 LOC90550
C10orf49	NM_145314	推定上のタンパク質 LOC221044
C10orf53	NM_182554	推定上のタンパク質 LOC282966
C10orf54	NM_022153	推定上のタンパク質 LOC64115
C10orf55	NM_001001791	推定上のタンパク質 LOC414236
C10orf56	NM_153367	推定上のタンパク質 LOC219654
C10orf57	NM_025125	推定上のタンパク質 LOC80195
C10orf58	NM_032333	推定上のタンパク質 LOC84293
C10orf63	NM_145010	エンクリン
C10orf65	NM_138413	推定上のタンパク質 LOC112817
C10orf72	NM_001031746	推定上のタンパク質LOC196740アイソフォーム1
C10orf76	NM_024541	推定上のタンパク質 LOC79591
C10orf77	NM_024789	推定上のタンパク質 LOC79847
C10orf83	NM_178832	推定上のタンパク質 LOC118812
C10orf89	NM_153336	推定上のタンパク質 LOC118672
C10orf91	NM_173541	推定上のタンパク質 LOC170393
C10orf95	NM_024886	推定上のタンパク質 LOC79946
C11orf1	NM_022761	推定上のタンパク質 LOC64776
C11orf11	NM_006133	神経幹細胞に由来する樹状突起調節因子
C11orf17	NM_020642	染色体11オープンリーディングフレーム17
C11orf30	NM_020193	EMSYタンパク質
C11orf38	NM_212555	推定上のタンパク質 LOC399967
C11orf44	NM_173580	推定上のタンパク質 LOC283171
C11orf45	NM_145013	推定上のタンパク質 LOC219833
C11orf49	NM_001003676	推定上のタンパク質LOC79096アイソフォーム1
C11orf57	NM_018195	推定上のタンパク質 LOC55216
C11orf68	NM_031450	好塩基球性白血病発現タンパク質BLES03
C11orf9	NM_013279	推定上のタンパク質 LOC745
C12orf29	NM_001009894	推定上のタンパク質 LOC91298
C12orf31	NM_032338	推定上のタンパク質 LOC84298
C12orf32	NM_031465	推定上のタンパク質 LOC83695
C12orf43	NM_022895	推定上のタンパク質 LOC64897
C12orf54	NM_152319	推定上のタンパク質 LOC121273
C12orf57	NM_138425	C10タンパク質
C12orf59	NM_153022	推定上のタンパク質 LOC120939
C12orf61	NM_175895	推定上のタンパク質 LOC283416
C13orf1	NM_020456	推定上のタンパク質 LOC57213
C13orf23	NM_025138	推定上のタンパク質 LOC80209
C14orf121	NM_138360	推定上のタンパク質 LOC90668

C14orf132	NM_020215	推定上のタンパク質 LOC56967
C14orf140	NM_024643	推定上のタンパク質 LOC79696
C14orf151	NM_032714	推定上のタンパク質 LOC84800
C14orf153	NM_032374	推定上のタンパク質 LOC84334
C14orf173	NM_001031714	推定上のタンパク質LOC64423アイソフォーム1
C14orf28	NM_001017923	推定上のタンパク質 LOC122525
C14orf32	NM_144578	MAPK相互作用性および紡錘体安定化性
C14orf4	NM_024496	染色体14オープンリーディングフレーム4
C14orf43	NM_194278	推定上のタンパク質 LOC91748
C14orf58	NM_017791	推定上のタンパク質 LOC55640
C14orf68	NM_207117	染色体14オープンリーディングフレーム68
C14orf79	NM_174891	推定上のタンパク質 LOC122616
C14orf92	NM_014828	表皮ランゲルハンス細胞タンパク質LCP1
C15orf20	NM_025049	DNAヘリカーゼ相同体PIF1
C15orf37	NM_175898	推定上のタンパク質 LOC283687
C15orf38	NM_182616	推定上のタンパク質 LOC348110
C16orf25	NM_173476	推定上のタンパク質LOC124093アイソフォーム2
C16orf3	NM_001214	推定上のタンパク質 LOC750
C16orf34	NM_144570	染色体16オープンリーディングフレーム34
C16orf5	NM_013399	細胞死誘導タンパク質
C16orf50	NM_032269	染色体16オープンリーディングフレーム50
C16orf54	NM_175900	推定上のタンパク質 LOC283897
C16orf57	NM_024598	推定上のタンパク質 LOC79650
C16orf58	NM_022744	推定上のタンパク質 LOC64755
C16orf7	NM_004913	染色体16オープンリーディングフレーム7
C17orf27	NM_020914	染色体17オープンリーディングフレーム27
C17orf28	NM_030630	推定上のタンパク質 LOC283987
C17orf32	NM_152464	推定上のタンパク質 LOC147007
C17orf53	NM_024032	推定上のタンパク質 LOC78995
C17orf55	NM_178519	推定上のタンパク質 LOC284185
C17orf65	NM_178542	推定上のタンパク質 LOC339201
C17orf74	NM_175734	推定上のタンパク質 LOC201243
C18orf1	NM_001003674	推定上のタンパク質LOC753アイソフォームγ1
C18orf19	NM_152352	推定上のタンパク質 LOC125228
C18orf25	NM_001008239	染色体18オープンリーディングフレーム25アイソフォームb
C18orf4	NM_032160	推定上のタンパク質 LOC92126
C18orf43	NM_006553	染色体18オープンリーディングフレーム43
C18orf54	NM_173529	推定上のタンパク質 LOC162681
C19orf21	NM_173481	推定上のタンパク質 LOC126353
C19orf25	NM_152482	推定上のタンパク質 LOC148223
C19orf28	NM_174983	推定上のタンパク質 LOC126321
C19orf31	NM_001014373	推定上のタンパク質 LOC404664
C19orf37	NM_182498	推定上のタンパク質 LOC126299
C19orf4	NM_012109	脳特異的アンカード膜タンパク質
C19orf6	NM_001033026	メンブラリン(membralin)アイソフォーム1
C1orf106	NM_018265	推定上のタンパク質 LOC55765
C1orf107	NM_014388	推定上のタンパク質 LOC27042
C1orf109	NM_017850	推定上のタンパク質 LOC54955
C1orf115	NM_024709	推定上のタンパク質 LOC79762
C1orf116	NM_023938	特異的アンドロゲン調節タンパク質
C1orf119	NM_020141	推定上のタンパク質 LOC56900
C1orf126	NM_182534	推定上のタンパク質 LOC200197

C1orf128	NM_020362	チオレドキシンファミリーTrp26
C1orf144	NM_015609	推定MAPK活性化タンパク質 PM20,PM21
C1orf145	NM_001025495	推定上のタンパク質 LOC574407
C1orf147	NM_001025592	推定上のタンパク質 LOC574431
C1orf151	NM_001032363	染色体1オープンリーディングフレーム151タンパク質
C1orf159	NM_017891	推定上のタンパク質 LOC54991
C1orf162	NM_174896	推定上のタンパク質 LOC128346
C1orf163	NM_023077	推定上のタンパク質 LOC65260
C1orf183	NM_019099	推定上のタンパク質LOC55924アイソフォーム1
C1orf19	NM_052965	推定上のタンパク質 LOC116461
C1orf21	NM_030806	染色体1オープンリーディングフレーム21
C1orf24	NM_052966	ナイバン(niban)タンパク質アイソフォーム2
C1orf26	NM_017673	推定上のタンパク質 LOC54823
C1orf38	NM_004848	基底膜誘導性遺伝子アイソフォーム1
C1orf49	NM_032126	推定上のタンパク質 LOC84066
C1orf62	NM_152763	推定上のタンパク質 LOC254268
C1orf69	NM_001010867	推定上のタンパク質 LOC200205
C1orf71	NM_152609	推定上のタンパク質 LOC163882
C1orf74	NM_152485	推定上のタンパク質 LOC148304
C1orf82	NM_024813	推定上のタンパク質 LOC79871
C1orf84	NM_182518	RP11-506B15.1タンパク質アイソフォーム3
C1orf9	NM_014283	染色体1オープンリーディングフレーム9タンパク質
C1orf91	NM_019118	推定上のタンパク質 LOC56063
C1orf93	NM_152371	推定上のタンパク質 LOC127281
C1orf95	NM_001003665	推定上のタンパク質 LOC375057
C1orf96	NM_145257	推定上のタンパク質 LOC126731
C1QC	NM_172369	補体成分1，qサブコンポーネント，γ
C1QDC1	NM_001002259	C1qドメイン含有1アイソフォーム1
C1QL1	NM_006688	補体成分1，qサブコンポーネント様1
C1QTNF1	NM_030968	C1qおよび腫瘍壊死因子関連タンパク質 1
C1QTNF7	NM_031911	C1qおよび腫瘍壊死因子関連タンパク質 7
C1QTNF8	NM_207419	推定上のタンパク質 LOC390664
C2	NM_000063	補体成分2前駆体
C20orf100	NM_032883	染色体20オープンリーディングフレーム100
C20orf102	NM_080607	推定上のタンパク質 LOC128434
C20orf11	NM_017896	染色体20オープンリーディングフレーム11
C20orf112	NM_080616	推定上のタンパク質 LOC140688
C20orf117	NM_080627	推定上のタンパク質LOC140710アイソフォーム1
C20orf118	NM_080628	推定上のタンパク質 LOC140711
C20orf134	NM_001024675	推定上のタンパク質 LOC170487
C20orf173	NM_080828	推定上のタンパク質 LOC140873
C20orf20	NM_018270	MRG結合タンパク質
C20orf39	NM_024893	推定上のタンパク質 LOC79953
C20orf42	NM_017671	染色体20オープンリーディングフレーム42
C20orf43	NM_016407	推定上のタンパク質 LOC51507
C20orf77	NM_021215	推定上のタンパク質 LOC58490
C20orf98	NM_024958	推定上のタンパク質 LOC80023
C21orf124	NM_032920	推定上のタンパク質 LOC85006
C21orf128	NM_152507	推定上のタンパク質 LOC150147
C21orf129	NM_152506	推定上のタンパク質 LOC150135
C21orf25	NM_199050	推定上のタンパク質 LOC25966
C21orf58	NM_199071	推定上のタンパク質LOC54058アイソフォーム2

C21orf6	NM_016940	推定上のタンパク質　LOC10069
C21orf69	NM_058189	染色体21オープンリーディングフレーム69
C21orf7	NM_020152	染色体21オープンリーディングフレーム7
C21orf70	NM_058190	推定上のタンパク質　LOC85395
C21orf93	NM_145179	推定上のタンパク質　LOC246704
C22orf15	NM_182520	推定上のタンパク質　LOC150248
C22orf23	NM_032561	推定上のタンパク質　LOC84645
C22orf25	NM_152906	推定上のタンパク質　LOC128989
C22orf5	NM_012264	染色体22オープンリーディングフレーム5
C22orf9	NM_001009880	推定上のタンパク質LOC23313アイソフォームb
C2orf15	NM_144706	推定上のタンパク質　LOC150590
C2orf16	NM_032266	推定上のタンパク質　LOC84226
C2orf18	NM_017877	推定上のタンパク質　LOC54978
C3orf17	NM_001025072	推定上のタンパク質LOC25871アイソフォームb
C3orf18	NM_016210	推定上のタンパク質　LOC51161
C3orf45	NM_153215	推定上のタンパク質　LOC132228
C3orf58	NM_173552	推定上のタンパク質　LOC205428
C3orf62	NM_198562	推定上のタンパク質　LOC375341
C3orf63	NM_015224	網膜芽細胞腫結合タンパク質140
C4orf12	NM_205857	FBI4 タンパク質
C4orf13	NM_001029998	推定上のタンパク質LOC84068アイソフォームb
C5orf16	NM_173828	推定上のタンパク質　LOC285613
C5orf23	NM_024563	推定上のタンパク質　LOC79614
C5orf24	NM_152409	推定上のタンパク質　LOC134553
C6orf106	NM_022758	染色体6オープンリーディングフレーム106アイソフォームb
C6orf117	NM_138409	推定上のタンパク質　LOC112609
C6orf120	NM_001029863	推定上のタンパク質　LOC387263
C6orf122	NM_207502	染色体6オープンリーディングフレーム122
C6orf134	NM_024909	推定上のタンパク質LOC79969アイソフォーム2
C6orf145	NM_183373	推定上のタンパク質　LOC221749
C6orf149	NM_020408	推定上のタンパク質　LOC57128
C6orf151	NM_152551	U11/U12 snRNP 48K
C6orf153	NM_033112	推定上のタンパク質　LOC88745
C6orf199	NM_145025	推定上のタンパク質　LOC221264
C6orf35	NM_018452	推定上のタンパク質　LOC55836
C6orf47	NM_021184	G4 タンパク質
C6orf49	NM_013397	過剰発現乳房腫瘍タンパク質
C6orf71	NM_203395	染色体6オープンリーディングフレーム71
C6orf89	NM_152734	推定上のタンパク質　LOC221477
C7orf27	NM_152743	推定上のタンパク質　LOC221927
C7orf34	NM_178829	推定上のタンパク質　LOC135927
C8orf1	NM_004337	推定上のタンパク質　LOC734
C8orf13	NM_053279	推定上のタンパク質　LOC83648
C8orf30A	NM_016458	脳タンパク質16
C8orf33	NM_023080	推定上のタンパク質　LOC65265
C8orf37	NM_177965	推定上のタンパク質　LOC157657
C8orf44	NM_019607	推定上のタンパク質　LOC56260
C8orf46	NM_152765	推定上のタンパク質　LOC254778
C8orf49	NM_001031839	推定上のタンパク質　LOC606553
C8orf51	NM_024035	推定上のタンパク質　LOC78998
C8orf55	NM_016647	間充織幹細胞タンパク質 DSCD75
C8orf58	NM_001013842	推定上のタンパク質　LOC541565

C8orf78	NM_182525	推定上のタンパク質 LOC157376
C9orf106	NM_001012715	推定上のタンパク質 LOC414318
C9orf10OS	NM_198841	推定上のタンパク質 LOC158293
C9orf111	NM_152286	染色体9オープンリーディングフレーム111
C9orf114	NM_016390	推定上のタンパク質 LOC51490
C9orf125	NM_032342	推定上のタンパク質 LOC84302
C9orf140	NM_178448	推定上のタンパク質 LOC89958
C9orf152	NM_001012993	推定上のタンパク質 LOC401546
C9orf23	NM_148178	推定上のタンパク質 LOC138716
C9orf25	NM_147202	推定上のタンパク質 LOC203259
C9orf28	NM_001011703	推定上のタンパク質LOC89853アイソフォーム2
C9orf42	NM_138333	推定上のタンパク質 LOC116224
C9orf45	NM_030814	推定上のタンパク質 LOC81571
C9orf47	NM_001001938	推定上のタンパク質 LOC286223
C9orf58	NM_001002260	染色体9オープンリーディングフレーム58アイソフォーム2
C9orf7	NM_017586	推定上のタンパク質 LOC11094
C9orf75	NM_173691	推定上のタンパク質 LOC286262
C9orf86	NM_024718	推定上のタンパク質 LOC55684
C9orf97	NM_139246	推定上のタンパク質 LOC158427
CA10	NM_020178	炭酸脱水酵素X
CA12	NM_001218	炭酸脱水酵素XIIアイソフォーム1前駆体
CA7	NM_001014435	炭酸脱水酵素VIIアイソフォーム2
CA9	NM_001216	炭酸脱水酵素IX前駆体
CABLES2	NM_031215	Cdk5およびAbl酵素基質2
CABP1	NM_001033677	カルシウム結合タンパク質1アイソフォーム3
CACHD1	NM_020925	カシェ(cache)ドメイン含有1
CACNA1E	NM_000721	カルシウムチャネル，電位依存性，α1E
CACNA1I	NM_001003406	電位依存性T型カルシウムチャネル
CACNA2D2	NM_001005505	カルシウムチャネル，電位依存性，α
CACNA2D4	NM_001005737	電位依存性カルシウムチャネルα(2)δ-4
CACNB1	NM_000723	カルシウムチャネル，電位依存性，β1
CACNB3	NM_000725	カルシウムチャネル，電位依存性，β3
CACNG4	NM_014405	電位依存性カルシウムチャネルα(2)δ-4
CADPS	NM_003716	Ca2+依存性分泌活性化因子アイソフォーム1
CALB1	NM_004929	カルビンジン1
CALCA	NM_001033953	カルシトニンアイソフォームCGRPプレプロタンパク質
CALCB	NM_000728	カルシトニン関連ポリペプチド，β
CALCOCO2	NM_005831	カルシウム結合およびコイルドコイルドメイン2
CALCR	NM_001742	カルシトニン受容体
CALM3	NM_005184	カルモジュリン3
CALML3	NM_005185	カルモジュリン様3
CALML5	NM_017422	カルモジュリン様皮膚タンパク質
CALN1	NM_001017440	カルニューロン1
CAMK2B	NM_001220	カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼIIB
CAMKK1	NM_032294	カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ1
CAMKK2	NM_172214	カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ
CAMLG	NM_001745	カルシウム調節リガンド
CAMSAP1	NM_015447	カルモジュリン調節スペクトリン結合タンパク質
CAMTA1	NM_015215	カルモジュリン結合転写活性化因子 1
CAMTA2	NM_015099	カルモジュリン結合転写活性化因子 2
CAP1	NM_006367	アデニル酸シクラーゼ結合タンパク質
CAPN3	NM_212467	カルパイン3アイソフォームh

CAPN5	NM_004055	カルパイン 5
CAPN6	NM_014289	カルパイン 6
CAPN9	NM_016452	カルパイン9アイソフォーム2
CAPNS1	NM_001003962	カルパイン，小サブユニット1
CARD4	NM_006092	カスパーゼ動員ドメインファミリー，メンバー4
CARD9	NM_052813	カスパーゼ動員ドメインタンパク質9
CARKL	NM_013276	炭水化物キナーゼ様
CARM1	NM_199141	活性化補助因子結合アルギニン
CASKIN1	NM_020764	CASK相互作用性タンパク質1
CASKIN2	NM_020753	cask相互作用性タンパク質2
CASP2	NM_032982	カスパーゼ2アイソフォーム1プレプロタンパク質
CASP4	NM_033307	カスパーゼ4アイソフォームδ
CASP6	NM_001226	カスパーゼ6アイソフォームαプレプロタンパク質
CASP7	NM_001227	カスパーゼ7アイソフォームα前駆体
CASR	NM_000388	カルシウム感知受容体
CAST1	NM_015576	細胞マトリックスタンパク質p110
CASZ1	NM_017766	カストール(castor)相同体1，ジンクフィンガー
CAV1	NM_001753	カベオリン1
CAV2	NM_001233	カベオリン2アイソフォームaおよびb
CAV3	NM_001234	カベオリン 3
CBFA2T2	NM_001032999	コア結合因子，ラントドメイン，αサブユニット
CBFA2T3	NM_005187	骨髄転座遺伝子関連タンパク質2
CBFB	NM_001755	コア結合因子，βサブユニットアイソフォーム2
CBLC	NM_012116	Cas-Br-M (マウス)エコトロピックレトロウイルス
CBLN1	NM_004352	セレベリン1前駆体
CBLN4	NM_080617	セレベリン4前駆体
CBS	NM_000071	シスタチオニン-β-シンターゼ
CBX2	NM_005189	クロモボックス相同体2アイソフォーム1
CBX3	NM_007276	クロモボックス相同体 3
CBX6	NM_014292	クロモボックス相同体 6
CCBL1	NM_004059	細胞質システイン結合βリアーゼ
CCDC28B	NM_024296	コイルドコイルドメイン含有 28B
CCDC3	NM_031455	コイルドコイルドメイン含有 3
CCDC33	NM_182791	推定上のタンパク質 LOC80125
CCDC43	NM_144609	推定上のタンパク質 LOC124808
CCDC48	NM_024768	推定上のタンパク質 LOC79825
CCDC49	NM_017748	推定上のタンパク質 LOC54883
CCDC50	NM_174908	Ymerタンパク質短型アイソフォーム
CCDC52	NM_144718	コイルドコイルドメイン含有 52
CCDC6	NM_005436	コイルドコイルドメイン含有 6
CCDC68	NM_025214	CTCL 腫瘍抗原 se57-1
CCDC69	NM_015621	推定上のタンパク質 LOC26112
CCDC86	NM_024098	コイルドコイルドメイン含有 86
CCDC97	NM_052848	推定上のタンパク質 LOC90324
CCL22	NM_002990	小誘導性サイトカインA22前駆体
CCND1	NM_053056	サイクリンD1
CCND2	NM_001759	サイクリンD2
CCND3	NM_001760	サイクリンD3
CCNE2	NM_057735	サイクリンE2アイソフォーム2
CCNF	NM_001761	サイクリンF
CCNG1	NM_004060	サイクリンG1
CCNJ	NM_019084	サイクリンJ

CCR1	NM_001295	ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体1
CCRL1	NM_016557	ケモカイン(C-Cモチーフ)受容体様1
CD109	NM_133493	CD109
CD14	NM_000591	CD14 抗原前駆体
CD151	NM_004357	CD151 抗原
CD160	NM_007053	CD160抗原
CD164L2	NM_207397	CD164 シアロムチン様 2
CD180	NM_005582	CD180 抗原
CD200	NM_001004196	CD200 抗原アイソフォーム b
CD247	NM_000734	T細胞受容体ζ鎖アイソフォーム2前駆体
CD276	NM_001024736	CD276 抗原アイソフォーム a
CD28	NM_006139	CD28 抗原
CD3E	NM_000733	抗原, εポリペプチド (TiT3
CD40LG	NM_000074	CD40リガンド
CD44	NM_000610	CD44抗原アイソフォーム1前駆体
CD46	NM_002389	CD46抗原, 補体調節タンパク質
CD47	NM_001025079	CD47分子アイソフォーム3前駆体
CD59	NM_000611	CD59 抗原 p18-20
CD84	NM_003874	CD84 抗原(白血球抗原)
CD86	NM_006889	CD86 抗原アイソフォーム2前駆体
CD8A	NM_001768	CD8 抗原αポリペプチドアイソフォーム1
CD97	NM_001025160	CD97 抗原アイソフォーム3前駆体
CD99L2	NM_031462	CD99 抗原様2アイソフォームE3'-E4'-E3-E4
CDA	NM_001785	シチジンデアミナーゼ
CDADC1	NM_030911	シチジンおよびdCMPデアミナーゼドメイン含有1
CDAN1	NM_138477	コダニン(codanin) 1
CDC23	NM_004661	細胞分裂周期タンパク質23
CDC25A	NM_001789	細胞分裂周期25Aアイソフォームa
CDC2L6	NM_015076	サイクリン依存性キナーゼ(CDC2様) 11
CDC37	NM_007065	CDC37 相同体
CDC40	NM_015891	細胞分裂周期40相同体
CDC42BPB	NM_006035	CDC42結合タンパク質キナーゼβ
CDC42EP1	NM_007061	CDC42エフェクタータンパク質1アイソフォームb
CDC42EP4	NM_012121	Cdc42エフェクタータンパク質4
CDC42SE1	NM_020239	CDC42小エフェクター
CDCA5	NM_080668	細胞分裂周期関連 5
CDCA8	NM_018101	細胞分裂周期関連 8
CDGAP	NM_020754	Cdc42 GTPase活性化タンパク質
CDH13	NM_001257	カドヘリン13プレプロタンパク質
CDH16	NM_004062	カドヘリン16前駆体
CDH17	NM_004063	カドヘリン17前駆体
CDH6	NM_004932	カドヘリン6, 2型プレプロタンパク質
CDH9	NM_016279	カドヘリン9, 2型プレプロタンパク質
CDK10	NM_052988	サイクリン依存性キナーゼ10アイソフォーム3
CDK2AP1	NM_004642	CDK2結合タンパク質1
CDK5R2	NM_003936	サイクリン依存性キナーゼ5, 調節サブユニット2
CDK6	NM_001259	サイクリン依存性キナーゼ6
CDKN1B	NM_004064	サイクリン依存性キナーゼインヒビター1B
CDON	NM_016952	表面糖タンパク質, Igスーパーファミリーメンバー
CDRT4	NM_173622	推定上のタンパク質 LOC284040
CEACAM1	NM_001024912	がん胎児性抗原関連細胞接着
CEACAM21	NM_033543	がん胎児性抗原関連細胞接着

CEACAM7	NM_006890	がん胎児性抗原関連細胞接着
CEACAM8	NM_001816	がん胎児性抗原関連細胞接着
CEECAM1	NM_016174	脳内皮細胞接着分子1
CELSR1	NM_014246	カドヘリンEGF LAG 7回貫通G型受容体 1
CELSR2	NM_001408	カドヘリンEGF LAG 7回貫通G型受容体 2
CELSR3	NM_001407	カドヘリンEGF LAG 7回貫通G型受容体 3
CENPB	NM_001810	動原体タンパク質B
CENTG1	NM_014770	センタウリン，γ1
CEP192	NM_018069	推定上のタンパク質LOC55125アイソフォーム2
CEP250	NM_007186	中心体タンパク質2アイソフォーム1
CEP55	NM_018131	中心体タンパク質 55kDa
CEP72	NM_018140	中心体タンパク質 72 kDa
CERK	NM_022766	セラミドキナーゼアイソフォームa
CFD	NM_001928	補体因子Dプレプロタンパク質
CFTR	NM_000492	嚢胞性線維症膜コンダクタンス
CGA	NM_000735	糖タンパク質ホルモン，αポリペプチド
CGGBP1	NM_001008390	CGG三塩基リピート結合タンパク質1
CGNL1	NM_032866	シングリン様1
CHCHD5	NM_032309	コイルドコイルヘリックスコイルドコイルヘリックスドメイン
CHCHD7	NM_001011667	コイルドコイルヘリックスコイルドコイルヘリックスドメイン
CHD1	NM_001270	クロモドメインヘリカーゼDNA結合タンパク質 1
CHD2	NM_001271	クロモドメインヘリカーゼDNA結合タンパク質 2
CHD3	NM_001005271	クロモドメインヘリカーゼDNA結合タンパク質 3
CHD5	NM_015557	クロモドメインヘリカーゼDNA結合タンパク質 5
CHERP	NM_006387	カルシウムホメオスタシス小胞体
CHES1	NM_005197	チェックポイント抑制因子1
CHKB	NM_152253	コリン/エタノールアミンキナーゼアイソフォームb
CHMP4A	NM_014169	クロマチン修飾タンパク質4A
CHMP7	NM_152272	CHMP ファミリー，メンバー7
CHR415SYT	NM_001014372	chr415 シナプトタグミン
CHRAC1	NM_017444	クロマチン接触性性複合体1
CHRD	NM_177978	コルジンアイソフォームb
CHRFAM7A	NM_139320	CHRNA7-FAM7A 融合アイソフォーム1
CHRNA7	NM_000746	コリン作動性受容体，ニコチン性，α7
CHRNE	NM_000080	ニコチン性アセチルコリン受容体ε
CHST1	NM_003654	炭水化物(ケラタン硫酸Gal-6)
CHST10	NM_004854	HNK-1スルホトランスフェラーゼ
CHST12	NM_018641	炭水化物(コンドロイチン4)スルホトランスフェラーゼ
CHST13	NM_152889	cart 炭水化物(コンドロイチン4)スルホトランスフェラーゼ
CHST3	NM_004273	炭水化物(コンドロイチン6)スルホトランスフェラーゼ3
CIB2	NM_006383	DNA依存性タンパク質キナーゼ触媒
CIRBP	NM_001280	低温誘導性RNA結合タンパク質
CITED2	NM_006079	Cbp/p300相互作用性トランス活性化因子
CITED4	NM_133467	Cbp/p300相互作用性トランス活性化因子
CKAP1	NM_001281	細胞骨格結合タンパク質 1
CKAP4	NM_006825	細胞骨格結合タンパク質 4
CLASP1	NM_015282	CLIP関連タンパク質1
CLDN1	NM_021101	クローディン1
CLDN12	NM_012129	クローディン12
CLDN15	NM_014343	クローディン15アイソフォーム1
CLDN18	NM_001002026	クローディン18アイソフォーム2
CLDN19	NM_148960	クローディン19

CLDN2	NM_020384	クローディン２
CLDN6	NM_021195	クローディン６
CLDN9	NM_020982	クローディン９
CLDND1	NM_019895	クローディンドメイン含有1タンパク質アイソフォームa
CLEC2A	NM_207375	C型レクチンドメインファミリー2，メンバーA
CLIC5	NM_016929	細胞内塩化物チャネル ５
CLIC6	NM_053277	細胞内塩化物チャネル ６
CLIPR-59	NM_015526	CLIP-170関連タンパク質
CLLU1	NM_001025233	推定上のタンパク質 LOC574028
CLN6	NM_017882	CLN6タンパク質
CLOCK	NM_004898	クロック(clock)
CLPB	NM_030813	カリウム輸送体欠損3の抑制因子 ３
CLSTN2	NM_022131	カルシンテニン2
CMIP	NM_030629	c-Maf誘導タンパク質Tc-mipアイソフォーム
CMTM4	NM_181521	ケモカイン様因子スーパーファミリー4アイソフォーム2
CMYA1	NM_194293	心筋症関連1
CNFN	NM_032488	コルニフェリン
CNGA2	NM_005140	環状ヌクレオチド依存性チャネルα ２
CNGA3	NM_001298	環状ヌクレオチド依存性チャネルα ３
CNGB1	NM_001297	環状ヌクレオチド依存性チャネルβ１
CNKSR3	NM_173515	CNKSR ファミリーメンバー ３
CNNM3	NM_017623	サイクリンM3アイソフォーム1
CNNM4	NM_020184	サイクリン M4
CNOT4	NM_001008225	CCR4-NOT 転写複合体，サブユニット ４
CNOT6	NM_015455	CCR4-NOT 転写複合体，サブユニット ６
CNOT7	NM_054026	CCR4-NOT 転写複合体，サブユニット ７
CNP	NM_033133	2',3'-環状ヌクレオチド 3'ホスホジエステラーゼ
CNTF	NM_000614	毛様体神経栄養因子
CNTN2	NM_005076	コンタクチン2前駆体
CNTN3	NM_020872	コンタクチン3
CNTN4	NM_175607	コンタクチン4アイソフォームa前駆体
CNTNAP1	NM_003632	コンタクチン結合タンパク質1
CNTNAP2	NM_014141	細胞認識分子Caspr2前駆体
CNTNAP4	NM_033401	細胞認識タンパク質CASPR4アイソフォーム1
CNTNAP5	NM_130773	コンタクチン結合タンパク質様5アイソフォーム1
COBRA1	NM_015456	BRCA1の補因子
COG3	NM_031431	ゴルジ輸送複合体3の成分
COG6	NM_020751	オリゴマーゴルジ複合体6の成分
COL12A1	NM_004370	コラーゲン，XII型，α1長型アイソフォーム
COL18A1	NM_030582	α1 XVIII型コラーゲンアイソフォーム1前駆体
COL1A1	NM_000088	α1 I型コラーゲンプレプロタンパク質
COL20A1	NM_020882	コラーゲン様タンパク質
COL22A1	NM_152888	コラーゲン，XXII型，α1
COL23A1	NM_173465	コラーゲン，XXIII型，α1
COL25A1	NM_032518	α1 II型コラーゲンアイソフォーム1
COL2A1	NM_001844	α2 IV型コラーゲンプレプロタンパク質
COL4A2	NM_001846	α4 IV型コラーゲン前駆体
COL4A4	NM_000092	α1 V型コラーゲンプレプロタンパク質
COL5A1	NM_000093	α1 V型コラーゲンプレプロタンパク質
COL6A2	NM_058175	α2 VI型コラーゲンアイソフォーム2C2a前駆体
COMMD3	NM_012071	COMMドメイン含有 3
COMMD4	NM_017828	COMMドメイン含有 4

COMMD5	NM_014066	高血圧関連カルシウム調節遺伝子
COMMD9	NM_014186	COMMドメイン含有 9
COPS7B	NM_022730	COP9 構成的光形態形成相同体
COPZ1	NM_016057	コートマータンパク質複合体，サブユニットζ1
COQ9	NM_020312	推定上のタンパク質 LOC57017
CORIN	NM_006587	コリン
CORO1B	NM_001018070	コロニン，アクチン結合タンパク質 1B
CORO1C	NM_014325	コロニン，アクチン結合タンパク質 1C
CORO2B	NM_006091	コロニン，アクチン結合タンパク質 2B
CORO6	NM_032854	コロニン6
COVA1	NM_006375	細胞質卵巣がん抗原1アイソフォームa
COX10	NM_001303	ヘムA:ファルネシルトランスフェラーゼ
COX7A2	NM_001865	シトクロムcオキシダーゼサブユニットVIIaポリペプチド2
CPA4	NM_016352	カルボキシペプチダーゼA4プレプロタンパク質
CPA6	NM_020361	カルボキシペプチダーゼB前駆体
CPD	NM_001304	カルボキシペプチダーゼD前駆体
CPEB2	NM_182485	細胞質ポリアデニル化要素結合
CPEB3	NM_014912	細胞質ポリアデニル化要素結合
CPLX2	NM_001008220	コンプレキシン2
CPM	NM_001005502	カルボキシペプチダーゼM前駆体
CPNE5	NM_020939	コパインV
CPSF4	NM_006693	切断およびポリアデニル化特異的因子 4,
CPSF6	NM_007007	切断およびポリアデニル化特異的因子 6,
CR2	NM_001006658	補体成分(3d/エプスタインバーウイルス)
CRABP2	NM_001878	細胞内レチノイン酸結合タンパク質2
CRAMP1L	NM_020825	Crm,クランプド(cramped)様
CRB1	NM_201253	クラブス(crumbs)相同体1前駆体
CRB2	NM_173689	クラブス相同体2
CRB3	NM_139161	クラブス 3アイソフォームa前駆体
CREB3L1	NM_052854	cAMP 応答配列結合タンパク質3様
CREB3L2	NM_194071	cAMP 応答配列結合タンパク質3様
CREB3L3	NM_032607	cAMP 応答配列結合タンパク質3様
CREB5	NM_001011666	cAMP 応答配列結合タンパク質 5
CREG1	NM_003851	E1A-刺激性遺伝子の細胞リプレッサー
CREG2	NM_153836	E1A-刺激性遺伝子2の細胞リプレッサー
CRHR1	NM_004382	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体1
CRI1	NM_014335	CREBBP/EP300インヒビター1
CRIP2	NM_001312	システインリッチタンパク質2
CRISPLD2	NM_031476	システインリッチ分泌タンパク質LCCLドメイン
CRK	NM_005206	v-crk肉腫ウイルスCT10がん遺伝子相同体
CRMP1	NM_001014809	コラプシン応答メディエータータンパク質1アイソフォーム1
CRNKL1	NM_016652	クルックッドネック（crooked neck）様1タンパク質
CRP	NM_000567	C反応性タンパク質，ペントラキシン関連
CRSP7	NM_004831	Sp1転写に必要な補因子
CRSP8	NM_004269	Sp1転写に必要な補因子
CRTAP	NM_006371	軟骨結合タンパク質前駆体
CRTC1	NM_015321	粘膜表皮がん転座1アイソフォーム
CRTC3	NM_022769	調節CREBタンパク質3のトランスデューサー
CRY2	NM_021117	クリプトクロム2（ホトリアーゼ様）
CRYZL1	NM_145858	クリスタリン，ζ様1
CSDC2	NM_014460	RNA結合タンパク質ピピン
CSF1R	NM_005211	コロニー刺激因子1受容体前駆体

CSMD1	NM_033225	カブ(CUB)およびスシ(Sushi)多重ドメイン1
CSNK1A1	NM_001025105	カゼインキナーゼ1，α1アイソフォーム1
CSNK1G1	NM_001011664	カゼインキナーゼ1，γ1アイソフォームL
CSNK1G3	NM_001031812	カゼインキナーゼ1，γ3アイソフォーム2
CSRP1	NM_004078	システインおよびグリシンリッチタンパク質1
CST9	NM_001008693	シスタチン9
CTCF	NM_006565	CCCTC-結合因子
CTCFL	NM_080618	CCCTC-結合因子様タンパク質
CTDSP1	NM_021198	CTD（カルボキシ末端ドメイン，RNAポリメラーゼII
CTDSP2	NM_005730	核LIM相互作用因子-相互作用性因子2
CTDSPL	NM_001008392	低分子CTDホスファターゼ3アイソフォーム1
CTF1	NM_001330	カルジオトロフィン1
CTNNBIP1	NM_001012329	カテニン，β相互作用性タンパク質1
CTNND1	NM_001331	カテニン(カドヘリン結合タンパク質)，δ1
CTNND2	NM_001332	カテニン(カドヘリン結合タンパク質)，δ2
CTPS	NM_001905	CTPシンターゼ
CTPS2	NM_019857	シチジン三リン酸シンターゼII
CTSB	NM_001908	カテプシンBプレプロタンパク質
CTSC	NM_148170	カテプシンCアイソフォームb前駆体
CTSW	NM_001335	カテプシンWプレプロタンパク質
CTTNBP2NL	NM_018704	推定上のタンパク質 LOC55917
CUEDC1	NM_017949	キュー(CUE)ドメイン含有1
CUGBP2	NM_001025076	CUG三塩基リピート，RNA結合タンパク質2
CUL5	NM_003478	バソプレシン活性化カルシウム動員
CUTL2	NM_015267	カット(cut)様2
CX3CR1	NM_001337	ケモカイン(C-X3-Cモチーフ)受容体1
CXCL1	NM_001511	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド1
CXCL10	NM_001565	小誘導性サイトカインB10前駆体
CXCL11	NM_005409	小誘導性サイトカインB11前駆体
CXCL12	NM_000609	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド12（間質
CXCL14	NM_004887	小誘導性サイトカインB14前駆体
CXCL16	NM_022059	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド16
CXCL2	NM_002089	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド2
CXCL5	NM_002994	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド5前駆体
CXCR3	NM_001504	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体3
CXorf12	NM_003492	染色体Xオープンリーディングフレーム12
CXorf15	NM_018360	γ-タキシリン
CXorf9	NM_018990	リンパ球で発現するSH3タンパク質
CYB561D2	NM_007022	シトクロムb-561ドメイン含有2
CYB5B	NM_030579	シトクロムb5ミトコンドリア外膜
CYB5R2	NM_001001336	シトクロムb5リダクターゼb5R.2アイソフォーム2
CYBASC3	NM_153611	シトクロムb，アスコルビン酸依存性3
CYBRD1	NM_024843	シトクロムbリダクターゼ1
CYCS	NM_018947	シトクロムc
CYP11B1	NM_000497	シトクロムP450，ファミリー11,サブファミリーB
CYP19A1	NM_000103	シトクロムP450，ファミリー19
CYP20A1	NM_020674	シトクロムP450，ファミリー20,サブファミリーA
CYP27B1	NM_000785	シトクロムP450，ファミリー27,サブファミリーB
CYP4F3	NM_000896	シトクロムP450，ファミリー4，サブファミリーF
CYP4F8	NM_007253	シトクロムP450，ファミリー4，サブファミリーF
CYR61	NM_001554	システインリッチ，血管新生誘導因子，61
CYYR1	NM_052954	システインおよびチロシンリッチ1タンパク質前駆体
D15Wsu75e	NM_015704	推定上のタンパク質 LOC27351

D2HGDH	NM_152783	D-2-ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ
D4ST1	NM_130468	デルマタン4スルホトランスフェラーゼ1
DAAM1	NM_014992	ディシュベルド（dishevelled）結合活性化因子
DAAM2	NM_015345	ディシュベルド結合活性化因子
DAB2IP	NM_032552	DAB2相互作用性タンパク質アイソフォーム1
DAG1	NM_004393	ジストログリカン1前駆体
DAK	NM_015533	ジヒドロキシアセトンキナーゼ2
DAO	NM_001917	D-アミノ酸酸化酵素
DAPK2	NM_014326	死関連タンパク質キナーゼ2
DARC	NM_002036	Duffy血液型
DBC1	NM_014618	膀胱がん内欠失1
DBF4B	NM_145663	DBF4相同体Bアイソフォーム1
DBNDD1	NM_024043	ディスビンディン(ディストロブレビン結合タンパク質1)
DBNDD2	NM_033542	SCFアポトーシス応答タンパク質1アイソフォーム2
DBNL	NM_001014436	ドレブリン様アイソフォームb
DCBLD1	NM_173674	ジスコイジン，カブおよびLCCLドメイン含有1
DCLRE1B	NM_022836	DNAクロスリンク修復1B（PSO2相同体，S.
DCST2	NM_144622	推定上のタンパク質 LOC127579
DCTN5	NM_032486	ダイナクチン4
DCUN1D3	NM_173475	推定上のタンパク質 LOC123879
DCX	NM_000555	ダブルコルチンアイソフォームa
DDB1	NM_001923	損傷特異的DNA結合タンパク質1
DDEF1	NM_018482	発達および分化促進因子
DDEF2	NM_003887	発達および分化促進
DDN	NM_015086	デンドリン
DDX10	NM_004398	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド10
DDX11	NM_004399	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) ボックスポリペプチド11
DDX17	NM_006386	DEAD ボックスポリペプチド17アイソフォーム p82
DDX19A	NM_018332	DDX19様タンパク質
DDX19B	NM_001014449	DEAD (Asp-Glu-Ala-As) ボックスポリペプチド19アイソフォーム
DDX19-DDX19L	NM_001015047	DDX19-DDX19L タンパク質
DDX21	NM_004728	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド21
DDX26B	NM_182540	推定上のタンパク質 LOC203522
DDX41	NM_016222	DEADボックスタンパク質アブストラクト（abstrakt）
DDX58	NM_014314	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) ボックスポリペプチド
DDX59	NM_031306	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド 59
DEADC1	NM_182503	デアミナーゼドメイン含有1
DEDD2	NM_133328	死エフェクタードメイン含有DNA結合
DENND1A	NM_020946	推定上のタンパク質LOC57706アイソフォーム1
DENND2D	NM_024901	DENN/MADDドメイン含有 2D
DEPDC5	NM_014662	DEPドメイン含有5アイソフォーム1
DEPDC6	NM_022783	DEPドメイン含有6
DERL3	NM_001002862	デルリン-3タンパク質アイソフォームb
DFFA	NM_004401	DNA断片化因子，45 kDa，α
DFNB31	NM_015404	CASK-相互作用性タンパク質 CIP98
DGAT1	NM_012079	ジアシルグリセロール O-アシルトランスフェラーゼ1
DGAT2	NM_032564	ジアシルグリセロール O-アシルトランスフェラーゼ相同体2
DGAT2L6	NM_198512	ジアシルグリセロール O-アシルトランスフェラーゼ2様6
DGCR13	NM_001024733	ディジョージ症候群遺伝子H
DGCR2	NM_005137	膜内在性タンパク質 DGCR2
DGCR6	NM_005675	ディジョージ症候群重要領域のタンパク質6
DGCR6L	NM_033257	ディジョージ症候群重要領域のタンパク質6様
DGKB	NM_145695	ジアシルグリセロールキナーゼ，βアイソフォーム2

DGKI	NM_004717	ジアシルグリセロールキナーゼ，ι
DGKZ	NM_003646	ジアシルグリセロールキナーゼ，ζ104 kDaアイソフォーム2
DHCR24	NM_014762	24-デヒドロコレステロールリダクターゼ前駆体
DHCR7	NM_001360	7-デヒドロコレステロールリダクターゼ
DHTKD1	NM_018706	デヒドロゲナーゼE1およびトランスケトラーゼドメイン
DHX34	NM_194428	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスポリペプチド 34
DHX40	NM_024612	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスポリペプチド 40
DIABLO	NM_019887	ディアブロ(diablo)アイソフォーム1前駆体
DICER1	NM_030621	ダイサー(dicer) 1
DIDO1	NM_022105	死誘導因子-除去因子(obliterator) 1アイソフォームa
DIP	NM_015124	死誘導タンパク質
DIP2C	NM_014974	推定上のタンパク質 LOC22982
DIRAS1	NM_145173	低分子GTP結合腫瘍抑制因子1
DISC1	NM_001012957	統合失調症混乱1アイソフォームLv (disrupted in schizophrenia 1 isoform Lv)
DISP2	NM_033510	ディスパッチド(dispatched)B
DIXDC1	NM_033425	DIXドメイン含有1アイソフォームb
DKFZp434I1020	NM_194295	推定上のタンパク質 LOC196968
DKFZp451A211	NM_001003399	推定上のタンパク質 LOC400169
DKFZp564K142	NM_032121	移植関連タンパク質
DKFZp686O24166	NM_001009913	推定上のタンパク質 LOC374383
DKFZp761B107	NM_173463	推定上のタンパク質 LOC91050
DKFZP761H1710	NM_031297	推定上のタンパク質 LOC83459
DKFZp779B1540	NM_001010903	推定上のタンパク質 LOC389384
DKK1	NM_012242	ディコッフ(dickkopf)相同体1前駆体
DLAT	NM_001931	ジヒドロリポアミド S-アセチルトランスフェラーゼ(E2
DLEC1	NM_007335	肺および食道がん内欠失1アイソフォーム
DLG5	NM_004747	ディスクスラージ(discs large)相同体5
DLGAP2	NM_004745	ディスクスラージ結合タンパク質2
DLL1	NM_005618	δ様1
DLL4	NM_019074	δ様4タンパク質前駆体
DLX1	NM_178120	ディスタルレス(distal-less)ホメオボックス1アイソフォーム1
DLX3	NM_005220	ディスタルレスホメオボックス3
DMRTC1	NM_033053	DMRT様ファミリー C1
DMWD	NM_004943	筋緊張性異栄養症含有WD反復モチーフ
DNAH10	NM_207437	ダイニン，軸糸，重鎖ポリペプチド10
DNAJB1	NM_006145	DnaJ (Hsp40) 相同体，サブファミリーB，メンバー 1
DNAJB12	NM_001002762	DnaJ (Hsp40) 相同体，サブファミリーB，メンバー 12
DNAJB2	NM_006736	DnaJ (Hsp40) 相同体，サブファミリーB，メンバー 2
DNAJC10	NM_018981	DnaJ (Hsp40) 相同体，サブファミリーC，メンバー 10
DNAJC11	NM_018198	DnaJ (Hsp40) 相同体，サブファミリーC，メンバー 11
DNAJC14	NM_032364	ドーパミン受容体相互作用性タンパク質
DNAJC18	NM_152686	DnaJ (Hsp40) 相同体，サブファミリーC，メンバー 18
DNAL4	NM_005740	ダイニン軽鎖4，軸糸
DNALI1	NM_003462	軸糸ダイニン軽鎖
DNASE1L2	NM_001374	デオキシリボヌクレアーゼI様2
DNM1L	NM_005690	ダイナミン1様タンパク質アイソフォーム3
DNM3	NM_015569	ダイナミン3
DNMT3A	NM_175630	DNAシトシンメチルトランスフェラーゼ3αアイソフォーム
DOCK3	NM_004947	細胞質分裂のデディケーター(dedicator) 3
DOCK8	NM_203447	細胞質分裂のデディケーター 8
DOCK9	NM_015296	細胞質分裂のデディケーター 9
DOK4	NM_018110	チロシンキナーゼの下流4
DOK5	NM_018431	DOK5 タンパク質アイソフォーム

DOLPP1	NM_020438	ドリチルピロリン酸ホスファターゼ1
DPF2	NM_006268	D4, 亜鉛およびダブルPHDフィンガーファミリー2
DPF3	NM_012074	D4, 亜鉛およびダブルPHDフィンガーファミリー 3
DPH1	NM_001383	必要ジフテリア毒素耐性タンパク質
DPP3	NM_005700	ジペプチジルペプチダーゼ III
DPP4	NM_001935	ジペプチジルペプチダーゼ IV
DPY19L3	NM_207325	dpy19様3
DPYD	NM_000110	ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ
DPYSL3	NM_001387	ジヒドロピリミジナーゼ様 3
DPYSL4	NM_006426	ジヒドロピリミジナーゼ様 4
DR1	NM_001938	転写の下方制御因子1
DRD2	NM_000795	ドーパミン受容体D2アイソフォーム長型
DSC3	NM_001941	デスモコリン3アイソフォームDsc3aプレプロタンパク質
DSCR1	NM_004414	カルシプレッシン1アイソフォームa
DSCR3	NM_006052	ダウン症重要領域のタンパク質3
DTNA	NM_001390	ジストロブレビンαアイソフォーム1
DTX3L	NM_138287	デルテックス3様
DULLARD	NM_015343	ダラード(dullard)相同体
DUOX1	NM_017434	二重オキシダーゼ1前駆体
DUOX2	NM_014080	二重オキシダーゼ2前駆体
DUSP13	NM_001007271	筋組織限定の二重特異性ホスファターゼ
DUSP22	NM_020185	二重特異性ホスファターゼ 22
DUSP3	NM_004090	二重特異性ホスファターゼ 3
DUSP5	NM_004419	二重特異性ホスファターゼ 5
DYNC1LI1	NM_016141	ダイニン軽鎖A
DYRK2	NM_003583	二重特異性チロシン-(Y)-リン酸化
E2F2	NM_004091	E2F 転写因子 2
E2F3	NM_001949	E2F 転写因子 3
E2F5	NM_001951	E2F 転写因子 5
EAF1	NM_033083	ELL結合因子1
EARS2	NM_133451	推定上のタンパク質 LOC124454
ECEL1	NM_004826	エンドセリン変換酵素様1
ECHDC3	NM_024693	エノイルコエンザイムAヒドラターゼドメイン含有3
ECOP	NM_030796	EGFR共増幅および過剰発現タンパク質
EDAR	NM_022336	エクトジスプラシンA受容体
EDARADD	NM_080738	EDAR結合死ドメインアイソフォームB
EDEM3	NM_025191	ER分解エンハンサー, マンノシダーゼα様
EDG3	NM_005226	内皮細胞分化, スフィンゴリピド
EDG4	NM_004720	内皮細胞分化, リゾホスファチジック
EDN2	NM_001956	エンドセリン2
EDNRA	NM_001957	エンドセリン受容体A型
EDNRB	NM_000115	エンドセリン受容体B型アイソフォーム1
EEF2K	NM_013302	伸長因子-2キナーゼ
EEFSEC	NM_021937	セレンタンパク質の翻訳のための伸長因子
EFCAB1	NM_024593	ERハンドカルシウム結合ドメイン1
EFHD1	NM_025202	ERハンドドメインファミリー, メンバー D1
EFHD2	NM_024329	ERハンドドメインファミリー, メンバー D2
EFNA3	NM_004952	エフリンA3
EFNB1	NM_004429	エフリン-B1前駆体
EFNB3	NM_001406	エフリン-B3前駆体
EGLN3	NM_022073	egl 9 相同体3
EGR2	NM_000399	初期生育反応2タンパク質
EHD2	NM_014601	EHドメイン含有2

EHD4	NM_139265	EHドメイン含有4
EI24	NM_001007277	エトポシド誘導性2.4アイソフォーム2
EIF2AK1	NM_014413	ヘム調節開始因子2-αキナーゼ
EIF2B5	NM_003907	真核生物翻訳開始因子 2B,
EIF2C1	NM_012199	真核生物翻訳開始因子 2C, 1
EIF2C4	NM_017629	真核生物翻訳開始因子 2C, 4
EIF2S2	NM_003908	真核生物翻訳開始因子2β
EIF4EBP2	NM_004096	真核生物翻訳開始因子 4E
EIF4G1	NM_004953	真核生物翻訳開始因子 4
ELF2	NM_006874	E74 様因子2 (etsドメイン転写
ELF5	NM_001422	E74 様因子 5 ESE-2b
ELL	NM_006532	伸長因子RNAポリメラーゼII
Ells1	NM_152793	推定上のタンパク質 LOC222166
ELMO1	NM_014800	貪食および細胞運動性1アイソフォーム
ELMOD1	NM_018712	ELMOドメイン含有1
ELP3	NM_018091	伸長タンパク質3相同体
ELSPBP1	NM_022142	精巣上体精子結合タンパク質1
EMD	NM_000117	エメリン
EME1	NM_152463	必須の減数分裂エンドヌクレアーゼ1相同体1
EML5	NM_183387	棘皮動物微小管結合タンパク質様
EMP1	NM_001423	上皮膜タンパク質1
EMR2	NM_013447	egf様モジュール含有, ムチン様, ホルモン
EMR3	NM_152939	egf様モジュール含有ムチン様受容体3
EN2	NM_001427	エングレイルド(engrailed)相同体2
ENAM	NM_031889	エナメリン
ENPP1	NM_006208	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ
ENSA	NM_207043	エンドスルフィンαアイソフォーム2
ENTPD3	NM_001248	エクトヌクレオチド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ
EPB41	NM_004437	赤血球膜タンパク質バンド4.1
EPHA4	NM_004438	エフリン受容体
EPHB2	NM_004442	エフリン受容体EphB2アイソフォーム2前駆体
EPN2	NM_014964	エプシン2アイソフォームb
EPN3	NM_017957	エプシン3
EPS15L1	NM_021235	上皮増殖因子受容体経路
EPSTI1	NM_033255	上皮間質相互作用1アイソフォーム2
ERBB2	NM_001005862	erbB-2 アイソフォームb
ERGIC1	NM_001031711	小胞体-ゴルジ体中間体
ERMAP	NM_001017922	赤芽球膜結合タンパク質
ESPN	NM_031475	エスピン
ESRRA	NM_004451	エストロゲン関連受容体α
ESRRG	NM_001438	エストロゲン関連受容体γアイソフォーム1
ETS1	NM_005238	v-ets赤芽球症ウイルスE26がん遺伝子
ETV6	NM_001987	ets変異体遺伝子6
EVA1	NM_144765	上皮V様抗原1前駆体
EVC	NM_153717	エリスファンクレフェルト症候群タンパク質
EVI5L	NM_145245	推定上のタンパク質 LOC115704
EXOSC6	NM_058219	酵母mRNA輸送調節因子3の相同体
F11R	NM_016946	F11受容体アイソフォームa前駆体
F2RL2	NM_004101	凝固因子II (トロンビン)受容体様2
F8	NM_000132	凝固因子VIIIアイソフォームa前駆体
FABP3	NM_004102	脂肪酸結合タンパク質3
FAIM2	NM_012306	Fasアポトーシス抑制分子2
FAM100B	NM_182565	推定上のタンパク質 LOC283991

FAM101A	NM_181709	推定上のタンパク質 LOC144347
FAM101B	NM_182705	推定上のタンパク質 LOC359845
FAM102A	NM_203305	早期エストロゲン誘導性遺伝子1タンパク質アイソフォームb
FAM104A	NM_032837	推定上のタンパク質 LOC84923
FAM105B	NM_138348	推定上のタンパク質 LOC90268
FAM107A	NM_007177	腎細胞がんにおける発現減少
FAM109A	NM_144671	推定上のタンパク質 LOC144717
FAM109B	NM_001002034	推定上のタンパク質 LOC150368
FAM111B	NM_198947	推定上のタンパク質 LOC374393
FAM112A	NM_001008901	推定上のタンパク質 LOC149699アイソフォーム2
FAM11A	NM_032508	配列類似性を有するファミリー11，メンバーA
FAM26C	NM_001001412	推定上のタンパク質 LOC255022
FAM36A	NM_198076	配列類似性を有するファミリー36，メンバーA
FAM38A	NM_014745	配列類似性を有するファミリー38，メンバーA
FAM3A	NM_021806	ファミリー3，メンバーAタンパク質
FAM3C	NM_014888	配列類似性を有するファミリー3，メンバー C
FAM3D	NM_138805	配列類似性を有するファミリー3，メンバー D
FAM49B	NM_016623	推定上のタンパク質 LOC51571
FAM51A1	NM_017856	配列類似性を有するファミリー51，メンバーA1
FAM53A	NM_001013622	背側神経管核タンパク質
FAM53B	NM_014661	推定上のタンパク質 LOC9679
FAM53C	NM_016605	ファミリー53，メンバーCタンパク質
FAM55C	NM_145037	推定上のタンパク質 LOC91775
FAM60A	NM_021238	配列類似性を有するファミリー60，メンバーA
FAM62C	NM_031913	配列類似性を有するファミリー62（C2ドメイン
FAM64A	NM_019013	推定上のタンパク質 LOC54478
FAM70A	NM_017938	推定上のタンパク質 LOC55026
FAM71A	NM_153606	推定上のタンパク質 LOC149647
FAM73B	NM_032809	推定上のタンパク質 LOC84895
FAM76A	NM_152660	配列類似性を有するファミリー76，メンバーA
FAM77C	NM_024522	推定上のタンパク質 LOC79570
FAM78A	NM_033387	推定上のタンパク質 LOC286336
FAM81A	NM_152450	推定上のタンパク質 LOC145773
FAM83A	NM_032899	推定上のタンパク質LOC84985アイソフォームa
FAM84A	NM_145175	NSE1
FAM86A	NM_201400	推定上のタンパク質LOC196483アイソフォーム1
FAM86B1	NM_032916	推定上のタンパク質 LOC85002
FAM86C	NM_018172	推定上のタンパク質LOC55199アイソフォーム1
FAM89B	NM_152832	マウス乳がんウイルス受容体相同体1
FAM8A1	NM_016255	常染色体の高度に保存されたタンパク質
FAM92B	NM_198491	推定上のタンパク質 LOC339145
FAM9C	NM_174901	配列類似性を有するファミリー9，メンバーC
FANCA	NM_000135	ファンコニー貧血，相補群Aアイソフォーム
FANCC	NM_000136	ファンコニー貧血，相補群 C
FANCE	NM_021922	ファンコニー貧血，相補群 E
FANCM	NM_020937	ファンコニー貧血，相補群 M
FARP2	NM_014808	FERM, RhoGEF およびプレクストリンドメインタンパク質 2
FARSLB	NM_005687	フェニルアラニン-tRNAシンテターゼ様，β
FAS	NM_000043	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー
FASN	NM_004104	脂肪酸シンターゼ
FAT2	NM_001447	FAT腫瘍抑制因子2前駆体
FATE1	NM_033085	胎児および成人精巣発現転写産物
FBLN1	NM_006485	フィブリン1アイソフォームB前駆体

FBXL17	NM_022824	Fボックスおよびロイシンリッチリピートタンパク質 17
FBXL19	NM_019085	Fボックスおよびロイシンリッチリピートタンパク質 19
FBXL8	NM_018378	Fボックスおよびロイシンリッチリピートタンパク質 8
FBXO16	NM_172366	Fボックスオンリー(only)タンパク質16
FBXO17	NM_024907	Fボックスタンパク質FBG4アイソフォーム2
FBXO25	NM_012173	Fボックスオンリータンパク質25アイソフォーム3
FBXO30	NM_032145	Fボックスオンリータンパク質 30
FBXO34	NM_017943	Fボックスオンリータンパク質 34
FBXO39	NM_153230	Fボックスタンパク質 39
FBXO40	NM_016298	Fボックスタンパク質 40
FBXO44	NM_001014765	Fボックスタンパク質44アイソフォーム1
FBXW4	NM_022039	FボックスおよびWD-40ドメインタンパク質4
FBXW9	NM_032301	FボックスおよびWD-40ドメインタンパク質9
FCER1G	NM_004106	IgEのFc断片，高親和性I,受容体
FCGR2B	NM_001002273	IgGのFc断片，低親和性IIb,受容体
FCHO2	NM_138782	FCHドメインオンリー2
FCHSD2	NM_014824	FCHおよび二重SH3ドメイン2
FCMD	NM_006731	フクチン
FCRL5	NM_031281	Fc受容体様5
FDFT1	NM_004462	ファルネシル二リン酸ファルネシルトランスフェラーゼ1
FEM1A	NM_018708	fem-1相同体a（線虫）
FEM1C	NM_020177	女性化症1相同体a
FES	NM_002005	V-FES猫肉腫ウイルス/V-FPSフジナミ鳥類
FETUB	NM_014375	フェチュインB
FGD2	NM_173558	FYVE, RhoGEF およびPHドメイン含有 2
FGD3	NM_033086	FYVE, RhoGEF およびPHドメイン含有 3
FGD6	NM_018351	FYVE, RhoGEF およびPHドメイン含有 6
FGF13	NM_004114	線維芽細胞増殖因子13アイソフォーム1A
FGF2	NM_002006	線維芽細胞増殖因子2
FGF23	NM_020638	線維芽細胞増殖因子23
FGF7	NM_002009	線維芽細胞増殖因子7前駆体
FGFR1	NM_000604	線維芽細胞増殖因子受容体1アイソフォーム1
FGFR2	NM_000141	線維芽細胞増殖因子受容体2アイソフォーム1
FGFRL1	NM_001004356	線維芽細胞増殖因子受容体様1
FIGN	NM_018086	フィドゲチン(fidgetin)
FKBP1A	NM_054014	FK506 結合タンパク質 1A
FKBP1B	NM_004116	FK506 結合タンパク質1Bアイソフォームa
FKBP8	NM_012181	FK506 結合タンパク質 8
FKBP9	NM_007270	FK506 結合タンパク質 9
FKBP9L	NM_182827	FK506 結合タンパク質9様
FKSG24	NM_032683	推定上のタンパク質 LOC84769
FLJ10081	NM_017991	推定上のタンパク質 LOC55683
FLJ10159	NM_018013	推定上のタンパク質 LOC55084
FLJ10241	NM_018035	推定上のタンパク質 LOC55101
FLJ10324	NM_018059	推定上のタンパク質 LOC55698
FLJ10404	NM_019057	推定上のタンパク質 LOC54540
FLJ10769	NM_018210	推定上のタンパク質 LOC55739
FLJ10803	NM_018224	推定上のタンパク質 LOC55744
FLJ10815	NM_018231	アミノ酸輸送体
FLJ10945	NM_018280	推定上のタンパク質 LOC55267
FLJ11292	NM_018382	推定上のタンパク質 LOC55338
FLJ11506	NM_024666	推定上のタンパク質 LOC79719
FLJ12331	NM_024986	推定上のタンパク質 LOC80052

FLJ12505	NM_024749	推定上のタンパク質 LOC79805
FLJ12529	NM_024811	プレmRNA切断因子I, 59 kDaサブユニット
FLJ12700	NM_024910	推定上のタンパク質 LOC79970
FLJ12949	NM_023008	推定上のタンパク質 LOC65095 アイソフォーム1
FLJ13197	NM_024614	推定上のタンパク質 LOC79667
FLJ14001	NM_024677	推定上のタンパク質 LOC79730
FLJ14154	NM_024845	推定上のタンパク質 LOC79903
FLJ14768	NM_032836	推定上のタンパク質 FLJ14768
FLJ14816	NM_032845	推定上のタンパク質 LOC84931
FLJ14834	NM_032849	推定上のタンパク質 LOC84935
FLJ16165	NM_001004318	推定上のタンパク質 LOC390928
FLJ16171	NM_001004348	推定上のタンパク質 LOC441116
FLJ16323	NM_001004352	推定上のタンパク質 LOC441390
FLJ20152	NM_019000	推定上のタンパク質 LOC54463 アイソフォーム 2
FLJ20232	NM_019008	推定上のタンパク質 LOC54471
FLJ20297	NM_017751	推定上のタンパク質 LOC55627 アイソフォーム 1
FLJ20489	NM_017842	推定上のタンパク質 LOC55652
FLJ20699	NM_017931	推定上のタンパク質 LOC55020
FLJ20701	NM_017933	推定上のタンパク質 LOC55022
FLJ20758	NM_017952	推定上のタンパク質 LOC55037
FLJ20850	NM_017967	推定上のタンパク質 LOC55049
FLJ20859	NM_001029992	FLJ20859 タンパク質アイソフォーム3
FLJ21742	NM_032207	推定上のタンパク質 LOC84167
FLJ21820	NM_021925	推定上のタンパク質 LOC60526
FLJ21945	NM_025203	推定上のタンパク質 LOC80304
FLJ22795	NM_025084	推定上のタンパク質 LOC80154
FLJ23322	NM_024955	推定上のタンパク質 LOC80020
FLJ23447	NM_024825	推定上のタンパク質 LOC79883
FLJ25102	NM_182626	推定上のタンパク質 LOC348738
FLJ25222	NM_199163	推定上のタンパク質 LOC374666
FLJ25371	NM_152543	推定上のタンパク質 LOC152940
FLJ25996	NM_001001699	推定上のタンパク質 LOC401109
FLJ26850	NM_001001687	推定上のタンパク質 LOC400710
FLJ30058	NM_144967	推定上のタンパク質 LOC158763
FLJ30707	NM_145019	推定上のタンパク質 LOC220108
FLJ30834	NM_152399	推定上のタンパク質 LOC132332
FLJ31132	NM_001004355	推定上のタンパク質 LOC441522
FLJ31568	NM_152509	推定上のタンパク質 LOC150244
FLJ31951	NM_144726	推定上のタンパク質 LOC153830
FLJ32011	NM_182516	推定上のタンパク質 LOC148930
FLJ32206	NM_152497	推定上のタンパク質 LOC149421
FLJ33534	NM_182586	推定上のタンパク質 LOC285150
FLJ33641	NM_152687	推定上のタンパク質 LOC202309
FLJ33708	NM_173675	推定上のタンパク質 LOC285780
FLJ33814	NM_173510	推定上のタンパク質 LOC150275
FLJ34870	NM_207481	推定上のタンパク質 LOC401013
FLJ34931	NM_001029883	推定上のタンパク質 LOC388939
FLJ35424	NM_173661	推定上のタンパク質 LOC285492
FLJ35429	NM_001003807	推定上のタンパク質 LOC285830
FLJ35695	NM_207444	推定上のタンパク質 LOC400359
FLJ35725	NM_152544	推定上のタンパク質 LOC152992 アイソフォーム2
FLJ36070	NM_182574	推定上のタンパク質 LOC284358
FLJ36268	NM_207511	推定上のタンパク質 LOC401563

FLJ37464	NM_173815	推定上のタンパク質 LOC283848
FLJ37478	NM_178557	推定上のタンパク質 LOC339983
FLJ37543	NM_173667	推定上のタンパク質 LOC285668
FLJ38723	NM_173805	推定上のタンパク質 FLJ38723
FLJ38973	NM_153689	推定上のタンパク質 LOC205327
FLJ39155	NM_182798	推定上のタンパク質 LOC133584 アイソフォーム 2
FLJ39378	NM_178314	推定上のタンパク質 LOC353116
FLJ39531	NM_207445	推定上のタンパク質 LOC400360
FLJ39599	NM_173803	Mpv17様タンパク質2型
FLJ39827	NM_152424	推定上のタンパク質 LOC139285
FLJ40172	NM_173649	推定上のタンパク質 LOC285051
FLJ40852	NM_173677	推定上のタンパク質 LOC285962
FLJ41131	NM_198476	推定上のタンパク質 LOC284325
FLJ41423	NM_001001679	推定上のタンパク質 LOC399886
FLJ41603	NM_001001669	推定上のタンパク質 LOC389337
FLJ41733	NM_207473	推定上のタンパク質 LOC400870
FLJ41993	NM_001001694	推定上のタンパク質 LOC400935
FLJ42280	NM_207503	推定上のタンパク質 LOC401388
FLJ42291	NM_207367	推定上のタンパク質 LOC346547
FLJ42393	NM_207488	推定上のタンパク質 LOC401105
FLJ42957	NM_207436	推定上のタンパク質 LOC400077
FLJ43339	NM_207380	推定上のタンパク質 LOC388115
FLJ43752	NM_207497	推定上のタンパク質 LOC401253
FLJ43806	NM_201628	推定上のタンパク質 LOC399563
FLJ43870	NM_001001686	推定上のタンパク質 LOC400686
FLJ44006	NM_001001696	推定上のタンパク質 LOC400997
FLJ44076	NM_207486	推定上のタンパク質 LOC401080
FLJ44385	NM_207478	推定上のタンパク質 LOC400934
FLJ44635	NM_207422	推定上のタンパク質 LOC392490
FLJ44790	NM_001001691	推定上のタンパク質 LOC400850
FLJ44815	NM_207454	推定上のタンパク質 LOC400591
FLJ44955	NM_207500	推定上のタンパク質 LOC401278
FLJ45121	NM_207451	推定上のタンパク質 LOC400556
FLJ45224	NM_207510	推定上のタンパク質 LOC401562
FLJ45244	NM_207443	推定上のタンパク質 LOC400242
FLJ45337	NM_207465	推定上のタンパク質 LOC400754
FLJ45422	NM_001004349	推定上のタンパク質 LOC441140
FLJ45455	NM_207386	推定上のタンパク質 LOC388336
FLJ45537	NM_001001709	推定上のタンパク質 LOC401535
FLJ45684	NM_207462	推定上のタンパク質 LOC400666
FLJ45831	NM_001001684	推定上のタンパク質 LOC400576
FLJ45850	NM_207395	推定上のタンパク質 LOC388569
FLJ46026	NM_207458	推定上のタンパク質 LOC400627
FLJ46154	NM_198462	FLJ46154 タンパク質
FLJ46230	NM_207463	推定上のタンパク質 LOC400679
FLJ46266	NM_207430	推定上のタンパク質 LOC399949
FLJ46300	NM_001001677	推定上のタンパク質 LOC399827
FLJ46836	NM_207509	推定上のタンパク質 LOC401554
FLJ90680	NM_207475	推定上のタンパク質 LOC400926
FLOT2	NM_004475	フロチリン 2
FLRT3	NM_013281	フィブロネクチンロイシンリッチ膜貫通タンパク質3
FLYWCH1	NM_032296	FLYWCH 型ジンクフィンガー1アイソフォーム a
FMNL2	NM_052905	ホルミン様 2

FMNL3	NM_175736	ホルミン様3アイソフォーム1
FMO2	NM_001460	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 2
FMO5	NM_001461	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 5
FNBP1L	NM_001024948	ホルミン結合タンパク質1様アイソフォーム1
FNDC3B	NM_022763	フィブロネクチンIII型ドメイン含有 3B
FNDC5	NM_153756	フィブロネクチンIII型ドメイン含有 5
FNDC8	NM_017559	推定上のタンパク質 LOC54752
FOS	NM_005252	v-fos FBJマウス骨肉腫ウイルスがん遺伝子
FOSB	NM_006732	FBJマウス骨肉腫ウイルスがん遺伝子相同体
FOSL1	NM_005438	FOS様抗原 1
FOSL2	NM_005253	FOS様抗原 2
FOXE1	NM_004473	フォークヘッドボックス E1
FOXG1B	NM_005249	フォークヘッドボックス G1B
FOXI1	NM_012188	フォークヘッドボックス I1 アイソフォーム a
FOXJ1	NM_001454	フォークヘッドボックス J1
FOXJ2	NM_018416	フォークヘッドボックス J2
FOXK2	NM_004514	フォークヘッドボックス K2アイソフォーム 1
FOXL2	NM_023067	フォークヘッドボックス L2
FOXM1	NM_021953	フォークヘッドボックス M1アイソフォーム 2
FOXP1	NM_032682	フォークヘッドボックス P1 アイソフォーム 1
FOXQ1	NM_033260	フォークヘッドボックス Q1
FOXR2	NM_198451	フォークヘッドボックス R2
FOXRED1	NM_017547	FAD 依存性オキシドレダクターゼドメイン含有
FRAG1	NM_014489	FGF受容体活性化タンパク質 1
FREM1	NM_144966	FRAS1関連細胞外マトリックス1
FRK	NM_002031	fyn関連キナーゼ
FRMD1	NM_024919	FERMドメイン含有 1
FRMD4A	NM_018027	FERMドメイン含有 4A
FSD1L	NM_207647	フィブロネクチンIII型およびSPRYドメイン含有
FSTL1	NM_007085	ホリスタチン様 1 前駆体
FSTL3	NM_005860	ホリスタチン様 3 糖タンパク質前駆体
FSTL4	NM_015082	ホリスタチン様 4
FSTL5	NM_020116	ホリスタチン様 5
FTS	NM_001012398	ヒューズドトウズ(fused toes)相同体
FUK	NM_145059	フコキナーゼ
FUNDC1	NM_173794	FUN14 ドメイン含有 1
FURIN	NM_002569	フリンプレプロタンパク質
FUT1	NM_000148	フコシルトランスフェラーゼ 1
FUT10	NM_032664	フコシルトランスフェラーゼ 10
FUT5	NM_002034	フコシルトランスフェラーゼ 5
FUT8	NM_004480	フコシルトランスフェラーゼ 8アイソフォームb
FXC1	NM_012192	骨折仮骨1相同体
FXN	NM_000144	フラタキシンアイソフォーム1プレプロタンパク質
FXYD2	NM_001680	FXYDドメイン含有イオン輸送調節因子 2
FYCO1	NM_024513	FYVE およびコイルドコイルドメイン含有 1
FZD1	NM_003505	フリズルド 1
FZD4	NM_012193	フリズルド 4
FZR1	NM_016263	Fzr1タンパク質
GABARAPL2	NM_007285	GABA(A)受容体結合タンパク質様 2
GABBR2	NM_005458	Gタンパク質共役型受容体 51
GABRA1	NM_000806	γ-アミノ酪酸(GABA) A受容体, α
GABRE	NM_004961	γ-アミノ酪酸(GABA) A受容体
GABRG1	NM_173536	γ-アミノ酪酸(GABA) A受容体, γ1

GADD45G	NM_006705	増殖停止およびDNA損傷誘導性, γ
GALM	NM_138801	ガラクトースムタローゼ(アルドース 1-エピメラーゼ)
GALNT2	NM_004481	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ2
GALNT7	NM_017423	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ7
GALNTL1	NM_020692	UDP-N-アセチル-α-D-ガラクトサミン:ポリペプチド
GARNL4	NM_015085	GTPase活性化Rap/RanGAPドメイン様4
GAS1	NM_002048	増殖停止特異的1
GAS8	NM_001481	増殖停止特異的8
GATA3	NM_001002295	GATA結合タンパク質3アイソフォーム1
GATA5	NM_080473	GATA結合タンパク質5
GATAD2A	NM_017660	GATAジンクフィンガードメイン含有2A
GATAD2B	NM_020699	GATAジンクフィンガードメイン含有2B
GATS	NM_178831	STAG3への逆鎖転写ユニット
GBA3	NM_020973	細胞質β-グルコシダーゼ
GBF1	NM_004193	ゴルジ特異的ブレフェルジンA耐性因子1
GBL	NM_022372	Gタンパク質βサブユニット様
GBP2	NM_004120	グアニル酸結合タンパク質 2
GBP4	NM_052941	グアニル酸結合タンパク質 4
GCAT	NM_014291	グリシン C-アセチルトランスフェラーゼ前駆体
GCH1	NM_000161	GTPシクロヒドロラーゼ1アイソフォーム1
GCLM	NM_002061	グルタミン酸システインリガーゼ調節タンパク質
GCM1	NM_003643	グリア細胞欠失相同体a
GCNT1	NM_001490	β-1,3-ガラクトシル-O-グリコシル-糖タンパク質
GCNT2	NM_001491	グルコサミニル(N-アセチル)トランスフェラーゼ2
Gcom1	NM_001018097	GRINL1A結合タンパク質アイソフォーム8
GDA	NM_004293	グアニンデアミナーゼ
GDAP1L1	NM_024034	ガングリオシド誘導性分化関連
GDF2	NM_016204	成長分化因子2
GDF5	NM_000557	成長分化因子5プレプロタンパク質
GDF8	NM_005259	成長分化因子8
遺伝子記号	has-miR-34a標的	遺伝子名
GENX-3414	NM_003943	ゲネトニン(genethonin) 1
GFAP	NM_002055	グリア線維酸性タンパク質
GFER	NM_005262	erv1様増殖因子
GFRA3	NM_001496	GDNFファミリー受容体α3プレプロタンパク質
GIMAP6	NM_001007224	GTPase, IMAPファミリーメンバー6アイソフォーム3
GINS3	NM_022770	推定上のタンパク質 LOC64785
GIPC1	NM_005716	Gタンパク質シグナル伝達19相互作用性の調節因子
GIPC2	NM_017655	PDZドメインタンパク質GIPC2
GJA5	NM_005266	ギャップ結合タンパク質, α5
GJC1	NM_152219	ギャップ結合タンパク質, χ1, 31.9 kDa (コネキシン
GLCE	NM_015554	D-グルクロン酸 C5-エピメラーゼ
GLI4	NM_138465	GLI-クルッペル(Kruppel)ファミリーメンバーGLI4
GLIS2	NM_032575	GLISファミリージンクフィンガー2
GLP1R	NM_002062	グルカゴン様ペプチド1受容体
GLRA3	NM_006529	グリシン受容体, α3
GLRX	NM_002064	グルタレドキシン(チオールトランスフェラーゼ)
GLRX5	NM_016417	グルタレドキシン5
GLS	NM_014905	グルタミナーゼC
GLT25D1	NM_024656	グリコシルトランスフェラーゼ25ドメイン含有1
GLT25D2	NM_015101	グリコシルトランスフェラーゼ25ドメイン含有2
GLT8D1	NM_001010983	グリコシルトランスフェラーゼ8ドメイン含有1
GLTP	NM_016433	糖脂質輸送タンパク質

GM2A	NM_000405	GM2ガングリオシド活性化因子前駆体
GM632	NM_020713	推定上のタンパク質 LOC57473
GMFB	NM_004124	グリア成熟因子，β
GMIP	NM_016573	GEM相互作用性タンパク質
GMNN	NM_015895	ジェミニン(geminin)
GNA12	NM_007353	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質)
GNAI2	NM_002070	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質),
GNAL	NM_002071	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質),
GNAS	NM_016592	グアニンヌクレオチド結合タンパク質，α
GNAZ	NM_002073	グアニンヌクレオチド結合タンパク質，αz
GNB3	NM_002075	グアニンヌクレオチド結合タンパク質，β-3
GNG10	NM_001017998	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質)
GNG12	NM_018841	Gタンパク質γ-12サブユニット
GNG2	NM_053064	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質)
GNG7	NM_052847	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(Gタンパク質)
GNPDA1	NM_005471	グルコサミン-6-リン酸デアミナーゼ1
GNPNAT1	NM_198066	グルコサミンリン酸 N-アセチルトランスフェラーゼ1
GNPTAB	NM_024312	N-アセチルグルコサミン-1-リン酸トランスフェラーゼ
GNRHR	NM_000406	ゴナドトロピン放出ホルモン受容体アイソフォーム
GNS	NM_002076	グルコサミン(N-アセチル)-6-スルファターゼ前駆体
GOLGA4	NM_002078	ゴルジ自己抗原，ゴルジンサブファミリー a, 4
GOLGB1	NM_004487	ゴルジ自己抗原，ゴルジンサブファミリー b,
GOLPH3	NM_022130	ゴルジリンタンパク質 3
GOLPH3L	NM_018178	GPP34関連タンパク質
GOLT1B	NM_016072	ゴルジ輸送1相同体B
GORASP2	NM_015530	ゴルジ再構築スタッキングタンパク質2
GOSR1	NM_001007024	ゴルジSNAP受容体複合体メンバー1アイソフォーム 3
GOSR2	NM_001012511	ゴルジSNAP受容体複合体メンバー2アイソフォーム C
GP5	NM_004488	糖タンパク質V（血小板）
GPATC3	NM_022078	Gパッチドメイン含有3
GPC4	NM_001448	グリピカン4
GPHB5	NM_145171	糖タンパク質β5
GPR124	NM_032777	Gタンパク質共役型受容体 124
GPR135	NM_022571	Gタンパク質共役型受容体 135
GPR143	NM_000273	Gタンパク質共役型受容体 143
GPR17	NM_005291	Gタンパク質共役型受容体 17
GPR26	NM_153442	Gタンパク質共役型受容体 26
GPR3	NM_005281	Gタンパク質共役型受容体 3
GPR37L1	NM_004767	Gタンパク質共役型受容体 37様1
GPR4	NM_005282	Gタンパク質共役型受容体 4
GPR44	NM_004778	Gタンパク質共役型受容体 44
GPR55	NM_005683	Gタンパク質共役型受容体 55
GPR56	NM_005682	Gタンパク質共役型受容体 56アイソフォーム a
GPR6	NM_005284	Gタンパク質共役型受容体 6
GPR64	NM_005756	Gタンパク質共役型受容体 64
GPR83	NM_016540	Gタンパク質共役型受容体 83
GPR84	NM_020370	炎症関連Gタンパク質共役型受容体
GPR85	NM_018970	Gタンパク質共役型受容体 85
GPR97	NM_170776	Gタンパク質共役型受容体 97
GPRC5B	NM_016235	Gタンパク質共役型受容体，ファミリーC，グループ5
GPS2	NM_004489	Gタンパク質経路抑制因子 2
GPX3	NM_002084	血漿グルタチオンペルオキシダーゼ3前駆体
GRAMD2	NM_001012642	推定上のタンパク質 LOC196996

GRAP	NM_006613	GRB2関連アダプタータンパク質
GRB10	NM_001001549	増殖因子受容体結合タンパク質10アイソフォーム
GREM2	NM_022469	グレムリン2前駆体
GRHL1	NM_014552	リーダー結合タンパク質32アイソフォーム1
GRHL2	NM_024915	転写因子CP2様3
GRHL3	NM_021180	シスター・オブ・ママリアン・グレイニーヘッド(sister-of-mammalian grainyhead)タンパク質アイソフォーム
GRID1	NM_017551	グルタミン酸受容体，イオンチャネル型，δ1
GRIN1	NM_000832	NMDA受容体1アイソフォームNR1-1前駆体
GRIN3A	NM_133445	グルタミン酸受容体，イオンチャネル型
GRK6	NM_001004106	Gタンパク質共役型受容体キナーゼ6アイソフォームA
GRM1	NM_000838	グルタミン酸受容体，代謝調節型1
GRM2	NM_000839	グルタミン酸受容体，代謝調節型2前駆体
GRM7	NM_000844	グルタミン酸受容体，代謝調節型7アイソフォームa
GRSF1	NM_002092	G-リッチRNA配列結合因子1
GSDML	NM_018530	推定上のタンパク質 LOC55876
GSG1	NM_031289	生殖細胞結合1アイソフォーム1
GSPT2	NM_018094	ペプチド鎖解離因子3
GSTM3	NM_000849	グルタチオン S-トランスフェラーゼM3
GSTM5	NM_000851	グルタチオン S-トランスフェラーゼM5
GTF2F1	NM_002096	基本転写因子IIF，ポリペプチド1
GTF3C4	NM_012204	基本転写因子IIIC，ポリペプチド
GTSE1	NM_016426	G-2およびS期発現1
GUCA2A	NM_033553	グアニル酸シクラーゼ活性化因子2A
GYG1	NM_004130	グリコゲニン
GYG2	NM_003918	グリコゲニン2
GYPE	NM_198682	グリコホリンE前駆体
H2AFV	NM_138635	H2Aヒストンファミリー，メンバーVアイソフォーム2
H2AFX	NM_002105	H2Aヒストンファミリー，メンバーX
H6PD	NM_004285	ヘキソース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ前駆体
HAAO	NM_012205	3-ヒドロキシアントラニル酸3,4-ジオキシゲナーゼ
HABP2	NM_004132	ヒアルロン酸結合タンパク質2
HACE1	NM_020771	HECTドメインおよびアンキリンリピート含有，E3
HADH2	NM_004493	ヒドロキシアシル-コエンザイムAデヒドロゲナーゼ，II型
HAP1	NM_003949	ハンチンチン結合タンパク質1アイソフォーム1
HAPLN3	NM_178232	ヒアルロン酸およびプロテオグリカンリンクタンパク質3
HAPLN4	NM_023002	脳リンクタンパク質2
HARS2	NM_080820	ヒスチジル-tRNAシンテターゼ2
HAS3	NM_005329	ヒアルロン酸シンターゼ3アイソフォームa
HAVCR2	NM_032782	T細胞免疫グロブリンムチン3
HBG1	NM_000559	A-γグロビン
HBG2	NM_000184	G-γグロビン
HBS1L	NM_006620	HBS1様
HCFC1	NM_005334	宿主細胞因子C1（VP16アクセサリータンパク質）
HCG9	NM_005844	推定上のタンパク質LOC10255
HCN3	NM_020897	過分極活性化環状
HD	NM_002111	ハンチンチン
HDAC1	NM_004964	ヒストンデアセチラーゼ1
HDAC4	NM_006037	ヒストンデアセチラーゼ4
HDAC7A	NM_015401	ヒストンデアセチラーゼ7Aアイソフォームa
HDGFL1	NM_138574	肝細胞がん由増殖因子様1
HDLBP	NM_005336	高密度リポタンパク質結合タンパク質
HEBP1	NM_015987	ヘム結合タンパク質1
HECA	NM_016217	ヘッドケース(headcase)

HECW1	NM_015052	NEDD4様ユビキチンタンパク質リガーゼ1
HECW2	NM_020760	HECT, C2およびWWドメイン含有E3ユビキチン
HEMK1	NM_016173	HemKメチルトランスフェラーゼファミリーメンバー1
HERC6	NM_001013000	ヘクト(hect)ドメインおよびRLD 6アイソフォームc
HES2	NM_019089	ヘアリー・アンド・エンハンサー・オブ・スプリット(hairy and enhancer of split)相同体2
HES3	NM_001024598	ヘアリー・アンド・エンハンサー・オブ・スプリット3
HES6	NM_018645	ヘアリー・アンド・エンハンサー・オブ・スプリット6
HEY1	NM_012258	YRPWモチーフ関連ヘアリー/エンハンサー・オブ・スプリット
HEYL	NM_014571	YRPW関連ヘアリー/エンハンサー・オブ・スプリット
HGF	NM_001010934	肝細胞増殖因子アイソフォーム5前駆体
HGS	NM_004712	肝細胞増殖因子調節チロシン
HIATL1	NM_032558	推定上のタンパク質LOC84641
HIC2	NM_015094	がんにおける過剰メチル化2
HIF1AN	NM_017902	低酸素誘導因子1, αサブユニット
HIF3A	NM_152794	低酸素誘導因子3αアイソフォームa
HIP1	NM_005338	ハンチンチン相互作用性タンパク質1
HIP1R	NM_003959	ハンチンチン相互作用性タンパク質1関連
HIP2	NM_005339	ハンチンチン相互作用性タンパク質2
HIPK1	NM_181358	ホメオドメイン相互作用性タンパク質キナーゼ1アイソフォーム
HK1	NM_000188	ヘキソキナーゼ1アイソフォームHKI
HKR2	NM_181846	GLI-クルッペルファミリーメンバーHKR2
HLA-DQA1	NM_002122	主要組織適合複合体,II型DQ
HLA-DQA2	NM_020056	主要組織適合複合体,II型DQ
HLX1	NM_021958	H2.0様ホメオボックス1
HM13	NM_178580	副組織適合抗原13アイソフォーム2
HMBOX1	NM_024567	推定上のタンパク質LOC79618
HMBS	NM_000190	ヒドロキシメチルビランシンターゼアイソフォーム1
HMG20A	NM_018200	高移動度群20A
HMGA1	NM_002131	高移動度群AT-フック1アイソフォームb
HMGB1	NM_002128	高移動度群ボックス1
HMGCS1	NM_002130	3-ヒロドキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムAシンターゼ1
HMGN4	NM_006353	高移動度群ヌクレオソーム結合ドメイン
HMMR	NM_012484	ヒアルロン酸媒介運動性受容体アイソフォームa
HMP19	NM_015980	HMP19タンパク質
HMX1	NM_018942	ホメオボックス(H6ファミリー) 1
HN1	NM_001002032	血液学および神経学発現(hematological and neurological expressed)1
HNF4A	NM_000457	肝細胞核因子4αアイソフォームb
HNF4G	NM_004133	肝細胞核因子4, γ
HNRPUL1	NM_007040	E1B-55kDa結合タンパク質5アイソフォームa
HOMER2	NM_004839	ホーマー(homer)2アイソフォーム
HOXA13	NM_000522	ホメオボックスA13
HOXA3	NM_030661	ホメオボックスA3アイソフォームa
HOXB4	NM_024015	ホメオボックスB4
HOXB8	NM_024016	ホメオボックスB8
HOXC13	NM_017410	ホメオボックスC13
HOXC8	NM_022658	ホメオボックスC8
HOXD9	NM_014213	ホメオボックスD9
HPCAL1	NM_002149	ヒポカルシン様1
HPCAL4	NM_016257	ヒポカルシン様1タンパク質4
HPS1	NM_182637	ハーマンスキーパドラック症候群1タンパク質アイソフォームb
HPSE	NM_006665	ヘパラナーゼ
HR	NM_005144	ヘアレス(hairless)タンパク質アイソフォームa
HRH3	NM_007232	ヒスタミン受容体H3

HRH4	NM_021624	ヒスタミンH4受容体
HS1BP3	NM_022460	HS1結合タンパク質 3
HS2ST1	NM_012262	ヘパラン硫酸2-0-スルホトランスフェラーゼ1
HS6ST1	NM_004807	ヘパラン硫酸6-0-スルホトランスフェラーゼ
HSBP1	NM_001537	熱ショック因子結合タンパク質1
HSD11B2	NM_000196	ヒドロキシステロイド(11-β)デヒドロゲナーゼ2
HSPA12B	NM_052970	熱ショック 70kD タンパク質2B
HSPA1A	NM_005345	熱ショック 70kDaタンパク質1A
HSPA1B	NM_005346	熱ショック 70kDaタンパク質1B
HSPA5	NM_005347	熱ショック 70kDaタンパク質 5 (グルコース調節
HSPB6	NM_144617	ショックタンパク質, α-クリスタリン関連
HSPBP1	NM_012267	hsp70相互作用性タンパク質
HSPC117	NM_014306	推定上のタンパク質 LOC51493
HSPG2	NM_005529	ヘパラン硫酸プロテオグリカン2
HTATIP	NM_006388	HIV-1 Tat相互作用タンパク質, 60kDaアイソフォーム2
HTLF	NM_002158	T細胞白血病ウイルスエンハンサー因子
HTR2A	NM_000621	5-ヒドロキシトリプタミン(セロトニン)受容体2A
HTR2C	NM_000868	5-ヒドロキシトリプタミン(セロトニン)受容体2C
HTR4	NM_199453	セロトニン 5-HT4受容体アイソフォーム g
HTRA1	NM_002775	HtrAセリンペプチダーゼ1
HUS1	NM_004507	HUS1チェックポイントタンパク質
HYAL3	NM_003549	ヒアルロノグルコサミニダーゼ3
IBRDC2	NM_182757	IBRドメイン含有 2
ICA1	NM_004968	島細胞自己抗原1
ICMT	NM_012405	イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼ
ICOS	NM_012092	誘導性T細胞共刺激分子前駆体
ICOSLG	NM_015259	誘導性T細胞共刺激分子リガンド
IDH1	NM_005896	イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1 (NADP+), 可溶性
IDH3A	NM_005530	イソクエン酸デヒドロゲナーゼ3 (NADP+)α
IER5	NM_016545	前初期反応 5
IFI35	NM_005533	インターフェロン誘導タンパク質35
IFIT1L	NM_001010987	インターフェロン誘導タンパク質
IFNAR1	NM_000629	インターフェロン-α受容体1前駆体
IFNG	NM_000619	インターフェロン, γ
IGF1	NM_000618	インスリン様増殖因子 1 (ソマトメジンC)
IGF1R	NM_000875	インスリン様増殖因子 1 受容体前駆体
IGF2AS	NM_016412	インスリン様増殖因子 2 アンチセンス
IGF2BP1	NM_006546	インスリン様増殖因子 2 mRNA結合
IGF2BP2	NM_001007225	インスリン様増殖因子 2 mRNA結合
IGF2BP3	NM_006547	インスリン様増殖因子 2 mRNA結合
IGFBP1	NM_000596	インスリン様増殖因子結合タンパク質 1
IGFBP3	NM_000598	インスリン様増殖因子結合タンパク質 3
IGFBP5	NM_000599	インスリン様増殖因子結合タンパク質 5
IGFL1	NM_198541	インスリン増殖因子様ファミリーメンバー 1
IGSF1	NM_205833	免疫グロブリンスーパーファミリー, メンバー1アイソフォーム2
IGSF3	NM_001007237	免疫グロブリンスーパーファミリー, メンバー3アイソフォーム2
IGSF4B	NM_021189	免疫グロブリンスーパーファミリー, メンバー 4B
IGSF4C	NM_145296	免疫グロブリンスーパーファミリー, メンバー 4C
IGSF4D	NM_153184	免疫グロブリンスーパーファミリー, メンバー 4D
IGSF9	NM_020789	免疫グロブリンスーパーファミリー, メンバー 9
IIP45	NM_001025374	浸潤阻害タンパク質45アイソフォーム2
IKBKAP	NM_003640	κ軽鎖ポリペプチド遺伝子のインヒビター
IKBKB	NM_001556	κ軽鎖ポリペプチド遺伝子のインヒビター

IKBKE	NM_014002	IKK関連キナーゼε
IKBKG	NM_003639	κ軽鎖ポリペプチド遺伝子のインヒビター
IL10RB	NM_000628	インターロイキン10受容体，β前駆体
IL11RA	NM_147162	インターロイキン11受容体，αアイソフォーム2
IL15RA	NM_002189	インターロイキン15受容体，αアイソフォーム1
IL16	NM_172217	インターロイキン16アイソフォーム2
IL17RC	NM_032732	インターロイキン17受容体Cアイソフォーム3前駆体
IL17RD	NM_017563	インターロイキン17受容体D
IL18BP	NM_173042	インターロイキン18結合タンパク質前駆体
IL1B	NM_000576	インターロイキン1，β前駆タンパク質
IL1R1	NM_000877	インターロイキン1受容体，I型前駆体
IL1RL1	NM_003856	インターロイキン1受容体様1アイソフォーム2
IL1RN	NM_000577	インターロイキン1受容体アンタゴニストアイソフォーム3
IL22RA1	NM_021258	インターロイキン22受容体，α1
IL22RA2	NM_052962	インターロイキン22結合タンパク質アイソフォーム1
IL28RA	NM_170743	インターロイキン28受容体，αアイソフォーム1
IL2RB	NM_000878	インターロイキン2受容体β前駆体
IL4R	NM_000418	インターロイキン4受容体α鎖アイソフォームa
IL6R	NM_000565	インターロイキン6受容体アイソフォーム1前駆体
IL8RA	NM_000634	インターロイキン8受容体α
IL9R	NM_176786	インターロイキン9受容体アイソフォーム2
ILDR1	NM_175924	免疫グロブリン様ドメイン含有受容体
ILF3	NM_012218	インターロイキンエンハンサー結合因子3アイソフォームa
ILKAP	NM_176799	インテグリン連結キナーゼ結合タンパク質
IMMP2L	NM_032549	IMP2ミトコンドリア内膜プロテアーゼ様
IMPDH1	NM_000883	イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ1アイソフォームa
INA	NM_032727	インターネクシン神経中間径フィラメント
INCENP	NM_020238	内部動原体タンパク質抗原135/155kDa
ING1	NM_005537	成長ファミリーのインヒビター，メンバー1アイソフォームD
ING3	NM_198267	成長ファミリーのインヒビター，メンバー3アイソフォーム3
ING5	NM_032329	成長ファミリーのインヒビター，メンバー5
INHBB	NM_002193	インヒビンβBサブユニット前駆体
INMT	NM_006774	インドールエチルアミンN-メチルトランスフェラーゼ
INOC1	NM_017553	INO80複合体相同体1
INPP5B	NM_005540	イノシトールポリリン酸-5-ホスファターゼ,75kDa
INPP5D	NM_001017915	SH2含有イノシトールホスファターゼアイソフォームa
INSIG1	NM_005542	インスリン誘導性遺伝子1アイソフォーム1
INSL5	NM_005478	インスリン様5前駆体
INSM1	NM_002196	インスリノーマ結合1
INSM2	NM_032594	インスリノーマ結合タンパク質IA-6
INTS2	NM_020748	インテグレーター複合体サブユニット2
INTS3	NM_023015	推定上のタンパク質LOC65123
IPLA2(GAMMA)	NM_015723	細胞膜結合性
IPO11	NM_016338	Ran結合タンパク質11
IPPK	NM_022755	イノシトール1,3,4,5,6-ペンタキスリン酸2-キナーゼ
IQCE	NM_152558	IQモチーフ含有E
IQGAP1	NM_003870	IQモチーフ含有GTPase活性化タンパク質1
IQGAP3	NM_178229	IQモチーフ含有GTPase活性化タンパク質3
IQSEC1	NM_014869	IQモチーフおよびSec7ドメイン1
IQSEC2	NM_015075	IQモチーフおよびSec7ドメイン2
IRAK2	NM_001570	インターロイキン-1受容体結合キナーゼ2
IRAK4	NM_016123	インターロイキン-1受容体結合キナーゼ4
IRF1	NM_002198	インターフェロン調節因子1

IRF2BP1	NM_015649	インターフェロン調節因子２結合タンパク質
IRF4	NM_002460	インターフェロン調節因子４
IRF6	NM_006147	インターフェロン調節因子６
ISG20L1	NM_022767	インターフェロン刺激性 エクソヌクレアーゼ遺伝子
ISG20L2	NM_030980	インターフェロン刺激性 エクソヌクレアーゼ遺伝子
ITCH	NM_031483	イッチー(itchy)相同体 E3ユビキチンタンパク質 リガーゼ
ITFG3	NM_032039	インテグリンα FG-GAPリピート含有３
ITGA10	NM_003637	インテグリンα 10前駆体
ITGA11	NM_001004439	インテグリンα 11前駆体
ITGAL	NM_002209	インテグリンα L前駆体
ITGAM	NM_000632	インテグリンα M前駆体
ITGB8	NM_002214	インテグリン，β８前駆体
ITIH5	NM_030569	インターαトリプシンインヒビター重鎖
ITPK1	NM_014216	イノシトール 1,3,4-三リン酸 5/6キナーゼ
ITPKB	NM_002221	1D-ミオイノシトール-三リン酸 ３キナーゼB
ITPR2	NM_002223	イノシトール 1,4,5-三リン酸受容体，２型
ITPR3	NM_002224	イノシトール 1,4,5-三リン酸受容体，３型
ITSN1	NM_001001132	インターセクチン１アイソフォーム ITSN-s
IXL	NM_017592	間性様
JAG1	NM_000214	ジャグド(jagged)１前駆体
JAK2	NM_004972	ヤヌスキナーゼ２
JAKMIP1	NM_144720	多重コイルドコイル GABABR1結合タンパク質
JAM3	NM_032801	接合部接着分子３前駆体
JARID2	NM_004973	ジューモンジ(jumonji)，ATリッチ相互作用ドメイン２タンパク質
JAZF1	NM_175061	別のジンクフィンガー 遺伝子１との並列
JMJD1C	NM_004241	ジューモンジドメイン含有 1C
JMJD2C	NM_015061	ジューモンジドメイン含有 2C
JMJD2D	NM_018039	ジューモンジドメイン含有 2D
JMJD4	NM_023007	ジューモンジドメイン含有４
JMJD5	NM_024773	推定上のタンパク質 LOC79831
JOSD2	NM_138334	ジョゼフィン(Josephin)ドメイン含有
JPH1	NM_020647	ジャンクトフィリン 1
JPH3	NM_020655	ジャンクトフィリン 3
JPH4	NM_032452	ジャンクトフィリン 4
JRK	NM_003724	ジャーキー(jerky)相同体
JUP	NM_002230	ジャンクション・プラコグロビン(junction plakoglobin)
K6HF	NM_004693	サイトケラチン II型
K6IRS4	NM_175053	ケラチン6 irs4
KA36	NM_182497	I型毛髪ケラチン KA36
KAZALD1	NM_030929	カザル(Kazal)型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン１
KBTBD11	NM_014867	ケルツ(kelch)リピートおよびBTB (POZ)ドメイン含有 11
KBTBD6	NM_152903	ケルツリピートおよびBTB(POZ)ドメイン含有 16
KCNA6	NM_002235	カリウム電位依存性チャネル，シェーカー(shaker)関連
KCNAB2	NM_003636	カリウム電位依存性チャネル，シェーカー関連
KCNC3	NM_004977	シャー(Shaw)関連電位依存性カリウムチャネル
KCNC4	NM_004978	シャー関連電位依存性カリウムチャネル
KCNE1	NM_000219	カリウム電位依存性チャネル，Isk関連
KCNE1L	NM_012282	カリウム電位依存性チャネル，Isk関連
KCNE3	NM_005472	カリウム電位依存性チャネル，Isk関連
KCNG1	NM_172318	カリウム電位依存性チャネル，サブファミリーG,
KCNH2	NM_000238	電位依存性カリウム チャネル,サブファミリーH,
KCNH5	NM_172375	カリウム電位依存性 チャネル,サブファミリーH,
KCNH7	NM_033272	カリウム電位依存性チャネル,サブファミリーH,

KCNIP1	NM_014592	Kvチャネル相互作用性タンパク質1アイソフォーム2
KCNJ10	NM_002241	カリウム内向き整流性チャネル，サブファミリー
KCNJ11	NM_000525	カリウム内向き整流性チャネル J11
KCNJ14	NM_013348	カリウム内向き整流性チャネル J14
KCNJ2	NM_000891	カリウム内向き整流性チャネル J2
KCNJ4	NM_004981	カリウム内向き整流性チャネル J4
KCNJ8	NM_004982	カリウム内向き整流性チャネル J8
KCNK2	NM_001017424	カリウムチャネル，サブファミリーK，メンバー2アイソフォーム
KCNK3	NM_002246	カリウムチャネル，サブファミリーK，メンバー 3
KCNK5	NM_003740	カリウムチャネル，サブファミリーK，メンバー 5
KCNK6	NM_004823	カリウムチャネル，サブファミリーK，メンバー 6
KCNK9	NM_016601	カリウムチャネル，サブファミリーK，メンバー 9
KCNMA1	NM_001014797	大伝導性カルシウム活性化カリウム
KCNN1	NM_002248	カリウム中間/小伝導性
KCNQ1	NM_000218	カリウム電位依存性チャネル，KQT様
KCNQ2	NM_004518	カリウム電位依存性チャネルKQT様タンパク質
KCNQ4	NM_004700	カリウム電位依存性チャネルKQT様タンパク質
KCNS2	NM_020697	カリウム電位依存性チャネル
KCTD10	NM_031954	カリウムチャネル四量体化ドメイン
KCTD16	NM_020768	カリウムチャネル四量体化ドメイン
KCTD17	NM_024681	カリウムチャネル四量体化ドメイン
KCTD2	NM_015353	カリウムチャネル四量体化ドメイン
KCTD5	NM_018992	カリウムチャネル四量体化ドメイン
KCTD7	NM_153033	カリウムチャネル四量体化ドメイン
KDELR3	NM_006855	KDEL受容体3アイソフォームa
KHK	NM_000221	ケトヘキソキナーゼアイソフォームa
KIAA0040	NM_014656	推定上のタンパク質 LOC9674
KIAA0082	NM_015050	推定上のタンパク質 LOC23070
KIAA0090	NM_015047	推定上のタンパク質 LOC23065
KIAA0125	NM_014792	推定上のタンパク質 LOC9834
KIAA0152	NM_014730	推定上のタンパク質 LOC9761
KIAA0157	NM_032182	推定上のタンパク質 LOC23172
KIAA0179	NM_015056	推定上のタンパク質 LOC23076
KIAA0182	NM_014615	推定上のタンパク質 LOC23199
KIAA0251	NM_015027	推定上のタンパク質 LOC23042
KIAA0265	NM_014997	推定上のタンパク質 LOC23008
KIAA0286	NM_015257	推定上のタンパク質 LOC23306
KIAA0319	NM_014809	KIAA0319
KIAA0319L	NM_024874	多発性嚢胞腎1様アイソフォームa
KIAA0329	NM_014844	推定上のタンパク質 LOC9895
KIAA0355	NM_014686	推定上のタンパク質 LOC9710
KIAA0376	NM_015330	サイトスピンA
KIAA0404	NM_015104	推定上のタンパク質 LOC23130
KIAA0406	NM_014657	推定上のタンパク質 LOC9675
KIAA0427	NM_014772	推定上のタンパク質 LOC9811
KIAA0446	NM_014655	推定上のタンパク質 LOC9673
KIAA0495	NM_207306	KIAA0495
KIAA0513	NM_014732	推定上のタンパク質 LOC9764
KIAA0523	NM_015253	推定上のタンパク質 LOC23302
KIAA0556	NM_015202	推定上のタンパク質 LOC23247
KIAA0652	NM_014741	推定上のタンパク質 LOC9776
KIAA0672	NM_014859	推定上のタンパク質 LOC9912
KIAA0683	NM_016111	推定上のタンパク質 LOC9894

KIAA0753	NM_014804	推定上のタンパク質 LOC9851
KIAA0773	NM_001031690	推定上のタンパク質 LOC9715
KIAA0789	NM_014653	推定上のタンパク質 LOC9671
KIAA0802	NM_015210	推定上のタンパク質 LOC23255
KIAA0828	NM_015328	KIAA0828タンパク質
KIAA0892	NM_015329	推定上のタンパク質 LOC23383
KIAA0971	NM_014929	推定上のタンパク質 LOC22868
KIAA1005	NM_015272	推定上のタンパク質 LOC23322
KIAA1008	NM_014953	KIAA1008
KIAA1009	NM_014895	推定上のタンパク質 LOC22832
KIAA1018	NM_014967	推定上のタンパク質 LOC22909
KIAA1024	NM_015206	推定上のタンパク質 LOC23251
KIAA1160	NM_020701	推定上のタンパク質 LOC57461
KIAA1166	NM_018684	肝細胞がん関連抗原127
KIAA1212	NM_018084	フック(Hook)関連タンパク質1
KIAA1217	NM_019590	推定上のタンパク質 LOC56243
KIAA1267	NM_015443	推定上のタンパク質 LOC284058
KIAA1274	NM_014431	KIAA1274
KIAA1303	NM_020761	ラプター(raptor)
KIAA1324	NM_020775	推定上のタンパク質 LOC57535
KIAA1333	NM_017769	推定上のタンパク質 LOC55632
KIAA1522	NM_020888	推定上のタンパク質 LOC57648
KIAA1609	NM_020947	推定上のタンパク質 LOC57707
KIAA1729	NM_053042	推定上のタンパク質 LOC85460
KIAA1787	NM_001005408	推定上のタンパク質 LOC84461アイソフォーム 2
KIAA1815	NM_024896	推定上のタンパク質 LOC79956
KIAA1853	NM_194286	KIAA1853タンパク質
KIAA1875	NM_032529	KIAA1875タンパク質
KIAA1904	NM_052906	推定上のタンパク質 LOC114794
KIAA1909	NM_052909	推定上のタンパク質 LOC153478
KIAA1919	NM_153369	KIAA1919タンパク質
KIAA1920	NM_052919	推定上のタンパク質 LOC114817
KIAA1924	NM_145294	推定上のタンパク質 LOC197335
KIAA1958	NM_133465	推定上のタンパク質 LOC158405
KIAA1967	NM_021174	p30 DBCタンパク質
KIAA2022	NM_001008537	推定上のタンパク質 LOC340533
KIF11	NM_004523	キネシンファミリーメンバー11
KIF13A	NM_022113	キネシンファミリーメンバー13A
KIF17	NM_020816	キネシンファミリーメンバー17
KIF1A	NM_004321	シナプス小胞の軸索輸送
KIF1B	NM_015074	キネシンファミリーメンバー1Bアイソフォームb
KIR2DL1	NM_014218	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR2DL2	NM_014219	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR2DL3	NM_014511	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR2DL4	NM_002255	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR2DL5A	NM_020535	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR2DL5B	NM_001018081	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR2DS2	NM_012312	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR2DS4	NM_012314	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR2DS5	NM_014513	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，2
KIR3DL1	NM_013289	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，3
KIR3DL2	NM_006737	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，3
KIR3DL3	NM_153443	キラー細胞免疫グロブリン様受容体，3

KIT	NM_000222	vキットハーディズッカーマン(v-kit Hardy-Zuckerman) 4猫肉腫ウイルス
KITLG	NM_000899	KITリガンドアイソフォームb前駆体
KL	NM_153683	クロトーアイソフォームb
KLC2	NM_022822	推定キネシン軽鎖2相同分子種
KLF11	NM_003597	クルッペル様因子 11
KLF12	NM_007249	クルッペル様因子 12アイソフォームa
KLF13	NM_015995	クルッペル様因子 13
KLF17	NM_173484	ジンクフィンガータンパク質393
KLF4	NM_004235	クルッペル様因子 4 (Rubin and Gutmann, 2005)
KLF5	NM_001730	クルッペル様因子 5
KLF6	NM_001008490	クルッペル様因子 6
KLHDC3	NM_057161	精巣細胞内メディエータータンパク質
KLHDC6	NM_207335	推定上のタンパク質 LOC166348
KLHDC7A	NM_152375	推定上のタンパク質 LOC127707
KLHDC8B	NM_173546	推定上のタンパク質 LOC200942
KLHL12	NM_021633	ケルツ様 12
KLHL14	NM_020805	ケルツ様 14
KLHL17	NM_198317	ケルツ様 17
KLHL18	NM_025010	ケルツ様 18
KLHL21	NM_014851	ケルツ様 21
KLHL25	NM_022480	BTB/POZケルツドメインタンパク質
KLHL3	NM_017415	ケルツ様 3 (ショウジョウバエ)
KLK13	NM_015596	カリクレイン13前駆体
KLRD1	NM_002262	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーD
KLRK1	NM_007360	NKG2-D II型内在性膜タンパク
KNDC1	NM_152643	キナーゼ非触媒C-ロウブ(lobe)ドメイン (Lopez-Beltran *et al.*, 2006)
KREMEN2	NM_024507	クリングル含有膜貫通タンパク質2
KRIT1	NM_001013406	クレブ相互作用捕捉1アイソフォーム2 (krev interaction trapped 1 isoform 2)
KRT20	NM_019010	ケラチン20
KRT5	NM_000424	ケラチン5
KRTAP3-1	NM_031958	ケラチン結合タンパク質 3.1
KRTAP4-14	NM_033059	ケラチン結合タンパク質 4-14
KRTAP4-7	NM_033061	ケラチン結合タンパク質 4-7
KRTAP5-10	NM_001012710	ケラチン結合タンパク質 5-10
KRTAP5-2	NM_001004325	ケラチン結合タンパク質 5-2
KRTHB1	NM_002281	ケラチン，毛髪，塩基性,1
KRTHB2	NM_033033	ケラチン，毛髪，塩基性,2
KRTHB3	NM_002282	ケラチン，毛髪，塩基性,3
KSR1	NM_014238	rasのキナーゼ抑制因子
KTN1	NM_182926	キネクチン1
L1CAM	NM_000425	L1細胞接着分子アイソフォーム1前駆体
LAD1	NM_005558	ラジニン1 (ladinin 1)
LAMB2	NM_002292	ラミニン，β2前駆体
LAMC1	NM_002293	ラミニン，γ1前駆体
LANCL1	NM_006055	ランチオニンシンテターゼC様タンパク質1
LARP5	NM_015155	Laリボ核タンパク質ドメインファミリー，メンバー5
LASP1	NM_006148	LIMおよびSH3タンパク質1
LASS1	NM_021267	長寿保証遺伝子1アイソフォーム1
LASS2	NM_013384	LAG1長寿保証相同体2アイソフォーム2
LASS3	NM_178842	推定上のタンパク質 LOC204219
LASS5	NM_147190	LAG1 長寿保証相同体 5
LASS6	NM_203463	長寿保証相同体 6

LCE1C	NM_178351	後期角化膜1C
LCMT2	NM_014793	ロイシンカルボキシルメチルトランスフェラーゼ2
LCP1	NM_002298	L-プラスチン
LDB3	NM_007078	LIMドメイン結合3
LDHA	NM_005566	乳酸デヒドロゲナーゼA
LDHD	NM_153486	D-乳酸デヒドロゲナーゼアイソフォーム1前駆体
LDLR	NM_000527	低密度リポタンパク質受容体前駆体
LDLRAD2	NM_001013693	推定上のタンパク質LOC401944
LDOC1L	NM_032287	推定上のタンパク質LOC84247
LEF1	NM_016269	リンパ球エンハンサー結合因子-1
LELP1	NM_001010857	後期角化膜様プロリンリッチ1
LENEP	NM_018655	水晶体上皮タンパク質
LEPREL1	NM_018192	レプレカン様1
LEREPO4	NM_018471	エリスロポエチン4前初期反応
LETMD1	NM_001024668	LETM1ドメイン含有1アイソフォーム2
LGI1	NM_005097	ロイシンリッチ，グリオーマ不活性化1前駆体
LGI2	NM_018176	ロイシンリッチリピートLGIファミリー，メンバー2
LGI3	NM_139278	ロイシンリッチリピートLGIファミリー，メンバー3
LGR4	NM_018490	ロイシンリッチリピート含有Gタンパク質共役型
LHCGR	NM_000233	黄体形成ホルモン/絨毛性ゴナドトロピン受容体
LHFPL2	NM_005779	脂肪腫 HMGIC融合パートナー様2
LHPP	NM_022126	ホスホリジンホスホヒスチジン無機
LHX2	NM_004789	LIMホメオボックスタンパク質2
LHX3	NM_014564	LIMホメオボックスタンパク質3アイソフォームb
LIF	NM_002309	白血病抑制因子(コリン作用性
LILRB4	NM_006847	白血球免疫グロブリン様受容体
LIMA1	NM_016357	新生物βにおいて失われている上皮タンパク質
LIMD1	NM_014240	LIMドメイン含有1
LIMD2	NM_030576	LIMドメイン含有2
LIMK1	NM_016735	LIMドメインキナーゼ1アイソフォームdLIMK
LIN28	NM_024674	lin-28相同体
LIN28B	NM_001004317	lin-28相同体B
LINS1	NM_181740	ラインズ(lines)相同体1アイソフォーム3
LITAF	NM_004862	LPS誘導性TNF-α因子
LIX1	NM_153234	リム(limb)発現1
LLGL1	NM_004140	致死性巨大幼虫相同体1
LMAN2L	NM_030805	レクチン，マンノース結合2様
LMBR1L	NM_018113	リポカリン相互作用性膜受容体
LMNA	NM_170707	ラミンA/Cアイソフォーム1前駆体
LMNB2	NM_032737	ラミンB2
LMOD1	NM_012134	レイオモジン1（平滑筋）
LNK	NM_005475	リンパ球アダプタータンパク質
LNX1	NM_032622	多PDZドメイン含有タンパク質
LNX2	NM_153371	PDZドメイン含有リングフィンガー1
LOC113386	NM_138781	推定上のタンパク質　LOC113386
LOC115648	NM_145326	推定上のタンパク質　LOC115648
LOC128439	NM_139016	推定上のタンパク質　LOC128439
LOC128977	NM_173793	推定上のタンパク質　LOC128977
LOC129138	NM_138797	推定上のタンパク質　LOC129138
LOC130576	NM_177964	推定上のタンパク質　LOC130576
LOC134145	NM_199133	推定上のタンパク質　LOC134145
LOC134147	NM_138809	推定上のタンパク質　LOC134147
LOC147650	NM_207324	推定上のタンパク質　LOC147650

LOC147808	NM_203374	推定上のタンパク質 LOC147808
LOC149620	NM_001013621	推定上のタンパク質 LOC149620
LOC150223	NM_001017964	推定上のタンパク質 LOC150223アイソフォームa
LOC150383	NM_001008917	推定上のタンパク質 LOC150383アイソフォーム2
LOC152485	NM_178835	推定上のタンパク質 LOC152485
LOC153222	NM_153607	推定上のタンパク質 LOC153222
LOC153364	NM_203406	メタロ−β−ラクタマーゼスーパーファミリーに類似
LOC158318	NM_001024608	推定上のタンパク質 LOC158318
LOC159090	NM_145284	推定上のタンパク質 LOC159090
LOC162427	NM_178126	推定上のタンパク質 LOC162427
LOC165186	NM_199280	推定上のタンパク質 LOC165186
LOC168850	NM_176814	推定上のタンパク質 LOC168850
LOC200261	NM_182535	推定上のタンパク質 LOC200261
LOC200312	NM_001017981	RIKEN cDNA 0610009J22 に類似
LOC201181	NM_001013624	推定上のタンパク質 LOC201181
LOC201895	NM_174921	推定上のタンパク質 LOC201895
LOC221442	NM_001010871	推定上のタンパク質 LOC221442
LOC221955	NM_139179	推定上のタンパク質 LOC221955
LOC222171	NM_175887	推定上のタンパク質 LOC222171
LOC255374	NM_203397	推定上のタンパク質 LOC255374
LOC283174	NM_001001873	推定上のタンパク質 LOC283174
LOC283219	NM_001029859	推定上のタンパク質 LOC283219
LOC283487	NM_178514	推定上のタンパク質 LOC283487
LOC283551	NM_001012706	推定上のタンパク質 LOC283551
LOC284296	NM_175908	推定上のタンパク質 LOC284296
LOC284739	NM_207349	推定上のタンパク質 LOC284739
LOC285382	NM_001025266	推定上のタンパク質 LOC285382
LOC285636	NM_175921	推定上のタンパク質 LOC285636
LOC285989	NM_001013258	推定上のタンパク質 LOC285989アイソフォーム2
LOC338328	NM_178172	高密度リポタンパク質結合タンパク質
LOC339123	NM_001005920	推定 LOC339123
LOC339524	NM_207357	推定上のタンパク質 LOC339524
LOC340061	NM_198282	推定上のタンパク質 LOC340061
LOC340156	NM_001012418	推定上のタンパク質 LOC340156
LOC340527	NM_001013627	推定上のタンパク質 LOC340527
LOC345222	NM_001012982	推定上のタンパク質 LOC345222
LOC348262	NM_207368	推定上のタンパク質 LOC348262
LOC349136	NM_198285	推定上のタンパク質 LOC349136
LOC387646	NM_001006604	推定上のタンパク質 LOC387646
LOC387856	NM_001013635	推定上のタンパク質 LOC387856
LOC388022	NM_001013637	推定上のタンパク質 LOC388022
LOC388610	NM_001013642	推定上のタンパク質 LOC388610
LOC388886	NM_207644	推定上のタンパク質 LOC388886
LOC388910	NM_001012986	推定上のタンパク質 LOC388910
LOC389151	NM_001013650	推定上のタンパク質 LOC389151
LOC389432	NM_001030060	推定上のタンパク質 LOC389432
LOC389634	NM_001012988	推定上のタンパク質 LOC389634
LOC389833	NM_001033515	推定上のタンパク質 LOC389833
LOC389936	NM_001013656	推定上のタンパク質 LOC389936
LOC390980	NM_001023563	ジンクフィンガータンパク質264に類似
LOC400145	NM_001013669	推定上のタンパク質 LOC400145
LOC400258	NM_001008404	推定上のタンパク質 LOC400258
LOC400464	NM_001013670	推定上のタンパク質 LOC400464

LOC400509	NM_001012391	推定上のタンパク質 LOC400509
LOC400696	NM_207646	推定上のタンパク質 LOC400696
LOC400891	NM_001013675	推定上のタンパク質 LOC400891
LOC400965	NM_001013677	推定上のタンパク質 LOC400965
LOC400968	NM_001013678	推定上のタンパク質 LOC400968
LOC401252	NM_001013681	推定上のタンパク質 LOC401252
LOC401280	NM_001013682	推定上のタンパク質 LOC401280
LOC401286	NM_001023565	推定上のタンパク質 LOC401286
LOC401296	NM_001024677	推定上のタンパク質 LOC401296
LOC401357	NM_001013685	推定上のタンパク質 LOC401357
LOC401431	NM_001008745	推定上のタンパク質 LOC401431
LOC401589	NM_001013687	推定上のタンパク質 LOC401589
LOC401620	NM_001013688	推定上のタンパク質 LOC401620
LOC401622	NM_001013689	推定上のタンパク質 LOC401622
LOC401623	NM_001018158	推定上のタンパク質 LOC401623
LOC401720	NM_001013690	推定上のタンパク質 LOC401720
LOC439985	NM_001013696	推定上のタンパク質 LOC439985
LOC440295	NM_198181	推定上のタンパク質 LOC440295
LOC440313	NM_001013704	推定上のタンパク質 LOC440313
LOC440742	NM_001013710	推定上のタンパク質 LOC440742
LOC440836	NM_001014440	MGC52679タンパク質に類似
LOC440944	NM_001013713	推定上のタンパク質 LOC440944
LOC441046	NM_001011539	推定上のタンパク質 LOC441046
LOC441120	NM_001013718	推定上のタンパク質 LOC441120
LOC441179	NM_001013721	推定上のタンパク質 LOC441179
LOC504188	NM_001013404	推定上のタンパク質 LOC504188
LOC51149	NM_001018061	推定上のタンパク質 LOC51149アイソフォーム4
LOC51333	NM_016643	間充織幹細胞タンパク質DSC43
LOC552891	NM_004125	推定上のタンパク質 LOC552891
LOC55565	NM_017530	推定上のタンパク質 LOC55565
LOC619208	NM_001033564	推定上のタンパク質 LOC619208
LOC63920	NM_022090	トランスポゾン由来バスター(Buster)3トランスポゼース様
LOC89944	NM_138342	推定上のタンパク質 LOC89944
LOC90321	NM_001010851	推定上のタンパク質 LOC90321
LOC93349	NM_138402	推定上のタンパク質 LOC93349
LOH11CR2A	NM_014622	BCSC-1アイソフォーム1
LONRF3	NM_001031855	LONペプチダーゼ N-末端ドメインおよびリングフィンガー
LOXL3	NM_032603	リシルオキシダーゼ様3前駆体
LPAL2	NM_145727	リポタンパク質，Lp (a)様2前駆体
LPGAT1	NM_014873	リソホスファチジルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1
LPHN1	NM_001008701	ラトロフィリン1アイソフォーム1前駆体
LPIN1	NM_145693	リピン1
LPIN2	NM_014646	リピン2
LPIN3	NM_022896	リピン3
LPO	NM_006151	ラクトペルオキシダーゼ
LPP	NM_005578	LIMドメイン含有優先転座
LPPR2	NM_022737	脂質リン酸ホスファターゼ関連タンパク質型
LRAT	NM_004744	レシチンレチノールアシルトランスフェラーゼ
LRCH1	NM_015116	ロイシンリッチリピートおよびカルポニン相同体(CH)
LRCH2	NM_020871	ロイシンリッチリピートおよびカルポニン相同体(CH)
LRCH4	NM_002319	ロイシンリッチリピートおよびカルポニン相同体(CH)
LRIG1	NM_015541	ロイシンリッチリピートおよび免疫グロブリン様
LRP1	NM_002332	低密度リポタンパク質関連タンパク質1

LRP2BP	NM_018409	LRP2 結合タンパク質
LRP4	NM_002334	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質
LRRC1	NM_018214	ロイシンリッチリピート含有 1
LRRC14	NM_014665	ロイシンリッチリピート含有 14
LRRC18	NM_001006939	ロイシンリッチリピート含有 18
LRRC2	NM_024512	ロイシンリッチリピート含有 2
LRRC40	NM_017768	ロイシンリッチリピート含有 40
LRRC44	NM_145258	ロイシンリッチリピート含有 44
LRRC55	NM_001005210	推定上のタンパク質 LOC219527
LRRC56	NM_198075	推定上のタンパク質 LOC115399
LRRFIP1	NM_004735	ロイシンリッチリピート(FLII中)相互作用性
LRRTM2	NM_015564	ロイシンリッチリピート膜貫通型ニューロン2
LRSAM1	NM_001005373	ロイシンリッチリピートおよび不稔性αモチーフ
LSS	NM_002340	ラノステロールシンターゼ
LTBP2	NM_000428	潜在的形質転換増殖因子β結合
LTBR	NM_002342	リンホトキシンβ受容体
LTF	NM_002343	ラクトトランスフェリン
LUZP1	NM_033631	ロイシンジッパータンパク質 1
LUZP4	NM_016383	ロイシンジッパータンパク質 4
LY6G5B	NM_021221	リンパ球抗原6複合体 G5B
LY6G5C	NM_001002848	リンパ球抗原6複合体 G5Cアイソフォーム C
LY6K	NM_017527	リンパ球抗原6複合体 , 遺伝子座 K
LY75	NM_002349	リンパ球抗原 75
LY9	NM_001033667	リンパ球抗原 9 アイソフォーム b
LYCAT	NM_001002257	リゾカルジオリピンアシルトランスフェラーゼアイソフォーム2
LYPD3	NM_014400	GPIアンカード転移関連タンパク質
LYPLA1	NM_006330	リゾホスホリパーゼ I
LYPLA3	NM_012320	リゾホスホリパーゼ 3 (リソソームホスホリパーゼ
LYPLAL1	NM_138794	リゾホスホリパーゼ様 1
LYSMD4	NM_152449	推定上のタンパク質 LOC145748
LYST	NM_000081	リソソーム輸送調節因子アイソフォーム 1
LYZ	NM_000239	リゾチーム前駆体
LZTS1	NM_021020	ロイシンジッパー，推定腫瘍抑制因子 1
LZTS2	NM_032429	ロイシンジッパー，推定腫瘍抑制因子 2
M6PR	NM_002355	カチオン依存性マンノース6-リン酸受容体
MADD	NM_003682	MAPキナーゼ活性化死ドメイン含有
MAF1	NM_032272	MAF1タンパク質
MAFF	NM_012323	転写因子 MAFF
MAFK	NM_002360	v-maf 筋腱膜性線維肉腫がん遺伝子
MAGEA12	NM_005367	メラノーマ抗原ファミリー A, 12
MAGEA2	NM_005361	メラノーマ抗原ファミリー A, 2
MAGEA2B	NM_153488	メラノーマ抗原ファミリー A, 2B
MAGEA3	NM_005362	メラノーマ抗原ファミリー A, 3
MAGEA6	NM_005363	メラノーマ抗原ファミリー A, 6
MAGEB2	NM_002364	メラノーマ抗原ファミリー B, 2
MAGEC3	NM_177456	メラノーマ抗原ファミリー C, 3 アイソフォーム 2
MAGI1	NM_001033057	膜結合性グアニル酸キナーゼ，WWおよびPDZ
MAK3	NM_025146	Mak3 相同体
MAL	NM_002371	Tリンパ球成熟関連タンパク質
MAML3	NM_018717	マスターマインド様 3
MAN2A2	NM_006122	マンノシダーゼ，α，クラス 2A, メンバー 2
MAOA	NM_000240	モノアミンオキシダーゼ A
MAP1A	NM_002373	微小管結合タンパク質 1A

MAP2	NM_002374	微小管結合タンパク質 2 アイソフォーム 1
MAP2K1	NM_002755	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ 1
MAP2K3	NM_002756	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ 3
MAP3K14	NM_003954	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ
MAP3K15	NM_001001671	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ
MAP3K3	NM_002401	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ 3
MAP3K7	NM_003188	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ 7
MAP3K7IP1	NM_006116	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ 7
MAP3K7IP2	NM_015093	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ 7
MAP3K9	NM_033141	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ
MAP4	NM_002375	微小管結合タンパク質 4 アイソフォーム 1
MAP4K4	NM_004834	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ
MAP6	NM_207577	微小管結合タンパク質 6 アイソフォーム 2
MAP6D1	NM_024871	MAP6 ドメイン含有 1
MAP7	NM_003980	微小管結合タンパク質 7
MAPK1	NM_002745	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ 1
MAPK10	NM_002753	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ 10 アイソフォーム 1
MAPK13	NM_002754	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ 13
MAPK15	NM_139021	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ 15
MAPKAPK3	NM_004635	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ活性化
MAPRE2	NM_014268	微小管結合タンパク質 , RP/EB ファミリー ,
MAPT	NM_005910	微小管結合タンパク質 τ アイソフォーム 2
MARCH4	NM_020814	膜結合性リングフィンガー (C3HC4) 4
MARCH5	NM_017824	リングフィンガータンパク質 153
MARCH8	NM_001002265	免疫認識の細胞調節因子
MARCH9	NM_138396	膜結合性 RING-CH タンパク質 IX
MARCKSL1	NM_023009	MARCKS 様 1
MARK4	NM_031417	MAP/微小管親和性調節キナーゼ 4
MARVELD1	NM_031484	MARVEL ドメイン含有 1
MARVELD3	NM_052858	MARVEL ドメイン含有 3 アイソフォーム 2
MASP1	NM_001031849	マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ 1 アイソフォーム
MASP2	NM_006610	マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ 2 アイソフォーム
MAT2A	NM_005911	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ II, α
MAWBP	NM_001033083	MAWD 結合タンパク質アイソフォーム b
MAX	NM_002382	MAX タンパク質アイソフォーム a
MBD1	NM_002384	メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 1 アイソフォーム 4
MBD3	NM_003926	メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 3
MBD6	NM_052897	メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 6
MBP	NM_001025081	ミエリン塩基性タンパク質アイソフォーム 1
MC2R	NM_000529	メラノコルチン2受容体
MCART6	NM_001012755	推定上のタンパク質 LOC401612
MCFD2	NM_139279	多発性凝固因子欠乏 2
MCL1	NM_021960	骨髄細胞白血病配列 1 アイソフォーム 1
MCOLN1	NM_020533	ムコリピン 1
MDGA1	NM_153487	MAM ドメイン含有
MECP2	NM_004992	メチル CpG 結合タンパク質 2
MECR	NM_001024732	核内受容体結合因子 1 アイソフォーム b
MED19	NM_153450	RNA ポリメラーゼ II 転写のメディエーター
MED4	NM_014166	RNA ポリメラーゼ II 転写のメディエーター
MED8	NM_001001651	RNA ポリメラーゼ II 転写のメディエーター
MEGF10	NM_032446	MEGF10 タンパク質
MEOX1	NM_004527	間充組織ホメオボックス 1 アイソフォーム 1
MESP1	NM_018670	後部中胚葉 1

MEST	NM_002402	中胚葉特異的転写産物アイソフォーム a
MET	NM_000245	met プロトがん遺伝子前駆体
METAP1	NM_015143	メチオニルアミノペプチダーゼ 1
METT10D	NM_024086	推定上のタンパク質　LOC79066
METTL1	NM_005371	メチルトランスフェラーゼ様タンパク質1アイソフォームa
METTL4	NM_022840	メチルトランスフェラーゼ様 4
MFAP2	NM_002403	微小繊維結合タンパク質 2 前駆体
MFAP4	NM_002404	微小繊維結合タンパク質 4
MFN2	NM_014874	ミトフシン2
MFRP	NM_031433	膜フリズルド(frizzled)関連タンパク質
MGAT1	NM_002406	マンノシル(α-1,3-)-糖タンパク質
MGAT3	NM_002409	マンノシル(β-1,4-)-糖タンパク質
MGAT4B	NM_014275	マンノシル(α-1,3-)-糖タンパク質
MGAT5B	NM_144677	β(1,6)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ V
MGC11102	NM_032325	推定上のタンパク質　LOC84285
MGC12981	NM_032357	推定上のタンパク質　LOC84317
MGC13024	NM_152288	推定上のタンパク質　LOC93129
MGC13114	NM_032366	推定上のタンパク質　LOC84326 アイソフォーム a
MGC13138	NM_033410	推定上のタンパク質　LOC92595
MGC16169	NM_033115	推定上のタンパク質　LOC93627
MGC16291	NM_032770	推定上のタンパク質　LOC84856
MGC17330	NM_052880	HGFLタンパク質
MGC21644	NM_138492	推定上のタンパク質　LOC153768 アイソフォーム c
MGC21675	NM_052861	推定上のタンパク質　LOC92070
MGC23280	NM_144683	推定上のタンパク質　LOC147015
MGC24039	NM_144973	推定上のタンパク質　LOC160518
MGC26694	NM_178526	推定上のタンパク質　LOC284439
MGC2752	NM_023939	推定上のタンパク質　LOC65996
MGC3123	NM_024107	推定上のタンパク質　LOC79089 アイソフォーム 1
MGC33556	NM_001004307	推定上のタンパク質　LOC339541
MGC34774	NM_203308	推定上のタンパク質　LOC399670
MGC35440	NM_153220	推定上のタンパク質　LOC147990
MGC39518	NM_173822	推定上のタンパク質　LOC285172
MGC42367	NM_207362	推定上のタンパク質　LOC343990
MGC4268	NM_031445	推定上のタンパク質　LOC83607
MGC43122	NM_173513	推定上のタンパク質　LOC151477
MGC44328	NM_001004344	推定上のタンパク質　LOC440757
MGC45491	NM_153246	推定上のタンパク質　LOC221416
MGC50722	NM_203348	推定上のタンパク質　LOC399693
MGC52057	NM_194317	推定上のタンパク質　LOC130574
MGC5242	NM_024033	推定上のタンパク質　LOC78996
MGC70857	NM_001001795	推定上のタンパク質　LOC414919
MGC70870	NM_203481	推定 LOC403340
MGLL	NM_001003794	モノグリセリドリパーゼアイソフォーム 2
MIB1	NM_020774	マインドボム(mindbomb)相同体1
MICAL-L1	NM_033386	Rab13相互作用分子
MIER2	NM_017550	推定上のタンパク質　LOC54531
MIER3	NM_152622	推定上のタンパク質　LOC166968
MIR16	NM_016641	RGS16の膜相互作用性タンパク質
MITF	NM_000248	小眼球症関連転写因子
MKI67	NM_002417	モノクローナル抗体Ki-67によって同定された抗原
MKL2	NM_014048	巨核芽球性白血病2タンパク質
MKLN1	NM_013255	ムスケリン1，細胞内メディエーター含有

MKNK2	NM_199054	MAPキナーゼ相互作用性セリン/トレオニンキナーゼ2
MKX	NM_173576	推定上のタンパク質 LOC283078
MLANA	NM_005511	メラン-A
MLC1	NM_015166	付随巨脳症性白質脳症
MLL	NM_005933	骨髄性/リンパ性または混合系統白血病
MLLT3	NM_004529	骨髄性/リンパ性または混合系統白血病
MMAB	NM_052845	コブ(cob) (I)アラミンアデノシルトランスフェラーゼ
MMP11	NM_005940	マトリックスメタロプロテイナーゼ11プレプロタンパク質
MMP14	NM_004995	マトリックスメタロプロテイナーゼ14プレプロタンパク質
MMP15	NM_002428	マトリックスメタロプロテイナーゼ15プレプロタンパク質
MMP19	NM_001032360	マトリックスメタロプロテイナーゼ19アイソフォーム2前駆体
MMP2	NM_004530	マトリックスメタロプロテイナーゼ2プレプロタンパク質
MMP25	NM_022468	マトリックスメタロプロテイナーゼ25プレプロタンパク質
MMS19L	NM_022362	MMS19様(MET18相同体, S.セレビシエ(S.cerevisiae))
MNT	NM_020310	MAX結合タンパク質
MOAP1	NM_022151	アポトーシス1の調節因子
MOBKL1A	NM_173468	MOB1, Mpsワンバインダー(One Binder)キナーゼ活性化因子様1A
MOBKL2A	NM_130807	MOB-LAK
MOBKL2C	NM_145279	MOB1, Mpsワンバインダーキナーゼ活性化因子様2C
MOV10	NM_020963	Mov10, モロニー白血病ウイルス10, 相同体
MOV10L1	NM_018995	MOV10様1
MPHOSPH6	NM_005792	M期リンタンパク質6
MPI	NM_002435	マンノース-6-リン酸イソメラーゼ
MPL	NM_005373	骨髄増殖性白血病ウイルスがん遺伝子
MPO	NM_000250	ミエロペルオキシダーゼ
MPP2	NM_005374	パルミトイル化膜タンパク質2
MPP5	NM_022474	膜タンパク質, パルミトイル化5
MPPED1	NM_001585	推定上のタンパク質 LOC758
MPPED2	NM_001584	推定上のタンパク質 LOC744
MRAS	NM_012219	筋肉RASがん遺伝子相同体
MRGPRX2	NM_054030	MAS関連GPR, メンバーX2
M-RIP	NM_015134	ミオシンホスファターゼ-Rho相互作用性タンパク質
MRPL10	NM_145255	ミトコンドリアリボソームタンパク質L10アイソフォーム a
MRPL30	NM_145212	ミトコンドリアリボソームタンパク質L30
MRPL33	NM_004891	ミトコンドリアリボソームタンパク質L33アイソフォーム a
MRPL47	NM_020409	ミトコンドリアリボソームタンパク質L47アイソフォーム a
MRPL52	NM_178336	ミトコンドリアリボソームタンパク質L52アイソフォーム a
MRPS12	NM_021107	ミトコンドリアリボソームタンパク質S12前駆体
MRPS25	NM_022497	ミトコンドリアリボソームタンパク質S25
MRPS27	NM_015084	ミトコンドリアリボソームタンパク質S27
MRPS7	NM_015971	ミトコンドリアリボソームタンパク質S7
MRVI1	NM_006069	JAW1関連タンパク質アイソフォームa
MS4A10	NM_206893	膜貫通4ドメイン, サブファミリーA, メンバー
MS4A2	NM_000139	膜貫通4ドメイン, サブファミリーA, メンバー
MSI1	NM_002442	ムサシ(musashi)1
MSL2L1	NM_018133	リングフィンガータンパク質184
MSL3L1	NM_078628	雄性特異的致死3様1アイソフォームd
MSR1	NM_138715	マクロファージスカベンジャー受容体1アイソフォーム1型
MST150	NM_032947	推定小膜タンパクNID67
MSX2	NM_002449	msh ホメオボックス2
MT1E	NM_175617	メタロチオネイン1E
MTA2	NM_004739	転移関連タンパク質2
MTAP	NM_002451	5'-メチルチオアデノシンホスホリラーゼ

MTERFD2	NM_182501	MTERFドメイン含有2
MTFR1	NM_014637	ポリプロリン領域を有する軟骨細胞タンパク質
MTHFR	NM_005957	5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ
MTM1	NM_000252	ミオチューブラリン
MTMR12	NM_019061	ミオチューブラリン関連タンパク質12
MTMR2	NM_016156	ミオチューブラリン関連タンパク質2アイソフォーム1
MTMR3	NM_021090	ミオチューブラリン関連タンパク質3アイソフォームc
MTMR4	NM_004687	ミオチューブラリン関連タンパク質4
MTMR9	NM_015458	ミオチューブラリン関連タンパク質9
MTUS1	NM_001001924	ミトコンドリア腫瘍抑制因子1アイソフォーム1
MUCDHL	NM_031265	μ-プロトカドヘリンアイソフォーム4
MUM1	NM_032853	黒色腫ユビキタス変異タンパク質
MXD4	NM_006454	MAD4
MYADM	NM_001020818	骨髄付随分化マーカー
MYADML	NM_207329	骨髄付随分化マーカー様
MYB	NM_005375	v-myb 骨髄芽球症ウイルスがん遺伝子相同体
MYC	NM_002467	myc がん原遺伝子タンパク質
MYCBP2	NM_015057	MYC 結合タンパク質2
MYCN	NM_005378	v-myc 骨髄細胞症ウイルス関連がん遺伝子
MYH6	NM_002471	ミオシン重鎖6
MYH9	NM_002473	ミオシン，重鎖ポリペプチド9，非筋肉性
MYL4	NM_001002841	心房/胚アルカリミオシン軽鎖
MYL9	NM_006097	ミオシン調節軽鎖ポリペプチド9アイソフォームa
MYLK	NM_005965	ミオシン軽鎖キナーゼアイソフォーム6
MYLK2	NM_033118	骨格筋ミオシン軽鎖キナーゼ
MYO10	NM_012334	ミオシンX
MYO15A	NM_016239	ミオシンXV
MYO18A	NM_078471	ミオシン18A アイソフォームa
MYO1C	NM_033375	ミオシンIC
MYO1D	NM_015194	ミオシンID
MYO1F	NM_012335	ミオシンIF
MYOZ3	NM_133371	ミオゼニン3
MYRIP	NM_015460	ミオシンVIIAおよびRab相互作用性タンパク質
MYT1	NM_004535	ミエリン転写因子1
N4BP1	NM_153029	ネッド(Nedd)4結合タンパク質1
NAGPA	NM_016256	N-アセチルグルコサミン-1-ホスホジエステル
NALP2	NM_017852	NACHT, ロイシンリッチリピートおよびPYD含有2
NAP1L2	NM_021963	ヌクレオソーム集合タンパク質1様2
NAP1L5	NM_153757	ヌクレオソーム集合タンパク質1様5
NAPE-PLD	NM_198990	N-アシル-ホスファチジルエタノールアミン-加水分解
NAT10	NM_024662	N-アセチルトランスフェラーゼ様タンパク質
NAT11	NM_024771	推定上のタンパク質　LOC79829
NAV1	NM_020443	神経ナビゲーター 1
NAV2	NM_145117	神経ナビゲーター 2 アイソフォーム 2
NAV3	NM_014903	神経ナビゲーター 3
NBL1	NM_005380	神経芽細胞腫，腫瘍原性1の抑制
NBN	NM_001024688	ニブリンアイソフォーム2
NBPF11	NM_183372	推定上のタンパク質　LOC200030
NBPF4	NM_152488	推定上のタンパク質　LOC148545
NBR1	NM_005899	BRCA1 遺伝子の近隣1
NCBP2	NM_007362	核キャップ結合タンパク質サブユニット 2, 20kDa
NCDN	NM_001014839	ニューロコンドリンアイソフォーム1
NCK2	NM_001004720	NCK アダプタータンパク質2アイソフォームA

NCLN	NM_020170	ニカリン
NCOA1	NM_003743	核内受容体活性化補助因子１アイソフォーム１
NCOA4	NM_005437	核内受容体活性化補助因子４
NCOA6IP	NM_024831	PRIP相互作用性タンパク質PIPMT
NCOR2	NM_006312	核内受容体コリプレッサー2
NCR3	NM_147130	自然細胞毒性誘発受容体３
NDOR1	NM_014434	NADPH依存性ジフラビンオキシドレダクターゼ１
NDRG1	NM_006096	N-myc下流調節遺伝子１
NDRG4	NM_020465	NDRGファミリーメンバー4
NDST1	NM_001543	N-デアセチラーゼ/N-スルホトランスフェラーゼ(ヘパリン
NDUFA4L2	NM_020142	NADH:ユビキノンオキシドレダクターゼMLRQサブユニット
NDUFC2	NM_004549	NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノン) 1，部分複合体
NDUFS6	NM_004553	NADHデヒドロゲナーゼ(ユビキノン) Fe-Sタンパク質６
NEDD4	NM_006154	神経前駆細胞発現，発達上
NEDD4L	NM_015277	ユビキチン-タンパク質リガーゼNEDD4様
NEDD8	NM_006156	神経前駆細胞発現，発達上
NEDD9	NM_182966	神経前駆細胞発現，発達上
NEGR1	NM_173808	神経細胞成長調節因子１
NEK11	NM_024800	NIMA(ネバーインマイトーシス(never in mitosis)遺伝子a)関連キナーゼ
NEK9	NM_033116	NIMA関連キナーゼ９
NETO1	NM_138966	ニューロピリン様およびトロイド様タンパク質1アイソフォーム３
NETO2	NM_018092	ニューロピリン様およびトロイド様タンパク質２
NEU1	NM_000434	ノイラミニダーゼ前駆体
NEURL	NM_004210	ニューラライズド(neuralized)様
NF2	NM_000268	ニューロフィブロミン２アイソフォーム１
NFAM1	NM_145912	NFAT活性化分子１前駆体
NFASC	NM_015090	ニューロファシン前駆体
NFAT5	NM_006599	活性化Ｔ細胞５アイソフォームｃの核因子
NFATC4	NM_004554	活性化Ｔ細胞の細胞質核因子
NFE2L1	NM_003204	核因子(赤血球派生2)様１
NFIX	NM_002501	核因子I/X (CCAAT結合転写
NFKBIA	NM_020529	κ軽鎖ポリペプチド遺伝子の核因子
NFKBIE	NM_004556	κ軽鎖ポリペプチド遺伝子の核因子
NFX1	NM_147134	核転写因子，Ｘボックス結合１
NFYA	NM_002505	核転写因子Ｙ，αアイソフォーム１
NFYC	NM_014223	核転写因子Ｙ，γ
NGB	NM_021257	ニューログロビン
NGFR	NM_002507	神経増殖因子受容体前駆体
NHLRC1	NM_198586	マリン(malin)
NHS	NM_198270	ナンスホーラン症候群タンパク質
NIN	NM_020921	ニネインアイソフォーム２
NINJ1	NM_004148	ニンジュリン1
NINJ2	NM_016533	ニンジュリン2
NIPSNAP1	NM_003634	ニップスナップ(nipsnap)相同体１
NIPSNAP3B	NM_018376	ニップスナップ相同体3B
NKD2	NM_033120	裸キューティクル相同体２(naked cuticle homolog 2)
NKTR	NM_001012651	ナチュラルキラー腫瘍認識配列
NKX3-1	NM_006167	NK3転写因子関連，遺伝子座１
NLE1	NM_001014445	ノッチレス(Notchless)遺伝子相同体アイソフォームｂ
NMNAT3	NM_178177	ニコチンアミドヌクレオチドアデニリルトランスフェラーゼ３
NMT1	NM_021079	N-ミリストイルトランスフェラーゼ１
NMT2	NM_004808	グリシルペプチドN-テトラデカノイルトランスフェラーゼ２
NMUR1	NM_006056	ニューロメジンＵ受容体１

NNAT	NM_005386	ニューロナチンアイソフォームα
NOL1	NM_001033714	核小体タンパク質, 120kDa
NOL10	NM_024894	核小体タンパク質 10
NOL6	NM_022917	核小体 RNA 結合タンパク質αアイソフォーム
NONO	NM_007363	非 POU ドメイン含有, 8 量体結合
NOS1AP	NM_014697	一酸化窒素シンターゼ 1 (ニューロン)アダプター
NOS2A	NM_000625	一酸化窒素シンターゼ 2A アイソフォーム 1
NOS3	NM_000603	一酸化窒素シンターゼ 3 (内皮細胞)
NOTCH1	NM_017617	ノッチ(notch) 1プレプロタンパク質
NOTCH2	NM_024408	ノッチ 2プレプロタンパク質
NOTCH3	NM_000435	ノッチ相同体 3
NOTCH4	NM_004557	ノッチ 4 プレプロタンパク質
NOTUM	NM_178493	推定上のタンパク質 LOC147111
N-PAC	NM_032569	サイトカイン様核因子 n-pac
NPAS4	NM_178864	HLH-PAS 転写因子NXF
NPC1L1	NM_013389	NPC1様 1
NPLOC4	NM_017921	核タンパク質局在 4
NPNT	NM_001033047	ネフロネクチン
NPTX1	NM_002522	神経ペントラキシン I 前駆体
NPTX2	NM_002523	神経ペントラキシン II
NQO1	NM_000903	NAD(P)H メナジオンオキシドレダクターゼ 1
NR1I2	NM_003889	プレグナン X 受容体アイソフォーム 1
NR2E3	NM_016346	光受容体特異的核内受容体 アイソフォーム
NR4A1	NM_173158	核内受容体サブファミリー4, グループ A, メンバー1
NR4A2	NM_006186	核内受容体サブファミリー4, グループ A, メンバー 2
NR5A2	NM_003822	核内受容体サブファミリー5, グループ A, メンバー 2
NRBP2	NM_178564	核内受容体結合タンパク質 2
NRG1	NM_013958	ニューレグリン 1 アイソフォーム HRG-β3
NRIP2	NM_031474	核内受容体相互作用性タンパク質 2
NRIP3	NM_020645	核内受容体相互作用性タンパク質 3
NRK	NM_198465	Nik 関連キナーゼ
NRN1	NM_016588	ニューリチン前駆体
NRP2	NM_003872	ニューロピリン 2 アイソフォーム 2 前駆体
NRXN2	NM_015080	ニューレキシン 2 アイソフォームα-1 前駆体
NT5C2	NM_012229	5'-ヌクレオチダーゼ, 細胞質 II
NT5DC3	NM_001031701	推定上のタンパク質 LOC51559 アイソフォーム 1
NTNG2	NM_032536	ネトリン G2
NTRK2	NM_001018064	神経栄養チロシンキナーゼ, 受容体, 2 型
NTSR1	NM_002531	ニューロテンシン受容体 1
NUDCD3	NM_015332	NudC ドメイン含有 3
NUDT13	NM_015901	ヌディックス(nudix)型モチーフ 13
NUDT16L1	NM_032349	シンデスモス(syndesmos)
NUDT4	NM_019094	ヌディックス型モチーフ 4 アイソフォームα
NUDT8	NM_181843	ヌディックス型モチーフ 8
NUFIP1	NM_012345	核脆弱性 X 精神遅滞タンパク質
NUFIP2	NM_020772	82-kD FMRP 相互作用性タンパク質
NUMB	NM_001005743	ヌブ(numb)相同体 アイソフォーム 1
NUMBL	NM_004756	ヌブ相同体(ショウジョウバエ)様
NUP188	NM_015354	ヌクレオポリン 188kDa
NUP210	NM_024923	ヌクレオポリン 210
NUP43	NM_198887	ヌクレオポリン 43kDa
NUPL1	NM_001008564	ヌクレオポリン様 1 アイソフォーム b
NYD-SP18	NM_032599	精巣発達関連 NYD-SP18

NYD-SP21	NM_032597	精巣発達関連 NYD-SP21
NYREN18	NM_016118	NEDD8 究極バスター-1
OAS3	NM_006187	2'-5'オリゴアデニル酸シンセターゼ 3
OATL1	NM_001006113	オルニチンアミノトランスフェラーゼ様 1
OAZ2	NM_002537	オルニチンデカルボキシラーゼアンチザイム 2
OCRL	NM_000276	ホスファチジルイノシトールポリリン酸 5-ホスファターゼ
ODF3L1	NM_175881	精子尾部 3 様 1 の 周辺束繊維
ODZ1	NM_014253	odz, odd Oz/10 -m 相同体 1
OGDH	NM_002541	オキソグルタル酸(α-ケトグルタル酸)デヒドロゲナーゼ
OGFOD1	NM_018233	推定上のタンパク質 LOC55239
OGT	NM_003605	O-結合 GlcNAc トランスフェラーゼアイソフォーム 3
OLFM4	NM_006418	オルファクトメジン4 前駆体
OLFML1	NM_198474	オルファクトメジン様 1
OLIG2	NM_005806	オリゴデンドロサイト系列 転写因子 2
OLIG3	NM_175747	オリゴデンドロサイト転写因子 3
OPCML	NM_001012393	オピオイド結合タンパク質/細胞接着
OPHN1	NM_002547	オリゴフレニン 1
OPN4	NM_001030015	オプシン 4 アイソフォーム 2
OPN5	NM_001030051	オプシン 5 アイソフォーム 2
OPRL1	NM_000913	アヘン剤受容体様 1
OPRM1	NM_001008505	オピオイド受容体, μ1 アイソフォームMOR-1X
OPRS1	NM_005866	オピオイド受容体, σ1 アイソフォーム 1
OR2H1	NM_030883	嗅覚受容体, ファミリー2, サブファミリーH
OR51E2	NM_030774	嗅覚受容体, ファミリー 51, サブファミリーE
ORAOV1	NM_153451	口腔がん過剰発現 1
ORMDL3	NM_139280	ORM1-様 3
OSBPL7	NM_017731	オキシステロール結合タンパク質様タンパク質 7
OSCAR	NM_130771	破骨細胞結合受容体 アイソフォーム 3
OSM	NM_020530	オンコスタチン M 前駆体
OTOF	NM_004802	オトフェルリンアイソフォーム b
OTUB2	NM_023112	OTU ドメイン, ユビキチンアルデヒド結合 2
OTX1	NM_014562	オルトデンチクル(orthodenticle) 1
OVCA2	NM_080822	卵巣がんにおける腫瘍抑制因子 候補2
OVOL1	NM_004561	OVO様 1 結合タンパク質
OVOL2	NM_021220	ジンクフィンガータンパク質 339
OXSR1	NM_005109	酸化ストレス応答 1
P15RS	NM_018170	推定上のタンパク質 FLJ10656
P18SRP	NM_173829	P18SRPタンパク質
P2RX4	NM_175567	プリン受容体 P2X4 アイソフォーム b
P2RX7	NM_177427	プリン受容体 P2X7 アイソフォーム b
P2RXL1	NM_005446	プリン受容体 P2X 様 1, オーファン受容体
P2RY14	NM_014879	プリン受容体 P2Y, G タンパク質共役型, 14
P2RY2	NM_002564	プリン受容体 P2Y2
P2RY8	NM_178129	G-タンパク質共役型 プリン受容体 P2Y8
P4HA3	NM_182904	プロリル 4-ヒドロキラーゼ, αIIIサブユニット
PACS1	NM_018026	ホスホフリン酸性クラスターソーティングタンパク質 1
PACSIN1	NM_020804	タンパク質キナーゼ C およびカゼインキナーゼ基質
PAG1	NM_018440	スフィンゴ糖脂質結合リンタンパク質
PAICS	NM_006452	ホスホリボシルアミノイミダゾールカルボキシラーゼ
PAK1	NM_002576	p21 活性化キナーゼ 1
PAK4	NM_001014831	p21 活性化キナーゼ 4 アイソフォーム 1
PALLD	NM_016081	パラジン
PALM2-AKAP2	NM_007203	PALM2-AKAP2 タンパク質アイソフォーム1

PAN3	NM_175854	PABP1-依存性ポリA特異的リボヌクレアーゼ
PAPOLB	NM_020144	ポリ(A)ポリメラーゼβ（精巣特異的）
PAPOLG	NM_022894	ポリ(A)ポリメラーゼγ
PAPPA	NM_002581	妊娠関連血漿タンパク質A
PAPPA2	NM_020318	パパリシン2アイソフォーム1
PAPSS2	NM_001015880	3'-ホスホアデノシン 5'-ホスホ硫酸シンターゼ2
PAQR5	NM_017705	膜プロゲスチン受容体γ
PAQR7	NM_178422	プロゲスチンおよびアディポ(adipo)Q受容体ファミリーメンバーVII
PAQR8	NM_133367	プロゲスチンおよびアディポQ受容体ファミリーメンバー
PARD6B	NM_032521	PAR-6 β
PARN	NM_002582	ポリ(A)特異的リボヌクレアーゼ(脱アデニル化
PARP10	NM_032789	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー,メンバー10
PARP11	NM_020367	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー,メンバー11
PARP14	NM_017554	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー,メンバー14
PARS2	NM_152268	プロリル-tRNAシンテターゼ
PARVA	NM_018222	パルビン(parvin)， α
PARVG	NM_022141	パルビン，γ
PAX2	NM_000278	ペアードボックスタンパク質2アイソフォームb
PAX8	NM_013952	ペアードボックス遺伝子8アイソフォームPAX8C
PBEF1	NM_005746	プレB細胞コロニー促進因子1アイソフォームa
PCBP4	NM_020418	ポリ(rC)結合タンパク質4アイソフォームa
PCDH11X	NM_032968	プロトカドヘリン11 X連鎖アイソフォームc
PCDH11Y	NM_032973	プロトカドヘリン11 Y連鎖アイソフォームc
PCDH17	NM_014459	プロトカドヘリン17
PCDH21	NM_033100	プロトカドヘリン21前駆体
PCDHGA1	NM_018912	プロトカドヘリンγサブファミリーA，1アイソフォーム1
PCDHGA10	NM_018913	プロトカドヘリンγサブファミリーA，10アイソフォーム1
PCDHGA11	NM_018914	プロトカドヘリンγサブファミリーA，11アイソフォーム1
PCDHGA12	NM_003735	プロトカドヘリンγサブファミリーA，12アイソフォーム1
PCDHGA2	NM_018915	プロトカドヘリンγサブファミリーA，2アイソフォーム1
PCDHGA3	NM_018916	プロトカドヘリンγサブファミリーA，3アイソフォーム1
PCDHGA4	NM_018917	プロトカドヘリンγサブファミリーA，4アイソフォーム1
PCDHGA5	NM_018918	プロトカドヘリンγサブファミリーA，5アイソフォーム1
PCDHGA6	NM_018919	プロトカドヘリンγサブファミリーA，6アイソフォーム1
PCDHGA7	NM_018920	プロトカドヘリンγサブファミリーA，7アイソフォーム1
PCDHGA8	NM_032088	プロトカドヘリンγサブファミリーA，8アイソフォーム1
PCDHGA9	NM_018921	プロトカドヘリンγサブファミリーA，9アイソフォーム1
PCDHGB1	NM_018922	プロトカドヘリンγサブファミリーB，1アイソフォーム1
PCDHGB2	NM_018923	プロトカドヘリンγサブファミリーB，2アイソフォーム1
PCDHGB3	NM_018924	プロトカドヘリンγサブファミリーB，3アイソフォーム1
PCDHGB4	NM_003736	プロトカドヘリンγサブファミリーB，4アイソフォーム1
PCDHGB5	NM_018925	プロトカドヘリンγサブファミリーB，5アイソフォーム1
PCDHGB6	NM_018926	プロトカドヘリンγサブファミリーB，6アイソフォーム1
PCDHGB7	NM_018927	プロトカドヘリンγサブファミリーB，7アイソフォーム1
PCDHGC3	NM_002588	プロトカドヘリンγサブファミリーC，3アイソフォーム1
PCDHGC4	NM_018928	プロトカドヘリンγサブファミリーC，4アイソフォーム1
PCDHGC5	NM_018929	プロトカドヘリンγサブファミリーC，5アイソフォーム1
PCGF3	NM_006315	リングフィンガータンパク質3
PCK2	NM_001018073	ミトコンドリアホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ
PCMTD1	NM_052937	推定上のタンパク質LOC115294
PCNXL2	NM_014801	ペカネックス(pecanex)様2
PCSK1N	NM_013271	前駆タンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシン1型
PCSK7	NM_004716	前駆タンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシン7型

PCTK3	NM_002596	PCTAIREタンパク質キナーゼ3 アイソフォームb
PCYOX1	NM_016297	プレニルシステインオキシダーゼ1
PCYT2	NM_002861	リン酸シチジリルトランスフェラーゼ2, エタノールアミン
PDCD10	NM_007217	プログラム細胞死10
PDCD2	NM_144781	プログラム細胞死2アイソフォーム2
PDCD4	NM_014456	プログラム細胞死4アイソフォーム1
PDE1B	NM_000924	ホスホジエステラーゼ1B, カルモジュリン依存性
PDE4A	NM_006202	ホスホジエステラーゼ4A, cAMP特異的
PDE5A	NM_001083	ホスホジエステラーゼ5Aアイソフォーム1
PDE7A	NM_002603	ホスホジエステラーゼ7Aアイソフォームa
PDE7B	NM_018945	ホスホジエステラーゼ7B
PDGFB	NM_002608	血小板由来増殖因子βアイソフォーム1
PDGFRA	NM_006206	血小板由来増殖因子受容体α
PDGFRB	NM_002609	血小板由来増殖因子受容体β
PDK2	NM_002611	ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ, アイソエンザイム2
PDLIM2	NM_021630	PDZおよびLIMドメイン2 アイソフォーム2
PDLIM7	NM_213636	PDZおよびLIMドメイン7 アイソフォーム4
PDPN	NM_001006624	肺I型細胞膜結合性
PDPR	NM_017990	ピルビン酸デヒドロゲナーゼホスファターゼ調節
PDRG1	NM_030815	p53およびDNA損傷調節タンパク質
PDXK	NM_003681	ピリドキーサルキナーゼ
PDZD11	NM_016484	PDZドメイン含有11
PDZRN3	NM_015009	PDZドメイン含有リングフィンガー3
PEA15	NM_003768	星状細胞に豊富なリンタンパク質15
PER1	NM_002616	ピリオド(period) 1
PER2	NM_022817	ピリオド2アイソフォーム1
PER3	NM_016831	ピリオド3
PERLD1	NM_033419	CAB2タンパク質
PES1	NM_014303	BRCTドメインを含有するペスカジロ(pescadillo)相同体1
PEX11B	NM_003846	ペルオキシソーム生合成因子11B
PEX11G	NM_080662	ペルオキシソーム生合成因子11γ
PEX14	NM_004565	ペルオキシソーム生合成因子14
PEX5L	NM_016559	PXR2bタンパク質
PEX7	NM_000288	ペルオキシソーム生合成因子7
PFKFB1	NM_002625	6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/フルクトース-2
PFKFB3	NM_004566	6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/フルクトース-2
PFTK1	NM_012395	PFTAIREタンパク質キナーゼ1
PGAM1	NM_002629	ホスホグリセリン酸 ムターゼ1（脳）
PGAM4	NM_001029891	ホスホグリセリン酸ムターゼファミリー3
PGAP1	NM_024989	GPIデアシラーゼ
PGD	NM_002631	ホスホグルコン酸デヒドロゲナーゼ
PGDS	NM_014485	プロスタグランジン-Dシンターゼ
PGEA1	NM_001002880	PKD2相互作用因子, ゴルジおよび小胞体
PGF	NM_002632	胎盤増殖因子, 血管内皮
PGLYRP2	NM_052890	ペプチドグリカン認識タンパク質L前駆体
PGLYRP3	NM_052891	ペプチドグリカン認識 タンパク質-I-α
PGM1	NM_002633	ホスホグルコムターゼ1
PGM2L1	NM_173582	ホスホグルコムターゼ2様1
PGM5	NM_021965	ホスホグルコムターゼ5
PGRMC2	NM_006320	プロゲステロン膜結合タンパク質
PHACTR4	NM_023923	ホスファターゼおよびアクチン調節因子4
PHB	NM_002634	プロヒビチン
PHF13	NM_153812	PHDフィンガータンパク質13

PHF15	NM_015288	PHDフィンガータンパク質15
PHF19	NM_015651	PHDフィンガータンパク質19アイソフォームa
PHF6	NM_001015877	PHDフィンガータンパク質6アイソフォーム1
PHF8	NM_015107	PHDフィンガータンパク質８
PHGDHL1	NM_177967	推定上のタンパク質LOC337867
PHKB	NM_000293	ホスホリラーゼキナーゼ，βアイソフォームa
PHYHIP	NM_014759	フィタノイル-CoAヒドロキシラーゼ相互作用性タンパク質
PI16	NM_153370	プロテアーゼインヒビター16前駆体
PICK1	NM_012407	Cキナーゼ1と相互作用するタンパク質
PIGQ	NM_004204	ホスファチジルイノシトールグリカン，クラスQアイソフォーム2
PIGZ	NM_025163	SMP3マンノシルトランスフェラーゼ
PIK3CD	NM_005026	ホスホイノシチド-3-キナーゼ，触媒的，δ
PIK3R2	NM_005027	ホスホイノシチド-3-キナーゼ，調節サブユニット2
PIK3R3	NM_003629	ホスホイノシチド-3-キナーゼ，調節サブユニット3
PIK4CB	NM_002651	ホスファチジルイノシトール 4-キナーゼ，触媒的，β
PIP3-E	NM_015553	ホスホイノシチド結合タンパク質PIP3-E
PIP5K1A	NM_003557	ホスファチジルイノシトール-4-リン酸5-キナーゼ，型
PIP5K1C	NM_012398	ホスファチジルイノシトール-4-リン酸5-キナーゼ，型
PIP5K2B	NM_003559	ホスファチジルイノシトール-4-リン酸5-キナーゼ型
PIP5K3	NM_001002881	ホスファチジルイノシトール-3-
PIWIL2	NM_018068	ピウィ(piwi)様2
PJA2	NM_014819	プラジャ(praja)2，リング-H2モチーフ含有
PKHD1	NM_138694	ポリダクチンアイソフォーム1
PKIA	NM_006823	cAMP依存性タンパク質キナーゼインヒビターα
PKNOX1	NM_004571	PBX/ノッテッド(knotted)1ホメオボックス1アイソフォーム1
PKNOX2	NM_022062	PBX/ノッテッド1ホメオボックス2
PKP1	NM_000299	プラコフィリン1アイソフォーム1b
PKP2	NM_001005242	プラコフィリン2アイソフォーム2a
PKP4	NM_001005476	プラコフィリン4アイソフォームb
PLA2G2D	NM_012400	ホスホリパーゼA2，グループ IID
PLA2G2F	NM_022819	ホスホリパーゼA2，グループ IIF
PLA2G4D	NM_178034	ホスホリパーゼA2，グループ IVD
PLA2G6	NM_001004426	ホスホリパーゼA2，グループVIアイソフォームb
PLAC4	NM_182832	胎盤特異的4
PLAG1	NM_002655	多形腺腫(pleiomorphic adenoma)遺伝子1
PLAGL1	NM_002656	多形腺腫遺伝子様1アイソフォーム1
PLAGL2	NM_002657	多形腺腫遺伝子様2
PLB1	NM_153021	ホスホリパーゼB1
PLCB1	NM_015192	ホスホイノシチド特異的ホスホリパーゼC β1
PLCD3	NM_133373	ホスホリパーゼC δ3
PLCE1	NM_016341	膵臓に多く含まれるホスホリパーゼC
PLCG1	NM_002660	ホスホリパーゼC γ1アイソフォームa
PLCXD3	NM_001005473	ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼC，X
PLDN	NM_012388	パリジン
PLEK	NM_002664	プレクストリン
PLEKHA1	NM_001001974	プレクストリン相同ドメイン含有，ファミリーA
PLEKHA5	NM_019012	プレクストリン相同ドメイン含有，ファミリーA
PLEKHA6	NM_014935	ホスホイノシトール 3-リン酸結合タンパク質-3
PLEKHF1	NM_024310	アポトーシス誘導タンパク質D
PLEKHG5	NM_020631	推定NFkB活性化タンパク質アイソフォームa
PLEKHG6	NM_018173	プレクストリン相同ドメイン含有，ファミリーG
PLEKHH2	NM_172069	プレクストリン相同ドメイン含有，ファミリーH
PLEKHJ1	NM_018049	プレクストリン相同ドメイン含有，ファミリーJ

PLEKHK1	NM_145307	プレクストリン相同ドメイン含有，ファミリー K
PLEKHM1	NM_014798	プレクストリン相同ドメイン含有，ファミリー M
PLEKHQ1	NM_025201	PHドメイン含有タンパク質
PLIN	NM_002666	ペリリピン
PLN	NM_002667	ホスホランバン
PLOD1	NM_000302	リシルヒドロキシラーゼ前駆体
PLS1	NM_002670	プラスチン1
PLXDC1	NM_020405	プレキシンドメイン含有1前駆体
PLXNA1	NM_032242	プレキシン A1
PLXNA3	NM_017514	プレキシン A3
PMCHL1	NM_031887	プロメラニン濃縮ホルモン様1
PMF1	NM_007221	ポリアミン変調因子1
PML	NM_033238	前骨髄球性白血病タンパク質アイソフォーム1
PNMA3	NM_013364	腫瘍随伴性がん-精巣-脳抗原
PNOC	NM_006228	プレプロノシセプチン
PNRC2	NM_017761	プロリンリッチ核内受容体活性化補助因子2
PODXL	NM_001018111	ポドカリキシン様前駆体アイソフォーム1
POFUT1	NM_015352	タンパク質O-フコシルトランスフェラーゼ1アイソフォーム1
POFUT2	NM_015227	タンパク質O-フコシルトランスフェラーゼ2アイソフォームA
POGZ	NM_015100	ZNFドメインを有するポゴ(pogo)転移性因子
POLD3	NM_006591	ポリメラーゼ(DNA依存性)，δ3
POLG	NM_002693	ポリメラーゼ(DNA依存性)，γ
POLL	NM_013274	ポリメラーゼ(DNA依存性)，λ
POLQ	NM_199420	DNAポリメラーゼθ
POLR2G	NM_002696	DNA依存性RNAポリメラーゼIIポリペプチドG
POLR2J2	NM_032958	DNA依存性RNAポリメラーゼIIポリペプチド
POLR3H	NM_001018050	ポリメラーゼ(RNA) III (DNA依存性)ポリペプチド
POLS	NM_006999	DNAポリメラーゼσ
POMT1	NM_007171	タンパク質-O-マンノシルトランスフェラーゼ1
POMT2	NM_013382	推定タンパク質 O-マンノシルトランスフェラーゼ
POMZP3	NM_012230	POMZP3融合タンパク質アイソフォーム1
PON2	NM_000305	パラオキソナーゼ2アイソフォーム1
POTE14	NM_001005356	前立腺、卵巣、精巣において発現されるタンパク質
POU2F1	NM_002697	POUドメイン，クラス2，転写因子1
POU4F1	NM_006237	POUドメイン，クラス4，転写因子1
POU6F1	NM_002702	POUドメイン，クラス6，転写因子1
PPAP2B	NM_003713	ホスファチジン酸ホスファターゼ2B型
PPAPDC3	NM_032728	ホスファチジン酸ホスファターゼ2型ドメイン
PPARA	NM_001001928	ペルオキシソーム増殖活性化受容体
PPARD	NM_006238	ペルオキシソーム増殖活性化受容体
PPARG	NM_005037	ペルオキシソーム増殖活性化受容体
PPEF2	NM_152933	セリン/トレオニンタンパク質ホスファターゼ
PPFIA1	NM_003626	PTPRF相互作用性タンパク質α1アイソフォームb
PPFIA4	NM_015053	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型，f
PPGB	NM_000308	β-ガラクトシダーゼのための防御タンパク質
PPIE	NM_006112	ペプチジルプロリルイソメラーゼEアイソフォーム1
PPIL2	NM_148175	ペプチジルプロリルイソメラーゼ様2アイソフォームa
PPL	NM_002705	ペリプラキン
PPM1A	NM_021003	タンパク質ホスファターゼ1Aアイソフォーム1
PPM1F	NM_014634	タンパク質ホスファターゼ1F
PPM1L	NM_139245	タンパク質ホスファターゼ1 (以前は2C)様
PPM1M	NM_144641	タンパク質ホスファターゼ1M (PP2Cドメイン含有)
PPP1CC	NM_002710	タンパク質ホスファターゼ1，触媒サブユニット，γ

PPP1R10	NM_002714	タンパク質ホスファターゼ1，調節サブユニット10
PPP1R11	NM_021959	タンパク質ホスファターゼ1，調節(インヒビター)
PPP1R12B	NM_002481	タンパク質ホスファターゼ1，調節(インヒビター)
PPP1R13B	NM_015316	タンパク質ホスファターゼ1，調節(インヒビター)
PPP1R14D	NM_017726	タンパク質ホスファターゼ1，調節サブユニット14D
PPP1R15B	NM_032833	タンパク質ホスファターゼ1，調節サブユニット15B
PPP1R16B	NM_015568	タンパク質ホスファターゼ1調節インヒビター
PPP1R8	NM_002713	タンパク質ホスファターゼ1調節インヒビター
PPP2R1B	NM_002716	調節サブユニットAのβアイソフォーム，タンパク質
PPP2R2C	NM_020416	調節サブユニットB55のγアイソフォーム，タンパク質
PPP2R3A	NM_002718	タンパク質ホスファターゼ2，調節サブユニットB''
PPP2R4	NM_021131	タンパク質ホスファターゼ2A，調節サブユニットB'
PPP2R5A	NM_006243	タンパク質ホスファターゼ2，調節サブユニットB
PPP2R5C	NM_002719	調節サブユニットB56のγアイソフォーム，タンパク質
PPP2R5D	NM_006245	調節サブユニットB56のδアイソフォーム，タンパク質
PPP3R1	NM_000945	タンパク質ホスファターゼ3，調節サブユニットB
PPP3R2	NM_147180	タンパク質ホスファターゼ3調節サブユニットB，β
PPP4R1L	NM_018498	推定上のタンパク質LOC55370
PPTC7	NM_139283	T細胞活性化タンパク質ホスファターゼ2C
PQLC1	NM_025078	PQループリピート含有1
PRAP1	NM_145202	プロリンリッチ酸性タンパク質1
PRC1	NM_003981	細胞質分裂1アイソフォーム1のタンパク質調節因子
PRDM13	NM_021620	PRドメイン含有13
PRDM16	NM_022114	PRドメイン含有16アイソフォーム1
PREB	NM_013388	プロラクチン調節要素結合タンパク質
PREI3	NM_015387	着床前タンパク質3アイソフォーム1
PRELP	NM_002725	プロリンアルギニンリッチエンドロイシンリッチリピート
PREP	NM_002726	プロリルエンドペプチダーゼ
PREPL	NM_006036	プロリルエンドペプチダーゼ様
PRICKLE2	NM_198859	プリクル(prickle)様2
PRIMA1	NM_178013	プロリンリッチ膜アンカー1
PRKACB	NM_002731	cAMP依存性タンパク質キナーゼ触媒サブユニット
PRKAG1	NM_002733	AMP活性化タンパク質キナーゼ，非触媒
PRKAG3	NM_017431	AMP活性化タンパク質キナーゼ，非触媒
PRKAR1B	NM_002735	タンパク質キナーゼ，cAM依存性，調節，型
PRKCA	NM_002737	タンパク質キナーゼC，α
PRKCB1	NM_002738	タンパク質キナーゼC，βアイソフォーム2
PRKCE	NM_005400	タンパク質キナーゼC，ε
PRKCH	NM_006255	タンパク質キナーゼC，η
PRKCQ	NM_006257	タンパク質キナーゼC，θ
PRKD1	NM_002742	タンパク質キナーゼD1
PRKD3	NM_005813	タンパク質キナーゼD3
PRKG2	NM_006259	タンパク質キナーゼ，cGMP依存性，II型
PRKRIP1	NM_024653	PRKR相互作用性タンパク質1（IL11誘導性）
PRKRIR	NM_004705	タンパク質キナーゼ，インターフェロン誘導性二本鎖
PRKX	NM_005044	タンパク質キナーゼ，X連鎖
PRKY	NM_002760	タンパク質キナーゼ，Y連鎖
PRLR	NM_000949	プロラクチン受容体
PRMT2	NM_001535	HMT1 hnRNP メチルトランスフェラーゼ様 1
PRMT3	NM_005788	HMT1 hnRNP メチルトランスフェラーゼ様 3
PRMT5	NM_006109	タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ5アイソフォームa
PRND	NM_012409	プリオン様タンパク質ドッペルプレプロタンパク質
PROM2	NM_144707	プロミニン2

ProSAPiP1	NM_014731	プロSAPiP1タンパク質
PROSC	NM_007198	プロリンシンテターゼ共転写相同体
PROZ	NM_003891	タンパク質Z，ビタミンK依存性血漿
PRPF31	NM_015629	プレmRNAプロセシング因子31相同体
PRPF38B	NM_018061	PRP38 プレmRNAプロセシング因子38（酵母）
PRPS1	NM_002764	ホスホリボシルピロリン酸シンテターゼ1
PRR11	NM_018304	推定上のタンパク質LOC55771
PRSS21	NM_006799	テスチシンアイソフォーム1
PRSS7	NM_002772	エンテロキナーゼ前駆体
PRSS8	NM_002773	プロスタシンプレプロタンパク質
PRX	NM_020956	ペリアキシンアイソフォーム1
PRY	NM_004676	PTPN13様，Y連鎖
PRY2	NM_001002758	PTPN13様，Y連鎖2
PSCD3	NM_004227	プレクストリン相同体，Sec7およびコイルド/コイル
PSCD4	NM_013385	プレクストリン相同体，Sec7およびコイルド/コイル
PSD2	NM_032289	プレクストリンおよびSec7ドメイン含有2
PSD3	NM_015310	ADP-リボシル化因子グアニンヌクレオチド
PSD4	NM_012455	プレクストリンおよびSec7ドメイン含有4
PSKH1	NM_006742	タンパク質セリンキナーゼH1
PSMD5	NM_005047	プロテアソーム26S非ATPaseサブユニット5
PSMD9	NM_002813	プロテアソーム26S非ATPaseサブユニット9
PSME1	NM_006263	プロテアソーム活性化因子サブユニット1アイソフォーム1
PSME3	NM_005789	プロテアソーム活性化因子サブユニット3アイソフォーム1
PSRC2	NM_144982	推定上のタンパク質LOC196441
PTGER4	NM_000958	プロスタグランジンE受容体4，EP4亜型
PTGES2	NM_025072	プロスタグランジンEシンターゼ2アイソフォーム1
PTGFR	NM_000959	プロスタグランジンF受容体アイソフォームa前駆体
PTGFRN	NM_020440	プロスタグランジンF2受容体負の調節因子
PTGIR	NM_000960	プロスタグランジンI2（プロスタサイクリン）受容体(IP)
PTGIS	NM_000961	プロスタグランジンI2（プロスタサイクリン）シンターゼ
PTGS1	NM_000962	プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ1アイソフォーム1
PTK6	NM_005975	PTK6タンパク質チロシンキナーゼ6
PTK7	NM_152883	PTK7タンパク質チロシンキナーゼ7アイソフォームe
PTOV1	NM_017432	前立腺腫瘍過剰発現遺伝子1
PTPDC1	NM_152422	タンパク質チロシンホスファターゼドメイン含有1
PTPLAD2	NM_001010915	推定上のタンパク質LOC401494
PTPLB	NM_198402	タンパク質チロシンホスファターゼ様(プロリン
PTPN2	NM_080422	タンパク質チロシンホスファターゼ，非受容体型
PTPN5	NM_032781	タンパク質チロシンホスファターゼ，非受容体型
PTPRE	NM_006504	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型E
PTPRG	NM_002841	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型G
PTPRM	NM_002845	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型M
PTPRN	NM_002846	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型N
PTPRR	NM_002849	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型R
PTPRT	NM_007050	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型T
PTPRU	NM_005704	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型U
PTPRZ1	NM_002851	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型
PTRF	NM_012232	ポリメラーゼIおよび転写産物放出因子
PTRH1	NM_001002913	推定上のタンパク質LOC138428
PUM1	NM_001020658	プミリオ1アイソフォーム1
PURB	NM_033224	プリンリッチ要素結合タンパク質B
PURG	NM_001015508	プリンリッチ要素結合タンパク質GアイソフォームB
PUS7L	NM_031292	推定上のタンパク質LOC83448

PVR	NM_006505	ポリオウイルス受容体
PVRL2	NM_002856	ポリオウイルス受容体関連2（ヘルペスウイルス侵入
PXMP4	NM_007238	ペルオキシソーム膜タンパク質4アイソフォームa
PXN	NM_002859	パキシリン
PYDC1	NM_152901	ピリンドメイン含有1
PYGO2	NM_138300	ピゴパス相同体2
RAB10	NM_016131	ras関連GTP結合タンパク質RAB10
RAB11FIP2	NM_014904	RAB11ファミリー相互作用性タンパク質2（クラスI）
RAB11FIP4	NM_032932	RAB11ファミリー相互作用性タンパク質4（クラスII）
RAB14	NM_016322	GTPase Rab14
RAB17	NM_022449	RAB17, メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB1B	NM_030981	RAB1B,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB21	NM_014999	RAB21, メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB26	NM_014353	RAB26, メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB30	NM_014488	RAB30, メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB31	NM_006868	RAB31, メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB34	NM_031934	RAB39
RAB35	NM_006861	RAB35, メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB36	NM_004914	RAB36, メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB39B	NM_171998	RAB39B,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB3B	NM_002867	RAB3B,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB3C	NM_138453	RAB3C,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB3IL1	NM_013401	RAB3A 相互作用性タンパク質(ラビン3)様1
RAB43	NM_198490	RAB43 タンパク質
RAB4A	NM_004578	RAB4A,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB5B	NM_002868	RAB5B,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB6B	NM_016577	RAB6B,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB6IP2	NM_015064	RAB6 相互作用性タンパク質2アイソフォームα
RAB7B	NM_177403	RAB7B,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RAB8B	NM_016530	RAB8B,メンバーRASがん遺伝子ファミリー
RABIF	NM_002871	RAB 相互作用性因子
RABL3	NM_173825	RAB, RASがん遺伝子ファミリー様3のメンバー
RABL5	NM_022777	RAB, メンバーRASがん遺伝子ファミリー様5
RAC2	NM_002872	ras関連C3ボツリヌス毒素基質2
RAD23B	NM_002874	UV除去修復タンパク質RAD23相同体B
RAD50	NM_005732	RAD50相同体アイソフォーム1
RAD51	NM_002875	RAD51相同体タンパク質アイソフォーム1
RAD51L3	NM_002878	RAD51様3アイソフォーム1
RAD9A	NM_004584	RAD9 相同体
RAD9B	NM_152442	RAD9 相同体 B
RAE1	NM_001015885	RAE1 (RNAエクスポート1, S. ポンベ(S. pombe)) 相同体
RAF1	NM_002880	v-raf-1マウス白血病ウイルスがん遺伝子相同体
RAI14	NM_015577	レチノイン酸誘導14
RAI16	NM_022749	レチノイン酸誘導16
RAI17	NM_020338	レチノイン酸誘導17
RALB	NM_002881	v-ralサル白血病ウイルスがん遺伝子相同体B
RALGDS	NM_006266	ralグアニンヌクレオチド解離刺激物質
RALGPS1	NM_014636	PHドメインおよびSH3結合モチーフ1を有するRal GEF
RALGPS2	NM_152663	PHドメインおよびSH3結合モチーフ2を有するRal GEF
RALY	NM_007367	RNA 結合タンパク質(自己抗原
RANBP10	NM_020850	RAN 結合タンパク質10
RANBP17	NM_022897	RAN 結合タンパク質17
RANBP3	NM_003624	RAN 結合タンパク質3アイソフォームRANBP3-a

RANGAP1	NM_002883	Ran GTPase活性化タンパク質1
RAP1GAP	NM_002885	RAP1, GTPase活性化タンパク質1
RAP2B	NM_002886	RAP2B, RASがん遺伝子ファミリーのメンバー
RAPGEF6	NM_016340	PDZドメイン含有グアニンヌクレオチド
RAPH1	NM_213589	Ras関連およびプレクストリン相同ドメイン
RARA	NM_000964	レチノイン酸受容体, αアイソフォームa
RARB	NM_000965	レチノイン酸受容体, βアイソフォーム1
RARG	NM_000966	レチノイン酸受容体, γ
RASA3	NM_007368	RAS p21 タンパク質活性化因子３
RASA4	NM_006989	RAS p21 タンパク質活性化因子４
RASD2	NM_014310	RASDファミリー, メンバー2
RASGEF1A	NM_145313	RasGEF ドメインファミリー, メンバー1A
RASGEF1C	NM_001031799	RasGEFファミリー, メンバー1Cアイソフォーム2
RASGRP3	NM_170672	RASグアニル放出タンパク質3（カルシウムおよび
RASGRP4	NM_170604	RASグアニル放出タンパク質4アイソフォーム1
RASL10B	NM_033315	RAS様, ファミリー10, メンバーB
RASL12	NM_016563	RAS様, ファミリー12タンパク質
RASSF2	NM_014737	Ras関連ドメインファミリー2
RASSF5	NM_031437	Ras関連(RalGDS/AF-6)ドメインファミリー５
RASSF6	NM_177532	Ras関連(RalGDS/AF-6)ドメインファミリー６
RASSF7	NM_003475	Ras関連(RalGDS/AF-6)ドメインファミリー７
RBAK	NM_021163	RB結合KRABリプレッサー
RBBP5	NM_005057	網膜芽細胞腫結合タンパク質5
RBJ	NM_016544	Ras結合タンパク質Rap1
RBM12	NM_006047	RNA結合モチーフタンパク質12
RBM13	NM_032509	RNA結合モチーフタンパク質13
RBM15B	NM_013286	RNA結合モチーフタンパク質15B
RBM17	NM_032905	RNA結合モチーフタンパク質17
RBM19	NM_016196	RNA結合モチーフタンパク質19
RBM23	NM_018107	推定上のタンパク質LOC55147
RBM24	NM_153020	推定上のタンパク質LOC221662
RBM28	NM_018077	RNA結合モチーフタンパク質28
RBM33	NM_001008408	推定上のタンパク質LOC155435
RBP2	NM_004164	レチノール結合タンパク質2, 細胞性
RBP5	NM_031491	レチノール結合タンパク質5, 細胞性
RBPMS2	NM_194272	多重スプライシングを伴うRNA結合タンパク質2
RCC2	NM_018715	RCC1 様
RDH11	NM_016026	アンドロゲン調節短鎖
RDH12	NM_152443	レチノールデヒドロゲナーゼ12（オール-トランスおよび9-cis）
RDH13	NM_138412	レチノールデヒドロゲナーゼ13（オール-トランスおよび9-cis）
RDH5	NM_002905	レチノールデヒドロゲナーゼ5（11-cisおよび9-cis）
RECK	NM_021111	RECKタンパク質前駆体
REEP5	NM_005669	受容体アクセサリータンパク質5
RELN	NM_005045	リーリンアイソフォームa
REM1	NM_014012	RAS様GTP結合タンパク質REM
REPIN1	NM_013400	複製開始1アイソフォーム1
REXO1L1	NM_172239	エクソヌクレアーゼGOR
REXO4	NM_020385	XPMC2は分裂死2相同体を阻止する
RFP2	NM_001007278	retフィンガータンパク質2アイソフォーム2
RFX1	NM_002918	調節因子X1
RGAG4	NM_001024455	レトロトランスポゾンgagドメイン含有4
RGL1	NM_015149	ralグアニンヌクレオチド解離
RGMB	NM_001012761	RGMドメインファミリー, メンバーBアイソフォーム1前駆体

RGS11	NM_003834	Gタンパク質シグナル伝達11アイソフォーム2の調節因子
RGS17	NM_012419	Gタンパク質シグナル伝達17の調節因子
RGS3	NM_021106	Gタンパク質シグナル伝達3アイソフォーム2の調節因子
RGS4	NM_005613	Gタンパク質シグナル伝達4の調節因子
RGS5	NM_003617	Gタンパク質シグナル伝達5の調節因子
RGS6	NM_004296	Gタンパク質シグナル伝達6の調節因子
RGS9BP	NM_207391	RGS9 アンカータンパク質
RHBDL3	NM_138328	ロンボイド(rhomboid), 小脈(veinlet)様 3
RHBG	NM_020407	Rh式血液型, B糖タンパク質
RHEB	NM_005614	脳に多く含まれるRas相同体
RHEBL1	NM_144593	脳に多く含まれるRas相同体様1
RHO	NM_000539	ロドプシン
RHOBTB3	NM_014899	rho関連BTBドメイン含有3
RHOJ	NM_020663	TC10様Rho GTPase
RHOT1	NM_001033567	ras相同体遺伝子ファミリー,メンバーT1アイソフォーム4
RHOT2	NM_138769	ras相同体遺伝子ファミリー, メンバーT2
RHOU	NM_021205	ras相同体遺伝子ファミリー, メンバーU
RHOV	NM_133639	ras相同体遺伝子ファミリー, メンバーV
RIC3	NM_024557	コリンエステラーゼ3インヒビター耐性
RIC8B	NM_018157	コリンエステラーゼ8インヒビター耐性
RICS	NM_014715	Rho GTPase 活性化タンパク質
RILP	NM_031430	Rab相互作用性リソソームタンパク質
RIMBP2	NM_015347	RIM結合タンパク質2
RIMS3	NM_014747	シナプス膜開口分泌3調節
RIMS4	NM_182970	シナプス膜開口分泌4調節
RIN1	NM_004292	rasインヒビターRIN1
RIP	NM_001033002	RPA相互作用性タンパク質アイソフォーム1
RIPK5	NM_015375	受容体相互作用性タンパク質キナーゼ5アイソフォーム1
RKHD2	NM_016626	リングフィンガーおよびKHドメイン含有2
RNASE11	NM_145250	リボヌクレアーゼ, RNase Aファミリー, 11 (不活性)
RNASEL	NM_021133	リボヌクレアーゼL
RNF128	NM_024539	リングフィンガータンパク質128アイソフォーム2
RNF144	NM_014746	リングフィンガータンパク質144
RNF165	NM_152470	リングフィンガータンパク質165
RNF182	NM_152737	リングフィンガータンパク質182
RNF185	NM_152267	リングフィンガータンパク質185
RNF19	NM_015435	リングフィンガータンパク質19
RNF24	NM_007219	リングフィンガータンパク質24
RNF31	NM_017999	リングフィンガータンパク質31
RNF34	NM_025126	リングフィンガータンパク質34アイソフォーム2
RNF38	NM_022781	リングフィンガータンパク質38アイソフォーム1
RNF4	NM_002938	リングフィンガータンパク質4
RNF40	NM_014771	リングフィンガータンパク質40
RNF41	NM_005785	リングフィンガータンパク質41アイソフォーム1
RNF44	NM_014901	リングフィンガータンパク質44
RNF8	NM_003958	リングフィンガータンパク質8アイソフォーム1
RNPC1	NM_017495	RNA結合領域含有タンパク質1アイソフォーム
ROD1	NM_005156	ROD1 分化の調節因子
ROGDI	NM_024589	ロイシンジッパードメインタンパク質
RP11-19J3.3	NM_001012267	推定上のタンパク質LOC401541
RP13-15M17.2	NM_001010866	推定上のタンパク質LOC199953
RP1-32F7.2	NM_173698	推定上のタンパク質LOC286499
RP13-360B22.2	NM_032227	推定上のタンパク質LOC84187

RPH3A	NM_014954	ラブフィリン3A相同体
RPH3AL	NM_006987	ラブフィリン3A様(C2ドメインなし)
RPIA	NM_144563	リボース5-リン酸イソメラーゼA（リボース
RPL13A	NM_012423	リボソームタンパク質L13a
RPL28	NM_000991	リボソームタンパク質L28
RPL32	NM_000994	リボソームタンパク質L32
RPL7L1	NM_198486	リボソームタンパク質L7様1
RPS23	NM_001025	リボソームタンパク質S23
RPS29	NM_001030001	リボソームタンパク質S29アイソフォーム2
RPS6KA4	NM_001006944	リボソームタンパク質S6キナーゼ，90 kDa，ポリペプチド
RPS6KB1	NM_003161	リボソームタンパク質S6キナーゼ，70 kDa，ポリペプチド
RPS6KL1	NM_031464	リボソームタンパク質S6キナーゼ様1
RPUSD1	NM_058192	RNA偽ウリジル酸シンターゼドメイン含有
RRAD	NM_004165	糖尿病付随性Ras関連体
RRAS	NM_006270	RASウイルス性(r-ras)がん遺伝子相同体関連
RRAS2	NM_012250	RASウイルス性(r-ras)がん遺伝子相同体2関連
RSAD2	NM_080657	ラジカルS-アデノシルメチオニンドメイン含有
RSPO2	NM_178565	R-スポンジンファミリー，メンバー2
RSPO4	NM_001029871	R-スポンジンファミリー,メンバー4アイソフォーム1前駆体
RTF1	NM_015138	Paf1/RNAポリメラーゼII複合体成分
RTN4	NM_007008	レチキュロン4アイソフォームC
RTN4RL1	NM_178568	レチキュロン4受容体様1
RUNX2	NM_001015051	runt関連転写因子2アイソフォームb
RUNX3	NM_001031680	runt関連転写因子3アイソフォーム1
RUTBC1	NM_014853	RUNおよびTBC1ドメイン含有1
RWDD1	NM_001007464	RWDドメイン含有1アイソフォームb
RXRA	NM_002957	レチノイドX受容体，α
S100A7L1	NM_176823	S100カルシウム結合タンパク質A7様1
S100PBP	NM_022753	S100P結合タンパク質リケン(Riken)アイソフォームa
SACM1L	NM_014016	アクチン1の抑制因子
SAMD3	NM_152552	不稔性αモチーフドメイン含有3アイソフォーム
SAMD4B	NM_018028	不稔性αモチーフドメイン含有4B
SAP30BP	NM_013260	転写調節タンパク質
SAPS2	NM_014678	推定上のタンパク質LOC9701
SAR1A	NM_020150	SAR1a遺伝子相同体1
SARM1	NM_015077	不稔性αおよびTIRモチーフ含有1
SART1	NM_005146	Tによって認識される扁平上皮がん抗原
SATB1	NM_002971	特にATリッチな配列に結合するタンパク質1
SATB2	NM_015265	SATBファミリーメンバー2
SAV1	NM_021818	WW45タンパク質
SBK1	NM_001024401	SH3結合ドメインキナーゼ1
SCAMP5	NM_138967	分泌キャリア膜タンパク質5
SCARA3	NM_016240	スカベンジャー受容体クラスA，メンバー3アイソフォーム1
SCARA5	NM_173833	推定上のタンパク質 LOC286133
SCARF1	NM_145349	スカベンジャー受容体クラスF，メンバー1アイソフォーム2
SCARF2	NM_153334	スカベンジャー受容体クラスF，メンバー2アイソフォーム1
SCCPDH	NM_016002	サッカロピンデヒドロゲナーゼ(推定)
SCD	NM_005063	ステアロイル-CoAデサチュラーゼ
SCMH1	NM_001031694	中肢相同体1アイソフォーム1上の性櫛
SCML2	NM_006089	中肢様2上の性櫛
SCN1B	NM_001037	ナトリウムチャネル，電位依存性，I型，β
SCN2B	NM_004588	ナトリウムチャネル，電位依存性，II型，β
SCN3A	NM_006922	ナトリウムチャネル，電位依存性，III型，α

SCN3B	NM_018400	電位依存性ナトリウムチャネルβ-3サブユニット
SCN4A	NM_000334	電位依存性ナトリウムチャネル4型α
SCN4B	NM_174934	ナトリウムチャネル，電位依存性，IV型，β
SCN5A	NM_000335	電位依存性ナトリウムチャネルV型α
SCNN1A	NM_001038	ナトリウムチャネル，非電位依存性1α
SCNN1D	NM_002978	ナトリウムチャネル，非電位依存性1，δ
SCNN1G	NM_001039	ナトリウムチャネル，非電位依存性1，γ
SCP2	NM_001007098	ステロールキャリアタンパク質2アイソフォーム2
SCRIB	NM_015356	スクリブル(scribble)アイソフォームb
SCUBE3	NM_152753	シグナルペプチド，カブドメイン， EGF様3
SDAD1	NM_018115	SDA1ドメイン含有1
SDC1	NM_001006946	シンデカン1前駆体
SDHC	NM_003001	コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体，サブユニットC
SDK2	NM_019064	サイドキック(sidekick)2
SEC13L1	NM_030673	SEC13様1アイソフォームa
SEC31L2	NM_015490	S．セレビシエSEC31様2アイソフォームa
SEC61A1	NM_013336	Sec61α1サブユニット
SEH1L	NM_031216	sec13様タンパク質アイソフォーム2
SELPLG	NM_003006	セレクチンPリガンド
SEMA3E	NM_012431	セマフォリン 3E
SEMA3G	NM_020163	セマフォリン sem2
SEMA4B	NM_020210	セマフォリン4B前駆体
SEMA4C	NM_017789	セマフォリン 4C
SEMA4D	NM_006378	セマフォリン 4D
SEMA4F	NM_004263	セマフォリン W
SEMA4G	NM_017893	セマフォリン 4G
SEMA5A	NM_003966	セマフォリン 5A
SEMA6A	NM_020796	セマ(sema)ドメイン，膜貫通ドメイン(TM)，および
SEMA6C	NM_030913	セマフォリン Y
SEMA6D	NM_020858	セマフォリン6Dアイソフォーム1前駆体
SENP2	NM_021627	SUMO1/センドリン/SMT3特異的プロテアーゼ2
SENP3	NM_015670	SUMO1/センドリン/SMT3特異的プロテアーゼ3
SENP6	NM_015571	SUMO1/センドリン特異的プロテアーゼ6
SEPN1	NM_020451	セレンタンパク質N，1アイソフォーム1前駆体
SEPT1	NM_052838	セプチン1
SEPT11	NM_018243	セプチン11
SEPT3	NM_019106	セプチン3アイソフォームB
SEPT4	NM_004574	セプチン4アイソフォーム1
SEPT6	NM_145800	セプチン6アイソフォームA
SEPT9	NM_006640	セプチン9
SERINC1	NM_020755	腫瘍分化発現2 (tumor differentially expressed 2)
SERPINB2	NM_002575	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター，クレード
SERPINB5	NM_002639	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター，クレード
SERPINB8	NM_002640	セリン(またはシステイン)プロテイナーゼインヒビター，クレード
SERPINE1	NM_000602	プラスミノーゲン活性化因子インヒビター-1
SERPINF2	NM_000934	α-2-プラスミンインヒビター
SESN2	NM_031459	セストリン2
SETD4	NM_001007258	推定上のタンパク質LOC54093アイソフォームb
SF3A2	NM_007165	スプライシング因子3a，サブユニット2
SF3B3	NM_012426	スプライシング因子3b，サブユニット3
SFRS8	NM_152235	スプライシング因子，アルギニン/セリンリッチ8アイソフォーム
SFT2D3	NM_032740	SFT2ドメイン含有3
SFTPA2	NM_006926	界面活性剤，肺関連タンパク質A2

SFXN2	NM_178858	シデロフレキシン２
SFXN3	NM_030971	シデロフレキシン３
SFXN5	NM_144579	シデロフレキシン５
SGPP1	NM_030791	スフィンゴシン-1-ホスファターゼ
SGSH	NM_000199	N-スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ(スルファミダーゼ)
SGTA	NM_003021	小グルタミンリッチテトラトリコペプチド
SH3BGRL2	NM_031469	SH3ドメイン結合グルタミン酸リッチタンパク質
SH3BP2	NM_003023	SH3ドメイン結合タンパク質２
SH3BP4	NM_014521	SH3ドメイン結合タンパク質４
SH3GL1	NM_003025	SH3ドメインGRB2様1
SH3PX3	NM_153271	SH3およびPXドメイン含有3
SH3PXD2A	NM_014631	SH3多重ドメイン1
SH3PXD2B	NM_001017995	SH3およびPXドメイン2B
SH3TC2	NM_024577	SH3ドメインおよびテトラトリコペプチドリピート2
SHANK2	NM_012309	SH3および多重アンキリンリピートドメイン2
SHC4	NM_203349	ライ(rai)様タンパク質
SHE	NM_001010846	Src相同2ドメイン含有E
SHKBP1	NM_138392	SH3KBP1結合タンパク質1
SHMT1	NM_004169	セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ1（可溶性）
SHOC2	NM_007373	クリア(clear)相同体のsoc-2抑制因子
SHOX	NM_006883	低身長症ホメオボックスアイソフォームb
SIAE	NM_170601	細胞質シアル酸 9-O-アセチルエステラーゼ
SIDT1	NM_017699	SID1膜貫通ファミリー，メンバー1
SIGLEC11	NM_052884	シアル酸結合Ig様レクチン11
SIM2	NM_009586	シングルマインデッド(single-minded)相同体2短鎖アイソフォーム
SIPA1	NM_006747	シグナル誘導増殖関連タンパク質
SIRPA	NM_080792	シグナル調節タンパク質α前駆体
SIRPB1	NM_006065	シグナル調節タンパク質β1前駆体
SIRT1	NM_012238	サーチュイン１
SIRT5	NM_031244	サーチュイン5アイソフォーム2
SIRT6	NM_016539	サーチュイン６
SIT1	NM_014450	SHP2相互作用性膜貫通アダプタータンパク質
SIX5	NM_175875	サイン・オキュラス(sine oculis)ホメオボックス相同体5
SKI	NM_003036	v-ski肉腫ウイルスがん遺伝子相同体
SKIP	NM_016532	骨格筋および腎臓に多く含まれるイノシトール
SLAMF6	NM_052931	活性化NK受容体前駆体
SLC10A2	NM_000452	溶質輸送体ファミリー10（ナトリウム/胆汁酸
SLC12A2	NM_001046	溶質輸送体ファミリー12
SLC12A7	NM_006598	溶質輸送体ファミリー12（カリウム/塩化物
SLC15A2	NM_021082	溶質輸送体ファミリー15（H+/ペプチド
SLC16A1	NM_003051	溶質輸送体ファミリー16，メンバー1
SLC16A14	NM_152527	溶質輸送体ファミリー16（モノカルボン酸
SLC16A2	NM_006517	溶質輸送体ファミリー16，メンバー２
SLC16A8	NM_013356	溶質輸送体ファミリー16，メンバー８
SLC17A4	NM_005495	溶質輸送体ファミリー17（リン酸ナトリウム）
SLC18A1	NM_003053	溶質輸送体ファミリー18（小胞モノアミン）
SLC19A2	NM_006996	溶質輸送体ファミリー19，メンバー2
SLC1A4	NM_003038	溶質輸送体ファミリー1，メンバー4
SLC22A12	NM_144585	尿酸アニオン交換輸送体1アイソフォームa
SLC22A15	NM_018420	溶質輸送体ファミリー22（有機カチオン
SLC22A3	NM_021977	溶質輸送体ファミリー22 メンバー3
SLC22A7	NM_006672	溶質輸送体ファミリー22 メンバー7アイソフォームa
SLC22A9	NM_080866	溶質輸送体ファミリー22（有機アニオン/カチオン

SLC24A6	NM_024959	溶質輸送体ファミリー24メンバー6
SLC25A13	NM_014251	溶質輸送体ファミリー25，メンバー13（シトリン）
SLC25A17	NM_006358	溶質輸送体ファミリー25（ミトコンドリア輸送体；
SLC25A22	NM_024698	ミトコンドリアグルタミン酸輸送体1
SLC25A23	NM_024103	溶質輸送体ファミリー25（ミトコンドリア輸送体；
SLC25A34	NM_207348	溶質輸送体ファミリー25，メンバー34
SLC26A1	NM_022042	溶質輸送体ファミリー26，メンバー1アイソフォームa
SLC26A10	NM_133489	溶質輸送体ファミリー26，メンバー10アイソフォーム2
SLC26A2	NM_000112	溶質輸送体ファミリー26メンバー2
SLC26A7	NM_052832	溶質輸送体ファミリー26，メンバー7アイソフォームa
SLC26A9	NM_052934	溶質輸送体ファミリー26，メンバー9アイソフォームa
SLC27A4	NM_005094	溶質輸送体ファミリー27（脂肪酸
SLC29A1	NM_004955	溶質輸送体ファミリー29（ヌクレオシド
SLC29A3	NM_018344	溶質輸送体ファミリー29（ヌクレオシド
SLC29A4	NM_153247	溶質輸送体ファミリー29（ヌクレオシド
SLC2A12	NM_145176	溶質輸送体ファミリー2（促進性グルコース
SLC2A13	NM_052885	溶質輸送体ファミリー2（促進性グルコース
SLC2A4RG	NM_020062	SLC2A4 調節因子
SLC2A8	NM_014580	溶質輸送体ファミリー2（促進性グルコース
SLC30A10	NM_001004433	溶質輸送体ファミリー30（亜鉛輸送体）
SLC30A2	NM_001004434	溶質輸送体ファミリー30，メンバー2アイソフォーム1
SLC30A3	NM_003459	溶質輸送体ファミリー30（亜鉛輸送体）
SLC30A4	NM_013309	溶質輸送体ファミリー30（亜鉛輸送体）
SLC30A7	NM_133496	亜鉛輸送体様2
SLC30A9	NM_006345	溶質輸送体ファミリー30（亜鉛輸送体）
SLC31A2	NM_001860	溶質輸送体ファミリー31（銅輸送体）
SLC35D2	NM_007001	溶質輸送体ファミリー35，メンバーD2
SLC36A1	NM_078483	溶質輸送体ファミリー36メンバー1
SLC37A2	NM_198277	溶質輸送体ファミリー37（グリセロール-3-リン酸
SLC37A3	NM_207113	溶質輸送体ファミリー37（グリセロール-3-リン酸
SLC38A1	NM_030674	アミノ酸輸送体システムA1
SLC38A4	NM_018018	溶質輸送体ファミリー38，メンバー4
SLC39A10	NM_020342	溶質輸送体ファミリー39（亜鉛輸送体）
SLC39A13	NM_152264	溶質輸送体ファミリー39（亜鉛輸送体）
SLC39A14	NM_015359	溶質輸送体ファミリー39（亜鉛輸送体）
SLC39A3	NM_213568	溶質輸送体ファミリー39（亜鉛輸送体）
SLC43A2	NM_152346	溶質輸送体ファミリー43，メンバー2
SLC44A2	NM_020428	CTL2タンパク質
SLC45A3	NM_033102	プロステイン
SLC4A2	NM_003040	溶質輸送体ファミリー4，アニオン交換体，メンバー
SLC4A7	NM_003615	溶質輸送体ファミリー4，重炭酸ナトリウム
SLC5A10	NM_152351	溶質輸送体ファミリー5（ナトリウム/グルコース
SLC5A12	NM_178498	溶質輸送体ファミリー5（ナトリウム/グルコース
SLC5A8	NM_145913	溶質輸送体ファミリー5（ヨウ化物輸送体
SLC6A1	NM_003042	溶質輸送体ファミリー6（神経伝達物質
SLC6A12	NM_003044	溶質輸送体ファミリー6（神経伝達物質
SLC6A14	NM_007231	溶質輸送体ファミリー6（アミノ酸
SLC6A17	NM_001010898	溶質輸送体ファミリー6，メンバー17
SLC6A3	NM_001044	溶質輸送体ファミリー6（神経伝達物質
SLC6A6	NM_003043	溶質輸送体ファミリー6（神経伝達物質
SLC6A9	NM_001024845	溶質輸送体ファミリー6メンバー9アイソフォーム3
SLC7A1	NM_003045	溶質輸送体ファミリー7（陽イオン性アミノ酸
SLC7A10	NM_019849	溶質輸送体ファミリー7，メンバー10

SLC7A2	NM_001008539	溶質輸送体ファミリー7，メンバー2アイソフォーム1
SLC7A6	NM_003983	溶質輸送体ファミリー7（陽イオン性アミノ酸
SLC7A6OS	NM_032178	溶質輸送体ファミリー7，メンバー6 逆(opposite)
SLC7A8	NM_012244	溶質輸送体ファミリー7（陽イオン性アミノ酸
SLC8A3	NM_033262	溶質輸送体ファミリー8メンバー3アイソフォームA
SLC9A3R1	NM_004252	溶質輸送体ファミリー9（ナトリウム/水素
SLC9A8	NM_015266	Na+/H+交換体アイソフォーム8
SLCO1C1	NM_017435	溶質輸送体有機陰イオン輸送体ファミリー
SLCO2A1	NM_005630	溶質輸送体有機陰イオン輸送体ファミリー
SLCO3A1	NM_013272	溶質輸送体有機陰イオン輸送体ファミリー
SLFN5	NM_144975	スクラフェン(schlafen)ファミリーメンバー5
SMAD3	NM_005902	MAD，マザーズアゲンストデカペンタプレジック相同体3 (mothers against decapentaplegic homolog 3)
SMAD5	NM_001001419	SMAD，マザーズアゲンストDPP相同体5
SMAD7	NM_005904	MAD，マザーズアゲンストデカペンタプレジック相同体7
SMAP1	NM_021940	間質膜結合タンパク質
SMARCAD1	NM_020159	SWI/SNF 関連マトリックス結合
SMARCC1	NM_003074	SWI/SNF 関連マトリックス結合
SMC1L1	NM_006306	染色体のSMC1構造維持
SMCY	NM_004653	相同体，Y連鎖
SMO	NM_005631	スムーセンド(smoothened)
SMOC1	NM_022137	分泌性モジュラーカルシウム結合タンパク質1
SMOX	NM_175839	ポリアミンオキシダーゼアイソフォーム1
SMPD1	NM_000543	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ1，酸性
SMPD3	NM_018667	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ3，中性
SMTN	NM_134270	スムーテリンアイソフォームa
SMTNL2	NM_198501	推定上のタンパク質 LOC342527
SMURF1	NM_020429	Smadユビキチン化調節因子1アイソフォーム
SMYD1	NM_198274	SETおよびMYNDドメイン含有1
SNAI1	NM_005985	スネイル(snail)1相同体
SNAI3	NM_178310	スネイル相同体3
SNAP25	NM_003081	シナプトソーム結合タンパク質25アイソフォーム
SNAP29	NM_004782	シナプトソーム結合タンパク質29
SNAPC1	NM_003082	低分子核内RNA活性化複合体
SNAPC2	NM_003083	低分子核内RNA活性化複合体
SNCA	NM_000345	α-シヌクレインアイソフォームNACP140
SNCG	NM_003087	シヌクレイン，γ(乳がん特異的タンパク質
SND1	NM_014390	ブドウ球菌ヌクレアーゼドメイン含有1
SNF1LK2	NM_015191	SNF1様キナーゼ2
SNPH	NM_014723	シンタフィリン
SNTA1	NM_003098	酸性α1シントロフィン
SNURF	NM_005678	SNRPN上流リーディングフレームタンパク質
SNX1	NM_003099	ソーティングネキシン1アイソフォームa
SNX10	NM_013322	ソーティングネキシン10
SNX13	NM_015132	ソーティングネキシン13
SNX15	NM_013306	ソーティングネキシン15アイソフォームA
SNX19	NM_014758	ソーティングネキシン19
SNX4	NM_003794	ソーティングネキシン4
SNX9	NM_016224	ソーティングネキシン9
SOCS3	NM_003955	サイトカインシグナル伝達3の抑制因子
SOCS4	NM_080867	サイトカインシグナル伝達4の抑制因子
SOD3	NM_003102	スーパーオキシドジスムターゼ3，細胞外
SORBS1	NM_015385	ソルビンおよびSH3ドメイン含有1アイソフォーム2
SORCS2	NM_020777	VPS10ドメイン受容体タンパク質 SORCS 2

SOST	NM_025237	スクレロスチン前駆体
SOX10	NM_006941	SRY（性決定領域Y)ボックス10
SOX4	NM_003107	SRY（性決定領域Y)ボックス4
SOX6	NM_017508	SRY（性決定領域Y)ボックス6アイソフォーム1
SOX9	NM_000346	転写因子SOX9
SP1	NM_138473	Sp1転写因子
SP2	NM_003110	Sp2転写因子
SP7	NM_152860	オステリックス
SPAG11	NM_058200	精子関連抗原11アイソフォームG前駆体
SPARC	NM_003118	分泌タンパク質，酸性，システインリッチ
SPATA12	NM_181727	精子形成関連12
SPATA2	NM_006038	精子形成関連2
SPATA20	NM_022827	精子タンパク質 SSP411
SPATA3	NM_139073	精巣および精原細胞アポトーシス
SPBC24	NM_182513	紡錘体極体成分24相同体
SPCS2	NM_014752	シグナルペプチダーゼ複合体サブユニット2相同体
SPDEF	NM_012391	SAMポインテッドドメイン含有ets転写
SPEN	NM_015001	spen相同体，転写調節因子
SPFH1	NM_006459	SPFHドメインファミリー，メンバー1
SPG21	NM_016630	酸性クラスタータンパク質33
SPG7	NM_003119	パラプレジンアイソフォーム1
SPI1	NM_003120	脾臓フォーカス形成ウイルス(SFFV)プロウイルス
SPINK2	NM_021114	セリンプロテアーゼインヒビター，カザル 2型
SPINK5	NM_006846	セリンプロテアーゼインヒビター，カザル 5型
SPINLW1	NM_020398	セリンプロテアーゼインヒビター様，クリッツ(Kunitz)含有
SPN	NM_001030288	シアロホリン
SPOCK1	NM_004598	スパーク(sparc)/オステオネクチン，cwcvおよびカザル様ドメイン
SPOCK2	NM_014767	スパーク/オステオネクチン，cwcvおよびカザル様ドメイン
SPON1	NM_006108	スポンジン1，細胞外マトリックスタンパク質
SPOP	NM_001007226	スペックル型POZタンパク質
SPP1	NM_000582	分泌型リンタンパク質1アイソフォームb
SPPL3	NM_139015	SPPL3タンパク質
SPRN	NM_001012508	プリオンタンパク質の影
SPRR2A	NM_005988	低分子プロリンリッチタンパク質2A
SPRR2B	NM_001017418	低分子プロリンリッチタンパク質2B
SPRR2D	NM_006945	低分子プロリンリッチタンパク質2D
SPRR2F	NM_001014450	低分子プロリンリッチタンパク質2F
SPRY1	NM_005841	スプルーティ(sprouty)相同体1，FGFシグナル伝達のアンタゴニスト
SPRY3	NM_005840	スプルーティ相同体3
SPRYD4	NM_207344	推定上のタンパク質LOC283377
SPSB3	NM_080861	SPRYドメイン含有SOCSボックスタンパク質SSB-3
SPSB4	NM_080862	SPRYドメイン含有SOCSボックスタンパク質SSB-4
SPTB	NM_001024858	スペクトリンβアイソフォームa
SPTBN2	NM_006946	スペクトリン，β，非赤血球2
SPTLC2	NM_004863	セリンパルミトイルトランスフェラーゼ，長鎖塩基
SPTY2D1	NM_194285	推定上のタンパク質LOC144108
SRC	NM_005417	がん原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼSRC
SRF	NM_003131	血清応答因子(c-fos血清応答
SRGAP1	NM_020762	SLIT-ROBO Rho GTPase 活性化タンパク質1
SRGAP2	NM_015326	SLIT-ROBO Rho GTPase 活性化タンパク質2
SRGAP3	NM_001033116	SLIT-ROBO Rho GTPase 活性化タンパク質3
SRPR	NM_003139	シグナル認識粒子受容体('ドッキング
SRR	NM_021947	セリンラセマーゼ

SRXN1	NM_080725	スルフィレドキシン1相同体
SSR2	NM_003145	シグナル配列受容体，β前駆体
SSR3	NM_007107	シグナル配列受容体γサブユニット
SSTR2	NM_001050	ソマトスタチン受容体2
SSX2IP	NM_014021	滑膜肉腫，X切断点2相互作用性
SSX5	NM_021015	滑膜肉腫，X切断点5アイソフォームa
SSX6	NM_173357	滑膜肉腫，X切断点6
ST18	NM_014682	腫瘍原性18の抑制
ST3GAL3	NM_006279	シアリルトランスフェラーゼ6アイソフォームj
ST6GAL1	NM_003032	シアリルトランスフェラーゼ1アイソフォームa
ST6GALNAC4	NM_175039	シアリルトランスフェラーゼ7Dアイソフォームa
ST6GALNAC6	NM_013443	ST6
ST8SIA2	NM_006011	ST8 α-N-アセチル-ノイラミニド
STAB2	NM_017564	スタビリン2前駆体
STAC	NM_003149	SH3およびシステインリッチドメイン
STAC2	NM_198993	SH3およびシステインリッチドメイン2
STAG2	NM_006603	間質抗原2
STARD3	NM_006804	ステロイド産生急性調節タンパク質関連
STARD8	NM_014725	STARTドメイン含有8
STAT1	NM_139266	シグナル伝達物質および転写活性化因子
STAT3	NM_003150	シグナル伝達物質および転写活性化因子
STC1	NM_003155	スタニオカルシン1前駆体
STC2	NM_003714	スタニオカルシン2前駆体
STCH	NM_006948	ストレス70タンパク質シャペロン
STEAP2	NM_152999	6回膜貫通上皮抗原
STIL	NM_003035	遮断遺伝子座
STIM1	NM_003156	SCL/TAL1間質相互作用分子1前駆体
STK10	NM_005990	セリン/トレオニンキナーゼ 10
STK25	NM_006374	セリン/トレオニンキナーゼ 25
STK35	NM_080836	セリン/トレオニンキナーゼ 35
STK39	NM_013233	セリン/トレオニンキナーゼ39 (STE20/SPS1相同体
STK4	NM_006282	セリン/トレオニンキナーゼ4
STMN3	NM_015894	SCG10様タンパク質
STOM	NM_004099	ストマチンアイソフォームa
STON1	NM_006873	ストニン1
STRAP	NM_007178	セリン/トレオニンキナーゼ受容体関連
STRBP	NM_018387	精子細胞核周囲RNA結合タンパク質
STRN3	NM_014574	核自己抗原
STS	NM_000351	ステリルスルファターゼ前駆体
STS-1	NM_032873	Cbl相互作用性タンパク質
STX17	NM_017919	シンタキシン17
STX1A	NM_004603	シンタキシン1A (脳)
STX5	NM_003164	シンタキシン5
STXBP1	NM_001032221	シンタキシン結合タンパク質1アイソフォームb
SUFU	NM_016169	融合体の抑制因子(suppressor of fused)
SUHW2	NM_080764	ヘエリーウィング(hairy wing)相同体2の抑制因子
SULF1	NM_015170	スルファターゼ1
SULF2	NM_018837	スルファターゼ2アイソフォームa前駆体
SULT4A1	NM_014351	スルホトランスフェラーゼファミリー4A，メンバー1
SUOX	NM_000456	亜硫酸オキシダーゼ
SUPT16H	NM_007192	クロマチン特異的転写伸長
SUPT6H	NM_003170	Ty 6相同体の抑制因子
SURF1	NM_003172	サーフェイト(surfeit) 1

SURF4	NM_033161	サーフェイト4
SURF6	NM_006753	サーフェイト6
SUV39H1	NM_003173	斑入りの抑制因子3～9の相同体1
SUV420H1	NM_016028	斑入りの抑制因子4～20の相同体1アイソフォーム
SUV420H2	NM_032701	斑入りの抑制因子4～20の相同体2
SV2A	NM_014849	シナプス小胞糖タンパク質2
SVIL	NM_003174	スーパービリンアイソフォーム1
SVOP	NM_018711	SV2関連タンパク質
SWAP70	NM_015055	SWAP 70タンパク質
SYN2	NM_003178	シナプシンIIアイソフォームIIb
SYNC1	NM_030786	シンコイリン，中間径フィラメント1
SYNGR1	NM_004711	シナプトギリン1アイソフォーム1a
SYNGR2	NM_004710	シナプトギリン 2
SYNGR3	NM_004209	シナプトギリン 3
SYNJ1	NM_003895	シナプトジャニン1アイソフォームa
SYNPR	NM_144642	シナプトポリン
SYT1	NM_005639	シナプトタグミン I
SYT11	NM_152280	シナプトタグミン 12
SYT13	NM_020826	シナプトタグミン XIII
SYT15	NM_031912	シナプトタグミンXVアイソフォームa
SYT4	NM_020783	シナプトタグミン IV
SYT6	NM_205848	シナプトタグミン VI
SYT9	NM_175733	シナプトタグミン IX
SYVN1	NM_032431	シノビオリン1アイソフォームa
TACC1	NM_006283	形質転換性，酸性コイルドコイル含有
TACR1	NM_001058	タキキニン受容体1アイソフォーム長型
TACSTD2	NM_002353	腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質2
TAF1A	NM_005681	TBP関連因子1Aアイソフォーム1
TAF2	NM_003184	TBP関連因子 2
TAF5	NM_006951	TBP関連因子 5
TAF5L	NM_001025247	PCAF関連因子65βアイソフォームb
TAGAP	NM_054114	T細胞活性化Rho GTPase活性化タンパク質
TAGLN	NM_001001522	トランスゲリン
TAIP-2	NM_024969	TGF-β誘導アポトーシスタンパク質2
TAL1	NM_003189	T細胞急性リンパ性白血病1
TAOK1	NM_020791	TAOキナーゼ1
TAPBP	NM_003190	タパシンアイソフォーム1前駆体
TARBP2	NM_004178	TAR RNA結合タンパク質2アイソフォームb
TARP	NM_001003799	TCRγ代替リーディングフレームタンパク質
TAS1R1	NM_177539	甘味受容体T1rアイソフォームa
TATDN2	NM_014760	TatD DNaseドメイン含有2
TAX1BP3	NM_014604	Tax1（ヒトT細胞白血病ウイルスI型）
TBC1D13	NM_018201	TBC1ドメインファミリー，メンバー13
TBC1D2	NM_018421	TBC1ドメインファミリー，メンバー2
TBC1D22B	NM_017772	TBC1ドメインファミリー，メンバー22B
TBC1D2B	NM_015079	TBC1ドメインファミリー，メンバー2B
TBC1D5	NM_014744	TBC1ドメインファミリー，メンバー5
TBCD	NM_001033052	β-チューブリン補因子Dアイソフォーム2
TBL1XR1	NM_024665	核内受容体コリプレッサー/HDAC3複合体
TBRG1	NM_032811	形質転換増殖因子β調節因子1
TBX4	NM_018488	Tボックス4
TCF1	NM_000545	転写因子1，肝性の
TCF12	NM_003205	転写因子12アイソフォームb

TCF2	NM_006481	転写因子2アイソフォームb
TCF3	NM_003200	転写因子3
TCF7	NM_003202	転写因子7（T細胞特異的
TCOF1	NM_001008657	トリチャーコリンズ-フランスシェッティ症候群1
TCTA	NM_022171	T細胞白血病転座変化遺伝子(T-cell leukemia translocation altered gene)
TCTEX1D1	NM_152665	推定上のタンパク質LOC200132
TEF	NM_003216	甲状腺刺激性胚性因子
TENC1	NM_015319	テンシン様C1ドメイン含有ホスファターゼ
TERT	NM_198253	テロメラーゼ逆転写酵素アイソフォーム3
TESK1	NM_006285	精巣特異的タンパク質キナーゼ1
TETRAN	NM_001120	テトラサイクリン輸送体様タンパク質
TEX13B	NM_031273	精巣発現配列13B
TEX261	NM_144582	精巣発現配列261
TEX264	NM_015926	精巣発現配列264
TFAP2A	NM_001032280	転写因子AP-2αアイソフォームb
TFCP2L1	NM_014553	LBP-9
TFDP2	NM_006286	転写因子Dp-2（E2F二量化
TFE3	NM_006521	IGHMエンハンサー3に結合する転写因子
TFEB	NM_007162	転写因子EB
TFRC	NM_003234	トランスフェリン受容体
TGFA	NM_003236	形質転換増殖因子，α
TGFB3	NM_003239	形質転換増殖因子，β3
TGFBI	NM_000358	形質転換増殖因子，β誘導，68kDa
TGFBR1	NM_004612	形質転換増殖因子，β受容体I
TGFBR2	NM_001024847	TGF-βII型受容体アイソフォームA前駆体
TGFBR3	NM_003243	形質転換増殖因子，β受容体III
TGIF2	NM_021809	TGFB誘導因子2
TGM2	NM_004613	トランスグルタミナーゼ2イソフォームa
TGOLN2	NM_006464	トランスゴルジネットワークタンパク質2
TH	NM_000360	チロシンヒドロキシラーゼアイソフォームb
TH1L	NM_198976	TH1様タンパク質
THADA	NM_198554	甲状腺腫関連アイソフォーム2
THBD	NM_000361	トロンボモジュリン前駆体
THBS1	NM_003246	トロンボモジュリン1前駆体
THEM4	NM_176853	チオエステラーゼスーパーファミリーメンバー4アイソフォームb
THEM5	NM_182578	チオエステラーゼスーパーファミリーメンバー5
THOP1	NM_003249	チメットオリゴペプチダーゼ1
THPO	NM_000460	トロンボポエチンアイソフォーム1前駆体
THRA	NM_199334	甲状腺ホルモン受容体，αアイソフォーム1
THRAP1	NM_005121	甲状腺ホルモン受容体結合タンパク質1
THSD4	NM_024817	推定上のタンパク質LOC79875
TICAM2	NM_021649	トール(toll)様受容体アダプター分子2
TIGD6	NM_030953	推定上のタンパク質LOC81789
TIMM10	NM_012456	ミトコンドリア内膜10のトランスロカーゼ
TIMM13	NM_012458	ミトコンドリア内膜13のトランスロカーゼ
TIMM17B	NM_005834	ミトコンドリア内膜17のトランスロカーゼ
TIMM22	NM_013337	ミトコンドリア内膜22のトランスロカーゼ
TIMM8A	NM_004085	ミトコンドリア内膜8のトトランスロカーゼ
TINP1	NM_014886	TGFβ誘導性核タンパク質1
TK1	NM_003258	チミジンキナーゼ1，可溶性
TLK1	NM_012290	トウスルド(tousled)様キナーゼ1
TLR4	NM_138554	トール様受容体4前駆体
TLX1	NM_005521	T細胞白血病，ホメオボックス1

TLX2	NM_016170	T細胞白血病，ホメオボックス2
TM4SF1	NM_014220	膜貫通4スーパーファミリーメンバー1
TM4SF4	NM_004617	膜貫通4スーパーファミリーメンバー4
TM9SF2	NM_004800	膜貫通9スーパーファミリーメンバー2
TM9SF3	NM_020123	細胞内膜タンパク質emp70前駆体同級体
TM9SF4	NM_014742	膜貫通9スーパーファミリータンパク質メンバー4
TMBIM1	NM_022152	膜貫通BAXインヒビターモチーフ含有1
TMC2	NM_080751	膜貫通型蝸牛発現タンパク質2
TMC5	NM_024780	膜貫通型チャネル様5
TMCC1	NM_001017395	膜貫通およびコイルドコイルドメイン1アイソフォーム
TMCC3	NM_020698	膜貫通およびコイルドコイルドメイン3
TMED10	NM_006827	膜貫通輸送タンパク質
TMEFF1	NM_003692	EGF様および2含有膜貫通タンパク質
TMEM104	NM_017728	推定上のタンパク質LOC54868
TMEM109	NM_024092	膜貫通タンパク質109
TMEM129	NM_138385	推定上のタンパク質LOC92305
TMEM130	NM_152913	推定上のタンパク質LOC222865
TMEM133	NM_032021	推定上のタンパク質LOC83935
TMEM141	NM_032928	膜貫通タンパク質141
TMEM143	NM_018273	推定上のタンパク質LOC55260
TMEM144	NM_018342	推定上のタンパク質LOC55314
TMEM16K	NM_018075	推定上のタンパク質LOC55129
TMEM22	NM_025246	膜貫通タンパク質22
TMEM25	NM_032780	膜貫通タンパク質25
TMEM28	NM_015686	膜貫通タンパク質28
TMEM29	NM_014138	推定上のタンパク質LOC29057
TMEM33	NM_018126	膜貫通タンパク質33
TMEM35	NM_021637	膜貫通タンパク質35
TMEM39A	NM_018266	膜貫通タンパク質39A
TMEM43	NM_024334	膜貫通タンパク質43
TMEM48	NM_018087	膜貫通タンパク質48
TMEM55A	NM_018710	膜貫通タンパク質55A
TMEM57	NM_018202	膜貫通タンパク質57
TMEM63A	NM_014698	膜貫通タンパク質63A
TMEM63C	NM_020431	膜貫通タンパク質63C
TMEM79	NM_032323	推定上のタンパク質LOC84283
TMEM80	NM_174940	推定上のタンパク質LOC283232
TMEM86A	NM_153347	推定上のタンパク質LOC144110
TMEM87A	NM_015497	推定上のタンパク質LOC25963
TMEPAI	NM_020182	膜貫通型前立腺アンドロゲン誘導タンパク質
TMLHE	NM_018196	トリメチルリシンヒドロキシラーゼ，ε
TMOD2	NM_014548	トロポモジュリン2（ニューロン）
TMPRSS13	NM_032046	膜貫通型プロテアーゼ，セリン13
TMPRSS4	NM_019894	膜貫通型プロテアーゼ，セリン4アイソフォーム1
TMPRSS5	NM_030770	膜貫通型プロテアーゼ，セリン5
TMPRSS6	NM_153609	膜貫通型プロテアーゼ，セリン6
TMSB10	NM_021103	チモシン，β10
TMTC2	NM_152588	推定上のタンパク質LOC160335
TNFAIP1	NM_021137	腫瘍壊死因子，α誘導タンパク質1
TNFAIP8L2	NM_024575	腫瘍壊死因子，α誘導タンパク質
TNFRSF10D	NM_003840	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー
TNFRSF11B	NM_002546	オステオプロテジェリン前駆体
TNFRSF14	NM_003820	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー

TNFRSF19	NM_148957	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー
TNFRSF19L	NM_032871	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー
TNFRSF8	NM_001243	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー
TNFRSF9	NM_001561	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー
TNIP2	NM_024309	NF-κB活性化2のA20結合インヒビター
TNK1	NM_003985	チロシンキナーゼ，非受容体，1
TNNI1	NM_003281	トロポニンI，骨格筋，遅延型
TNNI3	NM_000363	トロポニンI，心筋
TNP1	NM_003284	遷移タンパク質1（ヒストン～間
TNPO2	NM_013433	トランスポーチン2（インポーチン3，カリオフェリンβ2b）
TNRC4	NM_007185	トリヌクレオチドリピート含有4
TNRC6B	NM_001024843	トリヌクレオチドリピート含有6Bアイソフォーム2
TNS3	NM_022748	テンシン様SH2ドメイン含有1
TNS4	NM_032865	C末端テンシン様
TNT	NM_182831	推定上のタンパク質LOC162083
TNXB	NM_019105	テネイシンXBアイソフォーム1
TOB2	NM_016272	ERBB2のトランスデューサー，2
TOLLIP	NM_019009	トール相互作用性タンパク質
TOM1	NM_005488	myb1の標的
TOM1L2	NM_001033551	myb1様2アイソフォーム1の標的
TOMM22	NM_020243	ミトコンドリア移入受容体Tom22
TOMM40L	NM_032174	ミトコンドリア外膜40のトランスロカーゼ
TOP2B	NM_001068	DNAトポイソメラーゼII，βアイソザイム
TOPORS	NM_005802	トポイソメラーゼI結合，アルギニン/セリンリッチ
TOR1A	NM_000113	トルシンA
TOR1B	NM_014506	トルシンファミリー1，メンバーB（トルシンB）
TOR3A	NM_022371	トルシンファミリー3，メンバーA
TOX	NM_014729	胸腺高移動度群ボックスタンパク質TOX
TP53I11	NM_006034	p53誘導タンパク質
TP53INP1	NM_033285	腫瘍タンパク質p53誘導性核タンパク質1
TP53INP2	NM_021202	腫瘍タンパク質p53誘導性核タンパク質2
TP53TG3	NM_016212	推定上のタンパク質LOC24150
TP73L	NM_003722	腫瘍タンパク質p73様
TPD52	NM_001025252	腫瘍タンパク質D52アイソフォーム1
TPD52L3	NM_001001875	タンパク質キナーゼNYD-SP25アイソフォーム3
TPI1	NM_000365	トリオースリン酸イソメラーゼ1
TPP1	NM_000391	トリペプチジルペプチダーゼI前駆体
TPPP	NM_007030	脳特異的タンパク質p25α
TPSAB1	NM_003294	トリプターゼα/β1前駆体
TPSB2	NM_024164	トリプターゼβ2前駆体
TRAF1	NM_005658	TNF受容体関連因子1
TRAF3IP3	NM_025228	TRAF3相互作用性JNK活性化調節因子
TRAF7	NM_206835	リングフィンガーおよびWDリピートドメイン1アイソフォーム2
TRAFD1	NM_006700	FLN29 遺伝子産物
TRAPPC6A	NM_024108	輸送タンパク質粒子複合体6A
TREML4	NM_198153	骨髄に発現する誘発受容体
TRERF1	NM_018415	転写調節因子1アイソフォーム3
TREX1	NM_032166	3'修復エクソヌクレアーゼ1アイソフォームc
TRIAD3	NM_207111	TRIAD3 タンパク質アイソフォームa
TRIB2	NM_021643	トリブルズ(tribbles)相同体2
TRIM10	NM_052828	トリパータイトモチーフ含有10アイソフォーム2
TRIM14	NM_014788	トリパータイトモチーフタンパク質TRIM14アイソフォームα
TRIM2	NM_015271	トリパータイトモチーフ含有2

TRIM21	NM_003141	52kD Ro/SSA自己抗原
TRIM22	NM_006074	トリパータイトモチーフ含有22
TRIM25	NM_005082	トリパータイトモチーフ含有25
TRIM29	NM_012101	トリパータイトモチーフタンパク質TRIM29アイソフォームα
TRIM32	NM_012210	TAT相互作用タンパク質72-KD
TRIM33	NM_015906	トリパータイトモチーフ含有33タンパク質アイソフォーム
TRIM35	NM_015066	トリパータイトモチーフ含有35アイソフォーム1
TRIM37	NM_015294	トリパータイトモチーフ含有37タンパク質
TRIM41	NM_033549	トリパータイトモチーフ含有41アイソフォーム1
TRIM54	NM_032546	リングフィンガータンパク質30アイソフォーム1
TRIM62	NM_018207	トリパータイトモチーフ含有62
TRIM67	NM_001004342	推定上のタンパク質LOC440730
TRIM68	NM_018073	リングフィンガータンパク質137
TRIM9	NM_052978	トリパータイトモチーフタンパク質9アイソフォーム2
TRIO	NM_007118	三重機能ドメイン(PTPRF相互作用性)
TRMT5	NM_020810	tRNA-(N1G37) メチルトランスフェラーゼ
TRPC3	NM_003305	一過性受容体電位陽イオンチャネル
TRPC5	NM_012471	一過性受容体電位陽イオンチャネル
TRPV4	NM_021625	一過性受容体電位陽イオンチャネル
TSC1	NM_000368	結節性硬化症1タンパク質アイソフォーム1
TSHR	NM_000369	甲状腺刺激ホルモン受容体アイソフォーム1
TSHZ2	NM_173485	ジンクフィンガータンパク質218
TSN	NM_004622	トランスリン
TSPAN14	NM_030927	テトラスパニン14
TSPAN17	NM_001006616	膜貫通4スーパーファミリーメンバー17アイソフォームc
TSPAN18	NM_130783	テトラスパニン18アイソフォーム2
TSPAN32	NM_139024	腫瘍抑制部分的伝達性候補(tumor suppressing subtransferable candidate)6
TSPAN33	NM_178562	ペナンブラ
TSPYL1	NM_003309	TSPY 様1
TSPYL4	NM_021648	TSPY 様4
TSPYL5	NM_033512	TSPY 様5
TSPYL6	NM_001003937	TSPY 様6
TSR1	NM_018128	推定上のタンパク質 LOC55720
TSSC4	NM_005706	腫瘍抑制部分的伝達性候補4
TTBK1	NM_032538	τチューブリンキナーゼ1
TTC1	NM_003314	テトラトリコペプチドリピートドメイン1
TTC19	NM_017775	テトラトリコペプチドリピートドメイン19
TTL	NM_153712	チューブリンチロシンリガーゼ
TTLL12	NM_015140	推定上のタンパク質LOC23170
TTLL3	NM_015644	チューブリンチロシンリガーゼ様ファミリー，メンバー3
TTMB	NM_001003682	推定上のタンパク質LOC399474
TTYH2	NM_032646	トゥイーティー(tweety) 2アイソフォーム1
TTYH3	NM_025250	トゥイーティー 3
TUBA2	NM_006001	チューブリン，α2アイソフォーム1
TUBA4	NM_025019	チューブリン，α4
TUBB	NM_178014	チューブリン，βポリペプチド
TUBB1	NM_030773	βチューブリン1，クラスVI
TUFT1	NM_020127	タフテリン1
TULP1	NM_003322	タビー（tubby）様タンパク質1
TULP3	NM_003324	タビー様タンパク質3
TULP4	NM_001007466	タビー様タンパク質4アイソフォーム2
TUSC5	NM_172367	ロスト(LOST)1
TXN2	NM_012473	チオレドキシン2前駆体

TXNDC13	NM_021156	チオレドキシンドメイン含有13
TXNDC4	NM_015051	チオレドキシンドメイン含有4（小胞体
TXNDC9	NM_005783	細胞関連ATP結合タンパク質
TXNIP	NM_006472	チオレドキシン相互作用性タンパク質
UACA	NM_001008224	コイルドコイルドメイン含有ブドウ膜自己抗原
UBAP2	NM_018449	ユビキチン結合タンパク質2
UBASH3A	NM_001001895	ユビキチン関連およびSH3ドメイン含有
UBE1	NM_003334	ユビキチン活性化酵素E1
UBE1DC1	NM_024818	ユビキチン活性化酵素E1ドメイン含有
UBE2G1	NM_003342	ユビキチン結合酵素E2G 1アイソフォーム1
UBE2J2	NM_058167	ユビキチン結合酵素E2，J2アイソフォーム2
UBE2L3	NM_003347	ユビキチン結合酵素E2L 3アイソフォーム1
UBE2NL	NM_001012989	推定上のタンパク質LOC389898
UBE2O	NM_022066	ユビキチン結合酵素E2O
UBE2Q1	NM_017582	ユビキチン結合酵素E2Q
UBE2R2	NM_017811	ユビキチン結合酵素UBC3B
UBE2W	NM_001001481	推定上のタンパク質LOC55284アイソフォーム1
UBE3B	NM_183414	ユビキチンタンパク質リガーゼE3Bアイソフォームb
UBL4A	NM_014235	ユビキチン様4
UBL7	NM_032907	ユビキチン様7（骨髄間質
UBN1	NM_016936	ユビキチン1
UBOX5	NM_014948	Uボックスドメイン含有5アイソフォームa
UBP1	NM_014517	上流結合タンパク質1(LBP-1a)
UBQLN4	NM_020131	アタキシン1ユビキチン様相互作用性タンパク質
UBTF	NM_014233	上流結合転写因子，RNA
UBXD3	NM_152376	UBXドメイン含有3
UBXD8	NM_014613	UBXドメイン含有8
UCN2	NM_033199	ウロコルチン2プレプロタンパク質
UCP3	NM_003356	脱共役タンパク質3アイソフォームUCP3L
UFD1L	NM_005659	ユビキチン融合分解1様アイソフォームA
UGT3A1	NM_152404	UDPグリコシルトランスフェラーゼ3ファミリー，ポリペプチド
UHRF2	NM_152896	Np95様リングフィンガータンパク質アイソフォームb
ULBP2	NM_025217	UL16 結合タンパク質2
ULK1	NM_003565	unc-51様キナーゼ1
UNC119	NM_005148	unc119（線虫(C.elegans)）相同体アイソフォームa
UNC13B	NM_006377	UNC13(線虫)様
UNC45A	NM_018671	平滑筋細胞結合タンパク質-1アイソフォーム
UNC45B	NM_001033576	心筋症関連4アイソフォーム2
UNC5A	NM_133369	ネトリン受容体Unc5h1
UNC5C	NM_003728	unc5C
UNC5D	NM_080872	ネトリン受容体Unc5h4
UNC84A	NM_025154	unc-84 相同体A
UNG	NM_003362	ウラシル-DNAグリコシラーゼアイソフォームUNG1前駆体
UQCR	NM_006830	ユビキノールシトクロムcレダクターゼ6.4kDa
UROC1	NM_144639	ウロカナーゼドメイン含有1
UROS	NM_000375	ウロポルフィリノーゲンIIIシンターゼ
URP2	NM_031471	UNC-112 関連タンパク質2短形
USF1	NM_007122	上流刺激因子1アイソフォーム1
USP15	NM_006313	ユビキチン特異的プロテアーゼ15
USP25	NM_013396	ユビキチン特異的プロテアーゼ25
USP3	NM_006537	ユビキチン特異的プロテアーゼ3
USP47	NM_017944	ユビキチン特異的プロテアーゼ47
UST	NM_005715	ウロニル-2-スルホトランスフェラーゼ

UTS2D	NM_198152	ウロテンシン2ドメイン含有
UTY	NM_007125	テトラトリコペプチドリピートタンパク質アイソフォーム3
VAMP1	NM_014231	小胞関連膜タンパク質1アイソフォーム1
VAMP2	NM_014232	小胞結合膜タンパク質２
VAMP3	NM_004781	小胞結合膜タンパク質３
VANGL2	NM_020335	vang様2（ファンゴッホ(van gogh)，ショウジョウバエ）
VAPA	NM_003574	小胞結合膜タンパク質結合
VARSL	NM_020442	バリル-tRNAシンテターゼ2様
VASH1	NM_014909	バソヒビン1
VAT1	NM_006373	小胞アミン輸送タンパク質1
VAV2	NM_003371	vav ２がん遺伝子
VAX1	NM_199131	前腹側ホメオボックス1
VCAM1	NM_001078	血管細胞接着分子1アイソフォームa
VCL	NM_003373	ビンキュリンアイソフォームVCL
VCP	NM_007126	バロシン含有タンパク質
VCPIP1	NM_025054	バロシン含有タンパク質(p97)/p47複合体
VDR	NM_000376	ビタミンD（1,25-ジヒドロキシビタミンD3)受容体
VEGF	NM_001025366	血管内皮増殖因子アイソフォームa
VEZT	NM_017599	膜貫通タンパク質ベザチン
VGLL3	NM_016206	結腸がん関連タンパク質
VISA	NM_020746	ウイルス誘導シグナル伝達アダプター
VMD2	NM_004183	ベストロフィン
VMD2L1	NM_017682	卵黄様黄斑ジストロフィ2様１
VMD2L2	NM_153274	卵黄様黄斑ジストロフィ2様２
VMP	NM_080723	小胞膜タンパク質p24
VPS13A	NM_001018037	液胞タンパク質ソーティング13Aアイソフォームc
VPS13B	NM_017890	液胞タンパク質ソーティング13Bアイソフォーム5
VPS13C	NM_017684	液胞タンパク質ソーティング13Cタンパク質アイソフォーム1A
VPS13D	NM_015378	液胞タンパク質ソーティング13Dアイソフォーム1
VPS24	NM_001005753	液胞タンパク質ソーティング24アイソフォーム2
VPS36	NM_016075	液胞タンパク質ソーティング３６
VPS37A	NM_152415	肝細胞がん関連タンパク質1
VPS37B	NM_024667	液胞タンパク質ソーティング３７Ｂ
VPS39	NM_015289	液胞タンパク質ソーティング３９
VPS41	NM_014396	液胞タンパク質ソーティング41（酵母相同体）
VPS4A	NM_013245	液胞タンパク質ソーティング因子４Ａ
VPS52	NM_022553	アクチン変異2様の抑制因子
VSIG1	NM_182607	Vセットおよび免疫グロブリンドメイン含有1
VTCN1	NM_024626	Vセットドメイン含有T細胞活性化
VWA1	NM_022834	フォンヴィレブランド因子Aドメイン関連タンパク質
VWCE	NM_152718	推定上のタンパク質ＬＯＣ２２０００１
WASF1	NM_001024934	ウィスコットアルドリッチ症候群タンパク質ファミリーメンバー
WASF2	NM_006990	WASタンパク質ファミリー，メンバー2
WASL	NM_003941	ウィスコットアルドリッチ症候群遺伝子様タンパク質
WBSCR16	NM_030798	ウィリアムズ-ビューレン症候群染色体領域16
WBSCR17	NM_022479	UDP-GalNAc: ポリペプチド
WBSCR18	NM_032317	ウィリアムズ-ビューレン症候群染色体領域18
WDFY3	NM_014991	WDリピートおよびFYVEドメイン含有3アイソフォーム
WDR22	NM_003861	切断点クラスター領域タンパク質，子宮
WDR23	NM_025230	WDリピートドメイン23アイソフォーム1
WDR3	NM_006784	WDリピート含有タンパク質3
WDR33	NM_001006623	WDリピートドメイン33アイソフォーム3
WDR35	NM_001006657	WDリピートドメイン35アイソフォーム1

WDR37	NM_014023	WDリピートドメイン37
WDR39	NM_004804	WDリピートドメイン39
WDR41	NM_018268	WDリピートドメイン41
WDR5B	NM_019069	WDリピートドメイン5B
WDR68	NM_001003725	WDリピートタンパク質
WDR77	NM_024102	メチロサム(methylosome)タンパク質50
WFDC5	NM_145652	WAP型4ジスルフィドコアドメイン5前駆体
WFIKKN2	NM_175575	WFIKKN2 タンパク質
WHSC1	NM_007331	ウォルフヒルシュホーン症候群候補1タンパク質
WHSC1L1	NM_023034	WHSC1L1 タンパク質アイソフォーム長型
WIPI2	NM_001033518	推定上のタンパク質LOC26100アイソフォームc
WIRE	NM_133264	WIRE タンパク質
WISP2	NM_003881	WNT1誘導性シグナル伝達経路タンパク質2
WIT1	NM_015855	ウィルムス腫瘍上流近隣1
WNT1	NM_005430	ウィングレス(wingless)型MMTV組込部位ファミリー
WNT2	NM_003391	ウィングレス型MMTV組込部位ファミリー
WNT2B	NM_004185	ウィングレス型MMTV組込部位ファミリー
WNT5B	NM_030775	ウィングレス型MMTV組込部位ファミリー
WNT9B	NM_003396	ウィングレス型MMTV組込部位ファミリー
WTAP	NM_004906	ウィルムス腫瘍1関連タンパク質アイソフォーム1
WWC3	NM_015691	推定上のタンパク質 LOC55841
XBP1	NM_005080	Xボックス結合タンパク質1
XKR5	NM_207411	XK 関連タンパク質5a
XKR9	NM_001011720	XK 関連タンパク質9
XLKD1	NM_006691	細胞外連結ドメイン含有1
XPC	NM_004628	色素性乾皮症，相補群C
XPO5	NM_020750	エクスポーチン5
XPO6	NM_015171	エクスポーチン6
XPR1	NM_004736	異種栄養性およびトリポロープレトロウイルス受容体
XRCC2	NM_005431	X線修復交差相補タンパク質2
XRCC3	NM_005432	X線修復交差相補タンパク質3
XRN1	NM_019001	5'-3'エクソリボヌクレアーゼ1
XYLB	NM_005108	キシルロキナーゼ相同体
XYLT1	NM_022166	キシロシルトランスフェラーゼI
YEATS2	NM_018023	YEATSドメイン含有2
YIPF2	NM_024029	Yip1ドメインファミリー，メンバー2
YIPF5	NM_030799	平滑筋細胞結合タンパク質5
YKT6	NM_006555	YKT6 v-SNARE タンパク質
YPEL1	NM_013313	イッピー（yippee）様1
YPEL2	NM_001005404	イッピー様2
YPEL4	NM_145008	イッピー様4
YTHDC1	NM_001031732	スプライシング因子YT521-Bアイソフォーム1
YTHDF1	NM_017798	YTHドメインファミリー，メンバー1
YWHAG	NM_012479	チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン
YWHAZ	NM_003406	チロシン3/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ
YY1	NM_003403	YY1転写因子
ZBED1	NM_004729	Ac様転位因子
ZBTB39	NM_014830	ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有39
ZBTB4	NM_020899	ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有4
ZBTB40	NM_014870	ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有40
ZBTB43	NM_014007	ジンクフィンガータンパク質297B
ZBTB5	NM_014872	ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有5
ZBTB9	NM_152735	ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有9

ZC3H11A	NM_014827	推定上のタンパク質LOC9877
ZC3H12B	NM_001010888	推定上のタンパク質LOC340554
ZC3H3	NM_015117	ジンクフィンガーCCCH型ドメイン含有3
ZC3H7A	NM_014153	ジンクフィンガーCCCH型ドメイン含有7
ZC3H7B	NM_017590	ジンクフィンガーCCCH型含有7B
ZC3HAV1	NM_020119	ジンクフィンガー抗ウイルスタンパク質アイソフォーム1
ZCCHC17	NM_016505	推定S1 RNA結合ドメインタンパク質
ZCSL3	NM_181706	ジンクフィンガー，CSLドメイン含有3
ZDHHC16	NM_032327	Ablフィリン2アイソフォーム1
ZDHHC17	NM_015336	ハンチンチン相互作用性タンパク質14
ZDHHC18	NM_032283	ジンクフィンガー，DHHCドメイン含有18
ZDHHC22	NM_174976	ジンクフィンガー，DHHCドメイン含有22
ZDHHC23	NM_173570	ジンクフィンガー，DHHCドメイン含有23
ZDHHC3	NM_016598	DHHC1タンパク質
ZDHHC8	NM_013373	ジンクフィンガー，DHHCドメイン含有8
ZFHX2	NM_033400	ジンクフィンガーホメオボックス2
ZFHX4	NM_024721	ジンクフィンガーホメオドメイン4
ZFP2	NM_030613	ジンクフィンガータンパク質2相同体
ZFP36	NM_003407	ジンクフィンガータンパク質36，C3H型，相同体
ZFP41	NM_173832	ジンクフィンガータンパク質41相同体
ZFP90	NM_133458	ジンクフィンガータンパク質90相同体
ZFP91	NM_170768	ジンクフィンガータンパク質91アイソフォーム2
ZFPL1	NM_006782	ジンクフィンガータンパク質様1
ZGPAT	NM_181484	ジンクフィンガー，Gパッチドメインを有するCCCH型
ZHX2	NM_014943	ジンクフィンガーおよびホメオボックス2
ZHX3	NM_015035	ジンクフィンガーおよびホメオボックス3
ZMPSTE24	NM_005857	亜鉛メタロプロテイナーゼSTE24相同体
ZMYM3	NM_005096	ジンクフィンガータンパク質261
ZMYM4	NM_005095	ジンクフィンガータンパク質262
ZMYND11	NM_006624	ジンクフィンガー，MYNDドメイン含有11アイソフォーム
ZNF137	NM_003438	ジンクフィンガータンパク質137（クローンpHZ-30）
ZNF148	NM_021964	ジンクフィンガータンパク質148 (pHZ-52)
ZNF16	NM_001029976	ジンクフィンガータンパク質16アイソフォーム2
ZNF179	NM_007148	ジンクフィンガータンパク質179
ZNF180	NM_013256	ジンクフィンガータンパク質180 (HHZ168)
ZNF182	NM_001007088	ジンクフィンガータンパク質21アイソフォーム2
ZNF184	NM_007149	ジンクフィンガータンパク質184（クルッペル様）
ZNF189	NM_003452	ジンクフィンガータンパク質189アイソフォーム1
ZNF193	NM_006299	ジンクフィンガータンパク質193
ZNF2	NM_001017396	ジンクフィンガータンパク質2アイソフォームb
ZNF207	NM_003457	ジンクフィンガータンパク質207アイソフォームa
ZNF213	NM_004220	ジンクフィンガータンパク質213
ZNF235	NM_004234	ジンクフィンガータンパク質93相同体
ZNF238	NM_006352	ジンクフィンガータンパク質238アイソフォーム2
ZNF248	NM_021045	ジンクフィンガータンパク質248
ZNF264	NM_003417	ジンクフィンガータンパク質264
ZNF274	NM_016324	ジンクフィンガータンパク質274アイソフォームb
ZNF276	NM_152287	ジンクフィンガータンパク質276相同体
ZNF281	NM_012482	ジンクフィンガータンパク質281
ZNF282	NM_003575	ジンクフィンガータンパク質282
ZNF285	NM_152354	ジンクフィンガータンパク質285
ZNF3	NM_017715	ジンクフィンガータンパク質3アイソフォーム1
ZNF302	NM_001012320	ジンクフィンガータンパク質302

ZNF304	NM_020657	ジンクフィンガータンパク質304
ZNF312	NM_018008	ジンクフィンガータンパク質312
ZNF317	NM_020933	ジンクフィンガータンパク質317
ZNF324	NM_014347	ジンクフィンガータンパク質324
ZNF329	NM_024620	ジンクフィンガータンパク質329
ZNF33B	NM_006955	ジンクフィンガータンパク質33B
ZNF346	NM_012279	ジンクフィンガータンパク質346
ZNF358	NM_018083	ジンクフィンガータンパク質358
ZNF365	NM_199451	ジンクフィンガータンパク質365アイソフォームC
ZNF367	NM_153695	ジンクフィンガータンパク質367
ZNF37A	NM_001007094	ジンクフィンガータンパク質37a
ZNF395	NM_018660	ジンクフィンガータンパク質395
ZNF397	NM_032347	ジンクフィンガータンパク質397
ZNF398	NM_020781	ジンクフィンガータンパク質398アイソフォームb
ZNF406	NM_001029939	ジンクフィンガータンパク質406アイソフォーム TR-ZFAT
ZNF418	NM_133460	ジンクフィンガータンパク質418
ZNF436	NM_030634	ジンクフィンガータンパク質436
ZNF445	NM_181489	ジンクフィンガータンパク質445
ZNF446	NM_017908	ジンクフィンガータンパク質446
ZNF449	NM_152695	ジンクフィンガータンパク質449
ZNF45	NM_003425	ジンクフィンガータンパク質45
ZNF471	NM_020813	ジンクフィンガータンパク質471
ZNF480	NM_144684	ジンクフィンガータンパク質480
ZNF493	NM_175910	ジンクフィンガータンパク質493
ZNF497	NM_198458	ジンクフィンガータンパク質497
ZNF501	NM_145044	ジンクフィンガータンパク質501
ZNF502	NM_033210	ジンクフィンガータンパク質502
ZNF510	NM_014930	ジンクフィンガータンパク質510
ZNF512	NM_032434	ジンクフィンガータンパク質512
ZNF513	NM_144631	ジンクフィンガータンパク質513
ZNF526	NM_133444	ジンクフィンガータンパク質526
ZNF530	NM_020880	ジンクフィンガータンパク質530
ZNF532	NM_018181	ジンクフィンガータンパク質532
ZNF540	NM_152606	ジンクフィンガータンパク質540
ZNF551	NM_138347	ジンクフィンガータンパク質551
ZNF553	NM_152652	ジンクフィンガータンパク質553
ZNF561	NM_152289	ジンクフィンガータンパク質561
ZNF562	NM_017656	ジンクフィンガータンパク質562
ZNF579	NM_152600	ジンクフィンガータンパク質579
ZNF580	NM_016202	ジンクフィンガータンパク質580
ZNF587	NM_032828	ジンクフィンガータンパク質587
ZNF600	NM_198457	ジンクフィンガータンパク質600
ZNF605	NM_183238	ジンクフィンガータンパク質605
ZNF614	NM_025040	ジンクフィンガータンパク質614
ZNF621	NM_198484	ジンクフィンガータンパク質621
ZNF623	NM_014789	ジンクフィンガータンパク質623
ZNF628	NM_033113	ジンクフィンガータンパク質628
ZNF641	NM_152320	ジンクフィンガータンパク質641
ZNF644	NM_016620	ジンクフィンガータンパク質644アイソフォーム2
ZNF651	NM_145166	ジンクフィンガータンパク質651
ZNF652	NM_014897	ジンクフィンガータンパク質652
ZNF662	NM_207404	ジンクフィンガータンパク質662
ZNF671	NM_024833	ジンクフィンガータンパク質671

ZNF672	NM_024836	ジンクフィンガータンパク質 672
ZNF689	NM_138447	ジンクフィンガータンパク質 HIT-39
ZNF694	NM_001012981	ジンクフィンガータンパク質 694
ZNF70	NM_021916	ジンクフィンガータンパク質 70
ZNF706	NM_016096	HSPC038タンパク質
ZNF707	NM_173831	ジンクフィンガータンパク質 707
ZNF710	NM_198526	ジンクフィンガータンパク質 710
ZNF76	NM_003427	ジンクフィンガータンパク質76（精巣で発現）
ZNFN1A1	NM_006060	ジンクフィンガータンパク質，サブファミリー1A，1（イカロス(Ikaros)）
ZNFN1A4	NM_022465	ジンクフィンガータンパク質，サブファミリー1A，4
ZNFX1	NM_021035	ジンクフィンガー，NFX1型含有1
ZNHIT1	NM_006349	ジンクフィンガー，HITドメイン含有1
ZSCAN2	NM_181877	ジンクフィンガータンパク質29アイソフォーム1
ZSWIM4	NM_023072	ジンクフィンガー，SWIMドメイン含有4
ZXDB	NM_007157	ジンクフィンガー，X連鎖，重複B
ZXDC	NM_025112	ZXDファミリージンクフィンガーC
ZYG11B	NM_024646	推定上のタンパク質 LOC79699
ZYG11BL	NM_006336	zyg-11 相同体B（線虫)様
ZZEF1	NM_015113	ジンクフィンガー，EFハンドドメインを有するZZ型1
ZZZ3	NM_015534	ジンクフィンガー，ZZドメイン含有3

【００６３】

（表４）pre-miR hsa-miR-34aによるトランスフェクション後にヒトがん細胞においてmRNA発現レベルの変化を示した予測されるhsa-miR-34a標的

遺伝子記号	参照配列 転写産物ID (Pruitt *et al.*, 2005)	説明
ABCA1	NM_005502	ATP結合カセット，サブファミリーAメンバー1
ABLIM3	NM_014945	アクチン結合LIMタンパク質ファミリー，メンバー3
ANK3	NM_001149	アンキリン3アイソフォーム2
APPBP2	NM_006380	アミロイドβ前駆体タンパク質結合タンパク質
AQP3	NM_004925	アクアポリン3
AREG	NM_001657	アンフィレギュリンプレプロタンパク質
ARHGAP1	NM_004308	Rho GTPase 活性化タンパク質1
ARHGDIB	NM_001175	Rho GDP 解離阻害因子(GDI)β
ARTS-1	NM_016442	1型腫瘍壊死因子受容体脱落
ATP1B3	NM_001679	Na+/K+ -ATPase β3サブユニット
ATXN1	NM_000332	アタキシン1
AXL	NM_001699	AXL 受容体チロシンキナーゼアイソフォーム2
B4GALT1	NM_001497	UDP-Gal:β GlcNAc β1,4-
BCL10	NM_003921	B細胞CLL/リンパ腫10
BIRC5	NM_001012270	バキュロウイルスIAPリピート含有タンパク質5
BRCA1	NM_007306	乳がん1，早発型アイソフォーム
BRD4	NM_014299	ブロモドメイン含有タンパク質4アイソフォーム短型
BTN3A2	NM_007047	ブチロフィリン，サブファミリー3，メンバーA2前駆体
C11orf9	NM_013279	推定上のタンパク質 LOC745
C19orf21	NM_173481	推定上のタンパク質 LOC126353
C1QL1	NM_006688	補体成分1，qサブコンポーネント様1

C8orf1	NM_004337	推定上のタンパク質 LOC734
CAP1	NM_006367	アデニル酸シクラーゼ結合タンパク質
CASP2	NM_032982	カスパーゼ2アイソフォーム1プレプロタンパク質
CASP7	NM_001227	カスパーゼ7アイソフォームα前駆体
CCND1	NM_053056	サイクリンD1
CCND3	NM_001760	サイクリンD3
CDC23	NM_004661	細胞分裂周期タンパク質23
CDH17	NM_004063	カドヘリン17前駆体
CHES1	NM_005197	チェックポイント抑制因子1
CLDN1	NM_021101	クローディン1
COL5A1	NM_000093	α1 V型コラーゲンプレプロタンパク質
COL6A2	NM_058175	α2 VI型コラーゲンアイソフォーム2C2a前駆体
CRIP2	NM_001312	システインリッチタンパク質2
CRISPLD2	NM_031476	システインリッチ分泌タンパク質LCCLドメイン
CTDSPL	NM_001008392	低分子CTDホスファターゼ3アイソフォーム1
CTNND1	NM_001331	カテニン(カドヘリン結合タンパク質), δ1
CTSB	NM_001908	カテプシンBプレプロタンパク質
CXCL1	NM_001511	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド 1
CXCL2	NM_002089	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド 2
CXCL5	NM_002994	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド5前駆体
CYR61	NM_001554	システインリッチ，血管新生誘導因子，61
DDX58	NM_014314	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His)ボックスポリペプチド
DGAT1	NM_012079	ジアシルグリセロール0-アシルトランスフェラーゼ1
DKFZp564K142	NM_032121	移植関連タンパク質
DPYSL3	NM_001387	ジヒドロピリミジナーゼ様3
E2F5	NM_001951	E2F転写因子5
EFHD2	NM_024329	EFハンドドメインファミリー，メンバーD2
EI24	NM_001007277	エトポシド誘導性2.4アイソフォーム2
F8	NM_000132	凝固因子VIIIアイソフォームa前駆体
FAS	NM_000043	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー
FBXO17	NM_024907	Fボックスタンパク質FBG4アイソフォーム2
FKBP1B	NM_004116	FK506結合タンパク質1Bアイソフォームa
FLJ14154	NM_024845	推定上のタンパク質 LOC79903
FLJ20232	NM_019008	推定上のタンパク質 LOC54471
FLJ20489	NM_017842	推定上のタンパク質 LOC55652
FLOT2	NM_004475	フロチリン2
FLRT3	NM_013281	フィブロネクチンロイシンリッチ膜貫通タンパク質3
FOSL1	NM_005438	FOS様抗原1
FOXM1	NM_021953	フォークヘッドボックスM1アイソフォーム2
FSTL1	NM_007085	ホリスタチン様1前駆体
FXYD2	NM_001680	FXYDドメイン含有イオン輸送調節因子2
GALNT7	NM_017423	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ7

GLS	NM_014905	グルタミナーゼC
GMNN	NM_015895	ジェミニン
GNPDA1	NM_005471	グルコサミン-6-リン酸デアミナーゼ1
GORASP2	NM_015530	ゴルジ再構築スタッキングタンパク質2
GPR64	NM_005756	Gタンパク質共役型受容体64
GTSE1	NM_016426	G-2およびS期発現1
GYG2	NM_003918	グリコゲニン2
HDAC1	NM_004964	ヒストンデアセチラーゼ1
HIC2	NM_015094	がんにおける過剰メチル化2
HLX1	NM_021958	H2.0様ホメオボックス1
HMGCS1	NM_002130	3-ヒロドキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムAシンターゼ1
HMGN4	NM_006353	高移動度群ヌクレオソーム結合ドメイン
HMMR	NM_012484	ヒアルロン酸媒介運動性受容体アイソフォームa
IL1RL1	NM_003856	インターロイキン1受容体様1アイソフォーム2
INHBB	NM_002193	インヒビンβBサブユニット前駆体
IRF1	NM_002198	インターフェロン調節因子1
ITGAM	NM_000632	インテグリンαM前駆体
ITPR2	NM_002223	イノシトール1,4,5-三リン酸受容体, 2型
KCNK3	NM_002246	カリウムチャネル, サブファミリーK, メンバー3
KCNMA1	NM_001014797	大伝導性カルシウム活性化カリウム
KIF11	NM_004523	キネシンファミリーメンバー11
KLC2	NM_022822	推定キネシン軽鎖2相同分子種
KLF4	NM_004235	クルッペル様因子4
KRT20	NM_019010	ケラチン20
LEPREL1	NM_018192	レプレカン様1
LGR4	NM_018490	ロイシンリッチリピート含有Gタンパク質共役型
LHX2	NM_004789	LIMホメオボックスタンパク質2
LITAF	NM_004862	LPS誘導性TNF-α因子
LMAN2L	NM_030805	レクチン, マンノース結合2様
LNK	NM_005475	リンパ球アダプタータンパク質
LOC93349	NM_138402	推定上のタンパク質 LOC93349
LPIN1	NM_145693	リピン1
LRRC40	NM_017768	ロイシンリッチリピート含有40
LYST	NM_000081	リソソーム輸送調節因子アイソフォーム1
MAFF	NM_012323	転写因子MAFF
MAP7	NM_003980	微小管結合タンパク質7
MARCH8	NM_001002265	免疫認識の細胞調節因子
MCL1	NM_021960	骨髄細胞白血病配列1アイソフォーム1
MET	NM_000245	metがん原遺伝子前駆体
MFN2	NM_014874	ミトフシン2
MKI67	NM_002417	モノクローナル抗体Ki-67によって同定された抗原
MPHOSPH6	NM_005792	M期リンタンパク質6

MTUS1	NM_001001924	ミトコンドリア腫瘍抑制因子1アイソフォーム1
MXD4	NM_006454	MAD4
MYL9	NM_006097	ミオシン調節軽鎖ポリペプチド9アイソフォームa
NAV3	NM_014903	神経ナビゲーター3
NF2	NM_000268	ニューロフィブロミン2アイソフォーム1
NFYC	NM_014223	核転写因子Y，γ
NINJ1	NM_004148	ニンジュリン1
NMT2	NM_004808	グリシルペプチドN-テトラデカノイルトランスフェラーゼ2
NPTX1	NM_002522	神経ペントラキシンI前駆体
NR4A2	NM_006186	核内受容体サブファミリー4，グループA，メンバー2
NRP2	NM_003872	ニューロピリン2アイソフォーム2前駆体
NUP210	NM_024923	ヌクレオポリン210
PALM2-AKAP2	NM_007203	PALM2-AKAP2タンパク質アイソフォーム1
PDCD2	NM_144781	プログラム細胞死2アイソフォーム2
PER2	NM_022817	ピリオド 2アイソフォーム1
PIK3CD	NM_005026	ホスホイノシチド-3-キナーゼ，触媒的，δ
PODXL	NM_001018111	ポドカリキシン様前駆体アイソフォーム1
PPL	NM_002705	ペリプラキン
PPP1R11	NM_021959	タンパク質ホスファターゼ1，調節(インヒビター)
PROSC	NM_007198	プロリンシンテターゼ共転写相同体
PSME3	NM_005789	プロテアソーム活性化因子サブユニット3アイソフォーム1
PTPRE	NM_006504	タンパク質チロシンホスファターゼ，受容体型，E
RAI14	NM_015577	レチノイン酸誘導14
RASSF2	NM_014737	Ras関連ドメインファミリー2
RHEB	NM_005614	脳に多く含まれるRas相同体
RIP	NM_001033002	RPA相互作用性タンパク質アイソフォーム1
RRAD	NM_004165	糖尿病付随性Ras関連体(Ras-related associated with diabetes)
RRAS	NM_006270	RASウイルス性(r-ras)がん遺伝子相同体関連
SERPINE1	NM_000602	プラスミノーゲン活性化因子インヒビター-1
SGPP1	NM_030791	スフィンゴシン-1-ホスファターゼ
SGSH	NM_000199	N-スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ(スルファミダーゼ)
SH3GL1	NM_003025	SH3ドメインGRB2様1
SIRT1	NM_012238	サーチュイン1
SLC29A1	NM_004955	溶質輸送体ファミリー29（ヌクレオシド
SLC6A6	NM_003043	溶質輸送体ファミリー6（神経伝達物質
SMAD3	NM_005902	MAD，マザーズアゲンストデカペンタプレジック相同体3
SPARC	NM_003118	分泌タンパク質，酸性，システインリッチ
SPFH1	NM_006459	SPFHドメインファミリー，メンバー1
STC1	NM_003155	スタニオカルシン1前駆体
SVIL	NM_003174	スーパービリンアイソフォーム1
SWAP70	NM_015055	SWAP-70タンパク質
SYT1	NM_005639	シナプトタグミンI

TGFBR2	NM_001024847	TGF-βII型受容体アイソフォームA前駆体
THBD	NM_000361	トロンボモジュリン前駆体
TIMM13	NM_012458	ミトコンドリア内膜13のトランスロカーゼ
TK1	NM_003258	チミジンキナーゼ1，可溶性
TM4SF4	NM_004617	膜貫通4スーパーファミリーメンバー4
TMEM48	NM_018087	膜貫通タンパク質48
TNFRSF9	NM_001561	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー
TPD52	NM_001025252	腫瘍タンパク質D52アイソフォーム1
TPI1	NM_000365	トリオースリン酸イソメラーゼ1
TRIM14	NM_014788	トリパータイトモチーフタンパク質TRIM14アイソフォームα
TRIM22	NM_006074	トリパータイトモチーフ含有22
TRIO	NM_007118	三重機能ドメイン(PTPRF相互作用性)
TSN	NM_004622	トランスリン
TUBB	NM_178014	チューブリン，βポリペプチド
UBE2L3	NM_003347	ユビキチン結合酵素E2L 3アイソフォーム1
UROS	NM_000375	ウロポルフィリノーゲンIIIシンターゼ
VPS4A	NM_013245	液胞タンパク質ソーティング因子4A
WHSC1	NM_007331	ウォルフヒルシュホーン症候群候補1タンパク質
XBP1	NM_005080	Xボックス結合タンパク質1
YKT6	NM_006555	YKT6 v-SNAREタンパク質
ZNF238	NM_006352	ジンクフィンガータンパク質238アイソフォーム2
ZNF281	NM_012482	ジンクフィンガータンパク質281
ZNF551	NM_138347	ジンクフィンガータンパク質551
ZNF580	NM_016202	ジンクフィンガータンパク質580
ZNF652	NM_014897	ジンクフィンガータンパク質652

【００６４】

予測される遺伝子標的を表3に示す。mRNA発現レベルがhsa-miR-34によって影響を受ける標的遺伝子は、その発現レベルの操作を通じたがん治療および他の疾患または状態の治療の特に有用な候補に相当する。

【００６５】

本発明のある態様は、1種類もしくは複数種類のマーカー、遺伝子、または1種類もしくは複数種類の遺伝子を代表する核酸セグメントの発現を、増幅アッセイ、ハイブリダイゼーションアッセイ、またはタンパク質アッセイなどの、当業者に周知のアッセイで判定する段階を含む。ある局面では、増幅アッセイは、定量的RT-PCRなどの定量的増幅アッセイである場合がある。さらにさらなる局面では、ハイブリダイゼーションアッセイは、アレイハイブリダイゼーションアッセイまたは溶液ハイブリダイゼーションアッセイを含む場合がある。試料に由来する核酸は、試料から標識することが可能であり、かつ/または標識された核酸を1種類もしくは複数種類の核酸プローブにハイブリダイズさせることができる。核酸、mRNA、および/または核酸プローブは、支持体に結合させることができる。このような支持体は、当業者に周知であり、ガラス、プラスチック、金属、またはラテックスを含むが、これらに限定されない。本発明の特定の局面では、支持体は、平面状か、またはビーズもしくは他の幾何学的形状、または当技術分野で既知の配置を取り得る。タンパク質は典型的には、イムノブロット、クロマトグラフィー、もしくは質量分析、または当業者に既知の他の方法で分析される。

【００６６】

本発明は、本発明の組成物または本発明の方法を実施するための組成物を含むキットに

も関する。いくつかの態様では、キットを使用して、1種類もしくは複数種類のマーカー分子を評価することができ、かつ/または1種類もしくは複数種類のmiRNAまたはmiRNA阻害因子を発現させることができる。ある態様では、キットは、評価対象のマーカー、または発現対象もしくは調節対象のmiRNAもしくはmiRNA阻害因子と関連する、少なくともまたは最大で

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37,

38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,

61, 100, 150, 200

種類もしくはそれ以上のプローブ、組換え核酸、または合成核酸分子を含み、かつこれらの中から導き出せる任意の範囲または組み合わせを含む場合がある。キットは、チューブ、ボトル、バイアル、シリンジ、または他の適切な容器手段などの、個別に包装可能なまたは容器内に配置可能な成分を含む場合がある。個々の成分は、濃縮された量でキット内に提供することも可能であり；いくつかの態様では、成分は、他の成分を含む溶液中にある場合と同じ濃度で個別に提供される。成分の濃度は、1×、2×、5×、10×、もしくは20×、またはそれ以上として提供され得る。治療、予後判定、または診断的応用のための本発明のプローブ、合成核酸、組換え核酸、または非合成核酸を使用するキットは、本発明の一部として含まれる。特に企図されるのは、本明細書に記載する生物学的活性、または1種類もしくは複数種類のマーカー遺伝子の発現または遺伝子経路に影響することが報告されている任意のmiRNAに対応する任意のそのような分子である。ある局面では、陰性対照および/または陽性対照が、キットのいくつかの態様に含まれる。対照分子を使用して、トランスフェクション効率および/またはトランスフェクションによって誘導される細胞の変化の制御を検証することができる。

【００６７】

ある態様は、適当な容器具の中に、2種類またはそれ以上の核酸ハイブリダイゼーションまたは増幅試薬を含む、試料の核酸プロファイリングによる患者における病理学的状態の評価または病理学的状態を発症するリスクの評価のためのキットに関する。このキットは、試料中の核酸を標識するための試薬および/または核酸ハイブリダイゼーション試薬を含むことができる。ハイブリダイゼーション試薬は、典型的には、ハイブリダイゼーションプローブを含む。増幅試薬は、増幅用プライマー、試薬および酵素を含むが、これらに限定されることはない。

【００６８】

本発明のいくつかの態様において、発現プロファイルは、

(a) 試料中の核酸を標識する段階；

(b) 核酸をいくつかのプローブとハイブリダイズする段階、またはいくつかの核酸を増幅する段階、ならびに

(c) 発現プロファイルが作出される、プローブとの核酸のハイブリダイゼーションを判定するおよび/もしくは定量化するか、または増幅産物を検出および定量化する段階

を含む段階によって、作出される。米国特許仮出願第60/575,743号および米国特許仮出願第60/649,584号、ならびに米国特許出願第11/141,707号および米国特許出願第11/273,640号を参照されたく、これらの全てが参照により本明細書に組み入れられる。

【００６９】

本発明の方法は、miRNAおよび/またはマーカー核酸の発現プロファイルに基づき、患者の予後を診断するおよび/または評価する段階を伴う。ある態様において、細胞における特定の遺伝子もしくは遺伝子経路または一連の核酸の発現レベルの上昇または低下は、正常または非病理性の細胞または組織試料におけるその同じものの発現レベルに比べて疾患状態または病理学的状態と相関性がある。評価している生体試料における1種類または複数種類の核酸の発現レベルを測定し、次いで、正常または非病理性の細胞または組織試料

における発現レベルと比べた場合に、この相関関係によって診断法および/または予後判定法を行うことが可能になる。本出願において論じられるmiRNAおよび/または核酸のいずれかまたはセットを評価することによって患者、特に、がんのような特定の疾患または状態の性向を有すると疑われるまたはそれらを有する患者に対する発現プロファイルを作出できることが特に企図される。患者から作出される発現プロファイルは、特定の疾患または状態に関する情報を与えるものであると考えられる。多くの態様において、このプロファイルは、核酸ハイブリダイゼーションまたは増幅(例えば、アレイハイブリダイゼーションまたはRT-PCR)により作出される。ある局面において、発現プロファイルを、組織診断、血清中のタンパク質プロファイルおよび/または細胞遺伝学的評価のような他の診断検査および/または予後判定検査と併せて用いることができる。

【００７０】

（表５）さまざまな悪性病変の処置のための予後判定的または治療的価値を有するhsa-miR-34aによって変化した腫瘍関連mRNA

遺伝子記号	遺伝子タイトル	細胞過程	がん種類	参照文献
AKAP12	Akap-12/SSeCKS/グラビン(Gravin)	シグナル伝達	CRC, PC, LC, GC, AML, CML	(Xia *et al.*, 2001; Wikman *et al.*, 2002; Boultwood *et al.*, 2004; Choi *et al.*, 2004; Mori *et al.*, 2006)
ANG	アンジオジェニン	血管新生	BC, OC, M, PaC, UC, CeC	(Barton *et al.*, 1997; Montero *et al.*, 1998; Hartmann *et al.*, 1999; Miyake *et al.*, 1999; Shimoyama *et al.*, 1999; Bodner-Adler *et al.*, 2001)
AREG	アンフィレギュリン	シグナル伝達	HCC, NSCLC, MM, PC, OC, CRC, PaC, GC	(Kitadai *et al.*, 1993; Ebert *et al.*, 1994; Solic and Davies, 1997; D'Antonio *et al.*, 2002; Bostwick *et al.*, 2004; Ishikawa *et al.*, 2005; Mahtouk *et al.*, 2005; Castillo *et al.*, 2006)
AURKB/STK12	オーロラキナーゼB	染色体安定性	PC, NSCLC, BC, CRC	(Keen and Taylor, 2004; Smith *et al.*, 2005; Chieffi *et al.*, 2006)
BCL10	BCL-10	シグナル伝達	MALT BCL	(Thome, 2004)
BRCA1	BRCA-1	染色体安定性	BC, OC	(Wooster and Weber, 2003)
BRCA2	BRCA-2	染色体安定性	BC, OC	(Wooster and Weber, 2003)
BUB1	BUB1	染色体安定性	AML, SGT, ALL, HL, L, CRC, GC	(Cahill *et al.*, 1998; Qian *et al.*, 2002; Ru *et al.*, 2002; Grabsch *et al.*, 2003; Shigeishi *et al.*, 2006)
CCNA2	サイクリン A2	細胞周期	AML	(Qian *et al.*, 2002)
CCND1	サイクリン D1	細胞周期	MCL, BC, SCCHN, OepC, HCC, CRC, BldC, EC, OC, M, AC, GB, GC, PaC	(Donnellan and Chetty, 1998)
CCND3	サイクリンD3	細胞周期	EC, TC, BldC, CRC, LSCC, BCL, PaC, M	(Florenes *et al.*, 2000; Ito *et al.*, 2001; Filipits *et al.*, 2002; Bai *et al.*, 2003; Pruneri *et al.*, 2005; Tanami *et al.*, 2005; Lopez-Beltran *et al.*, 2006; Troncone *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2006)
CDK4	CDK-4	細胞周期	G, GB, BC, LC, GC, EC, L, OS, OC, TT, HCC, CHN	(Malumbres and Barbacid, 2001)
CDKN2C	CDKインヒビター2C	細胞周期	HB, MB, HCC, HL, MM	(Iolascon *et al.*, 1998; Kulkarni *et al.*, 2002; Morishita *et al.*, 2004; Sanchez-Aguilera *et al.*, 2004)
CTGF	CTGF/IGFBP-8	細胞接着,移動	BC, GB, OepC, RMS, CRC, PC,	(Hishikawa *et al.*, 1999; Shimo *et al.*, 2001; Koliopanos *et al.*, 2002; Pan *et al.*, 2002; Croci *et al.*, 2004; Lin *et al.*, 2005;

				Yang *et al.*, 2005)
EIF3S3	eIF-3サブユニット3g	翻訳	BC, PC, HCC	(Nupponen *et al.*, 1999; Nupponen *et al.*, 2000; Okamoto *et al.*, 2003)
FAS	FAS	アポトーシス	NSCLC, G, L, CRC, OepC	(Moller *et al.*, 1994; Gratas *et al.*, 1998; Martinez-Lorenzo *et al.*, 1998; Shinoura *et al.*, 2000; Viard-Leveugle *et al.*, 2003)
FOXM1	フォークヘッドボックスM1	転写	GB, LC, PC	(Kalin *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2006)
GMNN	ジェミニン	DNA 複製	CRC, BC, CeC	(Wohlschlegel *et al.*, 2002; Bravou *et al.*, 2005; Shetty *et al.*, 2005)
HDAC1	HDAC-1	転写	BC, PC	(Kawai *et al.*, 2003; Halkidou *et al.*, 2004)
IL8	IL-8	シグナル伝達	BC, CRC, PaC, NSCLC, PC, HCC	(Akiba *et al.*, 2001; Sparmann and Bar-Sagi, 2004)
JUN	c-Jun	転写	HL, HCC	(Eferl *et al.*, 2003; Weiss and Bohmann, 2004)
LMO4	Lmo-4	転写	BC, SCCHN, SCLC	(Visvader *et al.*, 2001; Mizunuma *et al.*, 2003; Taniwaki *et al.*, 2006)
MCAM	MCAM	細胞接着	M, AS, KS, LMS	(Boccaccio and Comoglio, 2006)
MCL1	Mcl-1	アポトーシス	HCC, MM, TT, CLL, ALCL, BCL, PC	(Krajewska *et al.*, 1996; Kitada *et al.*, 1998; Cho-Vega *et al.*, 2004; Rust *et al.*, 2005; Sano *et al.*, 2005; Wuilleme-Toumi *et al.*, 2005; Fleischer *et al.*, 2006; Sieghart *et al.*, 2006)
MET	c-Met	シグナル伝達	SPRC, HCC, GC, SCCHN, OS, RMS, GB, BC, M, CRC, GI, PaC, PC, OC	(Boccaccio and Comoglio, 2006)
MLF1	骨髄性白血病因子1	細胞接着	AML	(Matsumoto *et al.*, 2000)
MYBL2	Myb L2	転写	BC, NSCLC, PC, OC	(Tanner *et al.*, 2000; Bar-Shira *et al.*, 2002; Borczuk *et al.*, 2003; Ginestier *et al.*, 2006)
NF1	NF-1	シグナル伝達	G, AC, NF, PCC, ML Schw, TC, HCC, MG, MT	(Rubin and Gutmann, 2005)
NF2	メルリン/NF-2	肺の細胞接着		(McClatchey and Giovannini, 2005)
PBX1	PBX-1	転写	ALL	(Aspland *et al.*, 2001)
PIK3CD	PI 3キナーゼIA δ(p110 δ)	シグナル伝達	AML, MSS, GI	(Vogt *et al.*, 2006)
PLK1	ポロ様キナーゼ	染色体安定性	NSCLC, OrpC, OepC, GC, M, BC, OC, EC, CRC, GB, PapC, PaC, PC, HB, NHL	(Strebhardt and Ullrich, 2006)
RASSF2	RASSF2	シグナル伝達	GC,CRC, OC	(Akino *et al.*, 2005; Endoh *et al.*, 2005; Lambros *et al.*, 2005)
RBL1	p107	細胞周期	BCL, PC, CRC, TC	(Takimoto *et al.*, 1998; Claudio *et al.*, 2002; Wu *et al.*, 2002; Ito *et al.*, 2003)
RRAS	R-RAS	シグナル伝達	CeC, BC	(Yu and Feig, 2002; Rincon-Arano *et al.*, 2003)
SMAD3	SMAD-3	シグナル伝達	GC, CRC, HCC, BC, ALL	(Zhu *et al.*, 1998; Han *et al.*, 2004; Liu and Matsuura, 2005; Yamagata *et al.*, 2005; Yang *et al.*, 2006)
TACSTD1	腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質1	細胞接着, 小胞輸送	NSCLC, CRC	(Xi *et al.*, 2006a; Xi *et al.*, 2006b)
TGFB2	TGF β-2	シグナル伝達	PaC, CRC, BC, M	(Krasagakis *et al.*, 1998; Jonson *et al.*, 2001; Nakagawa *et al.*, 2004; Beisner *et al.*, 2006)
TGFBR2	TGFβ受容体 II型	シグナル伝達	BC, CRC	(Markowitz, 2000; Lucke *et al.*, 2001; Biswas *et al.*, 2004)
TPD52	腫瘍タンパク質D52	シグナル伝達	BC, LC, PC, OC, EC, HCC	(Boutros *et al.*, 2004)
TXN	チオレドキシン(trx)	チオレドキシン酸化還元反応系	LC, PaC, CeC, HCC	(Marks, 2006)
WNT7B	Wnt-7b	シグナル伝達	BC, BldC	(Huguet *et al.*, 1994; Bui *et al.*, 1998)

略語：AC，星状細胞腫；ALCL，未分化大細胞リンパ腫；ALL，急性リンパ芽球性白血病；AML，急性骨髄性白血病；AS，血管肉腫；BC，乳がん；BCL，B細胞リンパ腫；BldC，膀胱がん；CeC，子宮頸がん；CHN，頭頸部がん；CLL，慢性リンパ球性白血病；CML，慢性骨髄性白血病；CRC，結腸直腸がん；EC，子宮内膜がん；G，神経膠腫；GB，膠芽細胞腫；GC，胃がん；GI，ガストリン産生腫瘍；HB，肝芽腫；HCC，肝細胞がん；HL，ホジキンリンパ腫；KS，カポジ肉腫；L，白血病；LC，肺がん；LMS，平滑筋肉腫；LSCC，喉頭扁平上皮がん；M，黒色腫；MALT BCL，粘膜関連リンパ組織B細胞リンパ腫；MB，髄芽腫；MCL，外套細胞リンパ腫；MG，髄膜腫；ML，骨髄性白血病；MM，多発性骨髄腫；MSS，高リスク骨髄異形成症候群；MT，中皮腫；NF，神経繊維腫；NHL，非ホジキンリンパ腫；NSCLC，非小細胞肺がん；OC，卵巣がん；OepC，食道がん；OrpC，口咽頭がん；OS，骨肉腫；PaC，膵臓がん；PapC，乳頭がん；PC，前立腺がん；PCC，褐色細胞腫；RMS，横紋筋肉腫；SCCHN，頭頸部扁平上皮がん；Schw，神経鞘腫；SCLC，小細胞肺がん；SGT，唾液腺腫瘍；SPRC，散発性乳頭状腎臓がん；TC，甲状腺がん；TT，精巣腫瘍；UC，尿路上皮がん

【００７１】
本方法は、
(a) 患者から試料を得る段階、
(b) 試料から核酸を単離する段階、
(c) 試料から単離された核酸を標識する段階、および
(d) 標識された核酸を1種類または複数種類のプローブとハイブリダイズする段階
を含む、一つまたは複数の段階をさらに含むことができる。本発明の核酸は、表1、3、4および/または5中の遺伝子またはマーカーの1種類または複数種類に典型的な核酸の配列またはそれに相補的な配列を有する少なくとも一つのセグメントを含む1種類または複数種類の核酸を含む。

【００７２】
本明細書において記述される任意の方法または組成物は、本明細書において記述される他の方法または組成物のいずれに対しても実施できることおよび異なる態様を組み合わせられることが企図される。本発明のmiRNA分子、miRNA、遺伝子およびある態様に関して本明細書において論じられる任意の方法および組成物は、当業者に公知であるさまざまな、増幅アッセイ法、ハイブリダイゼーションアッセイ法またはタンパク質アッセイ法を用いることによる、1種類または複数種類のマーカー、遺伝子、またはそれらに典型的な核酸の発現の判定を含むことが特に企図される。ある局面において、増幅アッセイ法は、定量的RT-PCRなどのような定量的増幅アッセイ法でありうる。さらなる局面において、ハイブリダイゼーションアッセイ法には、アレイハイブリダイゼーションアッセイ法または溶液ハイブリダイゼーションアッセイ法が含まれうる。試料由来の核酸を試料から標識し、および/または標識された核酸を1種類もしくは複数種類の核酸プローブとハイブリダイズしてもよい。核酸、mRNA、および/または核酸プローブを支持体にカップリングしてもよい。そのような支持体は、当業者に周知であり、ガラス、プラスチック、金属またはラテックスを含むが、これらに限定されることはない。本発明の特定の局面において、支持体は、平面状もしくはビーズの形態、または当技術分野において公知の他の幾何学的形態もしくは形状でありうる。タンパク質は、典型的には、免疫ブロッティング、クロマトグラフィーもしくは質量分析、または当業者に公知の他の方法によってアッセイされる。

【００７３】
本発明は同様に、本発明の組成物または本発明の方法を実施するための組成物を含むキットに関する。いくつかの態様において、キットは、1種類もしくは複数種類のマーカー分子を評価するために、および/または1種類もしくは複数種類のmiRNAを発現させるために用いることができる。ある態様において、キットは、評価されるマーカーまたは発現されるもしくは調節されるmiRNAに関連する
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33,

34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58,

59, 60, 61, 100, 150, 200

種類またはそれ以上のプローブ、組換え核酸または合成核酸分子を含むか、少なくともそれらを含むか、または多くともそれらを含み、その中から導き出せる任意の範囲または組み合わせを含むことができる。キットは、チューブ、ボトル、バイアル、シリンジ、または他の適当な容器具などの、容器の中に個々に包装するまたは入れることが可能な、構成成分を含むことができる。個々の構成成分は、キットにおいて高濃度で提供されてもよく；いくつかの態様において、構成成分は、他の構成成分を含む溶液中にあるのと同じ濃度で個々に提供される。構成成分の濃度は、1×、2×、5×、10×もしくは20×またはそれ以上として提供されてもよい。治療的適用、予後判定的適用、または診断的適用に本発明のプローブ、合成核酸、組換え核酸または非合成核酸を用いるためのキットは、本発明の一部として含まれる。特に企図されるのは、本明細書において記述される1種類または複

数種類のマーカー遺伝子または遺伝子経路の生物活性または発現に影響を与えることが報告されている任意のmiRNAに対応する、そのような任意の分子である。ある局面において、陰性および/または陽性対照が、いくつかのキットの態様において含まれる。対照分子は、細胞におけるトランスフェクションの効率を検証するために、および/またはトランスフェクション誘導性の変化を制御するために用いることができる。

【００７４】

ある態様は、適切な容器手段中に、2種類もしくはそれ以上の核酸ハイブリダイゼーション用試薬または増幅用試薬を含む、試料の核酸プロファイリングによって、患者における病理学的状態または病理学的状態を発症するリスクを評価するためのキットに関する。キットは、試料中の核酸を標識するための試薬、および/または核酸ハイブリダイゼーション用試薬を含む場合がある。ハイブリダイゼーション用試薬は典型的には、ハイブリダイゼーション用プローブを含む。増幅用試薬は、増幅用プライマー、試薬、および酵素を含むが、これらに限定されない。

【００７５】

本発明のいくつかの態様では、発現プロファイルは、

（a）試料中の核酸を標識する段階；

（b）核酸をいくつかのプローブにハイブリダイズさせるか、またはいくつかの核酸を増幅する段階；ならびに

（c）発現プロファイルが作出される、プローブに対する核酸ハイブリダイゼーションを決定および/または定量するか、または増幅産物を検出および定量する段階

を含む段階によって、作出される。これについては、いずれも参照により本明細書に組み入れられる米国特許仮出願第60/575,743号および米国特許仮出願第60/649,584号、ならびに米国特許出願第11/141,707号および米国特許出願第11/273,640号を参照されたい。

【００７６】

本発明の方法は、miRNAおよび/またはマーカー核酸の発現プロファイルに基づいて患者の予後を診断および/または評価する段階を含む。ある態様では、細胞中の特定の遺伝子もしくは遺伝子経路、または一群の核酸の発現のレベルの上昇または低下は、正常または非病原性の細胞試料もしくは組織試料におけるこれらの発現レベルと比較して、疾患状態または病理学的状態と相関する。評価している生物学的試料における1種類もしくは複数種類の核酸の発現レベルを測定し、次いで、正常または非病原性の細胞試料もしくは組織試料の発現レベルと比べる場合に、この相関によって、診断法および/または予後判定法を行うことが可能となる。患者、特にがんなどの特定の疾患もしくは状態を有することが疑われるか、またはその性向を有する患者の発現プロファイルが、本出願で説明された任意の、または一群のmiRNAおよび/または核酸を評価することで作出可能であることが特に企図される。患者から作出される発現プロファイルは、特定の疾患または状態に関する情報を提供するプロファイルとなる。多くの態様において、プロファイルは、核酸のハイブリダイゼーションまたは増幅（例えばアレイハイブリダイゼーションもしくはRT-PCR）を用いて作出される。ある局面において、発現プロファイルを、組織学的検査、血清中のタンパク質プロファイル、および/または細胞遺伝学的評価などの他の診断検査および/または予後判定検査と併せて用いることができる。

【００７７】

本方法は、

（a）患者から試料を得る段階、

（b）試料から核酸を単離する段階、

（c）試料から単離核酸を標識する段階、および

（d）標識された核酸を1種類もしくは複数種類のプローブとハイブリダイズさせる段階を含む1つもしくは複数の段階をさらに含むことができる。本発明の核酸は、表1、3、4、および/または5の1種類もしくは複数種類の遺伝子またはマーカーを代表する核酸の配列または相補的配列を有する少なくとも1つのセグメントを含む1種類もしくは複数種類の核酸を含む。

【００７８】
本明細書に記載する任意の方法または組成物は、本明細書に記載する他の任意の方法または組成物に関して実行可能であること、および異なる態様を組み合わせることが可能であることが企図される。遺伝子を代表するmiRNA分子、miRNA、遺伝子、および核酸に関して本明細書で説明された任意の方法および組成物は、合成核酸に関して実施可能であることが特に企図される。いくつかの態様では、合成核酸は、生理学的な環境におけるmiRNAなどといったプロセシングを受けた核酸、すなわち成熟核酸となることを可能とする適切な条件に曝露される。当初出願された請求項は、出願された任意の請求項または出願された請求項のさまざまな組み合わせに複数従属する請求項を包含することが企図されている。

【００７９】
また、特定の遺伝子（その代表的な断片を含む）、mRNA、または指定のmiRNAを含む本発明の任意の態様も、配列が、指定のmiRNAの成熟配列と少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一なmiRNAを含む態様を包含することが企図される。

【００８０】
遺伝子もしくはそのマーカーまたはmiRNAに関する一般的な記述が、特に明記した部分を除いて、その遺伝子ファミリーのメンバー（番号によって識別される）またはそれらの代表的な断片の任意のものを意味するように、簡便な表記法が使用されることがさらに理解されると考えられる。当業者であれば、「遺伝子ファミリー」が、同じコード配列またはmiRNAのコード配列を有する一群の遺伝子を意味することを理解する。典型的には、遺伝子ファミリーのmiRNAのメンバーは、いくつかの以下のイニシャルによる記述法によって特定される。例えば、miR-16-1およびmiR-16-2は、miR-16遺伝子ファミリーのメンバーであり、かつ「mir-7」は、miR-7-1、miR-7-2、およびmiR-7-3を意味する。さらに、特に明記した部分を除いて、簡便な表記法は、関連するmiRNA（文字で区別される）を意味する。このような簡便な表記法以外の表記法が使用される場合もある。

【００８１】
本発明の他の態様は、本出願を通じて説明される。本発明の1つの局面に関して説明される任意の態様は、本発明の他の局面に適用する（逆も同様）。「実施例」および「詳細な説明」のセクションにおける態様は、本発明の全ての局面に適用可能な本発明の態様であると理解される。

【００８２】
「阻害する」、「低下させる」、もしくは「予防」、またはこれらの語句に類する任意の語句は、特許請求の範囲および/または明細書において使用される場合に、所望の結果を達成するための任意の測定可能な低下もしくは完全な阻害を含む。

【００８３】
特許請求の範囲および/または明細書において、「～を含む（comprising）」という語句とともに使用される場合における、「1つの（a）」または「1つの（an）」という語句の使用は、「1つ（one）」を意味する場合があるが、「1つまたは複数の（one or more）」、「少なくとも1つの（at least one）」、および「1つまたは複数の（one or more than one）」という意味とも一致する。

【００８４】
本出願を通じて、「約」という語句は、値が、その値の決定に使用される装置または方法における標準偏差を含むことを意味するように使用される。

【００８５】
特許請求の範囲における「または」という語句の使用は、特に二者択一のみを意味するか、または二者択一が相互排他的であると明示的に記載する場合を除いて、「および/または」を意味するように使用されるが、本開示は、二者択一のみ、および「および/または」を意味する定義を支持する。

【００８６】

本明細書および特許請求の範囲で使用するように、「～を含む（comprising）」（および「～を含む（comprise）」および「～を含む（comprises）」など「含む」の任意の語形）、「～を有する（having）」（および「～を有する（have）」および「～を有する（has）」など「有する」の任意の語形）、「～を包含する（including）」（および「～を包含する（includes）」および「～を包含する（include）」など「包含する」の任意の語形）、または「～を含有する（containing）」（および「～を含有する（contains）」および「～を含有する（contain）」など「含有する」の任意の語形）という語句は、包含的であるかまたは制限がなく、かつ他の記載されていない要素または方法の段階を除外しない。

【００８７】

本発明の他の目的、特性、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになると思われる。しかしながら、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の特定の態様を意味する一方で、説明を目的としてのみ示されると理解されるべきである。というのは、本発明の趣旨および範囲内における、さまざまな変更および改変は、その詳細な説明から当業者に明らかになるからである。

【図面の簡単な説明】

【００８８】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本発明のある局面をさらに実証するために含まれる。本発明は、これらの図面の一つまたは複数を、本明細書において示される具体的な態様の詳細な説明と組み合わせて参照することによってさらによく理解することができる。

【００８９】

【図１】陰性対照miRNAで処理した細胞(100%)に対しての、hsa-miR-34aおよびその他の化合物で処理した8種類のヒト肺がん細胞株の増殖割合(%)。略語：miR-34a, hsa-miR-34a; siEg5, モータータンパク質キネシン11 (Eg5)に対するsiRNA; Etopo, エトポシド; NC, 陰性対照miRNA。グラフ中には標準偏差を示してある。

【図２】培養ヒトH226肺がん細胞数に及ぼすhsa-miR-34aの長期的作用。等しい数のH226細胞を、1.6 μM hsa-miR-34a (白四角形)または陰性対照miRNA (NC, 黒菱形)で電気穿孔処理し、播種し、通常の増殖培地中で増殖させた。対照細胞が集密度に達した時点(6日目、17日目および25日目)で、細胞を収集し、計数し、各miRNAで再び電気穿孔処理した。集団倍加数および累積細胞数を計算し、均等目盛でプロットした。矢印は電気穿孔処理日を表す。略語：miR-34a, hsa-miR-34a; NC, 陰性対照miRNA。

【図３】各種組み合わせのマイクロRNA投与後のH460肺がん細胞の増殖割合(%)。グラフ中の各棒線下のプラス記号は、投与された組み合わせにおいてmiRNAが存在したことを示す。グラフ中には標準偏差を示してある。略語：miR-34a, hsa-miR-34a; miR-124a, hsa-miR-124a; miR-126, hsa-miR-126; miR-147, hsa-miR-147; let-7b, hsa-let-7b; let-7c, hsa-let-7c; let-7g, hsa-let-7g; Etopo, エトポシド; NC, 陰性対照miRNA。

【図４】ヒトH460肺がん異種移植片を保有しているマウス6匹(n=6)の群における平均腫瘍体積。触知可能な腫瘍を11日目、14日目および17日目(矢印)にhsa-miR-34a (白四角形)で処置し、または陰性対照miRNA (NC, 黒菱形)で処置した。グラフ中には標準偏差を示してある。p値<0.1、<0.05および<0.01を有するデータ点をそれぞれ、十字形、星印または円形により示してある。略語：miR-34a, hsa-miR-34a; NC, 陰性対照miRNA。

【図５】陰性対照miRNAで処理した細胞(100%)に対しての、hsa-miR-34a処理ヒト前立腺がん細胞の増殖割合(%)。略語：miR-34a, hsa-miR-34a; siEg5, モータータンパク質キネシン11 (Eg5)に対するsiRNA; NC, 陰性対照miRNA。グラフ中には標準偏差を示してある。

【図６】培養ヒトPPC-1、PC3およびDu145前立腺がん細胞に及ぼすhsa-miR-34aの長期的作用。等しい数の細胞を1.6 μM hsa-miR-34a (白四角形)または陰性対照miRNA (NC, 黒菱形)で電気穿孔処理し、播種し、通常の増殖培地中で増やした。対照細胞が集密度に達した時点(PPC-1の場合4日目および11日目、PC3およびDu145の場合7日目および14日目)で、細胞を収集し、計数し、各miRNAで再び電気穿孔処理した。集団倍加数および累積細胞数

を計算し、均等目盛でプロットした。矢印は電気穿孔処理日を表す。PC3およびDu145細胞による実験は、三通り行った。グラフ中には標準偏差を示してある。略語：miR-34a, hsa-miR-34a; NC, 陰性対照miRNA。

【図７】ヒトPPC-1前立腺がん異種移植片を保有しているマウス7匹(n=7)の群における平均腫瘍体積。ヒトPPC-1前立腺腫瘍細胞を0日目、7日目、13日目、20日目および25日目(矢印)にhsa-miR-34a (白四角形)で処置し、または陰性対照miRNA (NC, 黒菱形)で処置した。腫瘍増殖を32日間カリパス測定によって判定した。グラフ中には標準偏差を示してある。全てのデータ点でp値<0.01を得た。22日目のデータから得られたp値を円形により示してある。略語：miR-34a, hsa-miR-34a; NC, 陰性対照miRNA。

【図８】陰性対照miRNA (右)またはhsa-miR-34a (左)で処理したPPC-1前立腺がん細胞から発生した腫瘍の組織像。画像はヘマトキシリンおよびエオシンで染色した腫瘍を示す。矢印は、外見上生存している細胞を有するポケットを示す。略語: miR-34a, hsa-miR-34a; NC, 陰性対照miRNA。

【図９】陰性対照miRNA (上パネル)またはhsa-miR-34a (下パネル)で処理したPPC-1腫瘍の免疫組織化学。hsa-miR-34aで処理した腫瘍の場合、図8に示されるように分析は、外見上生存している細胞を有する領域に限られる。左の画像はヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)で染色した腫瘍細胞を示し；真ん中の画像はKi-67抗原に対する抗体による免疫組織化学分析(濃い斑点領域)を示し；右の画像はカスパーゼ3に対する抗体による免疫組織化学分析を示す。アポトーシス活性の増大している領域は、模範として矢印により示してある。略語: miR-34a, hsa-miR-34a; NC, 陰性対照miRNA。

【発明を実施するための形態】

【００９０】

発明の詳細な説明

本発明は、同定された遺伝子の発現によって表されるように、遺伝子およびこれらの遺伝子に関係する生物学的経路の同定および特徴付け、ならびにそのようなものに関係するmiRNAの、治療的適用、予後判定的適用、および診断的適用のための使用に関係する組成物および方法、特に、miR-34の発現またはその異常な発現に直接的または間接的に関係する病理学的状態の評価および/または特定に関係する方法および組成物に関する。

【００９１】

ある局面において、本発明は、ある遺伝子が、miR-34ファミリーメンバー(SEQ ID NO:1～SEQ ID NO:71を含むが、これらに限定されない)のいずれか一つもしくは組み合わせの発現の増加もしくは減少の結果として(通常に比べ)発現の減少もしくは増加を有するような細胞もしくは被験体の評価、分析および/もしくは治療のための方法、ならびに/またはmiR-34ファミリーメンバーの一つもしくは組み合わせの発現の増加もしくは減少の結果として(通常に比べ)発現の増加を有する遺伝子に関する。miR-34の発現または阻害に対する発現プロファイルおよび/または反応は、疾患、または状態、例えば、がんを有する個体を示しうる。

【００９２】

列記したmiRNAまたは列記したマーカー（それらの代表的な核酸を含む）の任意の1種類または組み合わせを特徴とする予後判定アッセイを用いて、患者を評価して、どの治療レジメン（もしあれば）が正当化されるかを判定することができる。上記の診断アッセイに関しては、低い発現を定義する絶対値は、miRNAの測定に使用されるプラットフォームに依存する。診断アッセイに関して記載した同じ方法を、予後判定アッセイに使用することができる。

【００９３】

I. 治療法

本発明の態様は、細胞へ導入されると内在性のmiRNAの活性を発現するか、または内在性のmiRNAを阻害する核酸に関する。ある局面では、核酸は合成または非合成のmiRNAである。配列特異的なmiRNA阻害因子を使用することで、細胞内における1種類もしくは複数種類の内在性のmiRNAの活性、ならびに内在性のmiRNAによる調節を受けるこれらの遺伝子お

よび関連する経路を、連続的にまたは組み合わせて阻害することができる。

【００９４】

本発明は、いくつかの態様では、細胞内においてmiRNAとしてまたはmiRNA阻害因子として機能する、短い核酸分子に関する。「短い」という語句は、1本のポリヌクレオチドの長さが、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、50、100、もしくは150ヌクレオチド、またはこれ未満（これらの間から導き出せる全ての整数または範囲を含む）であることを意味する。核酸分子は典型的には合成である。「合成」という語句は、単離された核酸分子、および天然では細胞内で作られない核酸分子を意味する。ある局面では、その配列（配列全体）および/または化学構造は、内在性の前駆体miRNAもしくはmiRNA分子、またはこれらの相補物などの天然の核酸分子とは異なる。いくつかの態様では、本発明の核酸は、天然の核酸の配列と同一であるか、または相補的な全体の配列を有しないが、そのような分子は、天然の配列またはその相補物の全体もしくは一部を含む場合がある。しかしながら、細胞に投与された合成核酸はその後、その構造または配列が、成熟miRNA配列などの非合成もしくは天然の核酸と同じとなるように、細胞内で修飾または改変され得ることが企図される。例えば合成核酸は、前駆体miRNA配列とは異なる配列を有する場合があるが、その配列は細胞内に入ると、内在性の、プロセシングを受けるmiRNA、またはその阻害因子と同じとなるように変化する場合がある。「単離された」という語句は、本発明の核酸分子が最初に、（配列もしくは構造に関して）異なる、および望ましくない核酸分子から、単離核酸の集団が少なくとも約90%相同であり、かつ他のポリヌクレオチド分子に対して少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%、または100%相同である場合があるように分離されることを意味する。本発明の多くの態様では、核酸は、インビトロで合成されて、細胞内の内在性の核酸から単離される。しかしながら、単離核酸はその後、混合可能であるか、またはまとめてプール可能であることが理解されると考えられる。ある局面では、本発明の合成miRNAはRNAまたはRNA類似体である。miRNA阻害因子は、DNAもしくはRNA、またはこれらの類似体である場合がある。本発明のmiRNAおよびmiRNA阻害因子は、集合的に「合成核酸」と呼ばれる。

【００９５】

いくつかの態様では、17～130残基の長さを有するmiRNAまたは合成miRNAが存在する。本発明は、これらの間の任意の整数または任意の範囲を含む、少なくとも、もしくは最大で

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,

28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52,

53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77,

78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101,

102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119,

120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200

もしくはそれ以上の長さの残基のmiRNA分子もしくは合成miRNA分子に関する。

【００９６】

ある態様では、合成miRNAは、（a）配列または結合領域が5'→3'の方向で成熟miRNA配列の全体もしくは一部と同一か、または相補的である「miRNA領域」、および（b）配列が5'→3'の方向で（a）のmiRNA配列に対して60%～100%相補的な「相補的領域」を有する。ある態様では、これらの合成miRNAも、上記の手順で単離される。「miRNA領域」という語句は、天然の成熟miRNA配列またはこれらの相補物の配列全体と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、または100%（これらの間の全ての整数を含む）同一である、合成miRNA上の領域を意味する。ある態様では、miRNA領域は、天然のmiRNAの配列、またはこれらの相補物と

90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6,

99.7, 99.8, 99.9もしくは100%

同一であるか、または少なくとも同一である。

【００９７】

「相補的領域」または「相補物」という語句は、天然の成熟miRNA配列に対して60%相補的か、または少なくとも60%相補的な、核酸または模倣体の領域を意味する。相補的領域は、

60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67,

68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92,

93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 99.9もしくは100%

またはこれらから導き出される任意の範囲の割合で相補的であるか、または少なくとも相補的である。1つのポリヌクレオチド配列には、miRNA領域と相補的領域との化学的結合の結果としてヘアピンループ構造が存在する場合がある。他の態様では、相補的領域はmiRNA領域ではなく、異なる核酸分子上に存在する。この場合、相補的領域は相補鎖上に存在し、miRNA領域は活性鎖上に存在する。

【００９８】

本発明の他の態様では、miRNA阻害因子である合成核酸が存在する。miRNA阻害因子は約17～25ヌクレオチドの長さであり、かつ成熟miRNAの5'→3'配列に対して少なくとも90%相補的な5'→3'配列を含む。ある態様では、miRNA阻害因子分子は、17ヌクレオチド、18ヌクレオチド、19ヌクレオチド、20ヌクレオチド、21ヌクレオチド、22ヌクレオチド、23ヌクレオチド、24ヌクレオチド、もしくは25ヌクレオチドか、またはこれらの間の任意の範囲の長さである。さらにmiRNA阻害因子は、成熟miRNA、特に天然の成熟miRNAの5'→3'配列に対して、

70, 75, 80, 85, 90, 91, 92,

93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 99.9もしくは100%

またはこれらの間の任意の範囲の割合で相補的であるか、または少なくとも相補的である配列（5'→3'）を有する場合がある。当業者であれば、miRNA阻害因子の配列として、成熟miRNAの配列に相補的なmiRNA配列の一部を使用することができる。さらに、核酸配列の一部を、成熟miRNAの配列に対して適切なパーセンテージの相補性を保持するように改変することができる。

【００９９】

本発明のいくつかの態様では、合成miRNAまたは阻害因子は、1つもしくは複数の設計要素（design element）を含む。設計要素は、以下を含むが、これらに限定されない：
（i）相補的領域の5'末端におけるヌクレオチドのリン酸またはヒドロキシルの置換基；
（ii）相補的領域の先頭または最後の1～6残基内の1か所もしくは複数の糖修飾；または
（iii）相補的領域の3'末端の1～5残基内の1つもしくは複数のヌクレオチドと、miRNA領域の対応するヌクレオチドとの間の非相補性。
さまざまな設計の改変が当技術分野で既知である（以下参照）。

【０１００】

ある態様では、合成miRNAは、その相補的領域の5'末端に、リン酸基および/またはヒドロキシル基が別の化学基と置換されたヌクレオチドを有する（「置換設計（replacement design）」と呼ばれる）。場合によっては、リン酸基が置換され、一方その他ではヒドロキシル基が置換される。特定の態様では、置換基は、ビオチン、アミン基、低級アルキルアミン基、アミノヘキシルリン酸基、アセチル基、2'O-Me（2'酸素-メチル）、DMTO（酸素が付加した4,4'-ジメトキシトリチル）、フルオレセイン、チオール、またはアクリジンであるが、他の置換基が当業者に周知であり、同様に使用することができる。この設計要素は、miRNA阻害因子とともに使用することもできる。

【０１０１】
他の態様は、相補的領域の先頭または最後の1～6残基中に1か所もしくは複数の糖修飾を有する合成miRNAに関する（「糖置換設計（sugar replacement design）」と呼ばれる）。場合によっては、1か所もしくは複数の糖修飾が、相補的領域の先頭の1残基、2残基、3残基、4残基、5残基、6残基、もしくはそれ以上の残基、またはこれらの間の任意の範囲中に存在する。場合によっては、1か所もしくは複数の糖修飾は、相補的領域の最後の1残基、2残基、3残基、4残基、5残基、6残基、もしくはそれ以上の残基、またはこれらの間の任意の範囲が糖修飾を有する。「先頭」および「最後」という語句は、領域の5'末端から3'末端への残基の順序に関すると理解されると考えられる。特定の態様では、糖修飾は、6'位の炭素に連結したカルボキシ基における2'O-Me修飾、2'F修飾、2'H修飾、2'アミノ修飾、4'チオリボース修飾またはホスホロチオエート修飾である。さらなる態様では、1か所もしくは複数の糖修飾が、相補的領域の先頭もしくは最後の2～4残基中、または相補的領域の先頭または最後の4～6残基中に存在する。この設計要素は、miRNA阻害因子とともに使用することもできる。したがって、miRNA阻害因子は、上述したように、この設計要素、および/または置換基を、5'末端のヌクレオチド上に有する場合がある。
【０１０２】
本発明の他の態様では、相補的領域の3'末端の1～5残基中の1つもしくは複数のヌクレオチドが、miRNA領域の対応するヌクレオチドに対して相補的ではない（「非相補的」）合成miRNAまたは阻害因子が存在する（「非相補的設計（noncomplementarity design）」と呼ばれる）。非相補性は、相補的なmiRNAの最後の1残基、2残基、3残基、4残基、および/または5残基中に存在する場合がある。ある態様では、相補的領域中の少なくとも2ヌクレオチドとの間に非相補性が存在する。
【０１０３】
本発明の合成miRNAは、置換設計、糖修飾設計、または非相補的設計の1つもしくは複数を有することが企図される。場合によっては、合成RNA分子はこれらの2つを有し、別の場合は、これらの分子は3つ全ての設計を適所に有する。
【０１０４】
miRNA領域および相補的領域は、同じポリヌクレオチド上か、または別のポリヌクレオチド上に存在する場合がある。これらが同じポリヌクレオチド上に、または同じポリヌクレオチド中に含まれる場合は、miRNA分子は1つのポリヌクレオチドであると見なされることになる。異なる領域が別のポリヌクレオチド上に存在する態様では、合成miRNAは2つのポリヌクレオチドを含むと見なされることになる。
【０１０５】
RNA分子が1本のポリヌクレオチドである場合は、miRNA領域と相補的領域の間にリンカー領域が存在し得る。いくつかの態様では、1本のポリヌクレオチドは、miRNA領域と相補的領域の結合の結果としてヘアピンループ構造を形成可能である。リンカーはヘアピンループを含む。いくつかの態様では、リンカー領域は、
2, 3,
4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,
31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, もしくは 40
残基の長さ、またはこれらの間の任意の範囲であるか、少なくともこの長さであるか、または最大でこの長さであることが企図される。ある態様では、リンカーは3～30残基の長さである（3塩基および30塩基を含む）。
【０１０６】
miRNAまたは阻害因子の領域および相補的領域を有することに加えて、領域の5'末端または3'末端のいずれかに隣接する配列も存在する場合がある。いくつかの態様では、1ヌクレオチド、2ヌクレオチド、3ヌクレオチド、4ヌクレオチド、5ヌクレオチド、6ヌクレオチド、7ヌクレオチド、8ヌクレオチド、9ヌクレオチド、10ヌクレオチド、もしくはそれ以上の、または少なくともこれらのヌクレオチド、もしくはこれらの間の任意の範囲が

、これらの領域の片側または両側に隣接する。

【０１０７】

本発明の方法は、

miRNA阻害因子を細胞に導入する段階を含む、細胞内における1種類もしくは複数種類のmiRNAの活性を低下させるかまたは除去する段階（本明細書では全体としてmiRNAと記載され、miRNAへの言及は、適切であればmiRNA阻害因子も意味する）；または

細胞内における1種類もしくは複数種類のmiRNAの活性を供給もしくは促進する段階

を含む。本発明は、特異的な合成miRNA分子や合成miRNA阻害因子分子などの特定の核酸を細胞に提供することによって、特定の細胞の特徴を誘導することにも関する。しかしながら、本発明の方法では、miRNA分子またはmiRNA阻害因子は合成である必要はない。これらは、天然のmiRNAと同一の配列を有してもよく、または任意の設計改変を有さなくてもよい。ある態様では、miRNA分子および/またはmiRNA阻害因子は、上述したように合成である。

【０１０８】

細胞に提供される特定の核酸分子は、細胞内の特定のmiRNAに対応すると理解され、したがって細胞内のmiRNAは、「対応するmiRNA」と呼ばれる。指定されたmiRNA分子を細胞中に導入する状況では、対応するmiRNAは、miRNAの機能が誘導されたかもしくは阻害されたと理解されることになる。しかしながら、細胞中に導入されたmiRNA分子は、成熟miRNAではなく、適切な生理学的な条件で成熟miRNAとなるか、または成熟miRNAとして機能することが可能であることが企図される。特定の対応するmiRNAがmiRNA阻害因子によって阻害される場合は、特定のmiRNAは「標的化miRNA」と呼ばれることになる。多数の対応するmiRNAが関与する場合があることが企図される。特定の態様では、複数のmiRNA分子が細胞中に導入される。さらに他の態様では、複数のmiRNA阻害因子が細胞中に導入される。さらに、miRNA分子とmiRNA阻害因子の組み合わせが細胞中に投与される場合がある。本発明者らは、miRNAの組み合わせが、異常な表現型を有する細胞の細胞経路の1つもしくは複数の点において作用する可能性があること、およびこのような組み合わせが、正常細胞に悪影響を及ぼすことなく、標的細胞に対する有効性を高める可能性があることを企図している。したがって、miRNAの組み合わせは、状態の改善、細胞の成長阻害、標的細胞の細胞死、細胞の表現型または生理の変化、細胞の成長速度の低下、第2の治療に対する感受性増大、特定の治療に対する感受性増大などの十分な治療効果を提供しながら、被験体もしくは患者に対して最小限の有害作用しか有さない場合がある。

【０１０９】

方法は、そのような細胞の特徴の誘導を必要とする細胞または患者を同定する段階を含む。また、細胞または生物体に提供される合成核酸の量が、特定の細胞の特徴の誘導などの望ましい目的を達成するのに必要な量（または十分な量）を意味する「有効量」であることが理解されると考えられる。

【０１１０】

方法のある態様は、望ましい生理学的な結果を達成するのに有効な量で、細胞中の成熟miRNAに対応する核酸分子を細胞に提供する段階または導入する段階を含む。

【０１１１】

さらに方法は、合成または非合成のmiRNA分子を提供する段階を含む場合がある。これらの態様では、方法は、1種類のみもしくは複数種類の合成miRNA分子、または1種類のみもしくは複数種類の非合成miRNA分子の提供に制限される場合もあれば制限されない場合もあることが企図される。したがって、ある態様では、方法は、合成と非合成のmiRNA分子の両方を提供する段階を含む場合がある。この状況では、細胞または細胞群は、特定のmiRNA分子に対応する合成miRNA分子、および異なるmiRNA分子に対応する非合成miRNA分子を提供する可能性が極めて高い。さらに、マーカッシュ群の表現を使用するmiRNAのリストを使用して表現される任意の方法は、マーカッシュ群の表現、およびこれに代えて離接的な品詞（すなわち、「または」）を用いずに表現され得る。

【０１１２】

いくつかの態様において、(i) miRNA阻害剤分子または(ii) miRNA配列に対応する合成もしくは非合成miRNA分子の有効量を、細胞に導入するまたは供与する段階を含む、細胞における細胞増殖を低減するまたは阻害するための方法がある。ある態様において、この方法は、(i) 1種類または複数種類の成熟miRNAの5'から3'配列に少なくとも90%相補的である5'から3'配列を有するmiRNA阻害剤分子の有効量を、細胞に導入する段階を伴う。

【０１１３】

本発明のある態様には、病理学的状態、特にがん、例えば、肺がんまたは肝がんを処置する方法が含まれる。一つの局面において、この方法は、標的細胞と、miRNA配列の全部または一部を有する少なくとも一つの核酸セグメントを含む1種類または複数種類の核酸、合成miRNAまたはmiRNAとを接触させる段階を含む。セグメントは、間にある全ての整数を含めて、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30またはそれ以上のヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体でありうる。本発明の局面には、がん細胞などの、標的細胞内での遺伝子発現、miRNA発現もしくは機能またはmRNA発現もしくは機能の調節が含まれる。

【０１１４】

典型的には、内在性の遺伝子、miRNA、またはmRNAは細胞内で調節される。特定の態様では、核酸配列は、1種類もしくは複数種類のmiRNAもしくは遺伝子配列と核酸配列中の少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%同一な、少なくとも1つのセグメントを含む。内在性の遺伝子、miRNA、またはmRNAの発現またはプロセシングの調節は、mRNAのプロセシングの調節によって可能である（このようなプロセシングは、細胞内における転写、輸送、および/または翻訳を含む）。調節は、細胞、組織、または器官内におけるmiRNA活性の阻害または増強によって可能となる場合もある。このようなプロセシングは、コードされた産物の発現、またはmRNAの安定性に影響を及ぼす可能性がある。さらに他の態様では、核酸配列は、修飾された核酸配列を含む場合がある。ある局面では、1種類もしくは複数種類のmiRNA配列は、修飾された核酸塩基または核酸配列を含むか、または包含する場合がある。

【０１１５】

本発明の方法では、細胞または生物体（患者を含む）などの他の生物学的物質が、細胞内に存在すると対応するmiRNAとして機能する核酸分子を細胞もしくは生物体に投与することによって、miRNA分子、または特定のmiRNAに対応するmiRNA分子を提供し得ることが理解されると考えられる。細胞に提供される分子の形状は、細胞内に入るとmiRNAとして作用する形状ではない場合がある。したがって、いくつかの態様では、合成miRNAまたは非合成miRNAは、細胞のmiRNAプロセシング機序にアクセスすると、プロセシングされて成熟および活性なmiRNAとなるように提供されることが企図される。ある態様では、提供されるmiRNA分子は、成熟miRNA分子ではなく、miRNAプロセシング機序にアクセスすると、プロセシングされて成熟miRNAになる核酸分子であることが特に企図される。miRNAに関して「非合成」という語句は、miRNAが本明細書で定義されるような「合成」ではないことを意味する。さらに、合成miRNAの使用に関する本発明の態様では、対応する非合成miRNAの使用も本発明の局面であると見なされることが企図される（逆も同様）。「提供する」という語句は、薬剤が、患者に薬剤を「投与する」段階を含むように使用されることが理解されると考えられる。

【０１１６】

ある態様では、方法は、miRNAを標的化して細胞内または生物体内で調節する段階も含む。「miRNAを標的化して調節する」という語句は、本発明の核酸が、選択されるmiRNAが調節されるように使用されることを意味する。いくつかの態様では、調節は、標的化されるmiRNAを細胞または生物体に効率的に提供する、標的化されるmiRNAに対応する合成または非合成のmiRNAによって達成される（正の調節）。他の態様では、調節は、細胞または生物体において標的化されるmiRNAを有効に阻害するmiRNA阻害因子によって達成される（負の調節）。

【０１１７】

いくつかの態様では、調節されるように標的化されるmiRNAは、疾患、状態、または経路に影響を及ぼすmiRNAである。ある態様ではmiRNAは、標的化されるmiRNAの負の調節によって治療を提供可能にするために、標的化される。他の態様ではmiRNAは、標的化されるmiRNA、またはその標的の正の調節によって治療を提供可能にするために、標的化される。

【０１１８】

本発明のある方法では、選択されたmiRNAモジュレーターを、標的化されるmiRNAの調節に関連する処理を必要とするか、または本明細書で説明された生理学的もしくは生物学的な結果（特定の細胞経路に関する結果や、細胞の生存能の低下のような結果など）を必要とする細胞、組織、器官、または生物体（集合的に「生物学的物質」）に投与する他の段階が存在する。したがって、本発明のいくつかの方法では、miRNAモジュレーターによって提供され得る治療を必要とする患者を同定する段階が存在する。有効量のmiRNAモジュレーターがいくつかの態様で投与可能であることが企図される。特定の態様では、生物学的物質に与えられる治療的利益が存在する。ここで「治療的利益」とは、疾患もしくは状態と関連する1つもしくは複数の状態または症状の改善、または疾患に関する予後、期間、もしくは状態の改善を意味する。治療的利益は、痛みの緩和、罹患率の低下、症状の緩和を含むが、これらに限定されないことが企図される。例えばがんに関しては、治療利益は、腫瘍の成長の阻害、転移の予防、転移数の減少、がん細胞の増殖の阻害、がん細胞の細胞死の誘導、がん細胞近傍の血管形成の阻害、がん細胞のアポトーシスの誘導、痛みの軽減、再発リスクの低下、がん細胞の化学療法もしくは放射線療法に対する感受性の誘導、寿命の延長、および/またはがんに直接的もしくは間接的に関連する死の遅延である場合があることが企図される。

【０１１９】

さらにmiRNA組成物は、治療の一環として、従来の治療用または予防用薬剤とともに患者に提供され得ることが企図される。さらに、治療に関して説明された任意の方法は、特に、潜在的に治療の必要があるかまたは治療が必要な状態もしくは疾患のリスクがあると同定された患者に対して、予防的に適用され得ることが企図される。

【０１２０】

加えて本発明の方法は、miRNAに対応する1種類もしくは複数種類の核酸、および治療薬の使用に関する。核酸は、薬剤の作用もしくは有効性を高めること、任意の副作用もしくは毒性を軽減すること、その生物学的利用能を修飾すること、および/または必要な用量もしくは頻度を低減させることが可能である。ある態様では、治療薬はがんの治療薬である。したがって、いくつかの態様では、がんの治療薬と、がんの治療薬の有効性を改善するかまたは非がん細胞を保護する少なくとも1種類の有効量のmiRNA分子とを患者に投与する段階を含む、患者のがんを治療する方法が存在する。がんの治療は、化学療法と放射線による治療の両方を使用する、さまざまな併用治療も含む。併用化学療法は例えば、5-フルオロウラシル、アレムツズマブ、アムルビシン、ベバシズマブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトセシン、カペシタビン、シスプラチン（CDDP）、カルボプラチン、セツキシマブ、クロランブシル、シスプラチン（CDDP）、シクロホスファミド、カンプトセシン、COX-2阻害剤（例えばセレコクシブ）、シクロホスファミド、シタラビン、ダクチノマイシン、ダサチニブ、ダウノルビシン、デキサメタゾン、ドセタキセル、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、EGFR阻害剤（ゲフィチニブおよびセツキシマブ）、エルロチニブ、エストロゲン受容体結合剤、エトポシド（VP16）、エベロリムス、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、イブリツモマブ、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、ラロタキセル（larotaxel）、ラパチニブ、ロナファルニブ（lonafarnib）、メクロレタミン、メルファラン、メトトレキセート、マイトマイシン、ナベルビン、ニトロソ尿素、ノコダゾール、オキサリプラチン、パクリタキセル、プリカマイシン、プロカルバジン、ラロキシフェン、リツキシマブ、シロリムス、ソラフェニブ、スニチニブ、タモキシフェン、タキソール、タキソテール、テムシロリムス、ティピファニブ、トシツモマブ、トランスプラチナ（tr

ansplatinum）、トラスツズマブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、もしくはビノレルビン、または上記の任意の類似体もしくは誘導体の変形を含むが、これらに限定されない。

【０１２１】

一般にmiRNAの阻害因子は、内在性のmiRNAの活性を低下させるために与えられることが可能である。同様に、成熟miRNAに対応する核酸分子は、miRNAの阻害剤が与えられた場合と比較して反対の作用を達成するために、与えられることが可能である。例えば、細胞増殖を高めるmiRNA分子の阻害因子は、増殖を増加させるかまたは細胞増殖を低下させるために、細胞に提供され得る。本発明は、本明細書に開示されたさまざまなmiRNA分子およびmiRNA阻害因子によって観察されるさまざまな生理学的な作用に関して、これらの態様を企図している。これらは、以下の生理学的作用を含むが、これらに限定されない：細胞増殖の上昇および低下、アポトーシスの増加または減少、形質転換率の上昇、細胞生存能の上昇または低下、キナーゼ（例えばErk）の活性化または阻害、hTertの活性化/誘導または阻害、成長促進経路（例えばStat3シグナル伝達）の刺激の阻害、生細胞数の減少または増加、ならびに細胞周期の特定の相における細胞数の減少または増加。本発明の方法は全体として、1種類もしくは複数種類の異なるmiRNA分子に対応する1種類もしくは複数種類の異なる核酸分子を提供するまたは導入する段階を含むことが企図されている。以下の数の、少なくとも以下の数の、もしくは多くて以下の数の、またはこれらの間の任意の範囲の、異なる核酸もしくはmiRNA分子を提供または導入することができることが企図される。

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,

39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63,

64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88,

89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100

これは、細胞中に提供または導入され得る異なるmiRNA分子の数にも当てはまる。

【０１２２】

II．薬学的製剤および送達

本発明の方法は、有効量のmiRNAまたは同miRNAをコードする発現コンストラクトの送達を含む。薬学的組成物の「有効量」は全体として、記載された所望の結果を達成するために、例えば疾患もしくはその症状の程度を寛解させるために、軽減するために、最小限に抑えるために、または制限するために、検出可能かつ反復可能に十分な量であると定義される。疾患の除去、根絶、または治癒を含む、他のより厳密な定義を使用することができる。

【０１２３】

A．投与

ある態様では、細胞を死滅させること、細胞の成長を阻害すること、転移を阻害すること、腫瘍もしくは組織のサイズを縮小させること、および/または細胞の悪性もしくは疾患の表現型を逆転もしくは低減させることが望ましい。投与経路は、標的となる病変または部位の位置および性質によって必然的に変動することになり、かつ例えば、皮内投与、皮下投与、局所投与、非経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、全身投与、ならびに経口投与および製剤化を含む。分離した、固体状で、到達可能な腫瘍、または他の到達可能な標的領域である場合には、直接注射、腫瘍内への注射、または腫瘍血管系中への注射が特に企図される。局所投与、限局的投与、または全身投与が適切な場合もある。4 cmを上回る腫瘍の場合は、投与対象の容量は約4～10 ml（好ましくは10 ml）となり、4 cm未満の腫瘍の場合は、約1～3 mlの容量（好ましくは3 ml）が使用される。

【０１２４】

単回投与として実施される複数注入は、約0.1～約0.5 mlの用量を含む。本発明の組成

物は、複数の注射によって腫瘍または標的部位に投与することができる。ある局面では、注射は約1 cmの間隔を設けて実施できる。

【０１２５】

外科的介入の場合は、本発明は、手術不能の腫瘍被験体を切除可能とするために術前に使用することができる。あるいは本発明を、残存疾患もしくは転移性疾患を治療するために、手術の時点で、および/または手術後に使用することができる。例えば、切除済みの腫瘍床を、miRNAもしくはmiRNAの組み合わせを含む製剤とともに注入または潅流することができる。投与は例えば、手術部位に埋め込まれたカテーテルを留置することで、切除後に継続することができる。周期的な術後処置も想定される。発現コンストラクトまたはウイルスコンストラクトの連続潅流も企図される。

【０１２６】

例えば腫瘍または他の望ましくない影響を受けた領域が切除され、かつ腫瘍床または標的部位が残存する微視的病巣を除去するように処理される場合には、必要に応じて連続的な投与を実施することもできる。シリンジを介した送達、またはカテーテルの留置が企図される。このような持続的な潅流は、治療の開始から約1～2時間、約2～6時間、約6～12時間、約12～24時間、約1～2日日間、約1～2週間、またはそれ以上の期間を要する場合がある。全体として、持続的な潅流を介した治療的組成物の用量は、潅流時間が調整された単回または複数回の注射による場合と同等となる。

【０１２７】

治療レジメンもまた多様であり、腫瘍のタイプ、腫瘍の位置、免疫条件、標的部位、疾患の進行、ならびに患者の健康および年齢にしばしば依存する。ある腫瘍タイプは、より積極的な治療を必要とする。医師は、そうした決定を、治療的製剤の既知の有効性および毒性（もしあれば）に基づいて適切に行う。

【０１２８】

ある態様では、治療対象となる腫瘍または患部は、少なくとも当初は切除できない場合がある。本発明の組成物による治療は、周縁部における収縮のために、または特定の浸潤性部分の除去によって、腫瘍の切除可能性を高める場合がある。治療後に、切除が可能な場合がある。切除後の追加的な治療によって、腫瘍または標的部位における微視的な残存疾患を除去可能な場合がある。

【０１２９】

治療は、さまざまな「単位用量」を含む場合がある。単位用量は、所定量の治療的組成物を含むと定義される。投与量、ならびに特定の経路および剤形は、臨床分野の当業者の技能の範囲内にある。単位用量は、単回注射で投与される必要はなく、一定の時間をかけた持続的な注入を含む場合がある。本発明のウイルス成分に関しては、単位用量は、利便性を考慮して、μg単位またはmg単位のmiRNAもしくはmiRNA模倣体として表すことができる。あるいは指定の量は、平均して毎日、平均して毎週、または平均して毎月、投与される量である場合がある。

【０１３０】

miRNAは、患者に、以下の用量または少なくとも以下の用量で投与することができる：約

0.5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150,
160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330,
340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510,
520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690,
700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870,
880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000

μgもしくはmgまたはそれ以上、またはこれらの間の任意の範囲の用量。あるいは指定の

量は、平均して毎日、平均して毎週、または平均して毎月、投与される量であってもよく、またはmg/kg単位で表されてもよい（kgは患者の体重を意味し、mgは上記で指定される）。他の態様では、指定の量は、上記の任意の数字であるが、（腫瘍サイズまたは患者の表面積に関して）mg/m^2で表される。

【０１３１】

B．注射可能な組成物および製剤

いくつかの態様では、miRNAもしくはそれをコードする発現コンストラクト、またはこれらの組み合わせを送達する方法は全身投与による。しかしながら、本明細書に開示された薬学的組成物は、米国特許第5,543,158号、同第5,641,515号、および同第5,399,363号（いずれもその全体が参照により本明細書に具体的に組み入れられる）に記載されているように、非経口で、皮下に、直接的に、気管内に、静脈内に、皮内に、筋肉内に、またはさらには腹腔内に投与することができる。

【０１３２】

核酸の注射は、シリンジによって、または核酸および任意の関連成分が注射に必要な特定のゲージのニードルを通過可能な限りにおいて、溶液の注射に使用される他の任意の方法によって、実施可能である。シリンジシステムは、所定量の溶液の複数回の注射を任意の深度で正確に可能とする、遺伝子治療における使用に関しても記述されている（米国特許第5,846,225号）。

【０１３３】

遊離塩基または薬理学的に許容される塩としての活性化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合された水中で調製することができる。分散液を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、これらの混合物中に、および油中で調製することもできる。保存および使用の通常の条件では、これらの調製物は、微生物の成長を防ぐための保存剤を含む。注射可能な使用に適した薬学的剤形は、無菌の水溶液または分散液、および無菌の注射可能な溶液または分散液の即時調製用の無菌粉末を含む（全体が参照により本明細書に具体的に組み入れられる米国特許第5,466,468号）。いずれの場合も剤形は無菌でなければならず、かつシリンジへの充填が容易な溶液でなければならない。これは、製造および保存の条件で安定でなければならず、かつ細菌および真菌などの微生物による汚染作用を受けないように保存されなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、これらの適切な混合物、および/または植物油を含む溶媒もしくは分散媒である場合がある。適切な流動性は例えば、レシチンなどのコーティング剤を使用することで、分散液の場合は必要な粒子径を維持することで、および界面活性剤を使用することで維持することができる。微生物の作用の防止は、さまざまな抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによって実現できる。多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含めることが好ましいと考えられる。注射可能な組成物の長期吸収は、薬剤吸収を遅らせる組成物、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用することで実現できる。

【０１３４】

ある製剤では水性の製剤が使用され、一方別の製剤では脂質ベースとすることができる。本発明の特定の態様では、腫瘍抑制タンパク質、または同タンパク質をコードする核酸を含む組成物は、水性の製剤である。他の態様では、製剤は脂質ベースである。

【０１３５】

例えば、水溶液の非経口投与の場合は、必要であれば、溶液を適切に緩衝するべきであり、かつ液体希釈物を最初に、十分な生理食塩水またはグルコースによって等張性とすべきである。このような特定の水溶液は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、腫瘍内投与、病巣内投与、および腹腔内投与に特に適している。これと関連して、使用可能な無菌の水性溶媒は、本開示に鑑みて当業者には既知であると考えられる。例えば、1回分の投与量を1 mlの等張性NaCl溶液に溶解し、1000 mlの皮下注射溶液に添加するか、または注射

しようとする部位に注射することができる（例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences」第15版の1035～1038ページおよび1570～1580ページを参照）。投与量については、治療対象の状態に依存して、いくつかのバリエーションが設けられる。いずれにせよ、投与に対して責任のある者が、個々の被験体に適した用量を決定することになる。さらに、ヒトへの投与の場合は、調製物は、FDA Office of Biologicsの基準が求める、無菌、発熱性、一般的な安全性および純度の基準に適合しているべきである。

【０１３６】

本明細書で用いる「担体」は、任意の、およびあらゆる溶媒、分散媒、ビヒクル、コーティング剤、希釈剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤、緩衝液、担体溶液、懸濁液、コロイドなどを含む。薬学的活性物質に対する、このような溶媒および薬剤の使用は、当技術分野で周知である。任意の従来の溶媒または薬剤が活性成分に適合しない場合を除いて、治療的組成物におけるその使用が企図される。補助的な活性成分を組成物中に配合することもできる。

【０１３７】

「薬学的に許容される」という語句は、ヒトへの投与時にアレルギー反応や類似の望ましくない反応を生じない分子体および組成物を意味する。

【０１３８】

核酸は、投与剤形に適合した様式で、および治療的に有効となる量で投与される。投与される量は、例えば疾患またはがんの悪性度、任意の腫瘍または病変のサイズ、治療歴または他の一連の治療を含む、治療される被験体に依存する。投与に必要とされる活性成分の正確な量は、実施者の判断に拠る。初回投与および続く投与の適切なレジメンも多様であるが、典型的には、初回投与の後に他の投与を行う。このような投与は、全身投与とすることが可能であり、単回投与として、10分、20分、30分、40分、50分、60分、および/または1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、もしくはそれ以上の期間、および/または1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、もしくはそれ以上の期間にわたって継続することができる。さらに投与は、製剤化および/または投与様式によって実行可能な、徐放すなわち持続的な放出機序とすることが可能である。

【０１３９】

核酸送達のためのさまざまな方法が、例えば、Sambrook et al., 1989およびAusubel et al., 1994に記述されている。そのような核酸送達系は、例示であって限定ではないが「裸の」核酸として「裸の」形態でか、あるいは陽イオン性分子もしくはリポソーム形成性脂質との複合体中などの送達に適した媒体中に、またはベクターの成分もしくは薬学的組成物の成分として製剤化されているかのどちらかで、所望の核酸を含む。核酸送達系は、これと細胞とを接触させることによってなど直接的に、または任意の生物学的過程の作用を通じてなど間接的に、細胞に供与することができる。例示であって限定ではないが、核酸送達系は、飲食作用により、受容体標的化により、天然または合成の細胞膜断片との結合により、電気穿孔などの物理的手段により、核酸送達系を高分子担体、例えば制御放出フィルムあるいはナノ粒子もしくはマイクロ粒子または生体適合性分子もしくは生分解性分子と、ベクターと、組み合わせることにより、細胞に供与することができる。核酸送達系は、細胞周辺の体液または組織に注射されてもよく、あるいは細胞膜を越えての核酸送達系の拡散により、または細胞膜を越えての任意の能動もしくは受動輸送機構により投与されてもよい。さらに、核酸送達系は、ウイルスベクターの、抗体を介した固定化および抗体に関連した標的化などの技術を用いて細胞に供与することもできる。

【０１４０】

C. 併用治療

ある態様では、本発明の組成物および方法は、miRNA、またはmiRNAをコードする発現コンストラクトを含む。このようなmiRNA組成物は、miRNA治療の効果を高めるために、または使用される別の治療の治療効果を高めるために、第2の治療と組み合わせて使用するこ

とができる。これらの組成物は、がん細胞の死滅、および/または細胞の過剰増殖の阻害などの所望の効果を達成するのに有効な組み合わされた量で提供される場合がある。この過程には、細胞に、miRNAをまたは第2の治療を同時もしくは異なる時間に接触させる段階を含めることができる。これは、1種類または複数種類の薬剤を含む1種類もしくは複数種類の組成物もしくは薬理学的製剤を細胞に接触させることによって、または2種類もしくはそれ以上の異なる組成物もしくは製剤を細胞に接触させることによって達成できる（1種類の組成物は、（1）miRNA；および/または（2）第2の治療を提供する）。第2の組成物、または、化学療法、放射線療法、外科的治療、免疫療法、もしくは遺伝子治療を含む方法を投与することができる。

【０１４１】

患者にmiRNA治療および第2の治療を、相互に約12～24時間以内に、およびより好ましくは相互に約6～12時間以内に提供可能であることが企図される。しかしながら、状況によっては、治療の期間を有意に延長することが望ましい場合があり、個々の投与間に数日（2日、3日、4日、5日、6日、または7日）～数週間（1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、または8週間）が設けられる。

【０１４２】

ある態様では、一連の治療は、
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,

36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,

61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85,

86, 87, 88, 89, 90

日またはそれ以上にわたって続けられる。1種類の薬剤が、
1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,

30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54,

55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79,

80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89,および/もしくは90

日目またはこれらの任意の組み合わせで投与され、かつ別の薬剤が、
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24,

25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49,

50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,

75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89,および/もしくは90

日目またはこれらの任意の組み合わせで投与されることが企図される。患者には1日（24時間）以内に、1回または複数回の薬剤投与が実施される場合がある。さらに、一連の治療の後に、治療が行われない期間が設けられることが企図される。この期間は、予後、体力、健康などの患者の条件に依存して、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、および/または1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、および/または1か月間、2か月間、3か月間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、12か月間、もしくはそれ以上にわたって続けられる。

【０１４３】

例えばmiRNA治療を「A」とし、また第2の治療を「B」として、さまざまな組み合わせを使用することが可能である。

A/B/A　B/A/B　B/B/A　A/A/B　A/B/B　B/A/A　A/B/B/B　B/A/B/B

B/B/B/A　B/B/A/B　A/A/B/B　A/B/A/B　A/B/B/A　B/B/A/A

B/A/B/A　B/A/A/B　A/A/A/B　B/A/A/A　A/B/A/A　A/A/B/A

【０１４４】

患者に対する本発明の任意の化合物または治療の投与は、ベクターもしくは任意のタンパク質、または他の薬剤の毒性（もしあれば）を考慮して、そのような化合物の投与に関する一般的なプロトコルに従う。したがって、いくつかの態様では、併用治療に帰せられる毒性をモニタリングする段階が設けられる。治療のサイクルは、必要であれば繰り返されることが予想される。さまざまな標準的な治療、ならびに外科的介入が、記載の治療と組み合わせて実施され得ることも企図される。

【０１４５】

特定の局面では、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的治療、または他の遺伝子治療などの第2の治療は、本明細書に記載されているように、miRNA治療と組み合わせて用いられることが企図される。

【０１４６】

1．化学療法

本発明では、極めて多様な化学療法剤を使用することができる。「化学療法」という語句は、がんを治療するための薬剤の使用を意味する。「化学療法剤」は、がんの治療で投与される化合物または組成物を意味するように用いられる。そのような薬剤または薬物は、細胞内におけるそれらの活性様式、例えば、細胞周期に影響を与えるか否か、およびどの段階で影響を与えるかによって分類される。あるいは薬剤は、DNAを直接的に架橋する能力、DNA中にインターカレートする能力、または核酸合成に影響を及ぼすことで染色体および有糸分裂異常を引き起こす能力に基づいて、特徴づけられ得る。大半の化学療法剤は、以下のカテゴリーに分類される：アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、有糸分裂阻害剤、およびニトロソ尿素。

【０１４７】

a．アルキル化剤

アルキル化剤は、ゲノムDNAと直接的に相互作用してがん細胞の増殖を妨げる薬剤である。このカテゴリーの化学療法剤は、細胞周期の全ての相に影響を及ぼす、すなわち相に特異的でない薬剤である。アルキル化剤は、慢性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、ならびに乳房、肺、および卵巣の特定のがんの治療に使用することができる。アルキル化剤は、以下を含む：ブスルファン、クロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド（シトキサン）、ダカルバジン、イホスファミド、メクロレタミン（mustargen）、およびメルファラン。トログリタゾンは、任意の1種類もしくは複数種類の上記のアルキル化剤と組み合わせてがんの治療に使用することができる。

【０１４８】

b．代謝拮抗剤

代謝拮抗剤は、DNAおよびRNAの合成を破壊する。アルキル化剤とは異なり、代謝拮抗剤は、細胞周期のS期に特異的に影響を及ぼす。代謝拮抗剤は、乳房、卵巣、および消化管の腫瘍に加えて、慢性白血病の治療に使用されている。代謝拮抗剤は、5-フルオロウラシル（5-FU）、シタラビン（Ara-C）、フルダラビン、ゲムシタビン、およびメトトレキセートを含む。

【０１４９】

5-フルオロウラシル（5-FU）は、5-フルオロ-2,4（1H,3H）-ピリミジンジオンという化学名を有する。その作用機序は、デオキシウリジル酸からチミジル酸へのメチル化反応のブロックによると考えられている。したがって5-FUは、デオキシリボ核酸（DNA）の合成に干渉し、かつ、程度は低いものの、リボ核酸（RNA）の形成を阻害する。DNAおよびRNA

は、細胞の分裂および増殖に不可欠なので、5-FUの作用は、細胞死を引き起こすチミジン不足を生じることであると考えられている。したがって5-FUの作用は、転移性がんの特徴である速やかに分裂する細胞に見出される。

【０１５０】

c．抗腫瘍性抗生物質

抗腫瘍性抗生物質は、抗菌活性と細胞障害性活性の両方を有する。この薬剤も、酵素および有糸分裂を化学的に阻害したり、細胞膜を変化させたりすることでDNAに干渉する。抗腫瘍性抗生物質は、相に特異的ではなく、細胞周期の全ての相で作用する。したがって抗腫瘍性抗生物質は、さまざまながんに対して広く使用されている。抗腫瘍性抗生物質の例は、一部については以下に詳述する、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、およびイダルビシンを含む。新生物の治療に臨床で広く使用されているこれらの化合物は、アドリアマイシンの場合は25～75 mg/m^{2}用量で21日の間隔を設けてボーラス注入で静脈内に投与され、エトポシドの場合は静脈内にまたは経口で35～100 mg/m^{2}の用量で投与される。

【０１５１】

d．有糸分裂阻害剤

有糸分裂阻害剤は、植物アルカロイド、および細胞分裂または有糸分裂のいずれかに必要なタンパク質合成を阻害可能な他の天然薬剤を含む。有糸分裂阻害剤は、細胞周期の特定の相で作用する。有糸分裂阻害剤は、ドセタキセル、エトポシド（VP16）、パクリタキセル、タキソール、タキソテール、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビノレルビンを含む。

【０１５２】

e．ニトロソ尿素

ニトロソ尿素は、アルキル化剤と同様に、DNA修復タンパク質を阻害する。ニトロソ尿素は、脳腫瘍に加えて、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、悪性黒色腫の治療に使用されている。例には、カルムスチンおよびロムスチンなどがある。

【０１５３】

2．放射線療法

放射線治療（radiation therapy）とも呼ばれる放射線療法（radiotherapy）は、電離放射線によるがんおよび他の疾患の治療である。電離放射線は、細胞の遺伝物質を損なうことで、細胞が成長を続けることを不可能にすることによって、治療対象領域中の細胞を損なうか、または破壊するエネルギーを蓄積する。放射線はがん細胞と正常細胞の両方を損なうが、後者は自らを修復して適切に機能することが可能である。放射線療法は、皮膚、舌、喉頭、脳、乳房、または子宮頚部のがんなどの局所的な固形腫瘍の治療に使用することができる。放射線療法は、白血病やリンパ腫（それぞれ造血細胞およびリンパ系のがん）の治療に使用することもできる。

【０１５４】

本発明で使用される放射線療法は、γ線、X線の使用、および/または放射性同位元素の腫瘍細胞への直接送達を含む場合があるが、これらに限定されない。マイクロ波、陽子ビーム照射（米国特許第5,760,395号および同第4,870,287号）、ならびにUV照射などの他の形状のDNA損傷因子も企図される。これらの因子は全て、DNAに、DNA前駆体上の広範囲の損傷に、DNAの複製および修復に、ならびに染色体の集合および維持に影響する可能性が極めて高い。X線の線量範囲は、長期間（3～4週間）に及ぶ50～200レントゲンの1日線量から、2000～6000レントゲンの単回照射まで幅がある。放射性同位元素の線量範囲は幅が極めて広く、同位体の半減期、放出される放射線の強度およびタイプ、ならびに腫瘍細胞による取り込みに依存する。放射線療法は、放射線の線量をがん部位に直接送達するために、放射標識抗体の使用を含む場合がある（放射免疫療法）。体内に注射された抗体はがん細胞を活発に捜し出し、がん細胞は、放射線の細胞死滅（細胞障害性）作用によって破壊される。この方法は、健康な細胞に対する放射線による損傷のリスクを最小限に抑えることができる。

【０１５５】
脳腫瘍および他の腫瘍に対する定位的放射線手術（ガンマナイフ）は、メスを使用しないが、極めて正確にガンマ放射線療法のビームを数百の異なる角度からあてる。放射線療法の1回のセッションには4～5時間を要する。この治療法では、特注の金属の枠が頭部に装着される。次に、処置が必要とされる正確な領域を見つけるために、複数のスキャンおよびX線が実施される。脳腫瘍の放射線療法では、患者は、放射線療法のビームが通過する数百個の穴の開いた大きなヘルメットを頭部に装着する。関連する方法によって、身体の他の部位における腫瘍の治療のための位置づけが可能となる。
【０１５６】
3．免疫療法
がんの治療に関しては、免疫療法剤は一般に、がん細胞を標的として破壊する免疫エフェクター細胞およびエフェクター分子の使用に拠る。その一例がトラスツズマブ（Herceptin（商標））である。免疫エフェクターは例えば、腫瘍細胞の表面上の複数のマーカーに特異的な抗体である場合がある。抗体は、単独で治療のエフェクターとして機能する場合があり、または他の細胞を動員して細胞を死滅に導く場合もある。抗体を薬剤またはトキシン（化学療法剤、放射線核種、リシンA鎖、コレラ毒素、百日咳毒素など）に結合させることで、単純に標的用薬剤とすることもできる。あるいはエフェクターは、腫瘍細胞標的と直接的または間接的に相互作用する表面分子を有するリンパ球である場合がある。さまざまなエフェクター細胞は、細胞傷害性T細胞やNK細胞を含む。治療様式、すなわち直接的な細胞障害活性とErbB2の阻害または低下との組み合わせは、ErbB2を過剰発現するがんの治療に治療的利益をもたらす可能性がある。
【０１５７】
免疫療法の1つの局面では、腫瘍細胞または疾患細胞は、標的化を可能とする、すなわち他の大半の細胞には存在しない、いくつかのマーカーを有していなければならない。多くの腫瘍マーカーが存在し、かつその任意のマーカーが、本発明における標的化に適している可能性がある。一般的な腫瘍マーカーは、がん胎児性抗原、前立腺特異的抗原、泌尿器腫瘍関連抗原、胎児抗原、チロシナーゼ（p97）、gp68、TAG-72、HMFG、シアリルルイス（Sialyl Lewis）抗原、MucA、MucB、PLAP、エストロゲン受容体、ラミニン受容体、erbB、およびp155を含む。免疫療法の別の局面は、抗がん作用を免疫刺激作用と組み合わせることである。以下を含む免疫刺激分子も存在する：IL-2、IL-4、IL-12、GM-CSF、γ-IFNなどのサイトカイン、MIP-1、MCP-1、IL-8などのケモカイン、およびFLT3リガンドなどの成長因子。免疫刺激分子をタンパク質の状態で使用するか、またはMDA-7などの腫瘍抑制因子を併用した遺伝子送達を使用することで抗腫瘍作用が高まることがわかっている（Ju et al., 2000）。さらに、これらの任意の化合物に対する抗体を、本明細書に記載する抗がん剤の標的化に使用することができる。
【０１５８】
現在研究中か、または使用されている免疫療法剤の例は、免疫アジュバント、例えばウシ型結核菌（Mycobacterium bovis）、熱帯熱マラリア原虫（Plasmodium falciparum）、ジニトロクロロベンゼン、および芳香族化合物（米国特許第5,801,005号および同第5,739,169号；Hui and Hashimoto, 1998；Christodoulides et al., 1998）、サイトカイン治療薬、例えばインターフェロンα、インターフェロンβ、およびインターフェロンγ；IL-1、GM-CSF、およびTNF（Bukowski et al., 1998；Davidson et al., 1998；Hellstrand et al., 1998）による遺伝子治療、例えばTNF、IL-1、IL-2、p53（Qin et al., 1998；Austin-Ward and Villaseca, 1998；米国特許第5,830,880号および同第5,846,945号）、ならびにモノクローナル抗体、例えば抗ガングリオシドGM2、抗HER-2、抗p185（Pietras et al., 1998；Hanibuchi et al., 1998；米国特許第5,824,311号）である。ハーセプチン（Herceptin）（トラスツズマブ）は、HER2-neu受容体をブロックするキメラ（マウス-ヒト）のモノクローナル抗体である。ハーセプチンは、抗腫瘍活性を有し、悪性腫瘍の治療における使用に認可されている（Dillman, 1999）。表6は、複数の既知の抗がん性免疫療法剤とその標的の非制限的なリストである。これらの1つもしくは複数の治療において、

本明細書に記載するmiRNA治療が使用可能であることが企図される。

【０１５９】

がんの受動免疫療法のための多種多様な方法がある。それらは、以下のように広く分類可能である：抗体のみの注射；トキシンまたは化学療法剤に結合させた抗体の注射；放射性同位体に結合させた抗体の注射；抗イディオタイプ抗体の注射；および骨髄中の腫瘍細胞の一掃。

【０１６０】

（表６）がん免疫治療薬およびその標的

一般名	標的
セツキシマブ	EGFR
パニツムマブ	EGFR
トラスツズマブ	erbB2 受容体
ベバシズマブ	VEGF
アレムツズマブ	CD52
ゲムツズマブオゾガマイシン	CD33
リツキシマブ	CD20
トシツモマブ	CD20
マツズマブ	EGFR
イブリツモマブチウキセタン	CD20
トシツモマブ	CD20
HuPAM4	MUC1
MORAb-009	メソテリン
G250	炭酸脱水酵素IX
mAb 8H9	8H9 抗原
M195	CD33
イピリムマブ	CTLA4
HuLuc63	CS1
アレムツズマブ	CD53
エプラツズマブ	CD22
BC8	CD45
HuJ591	前立腺特異的膜抗原
hA20	CD20
レクサツムマブ	TRAIL 受容体-2
ペルツズマブ	HER-2 受容体
Mik-β-1	IL-2R
RAV12	RAAG12
SGN-30	CD30
AME-133v	CD20
HeFi-1	CD30
BMS-663513	CD137
ボロシキシマブ	抗α5β1インテグリン
GC1008	TGFβ
HCD122	CD40
シプリズマブ	CD2
MORAb-003	葉酸受容体α
CNTO 328	IL-6
MDX-060	CD30
オファツムマブ	CD20
SGN-33	CD33

【０１６１】

4．遺伝子治療

さらに別の態様では、併用療法は、1種類もしくは複数種類の治療的miRNAの投与前に、投与後に、または投与と同時に治療的ポリヌクレオチドが投与される遺伝子治療を含む。miRNAとの治療的ポリペプチドまたはコード核酸の送達は、標的組織に対する複合的な治療効果を有する場合がある。さまざまなタンパク質が本発明に含まれ、その一部について以下に説明する。本発明との組み合わせにおけるいくつかの形状の遺伝子治療用に標的化可能なさまざまな遺伝子は、細胞増殖の誘導因子、細胞増殖の阻害因子、プログラム細胞死の調節因子、サイトカインおよび他の治療的核酸、または治療的タンパク質をコードす

る核酸を含むが、これらに限定されない。

【０１６２】

腫瘍抑制性のがん遺伝子は、過剰な細胞増殖を阻害するように機能する。このような遺伝子の不活性化は、その阻害活性の破壊によって無制限の増殖につながる。腫瘍抑制因子（例えば治療的ポリペプチド）であるp53、FHIT、p16、およびC-CAMを使用することができる。

【０１６３】

p53に加えて、細胞増殖の別の阻害因子がp16である。真核生物の細胞周期の主要な移行は、サイクリン依存性キナーゼすなわちCDKによって引き起こされる。CDKの1つであるサイクリン依存性キナーゼ4（CDK4）は、G1への進行を調節する。同酵素の活性はRbをG1後期でリン酸化する場合がある。CDK4の活性は、活性化サブユニットであるD型サイクリンによって制御されており、かつ阻害性サブユニットによって、p16INK4は、CDK4に特異的に結合して阻害し、それによりRbのリン酸化を調節する可能性のあるタンパク質として、生化学的に特徴づけられている（Serrano et al., 1993；Serrano et al., 1995）。p16INK4タンパク質はCDK4阻害因子なので（Serrano, 1993）、この遺伝子の欠失は、CDK4の活性を高めてRbタンパク質の高リン酸化を導く可能性がある。p16はまた、CDK6の機能を調節することも知られている。

【０１６４】

p16INK4は、p16B、p19、p21WAF1、およびp27KIP1も含むCDK阻害性タンパク質の新たに明らかにされたクラスに属する。p16INK4遺伝子は、いくつかの腫瘍タイプで高頻度で欠失している染色体領域9p21にマッピングされる。p16INK4遺伝子のホモ接合性の欠失および変異は、ヒトの腫瘍細胞系で高頻度で認められる。この証拠は、p16INK4遺伝子が腫瘍抑制遺伝子であることを示唆する。しかしながら、この解釈は、p16INK4遺伝子の変化の頻度が、初代の非培養腫瘍では培養細胞系よりかなり低いという観察によって疑問視されている（Caldas et al., 1994；Cheng et al., 1994；Hussussian et al., 1994；Kamb et al., 1994；Mori et al., 1994；Okamoto et al., 1994；Nobori et al., 1995；Orlow et al., 1994；Arap et al., 1995）。プラスミド発現ベクターのトランスフェクションによる野生型p16INK4の機能の回復は、いくつかのヒトがん細胞系によるコロニー形成を減少させる（Okamoto, 1994；Arap, 1995）。

【０１６５】

本発明で使用可能な他の遺伝子は、Rb、APC、DCC、NF-1、NF-2、WT-1、MEN-I、MEN-II、zac1、p73、VHL、MMAC1/PTEN、DBCCR-1、FCC、rsk-3、p27、p27/p16融合体、p21/p27融合体、抗血栓遺伝子（例えばCOX-1、TFPI）、PGS、Dp、E2F、ras、myc、neu、raf、erb、fms、trk、ret、gsp、hst、abl、E1A、p300、血管形成に関与する遺伝子（例えばVEGF、FGF、トロンボスポンジン、BAI-1、GDAIF、またはこれらの受容体）、およびMCCを含む。

【０１６６】

5．手術

がん患者の約60%が、予防的、診断的、または病期分類的、治癒的、および対症的な手術を含む、何らかの手術を受けることになる。治癒手術は、本発明の治療、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、遺伝子治療、免疫療法および/または代替療法などの他の治療とともに使用可能ながん治療である。

【０１６７】

治癒手術は、がん性組織の全体もしくは一部が物理的に除去される、切除される、および/または破壊される切除を含む。腫瘍の切除は、腫瘍の少なくとも一部の物理的な除去を意味する。腫瘍の切除に加えて、手術による治療は、レーザー手術、冷凍外科療法、電気手術、および顕微鏡下手術（モース手術）を含む。さらに本発明は、表在がん、前がん、または偶発的な量の正常組織の除去とともに使用可能であることも企図される。

【０１６８】

がんの細胞、組織、または腫瘍の一部もしくは全体が切除されると、体内に空隙が形成される場合がある。治療は、追加的な抗がん治療剤による患部への潅流、直接注射、また

は局所投与によって達成する場合がある。このような治療は例えば、1日毎、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、もしくは7日毎に、または1週毎、2週毎、3週毎、4週毎、もしくは5週毎に、または1か月毎、2か月毎、3か月毎、4か月毎、5か月毎、6か月毎、7か月毎、8か月毎、9か月毎、10か月毎、11か月毎、もしくは12か月毎に繰り返すことができる。これらの治療では、投与量も異なる場合がある。

【０１６９】

6．他の薬剤

治療の治療効果を改善するために、他の薬剤を本発明と組み合わせて使用可能であることが企図される。このような追加的な薬剤は、免疫調節剤、細胞表面受容体およびギャップ結合の上方制御に影響する薬剤、細胞増殖抑制剤および分化誘導剤、細胞接着の阻害剤、アポトーシス誘導因子に対する過剰増殖性細胞の感受性を高める薬剤、または他の生物学的薬剤を含む。免疫調節剤は、腫瘍壊死因子；インターフェロンα、インターフェロンβ、およびインターフェロンγ；IL-2および他のサイトカイン；F42Kおよび他のサイトカイン類似体；またはMIP-1、MIP-1beta、MCP-1、RANTES、および他のケモカインを含む。さらに、細胞表面受容体、またはFas/Fasリガンド、DR4もしくはDR5/TRAIL（Apo-2リガンド）などのそのリガンドの上方制御は、過剰増殖性細胞に対する自己分泌作用または傍分泌作用の確立によって本発明のアポトーシス誘導能を強化する可能性があることが企図される。ギャップ結合数の増加による細胞間シグナル伝達の亢進は、近傍の過剰増殖性細胞集団に対する抗過剰増殖性作用を高める可能性がある。他の態様では、治療の抗過剰増殖性の有効性を改善するために、細胞増殖抑制剤または分化誘導剤を本発明と組み合わせて使用することができる。細胞接着の阻害剤は、本発明の有効性を改善することが企図される。細胞接着阻害剤の例は、焦点接着キナーゼ（FAK）阻害剤およびロバスタチンである。さらに、治療の有効性を改善するために、抗体c225などの、アポトーシスに対する過剰増殖性細胞の感受性を高める他の薬剤が本発明と組み合わせて使用可能であることが企図される。

【０１７０】

Apo2リガンド（Apo2L、TRAILとも呼ばれる）は、腫瘍壊死因子（TNF）サイトカインファミリーのメンバーである。TRAILは、多種多様ながん細胞の速やかなアポトーシスを活性化するが、正常細胞には毒性を示さない。TRAILのmRNAは、さまざまな組織に存在する。大半の正常細胞は、TRAILの細胞障害作用に耐性を示すと考えられることから、TRAILによるアポトーシスの誘導を防ぐことが可能な機序が存在することが示唆される。デス（death）受容体4（DR4）と呼ばれる、TRAILに関して最初に報告された受容体は、細胞質の「デスドメイン」を含み；DR4は、TRAILが運ぶアポトーシスシグナルを伝達する。TRAILに結合する他の受容体が同定されている。DR5と呼ばれる1つの受容体は、細胞質のデスドメインを含み、かつDR4と同じようにアポトーシスのシグナルを伝達する。DR4およびDR5のmRNAは、多くの正常組織および腫瘍細胞系で発現されている。最近、TRAILによるDR4やDR5を介したアポトーシスの誘導を妨げるDcR1やDcR2などのデコイ受容体が同定されている。したがって、これらのデコイ受容体は、細胞の表面におけるアポトーシス誘導性サイトカインに直接的に対する感受性を調節する新たな機序となる。正常組織におけるこれらの阻害性受容体の優先的な発現は、TRAILが正常細胞を損なわずにがん細胞のアポトーシスを誘導する抗がん剤として有用である可能性があることを示唆している（Marsters et al., 1999）。

【０１７１】

細胞障害性の化学療法剤の導入によるがんの治療の進展は著しい。しかしながら、化学療法の結果の1つには、薬剤耐性の表現型の発生/獲得、および多剤耐性の発生がある。薬剤耐性の発生は、このような腫瘍の治療において依然として大きな問題であり、このため遺伝子治療などの代替的な方法が明らかに必要とされている。

【０１７２】

化学療法、放射線療法、または生物学的療法とともに使用される別の形式の治療は、患者の組織を高温（最高106°F）に曝す手順である温熱療法を含む。局所的な温熱療法、局

部的な温熱療法、または全身の温熱療法の適用には、外部または内部から加温する装置を含めることができる。局所的な温熱療法では、腫瘍などの小さな領域に熱を加える。熱は、体外の装置から発せられる、腫瘍を標的とする高周波によって、体外で発生させることができる。内部の熱は、温水で満たされた加熱された細いワイヤーもしくは中空チューブ、埋め込み型のマイクロ波アンテナ、または高周波電極を含む滅菌済み探索子を含む場合がある。

【０１７３】

局部的な治療では、患者の臓器または四肢が加熱され、これは磁石などの、高エネルギーを発生する装置を使用して達成される。あるいは、患者の血液の一部を除去して加熱後に、内部加熱される領域中に潅流することができる。がんが全身に拡がっている場合は、全身加熱を実施することもできる。この目的で、温水ブランケット、ホットワックス（hot wax）、誘導コイル、および温熱チャンバ（thermal chamber）を使用することができる。

【０１７４】

本発明とともに、または前述した他の任意のがん治療と組み合わせて、ホルモン療法を使用することもできる。テストステロンもしくはエストロゲンなどの特定のホルモンの作用のレベルを低下させるか、またはブロックするために、乳房、前立腺、卵巣、または子宮頚部のがんなどの特定のがんの治療にホルモンを使用することができる。この治療はしばしば、治療オプションとして、または転移のリスクを低減させるために、少なくとも1つの他のがん治療と組み合わせて使用される。

【０１７５】

本出願は、全体が参照により本明細書に組み入れられる、2005年2月8日に出願された米国特許仮出願第60/650,807号に対する優先権を主張する、2006年2月8日に出願された米国特許出願第11/349,727号を組み入れる。

【０１７６】

III. miRNA分子

マイクロRNA分子（「miRNA」）は一般に、21～22ヌクレオチドの長さであるが、19ヌクレオチド、および最長23ヌクレオチドの長さのものが報告されている。miRNAはそれぞれ、より長い前駆体RNA分子（「前駆体miRNA」）からプロセシングを受ける。前駆体miRNAは、非タンパク質コード遺伝子から転写される。前駆体miRNAは、動物ではダイサーと呼ばれるリボヌクレアーゼIII様ヌクレアーゼ酵素によって切断されるステム-ループ様または折りたたみ様の構造の形成を可能とする2つの相補的領域を有する。プロセシングを受けたmiRNAは典型的にはステムの一部である。

【０１７７】

プロセシングを受けたmiRNA（「成熟miRNA」とも呼ばれる）は、特定の標的遺伝子またはその遺伝子産物を下方制御する大きな複合体の一部となる。動物のmiRNAの例は、標的と不完全に塩基対合して翻訳を停止させるmiRNAを含む（Olsen et al., 1999；Seggerson et al., 2002）。siRNA分子もダイサーによってプロセシングを受けるが、長い2本鎖RNA分子を形成する。siRNAは天然では動物細胞中に認められないが、RNA誘導サイレンシング複合体（RISC）を介して、mRNA標的の配列特異的な切断を誘導可能である（Denli et al., 2003）。

【０１７８】

A. アレイの作製

本発明のある態様は、複数の核酸、mRNAもしくはmiRNA分子、前駆体miRNA分子、またはmiR-34のmiRNAによって調節されるさまざまな遺伝子および遺伝子経路に由来する核酸に対して、（プローブ全体に対して）完全に、またはほぼ相補的であるか、または（プローブ全体に対して）同一な核酸分子（プローブ）のマクロアレイもしくはマイクロアレイであり、かつ支持体上もしくは支持体材料上に空間的に分離した配置で位置する、mRNAアレイもしくは核酸アレイ、miRNAアレイもしくは核酸アレイ、および/またはmiRNAアレイもしくは核酸プローブアレイの作製および使用に関する。マクロアレイは典型的には、表面

にプローブがスポットされたニトロセルロースまたはナイロンのシートである。マイクロアレイは、核酸プローブを、最大10,000個の核酸分子が、典型的には1～4 cm^2の領域中に収まるように、より密に配置させる。マイクロアレイは、核酸分子、例えば遺伝子、オリゴヌクレオチドなどを基質上にスポットするか、または基質上にオリゴヌクレオチド配列をインサイチューで作ることで作製することができる。スポットされたか、または作られた核酸分子は、1 cm^2あたり最大約30個か、もしくはそれ以上の非同一な核酸分子、例えば1 cm^2あたり最大約100個もしくはさらには1000個の高密度マトリックスパターンで適用することができる。マイクロアレイは典型的には、フィルターアレイの場合のニトロセルロースベースの材料とは対照的に、固体支持体としてコーティングされたガラスを使用する。マーカーRNAおよび/またはmiRNAに相補的な核酸試料を整然と並んだアレイとすることで、各試料の位置を追跡したり、当初の試料に関連づけたりすることができる。

【０１７９】

複数の異なる核酸プローブが固体支持体の表面に安定的に結合される多種多様なアレイ装置が、当業者に既知である。アレイに有用な基質は、ナイロン、ガラス、金属、プラスチック、ラテックス、およびシリコンを含む。このようなアレイは、平均プローブ長、プローブの配列またはタイプ、プローブとアレイ表面間の結合の性質（例えば共有結合か非共有結合か）などのいくつかの点が異なる。本発明の標識法およびスクリーニング法、ならびにアレイは、プローブがmiRNAもしくは遺伝子、または遺伝子を代表する核酸であることを除いて、任意のパラメータに関して、その有用性は限定されないので；方法および組成物は、多種多様なタイプの核酸アレイとともに使用することができる。

【０１８０】

マイクロアレイを作製する代表的な方法および装置は例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,143,854号；同第5,202,231号；同第5,242,974号；同第5,288,644号；同第5,324,633号；同第5,384,261号；同第5,405,783号；同第5,412,087号；同第5,424,186号；同第5,429,807号；同第5,432,049号；同第5,436,327号；同第5,445,934号；同第5,468,613号；同第5,470,710号；同第5,472,672号；同第5,492,806号；同第5,525,464号；同第5,503,980号；同第5,510,270号；同第5,525,464号；同第5,527,681号；同第5,529,756号；同第5,532,128号；同第5,545,531号；同第5,547,839号；同第5,554,501号；同第5,556,752号；同第5,561,071号；同第5,571,639号；同第5,580,726号；同第5,580,732号；同第5,593,839号；同第5,599,695号；同第5,599,672号；同第5,610,287号；同第5,624,711号；同第5,631,134号；同第5,639,603号；同第5,654,413号；同第5,658,734号；同第5,661,028号；同第5,665,547号；同第5,667,972号；同第5,695,940号；同第5,700,637号；同第5,744,305号；同第5,800,992号；同第5,807,522号；同第5,830,645号；同第5,837,196号；同第5,871,928号；同第5,847,219号；同第5,876,932号；同第5,919,626号；同第6,004,755号；同第6,087,102号；同第6,368,799号；同第6,383,749号；同第6,617,112号；同第6,638,717号；同第6,720,138号、ならびに

WO 93/17126; WO 95/11995; WO 95/21265; WO 95/21944; WO 95/35505; WO 96/31622; WO 97/10365; WO 97/27317; WO 99/35505; WO 09923256; WO 09936760; WO0138580; WO 0168255; WO 03020898; WO 03040410; WO 03053586; WO 03087297; WO 03091426; WO03100012; WO 04020085; WO 04027093; EP 373 203; EP 785 280; EP 799 897およびUK 8 803 000

に記載されている。

【０１８１】

アレイは、2、20、25、50、80、100種類、またはそれ以上の異なるプローブを含むような高密度のアレイとすることが企図される。アレイは、1000、16,000、65,000、250,000、または1,000,000種類、もしくはそれ以上の異なるプローブを含む場合があることが企図される。プローブは、1種類もしくは複数種類の異なる生物体または細胞タイプにおいて、mRNA標的および/またはmiRNA標的に対する場合がある。オリゴヌクレオチドプローブ

の長さは、いくつかの態様では5～50、5～45、10～40、9～34、または15～40ヌクレオチドである。ある態様では、オリゴヌクレオチドプローブの長さは、それらの間にある全ての整数および範囲を含む、5、10、15、20～20、25、30、35、40ヌクレオチドである。

【０１８２】

アレイ中の個々の異なるプローブ配列の位置および配列は、一般に既知である。さらに、多数の異なるプローブが比較的小さな面積を占め、一般に1 cm^2あたり約60、100、600、1000、5,000、10,000、40,000、100,000、または400,000種類の異なるオリゴヌクレオチドプローブより大きいプローブ密度を有する高密度アレイを提供する場合がある。アレイの表面積は、約1 cm^2、約1.6 cm^2、約2 cm^2、約3 cm^2、約4 cm^2、約5 cm^2、約6 cm^2、約7 cm^2、約8 cm^2、約9 cm^2、もしくは約10 cm^2またはそれ未満である場合がある。

【０１８３】

さらに当業者であれば、アレイを使用して得られたデータを容易に解析できると思われる。このようなプロトコルは前記で開示されており、かつ、いずれも参照により具体的に組み入れられる、

WO 9743450; WO 03023058; WO 03022421; WO 03029485; WO 03067217; WO 03066906; WO 03076928; WO 03093810; WO 03100448A1

に見出される情報を含む。

【０１８４】

B. 試料の調製

さまざまな試料のRNAおよび/またはmiRNAは、本発明のアレイ、プローブのインデックス、またはアレイ技術を使用して解析可能であることが企図される。内在性のmiRNAは、本発明の組成物および方法による使用が企図されているが、組換えmiRNA（内在性のmiRNAもしくは前駆体miRNAに相補的かまたは同一な核酸を含む）も、本明細書に記載する手順で扱うことが可能であり、かつ解析することができる。試料は生物学的試料である場合があり、この場合、生検材料、細針吸引物（fine needle aspirate）、剥離物、血液、組織、器官、精液、唾液、涙液、他の体液、毛包、皮膚、または生物学的細胞、特にがん細胞もしくは過剰増殖性細胞を含むか、またはこれらからなる任意の試料に由来する場合がある。ある態様では、試料は、生検材料または他の体液もしくは組織からある程度精製されたかもしくは濃縮された細胞である場合があるが、これらに限定されない。あるいは、試料は生物学的試料ではなく、無細胞反応混合物（1種類もしくは複数種類の生物学的酵素を含む場合がある）などの化学的混合物である場合がある。

【０１８５】

C. ハイブリダイゼーション

アレイまたは一連のプローブを準備し、かつ/または試料中の核酸もしくはプローブを標識した後に、標的核酸の集団をアレイまたはプローブに、ハイブリダイゼーション条件で接触させる。このような条件は、必要に応じて、実施される特定のアッセイを考慮して、特異性の最適なレベルを提供するように調節可能である。適切なハイブリダイゼーション条件は当業者に周知であり、Sambrook et al.（2001）およびWO 95/21944にまとめられている。多くの態様では、ハイブリダイゼーション中のストリンジェントな条件の使用に特に関心がもたれる。ストリンジェントな条件は、当業者に既知である。

【０１８６】

1つのアレイまたは一群のプローブが複数の試料に接触され得ることが特に企図される。試料は、試料を区別するために、さまざまな標識によって標識可能である。例えば、1つのアレイに、Cy3で標識された腫瘍組織試料と、Cy5で標識された正常組織試料を接触させることができる。アレイ上における、プローブに対応する特定のmiRNAの試料間の差は、容易に確認および定量することができる。

【０１８７】

アレイは表面積が小さいので、温度調節および塩含量などの均一なハイブリダイゼーション条件が可能となる。さらに、小さな面積が高密度のアレイで占められるので、ハイブ

リダイゼーションは、極めて少量の液量（例えば約5 μl、10 μl、25 μl、50 μl、60 μl、70 μl、80 μl、90 μl、100 μl、または約5 μl未満、10 μl未満、25 μl未満、50 μl未満、60 μl未満、70 μl未満、80 μl未満、90 μl未満、100 μl未満、またはこれらの間の任意の範囲の容量を含む、約250 μlまたはこれ未満）で実施することができる。小さな容量では、ハイブリダイゼーションは極めて速やかに進行する可能性がある。

【０１８８】

D. 差次的発現の解析

本発明のアレイを使用して、2つの試料間の差を検出することができる。特に企図される応用は、正常な試料に由来するmiRNAまたは遺伝子の発現と、正常ではない試料に由来するmiRNAまたは遺伝子の発現との差、疾患もしくは状態と、そのような疾患もしくは状態を発現しない細胞との差、または2つの異なって処理された試料間の差を同定すること、および/または定量することを含む。また、miRNAまたは遺伝子の発現を、特定の疾患もしくは状態に対して感受性があると考えられる試料と、疾患もしくは状態に対して感受性がないか、または耐性を有すると考えられる試料との間で比較することができる。正常ではない試料とは、疾患もしくは状態の表現型もしくは遺伝子型の形質を示す試料か、またはそのような疾患もしくは状態に関して正常ではないと考えられる試料である。これは、疾患または状態に関して正常な細胞と比較することができる。表現型形質は、成分が遺伝的であるか、遺伝的である可能性があるか、遺伝的でない可能性があるか、または過剰増殖性細胞もしくは新生細胞もしくは細胞群に起因する疾患もしくは状態の症状、または疾患もしくは状態に対する感受性を含む。

【０１８９】

アレイは、核酸プローブが結合した固体支持体を含む。アレイは典型的には、基質の表面の異なる既知の位置に結合した複数の異なる核酸プローブを含む。「マイクロアレイ」または集合的に「チップ」とも表現される、このようなアレイは当技術分野で、例えば、それぞれがあらゆる目的で全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,143,854号、同第5,445,934号、同第5,744,305号、同第5,677,195号、同第6,040,193号、同第5,424,186号、およびFodor et al., （1991）に概説されている。機械的な合成法を使用するこのようなアレイの合成法は例えば、あらゆる目的で参照により全体が本明細書に組み入れられる米国特許第5,384,261号に記載されている。ある局面では平面的なアレイ表面が使用されるが、アレイは、実質的に任意の形状の表面上に、または多数の表面上にさえも作ることができる。アレイは、ビーズ、ゲル、高分子の表面、光ファイバーなどのファイバー、ガラス、または他の任意の適切な基質上の核酸である場合がある。これについては、あらゆる目的で参照により全体が本明細書に組み入れられる米国特許第5,770,358号、同第5,789,162号、同第5,708,153号、同第6,040,193号、および同第5,800,992号を参照されたい。アレイは、診断または全ての包括的な装置の他の操作を可能とするように組み立てることが可能である。これについては例えば、あらゆる目的で参照により全体が本明細書に組み入れられる米国特許第5,856,174号および同第5,922,591号を参照されたい。また、アレイ、その製造、およびその特徴に関する追加情報に関しては、あらゆる目的で参照により全体が本明細書に組み入れられる、2000年4月7日に出願された米国特許出願第09/545,207号も参照されたい。

【０１９０】

特に、アレイを使用して、試料をがんや関連する状態などの病理学的状態に関して評価することができる。本発明を使用して、良性、がん性、および転移性の組織間もしくは腫瘍間の差などの、疾患の病期間または下位分類間の差を評価可能であることが特に企図される。

【０１９１】

評価対象となる表現型形質は、寿命、罹患率、推定される生存、特定の薬剤または治療に対する感受性もしくは受容性（薬剤有効性）、および薬剤毒性のリスクなどの特徴を含む。これらの表現型形質が異なる試料も、記載された組成物および方法を使用して評価さ

れる場合がある。

【０１９２】

ある態様では、miRNAおよび/または発現プロファイルが作出されて、これらのプロファイルを評価し、かつ薬物動態または治療と相関させることができる。例えば、このようなプロファイルを作成して、発現が患者の治療転帰と相関するmiRNAもしくは遺伝子が存在するか否かを判定するために、患者が治療を受ける前か、または治療中に、患者の腫瘍および血液試料を評価することができる。差次的なmiRNAまたは遺伝子の同定は、どの薬剤レジメンを患者に提供すべきかを判定するために、腫瘍試料および/または血液試料を評価する診断アッセイにつながる可能性がある。加えて、これを使用して、特定の臨床試験に適した患者を同定または選択することができる。仮に発現プロファイルが、薬剤の有効性または薬剤の毒性と相関すると判定されれば、そのようなプロファイルは、患者が、薬剤の投与を受けるのに適しているか否か、薬剤の併用を受けるのに適しているか否か、または特定の投与量の薬剤の投与に適しているか否かの判断に関連する。

【０１９３】

上記の予後判定アッセイに加えて、さまざまな疾患を有する患者由来の試料を評価して、異なる疾患が、miRNAおよび/または関連遺伝子の発現レベルに基づいて同定可能か否かを判定することができる。診断アッセイは、医師が、疾患を有する個人か、または疾患を発症するリスクを有する個人の同定に使用可能なプロファイルに基づいて設計することができる。あるいは治療を、miRNAのプロファイリングに基づいて設計することができる。このような方法および組成物の例は、参照により全体が本明細書に組み入れられる、David Brown、Lance Ford、Angie ChengおよびRich Jarvisの名において2005年5月23日に出願された「Methods and Compositions Involving miRNA and miRNA Inhibitor Molecules」と題する米国特許仮出願に記載されている。

【０１９４】

E. その他のアッセイ

アレイおよびマイクロアレイの使用に加えて、いくつかの異なるアッセイで、miRNAまたは関連遺伝子、それらの活性、およびそれらの作用を解析可能であることが企図される。このようなアッセイは、核酸増幅、ポリメラーゼ連鎖反応、定量的PCR、RT-PCR、インサイチューハイブリダイゼーション、ノーザンハイブリダイゼーション、ハイブリダイゼーション保護アッセイ（HPA）（GenProbe）、分岐DNA（bDNA）アッセイ（Chiron）、ローリングサークル増幅（RCA）、単分子ハイブリダイゼーション検出（US Genomics）、インベーダー（Invader）アッセイ（ThirdWave Technologies）、および/またはBridge Litigationアッセイ（Genaco）を含むが、これらに限定されない。

【０１９５】

IV. 核酸

本発明は、標識可能な、アレイ解析に使用可能な、または特にがんなどの病理学的状態に関連する診断、治療、もしくは予後判定の応用に使用可能な核酸、修飾または模倣核酸、miRNA、mRNA、遺伝子、およびこれらの代表的な断片に関する。このような分子は、細胞内で内因的に産生させることが可能である、または化学的もしくは組換え的に合成または作製することができる。このような分子は、単離および/または精製することができる。本明細書に記載する個々のmiRNAは、これらのmiRNA配列に対応するSEQ ID NOおよびアクセッション番号を含む。miRNAの名称はしばしば省略され、「hsa-」という接頭辞をつけずに呼ばれ、かつ文脈に応じて理解される。特に明記した部分を除いて、本出願中で言及されるmiRNAは、miR-XまたはLet-Xと記載されるヒト配列である（Xは数字および/または文字）。

【０１９６】

ある局面では、「5P」または「3P」の接尾辞によって指定されるmiRNAプローブを使用することができる。「5P」は、成熟miRNAが前駆体の5'末端に由来することを意味し、および対応する「3P」は、前駆体の3'末端に由来することを意味する（www.sanger.ac.ukに記載）。さらに、いくつかの態様では、既知のヒトmiRNAに対応しないmiRNAプローブが使

用される。このような非ヒトmiRNAプローブは本発明の態様で使用可能であること、または非ヒトmiRNAに相同なヒトmiRNAが存在する可能性があることが企図される。他の態様では、任意の哺乳類細胞、生物学的試料、またはこれらの調製物を使用することができる。

【０１９７】

本発明のいくつかの態様では、miRNAを含む方法および組成物は、miRNA、マーカー（mRNA）、および/または他の核酸に関する場合がある。核酸は、以下の、少なくとも以下の、もしくは最大で以下の長さ、またはこれらの間の任意の範囲の長さであってよい。

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,

21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,

46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70,

71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,

96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 120, 130, 140, 150,

160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330,

340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510,

520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690,

700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870,

880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990,もしくは1000

ヌクレオチド。このような長さは、プロセシングを受けたmiRNA、miRNAプローブ、前駆体miRNA、miRNAを含むベクター、mRNA、mRNAプローブ、対照核酸、ならびに他のプローブおよびプライマーの長さを包含する。

【０１９８】

多くの態様では、プロセシングを受けたmiRNA、および追加された任意の隣接領域の長さに依存して、miRNAの長さは19～24ヌクレオチドであり、miRNAプローブの長さは19～35ヌクレオチドである。miRNA前駆体は一般に、ヒトでは62～110ヌクレオチドである。

【０１９９】

本発明の核酸は、別の核酸と同一または相補的な領域を有する場合がある。相補性または同一性を有する領域は、少なくとも5個の連続した残基である場合があることが企図されるが、領域は、以下の、少なくとも以下の、もしくは最大で以下の長さであることが特に企図される：

6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26,

27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51,

52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100,

110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280,

290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450,

460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630,

640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810,

820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, もしくは

1000

の連続ヌクレオチド。さらに、前駆体miRNAもしくは他の核酸内における相補性の長さ、またはmiRNAプローブとmiRNAもしくはmiRNA遺伝子との間における相補性の長さが、このような長さであることも理解されたい。さらに相補性は、パーセンテージで表現される場

合がある。つまり、プローブとその標的間の相補性は、プローブの全長に対して90%または90%以上である。いくつかの態様では、相補性は90%、95%、もしくは100%であるか、または少なくとも90%、95%、もしくは100%である。特に、このような長さは、本明細書に記載されたSEQ ID NOのいずれか、アクセッション番号、または本明細書に記載する他の任意の配列中に特定される核酸配列を含む任意の核酸に適用することができる。典型的には、miRNAおよびプロセシングを受けたmiRNA配列の一般に使用される名称が与えられる（その同定の源は接頭辞で表される。例えばヒト配列の場合は「hsa」）。特に明記した部分を除いて、接頭辞のないmiRNAは、ヒトmiRNAを意味すると理解される。さらに、miRNAの名称中の小文字は、小文字である場合もあれば小文字でない場合もあり；例えばhsa-mir-130bはmiR-130Bとも表記可能である。「miRNAプローブ」という語句は、特定のmiRNAまたは構造的に関連するmiRNAを同定可能な核酸プローブを意味する。

【０２００】

一部の核酸は、ゲノム配列または遺伝子に由来すると理解されたい。この点に関して、「遺伝子」という語句は、任意のmiRNAまたは遺伝子に関する前駆体核酸またはmiRNAをコードするゲノム配列を意味するために簡潔さを考慮して用いられる。しかしながら、本発明の態様は、発現に関与するmiRNAのゲノム配列（プロモーターや他の調節配列など）を含む場合がある。

【０２０１】

「組換え体」という語句が使用される場合があり、これは全体として、インビトロで操作された分子か、またはこのような分子の複製産物もしくは発現産物の分子を意味する。

【０２０２】

「核酸」という語句は当技術分野で周知である。本明細書で用いる「核酸」は全体として、核酸塩基を含む（1本もしくは複数の鎖の）DNA、RNA、またはこれらの誘導体もしくは類似体の分子を意味する。核酸塩基は例えば、DNA中に存在する天然のプリン塩基もしくはピリミジン塩基（例えばアデニン「A」、グアニン「G」、チミン「T」、もしくはシトシン「C」）か、またはRNA（例えばA、G、ウラシル「U」、もしくはC）を含む。「核酸」という語句は、いずれも「核酸」という表記の亜属である「オリゴヌクレオチド」および「ポリヌクレオチド」という語句を含む。

【０２０３】

「miRNA」という語句は全体として1本鎖分子を意味するが、特定の態様では、本発明で実行される分子は、同じ1本鎖分子の別の領域に対して、または他の核酸に対して、部分的に（鎖の全長に対して10～50%の相補性）、実質的に（鎖の全長に対して50%以上100%未満の相補性）、または完全に相補的な領域または追加的な鎖も含む。したがって、本発明の核酸は、1本もしくは複数の相補的な鎖または自己相補的な鎖、すなわち特定の配列の「相補物」を含む分子を包含してもよい。例えば前駆体miRNAは、最大で100%の相補性を有する自己相補的な領域を有する場合がある。本発明のmiRNAプローブまたは核酸は、標的に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%相補的な配列を含む場合があるか、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%相補的な配列であるか、または少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%相補的な配列である。

【０２０４】

本発明の「合成核酸」は、核酸が、天然の核酸の化学的な構造または配列の全体もしくは一部を有さないことを意味すると理解されたい。したがって、「合成miRNA」という語句は、細胞内で、または天然のmiRNAと同様の生理学的状態で機能する「合成核酸」を意味すると理解されると考えられる。

【０２０５】

本発明の態様は、合成miRNAまたは合成核酸を含む場合があるが、本発明のいくつかの態様では、核酸分子は「合成」である必要はない。ある態様では、本発明の方法および組成物で使用される非合成の核酸またはmiRNAは、天然のmRNAもしくはmiRNA前駆体、または

成熟mRNAもしくはmiRNAの全体の配列および構造を有する場合がある。例えば、本発明の方法および組成物で使用される非合成miRNAは、1種類もしくは複数種類の修飾型のヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体を有さない場合がある。これらの態様では、非合成miRNAは、組換え的に作製される場合もあれば組換え的に作製されない場合もある。特定の態様では、本発明の方法および/または組成物における核酸は、特に合成miRNAであり、非合成miRNA（すなわち「合成」であると認定されないmiRNA）ではないが；他の態様では、本発明は特異的に非合成miRNAを含み、合成miRNAを含まない。合成miRNAの使用に関して説明された任意の態様は、非合成miRNAにあてはまる（逆も同様）。

【０２０６】

「天然の」という語句は、人による任意の介入なく生物体に見出されるものを意味し；天然の野生型または変異型の分子を意味する場合があると理解される。いくつかの態様では、合成miRNA分子は、天然のmiRNA分子の配列を有さない。他の態様では、合成miRNA分子は、天然のmiRNA分子の配列を有する場合があるが、合成miRNA分子の化学的構造（非配列化学的構造）は、特に、正確な配列と特異的に関係しない部分において、そのような配列を有する天然のmiRNA分子の化学的構造とは異なる。場合によっては、合成miRNAは、天然のmiRNA中には見出されない配列および非配列の化学的構造の両方を有する。さらに合成分子の配列は、どのmiRNAが有効に提供されるか、または阻害されるかを明らかにし；内在性のmiRNAは、「対応するmiRNA」と呼ばれる。本発明で使用可能な、対応するmiRNA配列は、本明細書に記載したSEQ ID、ならびに他の任意のmiRNA配列、miRNA前駆体配列、またはこれらに相補的な任意の配列中の配列の全体もしくは一部を含むが、これらに限定されない。いくつかの態様では、この配列は、この配列とともに使用可能な特定のmiRNA（もしくは複数のmiRNAのセット）を標的とする本明細書に記載する配列の、全体もしくは一部であるか、または全体もしくは一部に由来するか、または全体もしくは一部を含む。

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50,

60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250,

260

のいずれかの配列または任意の数の配列またはそれらの間の任意の範囲の配列を、選択されないすべての配列を除いて選択してもよい。

【０２０７】

本明細書で用いる「ハイブリダイゼーション」、「ハイブリダイズする」、または「ハイブリダイズ可能な」という語句は、2本鎖もしくは3本鎖の分子、または部分的に2本鎖もしくは3本鎖の性質を有する分子の形成を意味すると理解されたい。本明細書で用いる「アニールする」という語句は、「ハイブリダイズする」と同義である。「ハイブリダイゼーション」、「ハイブリダイズする」、または「ハイブリダイズ可能な」という語句は、「ストリンジェントな条件」または「高ストリンジェンシー」という語句、および「低ストリンジェンシー」または「低ストリンジェンシー条件」という語句を含む。

【０２０８】

本明細書で用いる「ストリンジェントな条件」または「高ストリンジェンシー」は、相補的配列を含む1つもしくは複数の核酸鎖間のハイブリダイゼーション、または同核酸鎖内のハイブリダイゼーションは可能とするが、ランダムな配列ハイブリダイゼーションは除外する条件である。ストリンジェントな条件は、核酸鎖と標的鎖との間のわずかなミスマッチ（もしあれば）を許容する。このような条件は当業者で周知であり、高い選択性を必要とする応用に好ましい。非制限的な応用は、遺伝子もしくはその核酸セグメントなどの核酸の単離、または少なくとも1つの特異的なmRNA転写物もしくはその核酸セグメントなどの検出を含む。

【０２０９】

ストリンジェントな条件は、約42℃～約70℃の温度における約0.02 M～約0.5 MのNaClによって提供されるような、低塩および/または高温の条件を含む場合がある。望ましい

ストリンジェンシーの温度およびイオン強度は、部分的には、特定の核酸の長さ、標的配列の長さおよび核酸塩基の含量、核酸の電荷組成、ならびにハイブリダイゼーション混合物中のホルムアミド、テトラメチルアンモニウムクロライド、または他の溶媒の存在もしくは濃度によって決定されると理解されたい。

【０２１０】

ハイブリダイゼーションに関する、これらの範囲、組成、および条件が非制限的な例のみによって言及されること、および特定のハイブリダイゼーション反応の所望のストリンジェンシーがしばしば、1つもしくは複数の陽性または陰性の対照との比較によって実験的に決定されることも理解されたい。企図される応用に依存して、標的配列に対する核酸のさまざまな程度の選択性を達成するためには、ハイブリダイゼーションのさまざまな条件を使用することが好ましい。非制限的な例では、ストリンジェントな条件で核酸にハイブリダイズしない関連標的核酸の同定または単離は、低温および/または高イオン強度におけるハイブリダイゼーションによって達成される場合がある。このような条件は、「低ストリンジェンシー」または「低ストリンジェンシー条件」と呼ばれ、かつ低ストリンジェンシーの非制限的な例は、約20℃～約50℃の温度範囲で約0.15 M～約0.9 MのNaClで実施されるハイブリダイゼーションを含む。言うまでもなく、特定の応用に適したものとするために、低ストリンジェンシー条件または高ストリンジェンシー条件をさらに改変することは、当業者の能力の範囲内にある。

【０２１１】

A. 核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、および修飾ヌクレオチド

本明細書で用いる「核酸塩基」は、例えば少なくとも1つの天然の核酸（すなわちDNAおよびRNA）中に見出される天然の核酸塩基（すなわちA、T、G、C、もしくはU）、ならびにこのような核酸塩基の天然または非天然の誘導体および類似体などの複素環塩基を意味する。核酸塩基は一般に、天然の核酸塩基対合と置換可能な様式で、少なくとも1種類の天然の核酸塩基と1つもしくは複数の水素結合（例えばAとT間、GとC間、およびAとU間の水素結合）を形成する（「アニールする」または「ハイブリダイズする」）ことが可能である。

【０２１２】

「プリン」核酸塩基および/または「ピリミジン」核酸塩基は、天然のプリン核酸塩基および/またはピリミジン核酸塩基を含み、かつ1つもしくは複数のアルキル部分、カルボキシアルキル部分、アミノ部分、ヒドロキシル部分、ハロゲン部分（すなわちフルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード）、チオール部分、またはアルキルチオール部分と置換されたプリンもしくはピリミジンを含むが、これらに限定されない、これらの誘導体および類似体も含む。好ましいアルキル（例えばアルキル、カルボキシアルキルなどの）部分は、約1個、約2個、約3個、約4個、約5個～約6個の炭素原子を含む。プリンもしくはピリミジンの他の非制限的な例は、デアザプリン、2,6-ジアミノプリン、5-フルオロウラシル、キサンチン、ヒポキサンチン、8-ブロモグアニン、8-クロログアニン、ブロモチミン、8-アミノグアニン、8-ヒドロキシグアニン、8-メチルグアニン、8-チオグアニン、アザグアニン、2-アミノプリン、5-エチルシトシン、5-メチルシトシン、5-ブロモウラシル、5-エチルウラシル、5-ヨードウラシル、5-クロロウラシル、5-プロピルウラシル、チオウラシル、2-メチルアデニン、メチルチオアデニン、N,N-ジメチルアデニン、アザアデニン、8-ブロモアデニン、8-ヒドロキシアデニン、6-ヒドロキシアミノプリン、6-チオプリン、4-（6-アミノヘキシル/シトシン）などを含む。他の例は当業者に周知である。

【０２１３】

本明細書で用いる「ヌクレオシド」は、核酸塩基のリンカー部分に共有結合によって結合された核酸塩基を含む個々の化学的単位を意味する。「核酸塩基のリンカー部分」の非制限的な例は、デオキシリボース、リボース、アラビノース、または5-炭素糖の誘導体もしくは類似体を含むが、これらに限定されない5-炭素原子を含む糖（すなわち「5-炭素糖」）である。5-炭素糖の誘導体もしくは類似体の非制限的な例は、2'-フルオロ-2'-デオキシリボース、または炭素が糖環中の酸素原子と置換された炭素環糖（carbocyclic suga

r）を含む。核酸塩基のリンカー部分に対する核酸塩基のさまざまなタイプの共有結合による結合は、当技術分野で既知である（Kornberg and Baker, 1992）。

【０２１４】

本明細書で用いる「ヌクレオチド」は、「バックボーン部分」をさらに含むヌクレオシドを意味する。バックボーン部分は一般に、ヌクレオチドを、ヌクレオチドを含む別の分子に、または別のヌクレオチドに共有結合によって結合させて核酸を形成する。天然のヌクレオチド中の「バックボーン部分」は典型的には、5-炭素糖に共有結合によって結合されるリン部分を含む。バックボーン部分の結合は典型的には、5-炭素糖の3'-位または5'-位のいずれかにおいて生じる。しかしながら、他のタイプの結合は、特にヌクレオチドが天然の5-炭素糖またはリン部分の誘導体もしくは類似体を含む場合には、当技術分野で既知である。

【０２１５】

核酸は、核酸塩基の誘導体もしくは類似体の全体、天然の核酸中に存在し得る核酸塩基のリンカー部分および/またはバックボーン部分を含むか、またはこれらから構成される。核酸類似体を有するRNAも本発明の方法で標識され得る。本明細書で用いる「誘導体」は、化学的に修飾されたか、または改変型の天然の分子を意味し、一方で「模倣体」または「類似体」は、天然の分子もしくは部分に構造的に似ている場合もあれば似ていない場合もあるが類似の機能を有する分子を意味する。本明細書で用いる「部分」は全体として、より大きな化学的構造または分子構造の、より小さな化学的成分または分子的成分を意味する。核酸塩基、ヌクレオシド、およびヌクレオチドの類似体または誘導体は、当技術分野で周知であり、かつ文献に記載されている（例えば参照により本明細書に組み入れられるScheit, 1980を参照）。

【０２１６】

ヌクレオシド、ヌクレオチド、または核酸の他の非制限的な例は、以下に記載されている例を含む：それぞれの全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,681,947号、同第5,652,099号および同第5,763,167号、同第5,614,617号、同第5,670,663号、同第5,872,232号、同第5,859,221号、同第5,446,137号、同第5,886,165号、同第5,714,606号、同第5,672,697号、同第5,466,786号、同第5,792,847号、同第5,223,618号、同第5,470,967号、同第5,378,825号、同第5,777,092号、同第5,623,070号、同第5,610,289号、同第5,602,240号、同第5,858,988号、同第5,214,136号、同第5,700,922号、同第5,708,154号、同第5,728,525号、同第5,637,683号、同第6,251,666号、同第5,480,980号、ならびに同第5,728,525号。

【０２１７】

本発明の標識法およびキットは特に、標識の結合用に修飾され、かつmiRNA分子中に組み入れ可能なヌクレオチドの使用を企図している。このようなヌクレオチドは、蛍光色素を含む色素によって、またはビオチンなどの分子によって標識され得るヌクレオチドを含む。標識されたヌクレオチドは、容易に入手可能であり；市販品を入手可能である、または当業者に既知の反応によって合成可能である。

【０２１８】

本発明で使用される修飾ヌクレオチドは天然のヌクレオチドではなく、分子上に官能基を有する調製されたヌクレオチドを意味する。対象となる特定の官能基は以下を含む：アミノ基、スルフヒドリル基、スルホキシル基、アミノスルフヒドリル基、アジド基、エポキシド基、イソチオシアネート基、イソシアネート基、無水物基、モノクロロトリアジン基、ジクロロトリアジン基、モノハロゲン置換ピリジン基もしくはジハロゲン置換ピリジン基、モノ置換ジアジン基もしくはジ置換ジアジン基、マレイミド基、エポキシド基、アジリジン基、ハロゲン化スルホニル基、酸ハロゲン基、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン化アリール基、アルキルスルホニル基、N-ヒドロキシスクシニミドエステル基、イミドエステル基、ヒドラジン基、アジドニトロフェニル基、アジド基、3-（2-ピリジルジチオ）-プロピオンアミド基、グリオキサール基、アルデヒド基、ヨードアセチル基、シアノメチルエステル基、p-ニトロフェニルエステル基、o-ニトロフェニルエステル基、ヒドロキ

シピリジンエステル基、カルボニルイミダゾール基、および他の類似の官能基。いくつかの態様では、官能基は、ヌクレオチドに直接結合可能であるか、または結合基を介してヌクレオチドに結合可能である。官能基部分および任意のリンカーは、ヌクレオチドがmiRNAに付加され得るか、または標識され得る能力を実質的に損なわない。代表的な結合基は、典型的には約2～18個、通常は約2～8個の炭素原子の炭素含有結合基を含む。この場合、炭素含有結合基は、1個もしくは複数のヘテロ原子、例えばS、O、Nなどを含む場合もあれば含まない場合もあり、かつ1か所もしくは複数の不飽和部位を含む場合もあれば含まない場合もある。多くの態様で特に関心対象となるのは、アルキル結合基、典型的には1～16個、通常は1～4個の炭素原子の低級アルキル結合基である（結合基は1か所もしくは複数の不飽和部位を含む場合がある）。官能基が付与された標的の作製に関する上記の方法に使用される、官能基が付与されたヌクレオチド（またはプライマー）は既知のプロトコルを用いて作製可能である、または業者から、例えばSigma、Roche、Ambion、Biosearch Technologies、およびNENから購入することができる。官能基は、いずれも参照により組み入れられる米国特許第4,404,289号；同第4,405,711号；同第4,337,063号、および同第5,268,486号、ならびに英国特許第1,529,202号に記載された代表的な情報を含む、当業者に既知の方法で調製することができる。

【０２１９】

アミン修飾ヌクレオチドが本発明の複数の態様に使用される。アミン修飾ヌクレオチドは、標識の結合用の反応性アミン基を有するヌクレオチドである。任意のリボヌクレオチド（G、A、U、もしくはC）、またはデオキシリボヌクレオチド（G、A、T、もしくはC）が標識目的で修飾され得ることが企図される。例としては、以下の修飾型のリボヌクレオチドおよびデオキシリボヌクレオチドを含むが、これらに限定されない：5-（3-アミノアリル）-UTP；8-[（4-アミノ）ブチル]-アミノ-ATPおよび8-[（6-アミノ）ブチル]-アミノ-ATP；N6-（4-アミノ）ブチル-ATP、N6-（6-アミノ）ブチル-ATP、N4-[2,2-オキシ-ビス-（エチルアミン）]-CTP；N6-（6-アミノ）ヘキシル-ATP；8-[（6-アミノ）ヘキシル]-アミノ-ATP；5-プロパルギルアミノ-CTP、5-プロパルギルアミノ-UTP；5-（3-アミノアリル）-dUTP；8-[（4-アミノ）ブチル]-アミノ-dATPおよび8-[（6-アミノ）ブチル]-アミノ-dATP；N6-（4-アミノ）ブチル-dATP、N6-（6-アミノ）ブチル-dATP、N4-[2,2-オキシ-ビス-（エチルアミン）]-dCTP；N6-（6-アミノ）ヘキシル-dATP；8-[（6-アミノ）ヘキシル]-アミノ-dATP；5-プロパルギルアミノ-dCTP、および5-プロパルギルアミノ-dUTP。このようなヌクレオチドは、当業者に既知の方法で調製することができる。さらに、当業者であれば、5-（3-アミノアリル）-UTPに代えて、5-（3-アミノアリル）-CTP、GTP、ATP、dCTP、dGTP、dTTP、またはdUTPなどの同じアミン修飾を有する他のヌクレオチド体を調製することができる。

【０２２０】

B．核酸の調製

核酸は、例えば化学合成、酵素的産生、または生物学的産生などの、当業者に既知の任意の手法で作製することができる。本発明のmiRNAプローブは化学的に合成されることが特に企図される。

【０２２１】

本発明のいくつかの態様では、miRNAは生物学的試料から回収または単離される。miRNAは、組換え型であってもよく、または細胞に対して天然もしくは内在性であってもよい（細胞のゲノムから作られる）。生物学的試料は、miRNAなどの小型RNA分子の回収率を高めるような方法で処理可能であることが企図される。米国特許出願第10/667,126号は、このような方法について記載しており、同出願は、参照により特異的に本明細書に組み入れられる。全体としてこの方法は、細胞をグアニジニウムや界面活性剤を含む溶液で溶解する段階を含む。

【０２２２】

あるいは、核酸合成は、標準的な方法で実施される。これについては例えば、それぞれが参照により本明細書に組み入れられるItakura and Riggs（1980）、ならびに米国特許

第4,704,362号、同第5,221,619号、および同第5,583,013号を参照されたい。合成核酸（例えば合成オリゴヌクレオチド）の非制限的な例は、参照により本明細書に組み入れられるEP 266,032に記載されているような、ホスホトリエステル、亜リン酸エステルを使用するインビトロ化学合成、またはホスホラミダイト化学および固相法で、または、それぞれが参照により本明細書に組み入れられるFroehler et al., 1986および米国特許第5,705,629号に記載されたデオキシヌクレオシドH-ホスホネート中間体によって作製される核酸を含む。オリゴヌクレオチド合成の多種多様な機序は例えば、それぞれが参照により本明細書に組み入れられる米国特許第4,659,774号、同第4,816,571号、同第5,141,813号、同第5,264,566号、同第4,959,463号、同第5,428,148号、同第5,554,744号、同第5,574,146号、同第5,602,244号に開示されている。

【０２２３】

酵素的に産生される核酸の非制限的な例は、PCR（商標）（例えばそれぞれが参照により本明細書に組み入れられる米国特許第4,683,202号および同第4,682,195号を参照）などの増幅反応で酵素的に産生された、または参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,645,897号に記載されたオリゴヌクレオチドの合成によって作製された核酸を含む。参照により本明細書に組み入れられるSambrook et al., 2001も参照されたい。

【０２２４】

オリゴヌクレオチドの合成は当業者に周知である。オリゴヌクレオチド合成の多種多様な機序は例えば、それぞれが参照により本明細書に組み入れられる米国特許第4,659,774号、同第4,816,571号、同第5,141,813号、同第5,264,566号、同第4,959,463号、同第5,428,148号、同第5,554,744号、同第5,574,146号、同第5,602,244号に開示されている。

【０２２５】

細胞内で核酸を産生させる組換え法は、当業者に周知である。このような方法は、核酸を標的細胞（例えばがん細胞）または単に宿主細胞（所望のRNA分子を大量に作製するため）などの細胞に送達するベクター（ウイルスベクターまたは非ウイルスベクター）、プラスミド、コスミド、および他の媒介物を含む。あるいは、このような媒介物は、RNA分子の作製用の試薬が存在する限りにおいて、無細胞系で使用することができる。このような方法は、参照により組み入れられるSambrook, 2003、Sambrook, 2001、およびSambrook, 1989に記載されている方法を含む。

【０２２６】

C. 核酸の単離

核酸は、当業者に周知の手法で単離することができるが、特定の態様では、小型の核酸分子を単離する方法、および/またはRNA分子を単離する方法が使用され得る。クロマトグラフィーは、タンパク質からの、または他の核酸からの核酸の分離もしくは単離にしばしば使用される過程である。このような方法は、ゲルマトリックスを使用する電気泳動、フィルターカラム、アルコール沈殿法、および/または他のクロマトグラフィーを含む場合がある。仮に、細胞に由来するmiRNAが使用または評価される場合は、方法は全体として、細胞をカオトロピック試薬（例えばグアニジニウムイソチオシアネート）、および/または界面活性剤（例えばN-ラウロイルサルコシン）で溶解した後に、RNAの特定の集団を単離する過程を実施する段階を含む。

【０２２７】

他の核酸からmiRNAを分離する特定の方法では、ポリアクリルアミドを使用してゲルマトリックスが調製されるが、アガロースを使用することもできる。ゲルは濃度に勾配を設けることが可能である、または均一とすることができる。電気泳動用にゲルマトリックスを固定するために、プレートまたはチューブ類を使用することができる。核酸の分離には通常、1次元の電気泳動が使用される。プレートはスラブゲルの調製に使用され、チューブ類（典型的にはガラスまたはゴム）はチューブゲルの調製に使用され得る。「チューブ電気泳動」という語句は、ゲルの形成時にプレートの代わりにチューブまたはチューブ類を使用することを意味する。当業者であれば、チューブ電気泳動を実施するための材料を容易に調製できるか、またはC.B.S. Scientific Co., IncやScie-Plasなどから購入する

ことができる。

【０２２８】

方法には、核酸、特に本発明の方法および組成物で使用されるmiRNAを単離するために、有機溶媒および/またはアルコールの使用を含めてもよい。いくつかの態様は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願第10/667,126号に記載されている。全体として本開示は、細胞溶解物にアルコール溶液を添加する段階、およびアルコール/溶解物混合物を固体支持体に適用した後に固体支持体からRNA分子を溶出する段階を含む、細胞から小型RNA分子を効率的に単離する方法を提供する。いくつかの態様では、細胞溶解物に添加されるアルコールの量は、約55%～60%のアルコール濃度を達成する。異なるアルコールを使用することが可能であるが、エタノールが良好に機能する。固体支持体は、任意の構造を取ることが可能であり、かつ負に帯電した官能基を有する金属支持体または高分子支持体を含めることが可能な、ビーズ、フィルター、およびカラムを含む。このような単離手順では、ガラス繊維のフィルターまたはカラムが特に良好に機能する。

【０２２９】

特定の態様では、miRNAの単離過程は、

a）試料中の細胞を、グアニジニウムを含む溶解液で溶解する段階（少なくとも約1 Mの濃度のグアニジニウム溶解物が得られる）；

b）フェノールを含む抽出用溶液によって、溶解物からmiRNA分子を抽出する段階；

c）溶解物にアルコール溶液を添加して、溶解物/アルコール混合物を生成させる段階（混合物中のアルコールの濃度は約35%～約70%）；

d）溶解物/アルコール混合物を固体支持体に適用する段階；

e）イオン性溶液によって、固体支持体からmiRNA分子を溶出する段階；および

f）miRNA分子を捕捉する段階

を含む。典型的には、試料は、乾燥されて液体中に再懸濁されることで、体積が後の操作に適したものとなる。

【０２３０】

V．標識および標識技術

いくつかの態様では本発明は、標識されるmiRNAに関する。miRNAが、標識される前に最初に単離される、および/または精製されることが企図される。これによって、標識前にmiRNAが単離または精製されていない試料中の他のRNAに対して、miRNAをより効率的に標識する反応が達成され得る。本発明の多くの態様では、標識は非放射性である。全体として核酸は、標識済みのヌクレオチドを添加することで（1段階工程）、または添加済みのヌクレオチドを標識することで（2段階工程）、標識され得る。

【０２３１】

A．標識技術

いくつかの態様では、核酸は、標識済みのヌクレオチドまたはヌクレオチド群が核酸に触媒的に添加されることで標識される。1種類もしくは複数種類の標識済みヌクレオチドをmiRNA分子に添加することができる。これについては、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,723,509号を参照されたい。

【０２３２】

他の態様では、標識されていないヌクレオチドまたはヌクレオチド群がmiRNAに触媒的に添加され、標識されていないヌクレオチドは、後にそれを標識可能とする官能基部分によって修飾される。本発明の態様では、官能基部分は、ヌクレオチドがアミン修飾ヌクレオチドとなるような反応性アミンである。アミン修飾ヌクレオチドの例は当業者に周知であり、その多くが、Ambion、Sigma、Jena Bioscience、およびTriLinkなどから販売されている。

【０２３３】

合成過程でのcDNAの標識とは対照的に、miRNAの標識に関する問題は、既存の分子をいかに標識するかという点にある。本発明は、二リン酸または三リン酸のリボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドを、miRNAへの添加用の基質として使用可能な酵素の使

用に関する。さらに特定の態様では、本発明は、miRNAの3'末端に付加される、修飾された二リン酸または三リン酸のリボヌクレオチドの使用を含む。このようなヌクレオチドの付加が可能な酵素は、ポリ（A）ポリメラーゼ、末端トランスフェラーゼ、およびポリヌクレオチドホスホリラーゼを含むが、これらに限定されない。本発明の特定の態様では、リガーゼは、標識の付加に使用される酵素ではなく、非リガーゼ酵素が使用されることが企図される。末端トランスフェラーゼは、核酸の3'末端へのヌクレオチドの付加を触媒する。ポリヌクレオチドホスホリラーゼは、プライマーを必要とすることなくヌクレオチド二リン酸を重合可能である。

【０２３４】

B．標識

miRNAまたはmiRNAプローブ上の標識は、比色標識（蛍光を含む可視スペクトルおよびUVスペクトルを含む）、発光標識、酵素標識、または陽電子放出標識（放射性物質を含む）とすることができる。標識は、直接的または間接的に検出することができる。放射性標識は、^{125}I、^{32}P、^{33}P、および^{35}Sを含む。酵素標識の例は、アルカリホスファターゼ、ルシフェラーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、およびβ-ガラクトシダーゼを含む。標識は、発光特性を有するタンパク質、例えば緑色蛍光タンパク質およびフィコエリトリンとすることもできる。

【０２３５】

コンジュゲートとしての使用が企図される比色標識および蛍光標識は、Alexa Fluor色素、BODIPY FLなどのBODIPY色素；Cascade Blue；Cascade Yellow；クマリン、ならびに7-アミノ-4-メチルクマリン、アミノクマリン、およびヒドロキシクマリンなどのクマリン誘導体；Cy3やCy5などのシアニン色素；エオシンおよびエリトロシン；フルオレセイン、およびフルオレセインイソチオシアナートなどのフルオレセイン誘導体；Quantum Dye（商標）などのランタニドイオンの大環状キレート；Marina Blue；Oregon Green；ローダミンレッド、テトラメチルローダミン、およびローダミン6Gなどのローダミン色素；テキサスレッド；チアゾールオレンジ-エチジウムヘテロダイマーなどの蛍光エネルギー転移色素；およびTOTABを含むが、これらに限定されない。

【０２３６】

色素の特定の例は、上記および下記の色素を含むが、これらに限定されない：Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 405、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 500、Alexa Fluor 514、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 555、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 610、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、およびAlexa Fluor 750；BODIPY 493/503、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/655、BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、およびBODIPY-TRなどのアミン反応性のBODIPY色素；Cy3、Cy5、6-FAM、フルオレセインイソチオシアネート、HEX、6-JOE、Oregon Green 488、Oregon Green 500、Oregon Green 514、Pacific Blue、REG、ローダミングリーン、ローダミンレッド、Renographin、ROX、SYPRO、TAMRA、2',4',5',7'-テトラブロモスルホンフルオレセイン、ならびにTET。

【０２３７】

蛍光標識されたリボヌクレオチドの特定の例は、Molecular Probesから入手可能であり、Alexa Fluor 488-5-UTP、フルオレセイン-12-UTP、BODIPY FL-14-UTP、BODIPY TMR-14-UTP、テトラメチルローダミン-6-UTP、Alexa Fluor 546-14-UTP、Texas Red-5-UTP、およびBODIPY TR-14-UTPを含む。Cy3-UTPおよびCy5-UTPなどの他の蛍光リボヌクレオチドは、Amersham Biosciencesから入手できる。

【０２３８】

蛍光標識されたデオキシリボヌクレオチドの例は、ジニトロフェニル（DNP）-11-dUTP、Cascade Blue-7-dUTP、Alexa Fluor 488-5-dUTP、フルオレセイン-12-dUTP、Oregon Green 488-5-dUTP、BODIPY FL-14-dUTP、ローダミングリーン-5-dUTP、Alexa Fluor 532-5-dUTP、BODIPY TMR-14-dUTP、テトラメチルローダミン-6-dUTP、Alexa Fluor 546-14-dUTP

、Alexa Fluor 568-5-dUTP、Texas Red-12-dUTP、Texas Red-5-dUTP、BODIPY TR-14-dUTP、Alexa Fluor 594-5-dUTP、BODIPY 630/650-14-dUTP、BODIPY 650/665-14-dUTP；Alexa Fluor 488-7-OBEA-dCTP、Alexa Fluor 546-16-OBEA-dCTP、Alexa Fluor 594-7-OBEA-dCTP、Alexa Fluor 647-12-OBEA-dCTPを含む。

【０２３９】

核酸は、2種類の異なる標識によって標識され得ることが企図される。さらに本発明の方法には、蛍光共鳴エネルギー転移（FRET）を用いることができる（例えばそれぞれ参照により組み入れられるKlostermeier et al., 2002；Emptage, 2001；Didenko, 2001）。

【０２４０】

あるいは、標識は、それだけでは検出されないが、間接的に検出可能か、または標的核酸の単離もしくは分離が可能な場合がある。例えば標識は、ビオチン、ジゴキシゲニン、多価陽イオン、キレーター群（chelator group）、および対抗体リガンドを含む他のリガンドである場合がある。

【０２４１】

C. 可視化技術

標識核酸を可視化または検出する多くの手法は、容易に使用できる。このような手法は、顕微鏡、アレイ、蛍光定量法、Light cyclerもしくは他のリアルタイムPCR装置、FACS解析、シンチレーションカウンター、ホスホイメージャー、ガイガーカウンター、MRI、CAT、抗体ベースの検出法（ウェスタン、免疫蛍光、免疫組織化学）、組織化学的手法、HPLC（Griffey et al., 1997）、分光法、キャピラリゲル電気泳動（Cummins et al., 1996）、分光法；質量分光法；放射線法；および物質収支技術（mass balance technique）を含む。

【０２４２】

2種類もしくはそれ以上の異なって着色される標識が使用される場合は、蛍光共鳴エネルギー転移（FRET）法で、1種類もしくは複数種類の核酸の結合を解析することができる。また当業者であれば、標識核酸の可視化法、同定法、および解析法を十分に承知しているので、このようなプロトコルを本発明の一部として使用することができる。使用可能なツールの例は、蛍光顕微鏡、BioAnalyzer、プレートリーダー、Storm（Molecular Dynamics）、Array Scanner、FACS（蛍光活性化セルソーター）、または蛍光分子を励起および検出する能力を有する任意の装置も含む。

【０２４３】

VI. キット

本明細書に記載する任意の組成物は、キット中に含めることができる。非制限的な例では、アレイ、核酸増幅、および/またはハイブリダイゼーションを使用する、miRNAの単離用、miRNAの標識用、および/またはmiRNA集団の評価用の試薬を、血液試料からの試料の調製用の試薬とともにキットに含めることができる。キットにはさらに、miRNAプローブの作製用または合成用の試薬を含めることができる。したがってキットは、適切な容器手段中に、標識されたヌクレオチドまたは後に標識される非標識ヌクレオチドを組み入れることでmiRNAを標識するための酵素を含む。ある局面では、キットは増幅用試薬を含む場合がある。他の局面では、キットは、ガラス、ナイロン、ポリマービーズなどの、さまざまな支持体、および/または任意のプローブおよび/または標的核酸のカップリング用の試薬を含む場合がある。キットは、反応用緩衝液、標識用緩衝液、洗浄用緩衝液、またはハイブリダイゼーション用緩衝液などの1種類もしくは複数種類の緩衝液、miRNAプローブ調製用の化合物、およびmiRNA単離用の成分を含む場合もある。本発明の他のキットは、miRNAを含む核酸アレイの作製用の成分を含む場合があるので、例えば固体支持体を含む場合がある。

【０２４４】

本明細書に記載する本発明の方法を実施するためのキットが特に企図される。いくつかの態様では、多重標識用のmiRNAを調製するためのキット、ならびにmiRNAプローブおよび/またはmiRNAアレイを調製するためのキットが存在する。これらの態様では、キットは、

適切な容器手段中に、以下の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個、もしくはそれ以上を含む：（1）ポリ（A）ポリメラーゼ；（2）非修飾ヌクレオチド（G、A、T、C、および/またはU）；（3）修飾ヌクレオチド（標識済み、もしくは非標識）；（4）ポリ（A）ポリメラーゼ緩衝液；ならびに（5）少なくとも1種類のマイクロフィルター；（6）ヌクレオチドに結合可能な標識；（7）少なくとも1種類のmiRNAプローブ；（8）反応緩衝液；（9）miRNAアレイ、またはこのようなアレイの作製用の成分；（10）酢酸；（11）アルコール；（12）miRNAまたはmiRNAのプローブもしくはアレイの作製、単離、濃縮、および精製用の溶液。他の試薬は、ホルムアミド、ローディング用色素、リボヌクレアーゼ阻害剤、およびDNaseなどの、RNAの操作に一般に使用される試薬を含む。

【０２４５】

特定の態様では、本発明のキットは、本出願に記載されているように、miRNAプローブを含むアレイを含む。アレイは、特定の状態にある生物体または特定の組織もしくは器官の全て既知のmiRNAに対応するか、またはこのようなプローブのサブセットに対応するプローブを有する場合がある。本発明のアレイ上のプローブのサブセットは、特定の診断、治療、または予後判定の応用に重要であることがわかっているサブセットであるか、またはこのようなサブセットを含む場合がある。例えばアレイは、

（1）疾患もしくは状態（急性骨髄性白血病）、
（2）特定の薬剤もしくは治療に対する感受性もしくは耐性；
（3）薬剤もしくは物質に由来する毒性に対する感受性；
（4）疾患もしくは状態の発症段階もしくは重症度（予後）；ならびに
（5）疾患もしくは状態に対する遺伝的素因

を意味するかまたは示唆する、1種類もしくは複数種類のプローブを含む場合がある。

【０２４６】

アレイを含む任意のキットの態様に関しては、本明細書に記載する任意のSEQ IDの全体もしくは一部に同一または相補的である配列を含むか、またはその変形である配列の増幅に使用可能な核酸分子が存在し得る。ある態様では、本発明のキットまたはアレイは、本明細書に記載するSEQ IDによって特定されるmiRNAに対する1種類もしくは複数種類のプローブを含む場合がある。上記の任意の核酸をキットの一部として組み込むことができる。

【０２４７】

キットの成分は、水性溶媒中か、または凍結乾燥状態のいずれかの状態で収容することができる。キットの容器手段は全体として、内部に成分を配置することが可能な、かつ好ましくは適切に分割され得る、少なくとも1本のバイアル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジ、または他の容器手段を含む。キット中に複数の成分が存在する場合（標識用試薬および標識は、まとめて収容される場合がある）は、キットは全体として、内部に追加成分を個別に配置することが可能な、第2の、第3の、または他の追加の容器も含む。しかしながら、成分のさまざまな組み合わせを1本のバイアル中に含めることが可能である。本発明のキットは典型的には、核酸を入れる手段、および販売目的で厳密に密封された他の任意の試薬容器も含む。このような容器は、内部に所望のバイアルが収められる、射出成形または吹き込み成形されたプラスチック製容器を含む場合がある。

【０２４８】

キットの成分が1つおよび/または複数の溶液の状態で提供される場合は、溶液は水溶液であり、特に無菌の水溶液が好ましい。

【０２４９】

しかしながら、キットの成分は、乾燥粉末として提供される場合がある。試薬および/または成分が乾燥粉末として提供される場合、粉末は、適切な溶媒の添加によって再構成可能である。溶媒は、別の容器手段中に提供される場合もあることが企図される。いくつかの態様では、標識用色素は乾燥粉末として提供される。10 μg、20 μg、30 μg、40 μg、50 μg、60 μg、70 μg、80 μg、90 μg、100 μg、120 μg、120 μg、130 μg、140 μg、150 μg、160 μg、170 μg、180 μg、190 μg、200 μg、300 μg、400 μg、500 μg、600 μg、700 μg、800 μg、900 μg、1000 μgの乾燥色素、または少なく

ともこれらの重量の乾燥色素、もしくは最大でこれらの重量の乾燥色素が、本発明のキット中に提供されることが企図される。色素は後に、DMSOなどの任意の適切な溶媒で再懸濁され得る。

【０２５０】

このようなキットは、標識されたmiRNAの単離を容易にする成分を含む場合もある。キットは、miRNAを保存もしくは維持する成分、またはその分解を防ぐ成分を含む場合もある。このような成分は、RNAseを含まないかまたはRNAseの作用を防ぐ場合がある。このようなキットは全体として、適切な手段内に、個々の試薬または溶液用の個別の容器を含む。

【０２５１】

キットは、キット成分の使用、ならびに同キットに含まれない他の任意の試薬の使用に関する指示書も含む。指示書は、実行可能な変形形態を含む場合がある。

【０２５２】

本発明のキットは、以下の1つまたは複数を含む場合もある：対照RNA；ヌクレアーゼを含まない水；1.5 mlチューブなどのRNaseを含まない容器；RNaseを含まない溶出用チューブ；PEGまたはデキストラン；エタノール；酢酸；酢酸ナトリウム；酢酸アンモニウム；グアニジニウム；界面活性剤；核酸サイズマーカー；RNaseを含まないチューブチップ；およびRNaseまたはDNaseの阻害剤。

【０２５３】

このような試薬は、本発明のキットの態様であることが企図される。しかしながら、このようなキットは、上記の特定の品目に制限されず、miRNAの操作または解析に使用される任意の試薬を含む場合がある。

【０２５４】

VII. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を説明するために含まれる。当業者であれば、以下の実施例に開示された手法が、本発明者らによって、本発明の実施において良好に機能することが明らかにされた手法であること、したがって本発明の実施に関する好ましい様式を構成すると見なされ得ると理解すべきである。しかしながら当業者は、本開示に鑑みて、開示されている特定の態様に多くの変更が成され得ること、またそれでも本発明の趣旨および範囲から解離することなく同様または類似の結果が得られることを理解すべきである。

【０２５５】

実施例1：

hsa-miR-34aによるトランスフェクション後の遺伝子発現解析

miRNAは、標的mRNAの転写物に結合し、かつ（1）転写物の分解を開始するかまたは（2）転写物からのタンパク質の翻訳を変化させることによって、遺伝子発現を調節すると考えられている。タンパク質発現の変化を上下させるに至る翻訳段階における調節は、下流の遺伝子の産物と、後にこのようなタンパク質によって調節される遺伝子との活性および発現の変化につながる場合がある。これらの数多くの調節的作用は、大規模mRNA発現プロファイルの変化として明らかになる場合がある。マイクロアレイによる遺伝子発現解析を実施して、hsa-miR-34aの発現によって誤調節される遺伝子を同定した。

【０２５６】

合成pre-miR-34a（Ambion）、または2種類の負の対照であるmiRNA（pre-miR-NC1、Ambionカタログ番号AM17110、およびpre-miR-NC2、Ambionカタログ番号AM17111）を、それぞれ3つの時点におけるA549細胞の4通りの試料を対象にリバーストランスフェクトした。細胞のトランスフェクションは、siPORT NeoFX（Ambion）を使用して製造業者の推奨に従って、以下のパラメータを用いて行った：6ウェルプレートに1ウェルあたり200,000個の細胞、5.0 μlのNeoFX、最終濃度30 nMのmiRNA（容量2.5 ml）。トランスフェクションの4時間後、24時間後、および72時間後に細胞を回収した。全RNAの抽出は、RNAqueous-4PCR（Ambion）を使用して、製造業者の推奨プロトコルに従って行った。

【０２５７】
mRNAアレイ解析は、Asuragen Services（Austin, TX）によって、同社の標準操作手順に従って実施された。MessageAmp（商標） II-96 aRNA増幅キット（Ambion, cat #1819）が使用され、2 μgの全RNAが標的の調製およびビオチンによる標識に使用された。cRNAの収量は、Agilent Bioanalyzer 2100キャピラリ電気泳動プロトコルを使用して定量された。標識された標的を、Affymetrix mRNAアレイ（Human HG-U133A 2.0アレイ）に、製造業者の推奨および以下のパラメータを使用してハイブリダイズさせた。ハイブリダイゼーションは、Affymetrix Model 640ハイブリダイゼーションオーブン内で、45℃で16時間かけて実施された。Affymetrix FS450 Fluidicsステーション上で、洗浄スクリプト（wash script）Midi_euk2v3_450が実行されてアレイが洗浄されて染色された。アレイは、Affymetrix GeneChip Scanner 3000でスキャンされた。画像シグナルデータ、群平均値、有意性フラッグが付記されたp値、対数比、およびアレイ上の各遺伝子の遺伝子注釈の要約が、Affymetrix Statistical Algorithm MAS 5.0（GCOS v1.3）を使用して作成された。データは、Affymetrixデータおよび結果ファイルを含むファイル（キャビネット）で、ならびにアレイの一次画像および処理済みの細胞強度を含むファイル（.cel）で報告された。データは、2つの負の対照マイクロRNA配列の平均によって観察される作用に関して標準化された後に、表示目的でまとめて平均化された。発現レベルが、負の対照の平均から少なくとも0.7 $\log_2$変動する遺伝子のリストが統合された。マイクロアレイによる遺伝子発現解析の結果を表1に示す。

【０２５８】
表1に列挙した遺伝子の発現レベルの操作は、hsa-miR-34aの発現の上昇または低下が疾患に役割を果たすがんおよび他の疾患の潜在的に有用な治療となる。

【０２５９】
実施例2：
hsa-miR-34aによって影響を受ける細胞経路
hsa-miR-34aによる遺伝子発現の誤調節（表1）は、がんならびに他の疾患および障害の制御の潜在的な治療標的となる多くの細胞経路に影響する。本発明者らは、hsa-miR-34aの発現によって誘導される調節カスケードの影響を受ける細胞の遺伝子経路の内容および性質を決定した。細胞経路解析は、Ingenuity Pathways Analysis（バージョン4.0, Ingenuity（登録商標） Systems, Redwood City, CA）を使用して実施した。任意の経路の変化は、Fisherの正確確率検定（Fisher, 1922）によって判定した。A549細胞において、hsa-miR-34aの過剰発現による影響を最も有意に受けた経路を表2に示す。

【０２６０】
これらのデータから、hsa-miR-34aは、数多くのがんに関連する遺伝子、細胞増殖関連遺伝子、細胞発生関連遺伝子、細胞シグナル伝達関連遺伝子、および細胞周期関連遺伝子の発現に、直接的または間接的に影響を及ぼし、したがってがん、細胞の成長、発生、および増殖に関連する機能経路に主に影響を及ぼすことがわかる。これらの細胞過程はすべて、さまざまながんの発生および進行に統合的な役割を果たす。表2に示された細胞経路における遺伝子の発現レベルの操作は、hsa-miR-34aの発現の上昇または低下が疾患に役割を果たすがんおよび他の疾患の潜在的に有用な治療となる。

【０２６１】
実施例3：
hsa-miR-34aの推定標的遺伝子
Krek et al.（2005）によって提案された方法の実行である特許取得アルゴリズムmiRNA Target（商標）（Asuragen）によって、hsa-miR-34aの結合およびhsa-miR-34aによる調節の遺伝子標的を推定した。推定標的遺伝子を表3に示す。

【０２６２】
pre-miR hsa-miR-34aによるトランスフェクション後のヒトがん細胞におけるmRNA発現レベルの変化を示した推定遺伝子標的を表4に示す。

【０２６３】

mRNAの発現レベルがhsa-miR-34aによる影響を受けるhsa-miR-34aの推定遺伝子標的は、その発現レベルの操作によるがんの治療および他の疾患の治療の、特に有用な候補となる。

【０２６４】

実施例4: HSA-MIR-34Aによって変化するがん関連遺伝子の発現

細胞増殖および生存の経路は、腫瘍においては一般的に変化している(Hanahan and Weinberg, 2000)。本発明者らは、hsa-miR-34aが、これらの経路の調節において重要なタンパク質の転写産物を直接的または間接的に調節することを明らかにした。さまざまながん種に関連するhsa-miR-34a標的の詳細な一覧を表5に示す。特に関心対象となるHsa-miR-34a標的は、細胞内シグナル伝達、細胞周期、染色体の維持、細胞接着および移動、mRNA翻訳、DNA複製、転写、アポトーシスならびにチオレドキシン酸化還元反応系の調節において機能する遺伝子およびその産物である。これらの標的の多くは固有の発がんまたは腫瘍の抑制活性を有し、調節されなくなると、インビトロおよびインビボでの悪性表現型の一因となる。

【０２６５】

Hsa-miR-34aは、さまざまな層での細胞内シグナル伝達に影響を及ぼし、分泌増殖因子、膜貫通増殖因子受容体および細胞質シグナル伝達分子の発現を制御する。hsa-miR-34aにより調節される分泌タンパク質の例は、アンフィレグリン(AREG)、結合組織増殖因子(CTGF)、腫瘍増殖因子β-2 (TGFB2)および炎症性ケモカイン・インターロイキン8 (IL8)である。IL-8は、多くの場合、種々のがんにおいて上方制御され、腫瘍の血管新生、転移および予後不良と相関関係がある(Rosenkilde and Schwartz, 2004; Sparmann and Bar-Sagi, 2004)。アンフィレグリンは上皮増殖因子受容体(EGFR)に対するリガンドとして機能し、EGFR依存的なシグナル伝達を活性化する(Hynes and Lane, 2005)。アンフィレグリンは卵巣がん、胃がんおよび膵臓がん、ならびに肝細胞がん組織および細胞株において高い頻度で発現される(Kitadai et al., 1993; Ebert et al., 1994; D'Antonio et al., 2002; Castillo et al., 2006)。アンフィレグリンは肝細胞がん細胞において分裂促進因子および抗アポトーシス増殖因子として作用し、肝がん細胞の形質転換表現型の一因となる。低分子干渉RNA (siRNA)または中和抗体によるアンフィレグリン機能の阻害は、アンフィレグリンを介した肝細胞がん細胞の自己分泌ループおよび発がん性を弱める(Castillo et al., 2006)。アンフィレグリンの発現はまた、前立腺がんの良性期から悪性期へと徐々に増加し、非小細胞肺がん(NSCLC)を有する患者ではFDA承認薬のイレッサ(ゲフィチニブ)による処置に対して不良な反応を示す(Bostwick et al., 2004; Ishikawa et al., 2005)。

【０２６６】

CTGF (インスリン様増殖因子結合タンパク質8; IGFBP8ともいわれる)は当初、臍帯静脈内皮細胞によって産生される分裂促進因子として報告された(Bradham et al., 1991)。CTGFは、増殖因子活性の調節因子として機能し、さまざまな腫瘍において過剰発現される(Hishikawa et al., 1999; Shimo et al., 2001; Lin et al., 2005; Yang et al., 2005)。CTGFは、低酸素症によって誘導され、血管新生ならびに腫瘍異種移植片の増殖を増強する(Shimo et al., 2001; Yang et al., 2005)。しかしながら、がんにおける一貫したCTGFの役割は、依然としてつかまえどころがなく、細胞の状況に依る可能性がある(Hishikawa et al., 1999; Lin et al., 2005)。TGF-β2は、腫瘍抑制因子として機能しうる受容体の類であるTGF-β受容体(TGFBR)に対応するリガンドである。これらの中には、hsa-miR-34aによって同様に調節されるTGFBR-2がある。TGFBR-2は、TGFBR-1と機能的な複合体を形成し、TGF-βに対する主要な受容体である(Massague et al., 2000)。TGF-βの中心的役割は、上皮細胞、内皮細胞、造血性・神経細胞および間葉細胞などの、多数の細胞種の細胞増殖の阻害である。マイクロサテライト不安定性を有する多くの乳がんおよび結腸直腸がんは、TGFBR-2の不活性化突然変異を持っており、それゆえTGF-βの増殖阻害機能を免れる(Markowitz et al., 1995; Lucke et al., 2001)。

【０２６７】

hsa-miR-34aにより調節される他の膜貫通増殖因子受容体には、MetおよびRas会合ドメインファミリータンパク質2 (RASSF2)が含まれる。RASSF2は、肺腫瘍細胞株において高頻度に下方制御される腫瘍抑制因子の候補である(Vos et al., 2003)。RASSF2は、K-Rasと相互作用し、細胞周期停止およびアポトーシスを促進する。Metは、肝細胞増殖因子(HGF)に対する受容体として作用し、当初は、化学的に形質転換されたヒト細胞株からがん遺伝子として単離された(Cooper et al., 1984; Dean et al., 1985)。Met活性化突然変異は、散発性乳頭状腎細胞がん、小児肝細胞がんおよび胃がんにおいて見られる(Danilkovitch-Miagkova and Zbar, 2002)。これらの体細胞突然変異は、さまざまながん腫における攻撃性の増大および広範な転移と関連している。いくつかの他のがん種では、自己分泌および傍分泌機構がMetシグナル伝達の活性化をもたらす。しかしながら、最も多いMet活性化機構は、結腸直腸がん、肝細胞がん、ガストリン産生腫瘍ならびに胃、膵臓、前立腺、卵巣および乳房のがんにおいて起こる過剰発現である(Boccaccio and Comoglio, 2006)。Metの過剰発現は、転移性腫瘍表現型および予後不良と相関性がある(Birchmeier et al., 2003)。hsa-miR-34aによって調節される細胞質シグナル伝達分子には、PIK3CD、ニューロフィブロミン1および2 (NF1、NF2)ならびにAKAP12が含まれる。グラビンまたはSSeCKS (Src抑制Cキナーゼ基質)ともいわれるAKAP12は、酵素・基質間の相互作用をつなぎ止めるキナーゼ足場タンパク質として機能する(Nauert et al., 1997)。AKAP12の発現は、インビトロにおいてSrcまたはJunがんタンパク質により誘導される発がん性細胞形質転換を妨げるが、白血病ならびに直腸、肺および胃のがんなどの多くのがんでは、失われているかまたは低下している(Lin and Gelman, 1997; Cohen et al., 2001; Xia et al., 2001; Wikman et al., 2002; Boultwood et al., 2004; Choi et al., 2004; Mori et al., 2006)。前立腺がんおよび胃がんにおけるAKAP12の明白な抗発がん活性が、このタンパク質を推定腫瘍抑制因子と特徴付けている(Xia et al., 2001; Choi et al., 2004)。PIK3CDは、クラスIAホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)のδ触媒サブユニットp110δをコードする。p110δは、十分に特徴付けられているp110αアイソフォームと同様に、最も上流の受容体チロシンキナーゼに反応してAktシグナル伝達経路を活性化する(Vanhaesebroeck et al., 1997)。PIK3CDは、急性骨髄性白血病(AML)を有する患者由来の芽細胞において高いレベルで一貫して発現されており; PIK3CD活性の阻害によってAML細胞の増殖が特異的に遮断される(Sujobert et al., 2005; Billottet et al., 2006)。NF1およびNF2は正真正銘の腫瘍抑制因子であり、これらは、そのいずれかが失われているかまたは突然変異している場合、一般に最も遺伝する腫瘍素因症候群の一つである神経線維腫症の原因になる(Rubin and Gutmann, 2005)。NF1またはNF2機能の喪失は、他の悪性病変、例えばNF1の場合には星状細胞腫、神経膠腫および白血病ならびにNF2の場合には肝細胞がんおよび甲状腺がんにおいても起こる(McClatchey and Giovannini, 2005; Rubin and Gutmann, 2005)。NF1の腫瘍抑制機能は、NF1が本質的に発がん性のRASタンパク質に対するGTPase活性化タンパク質(GAP)として作用し、RAS関連GTPをGDPに触媒することによってRASを不活性化するという事実によって説明することができる。対照的に、NF2の腫瘍抑制因子としての役割はあまり明確ではない。メルリンまたはシュワノミンとしても知られるNF2は、細胞膜ならびに細胞骨格と結び付き、膜構成を調節する。NF2の過剰発現または構成的活性化は、細胞増殖および発がん性形質転換を遮断することができる(Tikoo et al., 1994; Lutchman and Rouleau, 1995; Jin et al., 2006)。

【０２６８】

hsa-miR-34aによって調節される、別のクラスの遺伝子およびその対応するタンパク質は、細胞周期の進行において機能する。これらのタンパク質のいくつか、例えば網膜芽細胞腫様1 (RBL1)、サイクリンD1、D3、A2 (CCND1、CCND3、CCNA2)、サイクリン依存性キナーゼ4 (CDK4)およびCDK阻害因子2c (CDKN2C)は、G1期およびS期の移行において極めて重要な役割を果たす。その他のものは、染色体の安定性を維持するため有糸分裂間の姉妹染色分体の正しい分離に必要とされる。これらにはオーロラキナーゼB (AURKB、STK12)、乳がん1および2 (BRCA1; BRCA2)、ベンズイミダゾール無抑制性発芽1 (budding uninhibited by benzimidazoles 1) (BUB1)、ポロ様キナーゼ1 (PLK1)および細胞分裂周期23 (CDC23

、後期促進複合体サブユニット8)が含まれる。BRCA1、BRCA2およびオーロラキナーゼBはさまざまな充実性腫瘍、例えば、乳房、卵巣、甲状腺、肺、前立腺および結腸直腸のがんにおいて無秩序な発現を示す(Wooster and Weber, 2003; Keen and Taylor, 2004; Turner et al., 2004; Smith et al., 2005; Chieffi et al., 2006; Ulisse et al., 2006)。PLK1 (セリン・トレオニンタンパク質キナーゼ13; STPK13ともいわれる)は、有糸分裂紡錘体機能を調節して染色体の安定性を維持するタンパク質キナーゼである(Strebhardt and Ullrich, 2006)。PLK1の発現は、細胞周期の間に強固に調節されており、M期においてピークに達する。PLK1は、本質的に発がん性であり、p53の腫瘍抑制機能を直接的に阻害する(Ando et al., 2004)。PLK1の過剰発現は、NIH3T3細胞の多核表現型および細胞形質転換を誘導する(Mundt et al., 1997; Smith et al., 1997)。同様に、PLK1は乳房、結腸、肺、胃および前立腺のがんを含め、大部分の充実性腫瘍において発現レベルの増加を示す(表5)。PLK1の過剰発現は、疾患の進行と関連しており、それが欠失時には、がん細胞においてアポトーシスを誘導する(Liu and Erikson, 2003; Strebhardt and Ullrich, 2006)。現在、PLK1は、将来の治療的介入のための種々の小分子阻害剤の標的として試験が行われている(Strebhardt and Ullrich, 2006)。

【０２６９】

p107としても知られるRBL1は、ポケットタンパク質p107、p130およびpRbを含む網膜芽細胞腫腫瘍抑制タンパク質ファミリーの一員である。pRbの原型と同様に、RBL1は、E2Fファミリーの転写因子と相互作用し、細胞周期進行およびDNA複製を遮断する(Sherr and McCormick, 2002)。したがって、一部のがんは、無秩序なRBL1発現を示す(Takimoto et al., 1998; Claudio et al., 2002; Wu et al., 2002; Ito et al., 2003)。サイクリンは、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)の補因子である(Malumbres and Barbacid, 2001)。サイクリンの発現は、個々のCDKの活性を支配するように細胞周期の間に強固に制御されている。サイクリンA2はS期の間にCDK2と結び付き; サイクリンD1はG1期におけるCDK4/6の主な補因子である。多くのサイクリンは細胞増殖の促進因子であるので、サイクリンD1のようなサイクリンは、さまざまな腫瘍の種類において高いレベルで発現されることが多い(Donnellan and Chetty, 1998)。CDK4は、D1、D2およびD3を含むD型サイクリンと活性な複合体を形成する。CDK4の主な機能は、網膜芽細胞腫タンパク質ファミリーのメンバーを不活性化することである。CDK4は、多数のがんで過剰発現されるので、現在、潜在的な制がん剤の標的として調査されている(Malumbres and Barbacid, 2001)。

【０２７０】

hsa-miR-34aによって調節される転写因子には、ウィングド/ヘリックス・フォークヘッド（winged/helix forkhead）タンパク質FoxM1、ヒストンデアセチラーゼ1 (HDAC1)、Junおよびジンクフィンガータンパク質のLIMドメインonly 4 (LMO4)が含まれる。LMO-4は、本質的に発がん性であり、BRCA-1腫瘍抑制タンパク質を不活性化する(Sum et al., 2002; Sum et al., 2005)。LMO-4は、多数のがん種において高い頻度で過剰発現されており、乳がんでは予後不良を予測するものとなる(Visvader et al., 2001; Mizunuma et al., 2003; Sum et al., 2005; Taniwaki et al., 2006)。したがって、LMO-4に対して作製されたRNAiは、乳がん細胞の増殖および移動の低下を引き起こす(Sum et al., 2005)。LMO4と同様に、FoxM1もサイクリンBおよびDなどの、細胞周期遺伝子の発現を制御する(Wang et al., 2001)。FoxM1は、ヒト膠芽細胞腫において高いレベルで発現され、さまざまなモデル系において腫瘍原性活性を示す(Kalin et al., 2006; Kim et al., 2006; Liu et al., 2006)。FoxM1が欠損しているマウスは、化学的に誘導された肝細胞がんを発症することはない(Kalinichenko et al., 2004)。Junは、塩基性領域/ロイシンジッパー(bZIP)クラスの転写因子に属し、鳥類において腫瘍形成を誘導する鳥類がんタンパク質v-Junの細胞相同体である(Maki et al., 1987)。HDAC1は、一般的な転写阻害剤として作用し、網膜芽細胞腫腫瘍抑制タンパク質(Rb)と協調して、細胞成長および増殖を低減する(Wade, 2001)。

【０２７１】

Hsa-miR-34aはまた、どちらもアポトーシス経路に機能的につながりのある、Fasおよび

MCL1の発現を支配する。MCL1は、反対の機能を持った、選択的スプライスによる二つの遺伝子産物をもたらす抗アポトーシスBCL-2 (B細胞リンパ腫2)遺伝子ファミリーの一員である(Bae et al., 2000)。高レベルのMCL1は、卵巣がんを有する患者の予後不良と関連しており、白血病の再発を示す(Kaufmann et al., 1998; Shigemasa et al., 2002)。MCL1に対するRNA干渉は、胃がん細胞および肝細胞がん細胞において治療的反応を誘導する(Schulze-Bergkamen et al., 2006; Zangemeister-Wittke and Huwiler, 2006)。CD95またはAPO-1としても知られるFasは、そのリガンドFasLに反応してアポトーシスシグナルの伝達で機能する膜貫通細胞表面受容体である(Houston and O'Connell, 2004)。Fas発現の低下は、FasLを介した細胞死に対する感受性を減らす細胞の共通機構である。同様に、多くの異なるがん種がFas発現レベルの喪失または低減を示す(表5)。結腸直腸がんでは、Fasの発現は、正常上皮の形質転換から良性新生物、腺がんおよび転移に向かってだんだん減少する(Moller et al., 1994)。したがって、FasLの発現にもかかわらず、腫瘍細胞は、FasL誘発性のアポトーシスシグナルを免れることができる。hsa-miR-34aの一過性のトランスフェクションは、Fas転写産物の増大を引き起こし、それゆえ、がん細胞においてFasLに対する感受性を回復させることができる。

【０２７２】

hsa-miR-34aによって調節されるさらなる増殖関連遺伝子には、種々のタンパク質および多数の経路を標的にする、12 kDaのチオールレダクターゼであるチオレドキシン(TXN)が含まれる。チオレドキシンは、転写因子の活性を調節し、血管新生Hif-1α(低酸素誘導因子1α)およびVEGF (血管内皮増殖因子)の発現を誘導し、増殖因子および抗アポトーシス因子として作用しうる(Marks, 2006)。したがって、肺、膵臓、頸部および肝臓のがんは、チオレドキシンレベルの増加を示す。チオレドキシンの発現は、浸潤性腫瘍増殖、予後不良および化学耐性とも関連している(Marks, 2006)。

【０２７３】

要約すると、hsa-miR-34aは、細胞の増殖および生存の重要な調節因子であるタンパク質の活性を支配する。これらの標的はヒトがんにおいて調節解除されることが多い。miR-34aにより調節される遺伝子および関連経路に関するこの概説に基づくと、種々のがん細胞種にhsa-miR-34aまたは抗hsa-miR-34aを導入することで治療的反応が引き起こされる可能性が高い。

【０２７４】

実施例5: 合成によるHSA-MIR-34Aはヒト肺がん細胞の増殖を阻害する

本発明者らはこれまでに、hsa-miR-34は、がん療法の介入点ならびに他の疾患および障害の治療の介入点に相当する多数の細胞活性に関与していることを実証している(2005年5月31日付で出願された米国特許出願第11/141,707号および2005年11月14日付で出願された同第11/273,640号、これらのそれぞれが参照により組み入れられる)。例えば、hsa-miR-34の過剰発現は、ある正常細胞株またはがん性細胞株の増殖および/または生存能を低減する。

【０２７５】

有効な治療法の開発には、さまざまながんモデルおよび同一の疾患に対応する多数のがん細胞株において治療の有効性および有用性を示す証拠が必要とされる。本発明者らは、8種類の個別の肺がん細胞株を用いることによって肺がんに対するhsa-miR-34aの治療的作用を評価した。肺がん細胞の細胞増殖を測定するために、以下の非小細胞肺がん(NSCLC)細胞を用いた: 肺腺がんに由来する細胞(A549、H522、Calu-3、HCC2935)、肺扁平上皮がんに由来する細胞(H226)、肺腺扁平上皮がんに由来する細胞(H596)、細気管支肺胞上皮がんに由来する細胞(H1650)、および肺大細胞がんに由来する細胞(H460)。合成によるhsa-miR-34a (Pre-miR(商標)-hsa-miR-34a, Ambionカタログ番号AM17100)または陰性対照(NC)のmiRNA (Pre-miR(商標) マイクロRNA前駆体分子-陰性対照#2; Ambionカタログ番号AM17111)を、脂質に基づくトランスフェクションによってA549、H522、H596、Calu-3、HCC2935、H1650、H460細胞に送達し、電気穿孔によってH226細胞に送達した。

【０２７６】

脂質に基づく逆トランスフェクションは、公開されたプロトコル(Ovcharenko et al., 2005)および以下のパラメータにしたがって三通り行った: 細胞(96ウェルにつき5,000～12,000個)、OptiMEM (Invitrogen) 20 μl中リポフェクトアミン(商標) 2000 (カタログ番号11668-019, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA) 0.1～0.2 μl、100 μl中にて終濃度30 nMのmiRNA。H226細胞の電気穿孔は以下の設定でBioRad Gene Pulser Xcell(商標)装置(BioRad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA)を用いて行った: 細胞5×10^6個にOptiMEM 200 μl中miRNA 5 μg (1.6 μM miRNA)、矩形波パルス5ミリ秒間250 Vを使用。電気穿孔処理したH226細胞を96ウェルにつき全量100 μl中に細胞7,000個で播種した。細胞増殖の評価のためトランスフェクションまたは電気穿孔から72時間後にCalu-3細胞を除く全ての細胞を収集した。Calu-3細胞は、トランスフェクションから10日後に収集した。増殖アッセイ法は、Alamar Blue (Invitrogen)を用い製造元の使用説明書にしたがって行った。細胞増殖の阻害の対照として、Eg5としても知られる、モータータンパク質のキネシン11に対するsiRNAを用いた。Eg5は、ほとんどの真核細胞の細胞生存に不可欠であり、その欠如によって細胞増殖の低減および細胞死が起こる(Weil et al., 2002)。miRNAに適用したのと同じ実験パラメータにしたがい脂質に基づくトランスフェクションでsiEg5を用いた。本発明者らはまた、miRNAの効力の内部標準として10 μMおよび50 μMの終濃度のDNAトポイソメラーゼII阻害剤エトポシドを用いた。エトポシドは、肺がんの処置でFDAにより承認されたDNAトポイソメラーゼII阻害剤である。種々の肺がん細胞に対するIC50値は、SCLCおよびNSCLC細胞では<1～25 μMの範囲に及ぶことが報告されている(Tsai et al., 1993; Ohsaki et al., 1992)。Alamar Blueアッセイ法から得た増殖割合(%)の値を、陰性対照のmiRNAで処理した細胞から得た値に対して規準化した。陰性対照のmiRNAで処理した細胞(100%)に対するhsa-miR-34a処理細胞の増殖割合を表7および図1に示す。

【０２７７】

（表７）hsa-miR-34a、Eg5に特異的なsiRNA (siEg5)、エトポシドまたは陰性対照のmiRNA (NC)で処理した肺がん細胞株の増殖割合(%)

	hsa-miR-34a (30 nM)		siEg5 (30nM)		エトポシド(10 μM)		エトポシド(50 μM)		NC (30 nM)	
細胞	% 増殖	% SD	% 増殖	% SD	% 増殖	% SD	% 増殖	% SD	% 増殖	% SD
A549	75.95	17.72	37.84	1.06	49.13	2.55	42.18	3.57	100.00	19.53
H460	77.46	6.20	27.97	0.33	32.13	1.14	27.82	0.58	100.00	2.52
H522	94.41	1.79	53.45	2.35	82.13	3.14	61.08	2.65	100.00	7.48
H596	73.19	1.62	83.48	2.82	88.75	1.11	73.39	2.67	100.00	1.89
H1650	78.37	10.42	87.96	1.73	90.98	8.44	60.31	4.59	100.00	7.21
Calu-3	28.51	5.65	34.59	1.33	20.81	0.19	13.53	0.64	100.00	5.54
H226	89.50	1.67	n.d.	n.d.	28.17	2.32	9.33	2.70	100.00	2.43
HCC2935	80.19	8.97	63.61	6.12	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	100.00	13.92

値は、陰性対照のmiRNAをトランスフェクトした細胞から得た値(100%の増殖)に対して規準化してある。NC, 陰性対照のmiRNA; siEg5, Eg5に特異的なsiRNA; SD, 標準偏差; n.d., 未決定。

【０２７８】

hsa-miR-34aの送達は、肺がん細胞A549、H522、H596、Calu-3、HCC2935、H1650、H460およびH226の細胞増殖を阻害する(表7および図1)。平均して、hsa-miR-34aは細胞増殖を25.30%だけ阻害する(表7および図1)。hsa-miR-34aはCalu-3細胞において最大の阻害活性を有し、増殖を71.49%だけ低減する。hsa-miR-34aの増殖阻害活性は濃度 ≧10 μMのエトポシドのそれに匹敵する。hsa-miR-34aは、試験した全ての肺がん細胞において治療的反応を誘導するので、hsa-miR-34aは、肺がんおよび他の悪性病変を有する広範囲の患者に治療的有益性をもたらしうる。

【０２７９】

長期にわたるhsa-miR-34aの治療的活性を評価するため、本発明者らはH226肺がん細胞

において最大31日間miRNAの存在下で増殖曲線実験を行った。合成miRNAのような、裸の干渉RNAのインビトロでのトランスフェクションは、本質的に一過性であり、進行している細胞分裂の間のオリゴの希釈によって損なわれるので、miRNAを複数の時点で投与した(Bartlett et al., 2006; Bartlett et al., 2007)。多量の細胞へのmiRNAの送達に適応させるため、hsa-miR-34aまたは陰性対照のmiRNAを電気穿孔法によって送達した。手短に言えば、H226 1×10^6個を、BioRad Gene Pulser Xcell(商標)装置(BioRad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA)を用いて1.6 μM hsa-miR-34aまたは陰性対照により三通り電気穿孔処理し、播種し、通常の増殖培地中で増やした。対照細胞が集密度に達した時点(6日目、17日目および25日目)で、細胞を収集し、計数し、各miRNAで再び電気穿孔処理した。両条件の処理が同様であることを確実にするため、および指数関数的増殖に適応させるため、2回目および3回目の電気穿孔に用いる細胞数を最も少ない計数に漸減した。これらの電気穿孔事象から式PD=ln(Nf/N0)/ln2を用いて、および新たに播種された細胞のおよそ72%がプレートに接着するという事実に合わせて集団の倍加を計算した。細胞数を外挿し、均等目盛でプロットした(図2)。矢印は電気穿孔処理日を表す。グラフ中には標準偏差を含めてある。

【０２８０】

hsa-miR-34aの反復投与は、ヒト肺がん細胞の増殖を強く阻害した(図2)。対照的に、陰性対照のmiRNAで処理した細胞は通常の指数関数的増殖を示した。対照細胞の増殖(100%)と比べて、hsa-miR-34aによる処理は31日目にH226細胞増殖の94.9%の阻害(5.1%の残存細胞)をもたらした。

【０２８１】

このデータは、hsa-miR-34aがヒト肺がん細胞の処理において有用な治療的手段を提供することを示している。

【０２８２】

実施例6: HSA-MIR-34Aは特異的なヒトマイクロ-RNAとの組み合わせで、ヒト肺がん細胞株の増殖を相乗的に阻害する

miRNAは、複数の細胞過程を制御する複数の経路において機能する。がん細胞はいくつかの異なる経路の異常を示すことが多く、それによってその発がん性が決まる。それゆえに、がん患者に複数のmiRNAを投与することで、単一のmiRNAの投与に比べて優れた治療的有益性が得られる場合がある。本発明者らは、hsa-miR-124a、hsa-miR-126、hsa-miR-147、hsa-let-7b、hsa-let-7cまたはhsa-let-7g (Pre-miR(商標) miRNA, Ambionカタログ番号AM17100)のいずれかと同時にhsa-miR-34aを投与して、対でのmiRNAの組み合わせの効力を評価した。600 pMの全オリゴヌクレオチドとなる終濃度300 pMの各miRNAにより、三通りでH460肺がん細胞を一過的に逆トランスフェクトした。陰性対照の場合、600 pMのPre-miR(商標)マイクロRNA前駆体分子-陰性対照#2 (Ambionカタログ番号AM17111)を用いた。各種組み合わせの作用を単独のmiRNAの作用と関連付けるため、300 pMの各miRNAを300 pMの陰性対照miRNAとも組み合わせた。逆トランスフェクションは以下のパラメータを用いて行った: 96ウェルにつき細胞7,000個、OptiMEM (Invitrogen) 20 μl中Lipofectamine(商標) 2000 (Invitrogen) 0.15 μl、トランスフェクション全量100 μl。miRNAの効力の内部対照として、トランスフェクションから24時間後、エトポシドを10 μMおよび50 μMでモックトランスフェクト細胞にその後48時間加えておいた。細胞をトランスフェクションから72時間後に収集し、Alamar Blueアッセイ法(Invitrogen)に供した。Alamar Blueアッセイ法から得た増殖割合の値を、600 pMの陰性対照miRNAで処理した細胞から得たものに対して規準化した。データを陰性対照のmiRNA処理細胞に対する増殖%として表す(表8、図3)。

【０２８３】

300 pMの陰性対照miRNAとの組み合わせでの300 pM hsa-miR-34aのトランスフェクションでは、H460細胞の増殖を0.42%だけ低減する(600 pMの陰性対照miRNAで処理した細胞に対して99.58%の増殖: 表8および図3)。対での組み合わせ(例えば、hsa-miR-147を加えたhsa-miR-34a)の相加的活性は、各miRNAの単独の活性よりも高い活性と定義される(例えば

、hsa-miR-147を加えたhsa-miR-34aの活性はNCを加えたhsa-miR-34aで認められるものよりも高く、hsa-miR-147を加えたhsa-miR-34aの活性はNCを加えたhsa-miR-147で認められるものよりも高い)。対での組み合わせの相乗的活性は、各miRNAの単独の活性の和よりも高い活性と定義される(例えば、hsa-let-7gを加えたhsa-miR-34aの活性はNCを加えたhsa-miR-34aの活性およびNCを加えたhsa-let-7gの活性の和で認められるものよりも高い)。このデータはhsa-miR-124a、hsa-miR-126、hsa-miR-147、hsa-let-7b、hsa-let-7cまたはhsa-let-7gと組み合わせたhsa-miR-34aが、相加的または相乗的活性をもたらすことを示す(表8および図3)。それゆえ、hsa-miR-34aと他のmiRNAとの組み合わせをがん患者に投与することで、肺がんの処置において優れた治療的反応が誘導されうる。miRNAの組み合わせ使用はがんおよび他の疾患に潜在的に有用な治療に当たる。

【０２８４】

（表８）対でのmiR-34a miRNAの組み合わせの存在下におけるH460肺がん細胞の細胞増殖

miRNA [300 pM] + miRNA [300 pM]	% 増殖	% SD	作用
NC + NC	100.00	1.45	
NC + miR-34a	99.58	1.66	
NC + miR-124a	69.43	1.38	
NC + miR-126	89.46	2.27	
NC + miR-147	76.97	1.46	
NC + let-7b	74.92	3.38	
NC + let-7c	86.74	2.28	
NC + let-7g	91.41	3.26	
miR-34a + miR-124a	49.12	3.13	S
miR-34a + miR-126	73.06	5.16	S
miR-34a + miR-147	80.94	4.18	A
miR-34a + let-7b	64.85	3.50	S
miR-34a + let-7c	76.41	3.81	S
miR-34a + let-7g	73.83	2.85	S
エトポシド (10 μM)	20.19	1.89	
エトポシド (50 μM)	14.94	0.31	

値は、600 pMの陰性対照(NC) miRNAをトランスフェクトした細胞から得た値に対して規準化してある。SD, 標準偏差; S, 相乗的作用; A, 相加的作用。

【０２８５】

実施例7: 合成HSA-MIR-34Aはマウスにおいてヒト肺がん異種移植片の腫瘍増殖を阻害する

本発明者らは、免疫不全マウスにおいて増殖されたヒト肺がん異種移植片におけるhsa-miR-34aの増殖阻害活性を評価した。各3×10^6個のヒトH460非小細胞肺がん細胞をBD Matrigel(商標), (BD Biosciences; San Jose, CA, USA; カタログ番号356237)と1:1の比率で混合し、23匹のNOD/SCIDマウス(Charles River Laboratories, Inc.; Wilmington, MA, USA)の背下部に皮下注射した。動物が触知可能な腫瘍を発現したら(異種移植片の移植後11日目)、11日目、14日目および17日目に動物6匹の群に、脂質に基づくsiPORT(商標)アミン送達剤(Ambion, Austin, TX; カタログ番号AM4502)により製剤化したhsa-miR-34a (Dharmacon, Lafayette, CO) 各6.25 μgの腫瘍内注射を与えた。動物6匹の対照群には、hsa-miR-34aに用いたのと同じ注射日程にしたがって、陰性対照miRNA (NC; Dharmacon, Lafayette, CO) 各6.25 μgの腫瘍内注射を与えた。20 gのマウス平均体重を考慮すると、この用量は0.3125 mg/kgに等しい。さらに、H460腫瘍を持ったマウス6匹の群に、いずれかのオリゴヌクレオチドを欠くsiPORT(商標)アミン送達製剤の腫瘍内注射を与え、動物5匹の群にリン酸緩衝生理食塩水(PBS)の腫瘍内注射を与えた。カリパス測定値を1～2日ごとにと

り、腫瘍体積を、体積 = 長さ×幅×幅/2、ここで長さが幅よりも大きいという式を用いて計算した。平均腫瘍体積、標準偏差およびp値を経時的に計算しプロットした(図4)。

【０２８６】

図4に示されるように、3用量のhsa-miR-34aによってH460樹立肺腫瘍の増殖が強く阻害された(白四角形)。19日目に、hsa-miR-34aで処理した腫瘍の平均体積は196 mm^3であった。対照的に、陰性対照のmiRNAで処理した腫瘍(黒菱形)は、安定したペースで増殖し、19日目に421 mm^3の平均サイズを有する腫瘍を生じた。陰性対照の腫瘍は、PBSまたはsiPORTアミンのみの対照のいずれかで処理した腫瘍と同じくらい早く発現し、hsa-miR-34aの治療的活性が特異的であることを示唆していた。

【０２８７】

このデータは、肺がんを有する患者の処置においてhsa-miR-34aが特に有用な候補に当たることを示している。hsa-miR-34aの治療的活性は、処置前に発現した腫瘍の腫瘍増殖をhsa-miR-34aが阻害するという事実が浮き彫りにしている。

【０２８８】

さらに、このデータは、脂質に基づく製剤におけるhsa-miR-34aの治療的有用性も実証している。

【０２８９】

実施例8: 合成HSA-MIR-34Aはヒト前立腺がん細胞の増殖を阻害する

本発明者らは、4種類の個別のヒト前立腺がん細胞株を用いることによって前立腺がんに対するhsa-miR-34aの治療的作用を評価した。前立腺がん細胞の細胞増殖を測定するため、以下の前立腺がん細胞株を用いた: 骨転移に由来するPPC-1; 脳転移に由来するDu145; ヒトパピローマウイルス18により不死化され、K-RASがん遺伝子により形質転換された前立腺細胞に由来するRWPE2; およびリンパ節転移に由来するLNCaP (Bello et al., 1997; Pretlow et al., 1993; Stone et al., 1978; Brothman et al., 1991; Horoszewicz et al., 1980)。PPC-1およびDu145細胞は、前立腺特異抗原(PSA)の発現を欠いており、アンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達とは無関係である。対照的に、RWPE2およびLNCaP細胞は、PSAおよびARの検査の結果が陽性である。脂質に基づくトランスフェクション試薬を用い96ウェルの形式で、細胞に合成hsa-miR-34a (Pre-miR(商標)-hsa-miR-34a, Ambionカタログ番号AM17100)または陰性対照のmiRNA (NC; Pre-miR(商標) マイクロRNA前駆体分子-陰性対照#2; Ambionカタログ番号AM17111)をトランスフェクトした。脂質に基づく逆トランスフェクションは、公開されたプロトコル(Ovcharenko et al., 2005)および以下のパラメータにしたがって三通りで行った: 細胞(96ウェルにつき6,000～7,000個)、OptiMEM (Invitrogen) 20 μl中リポフェクトアミン(商標) 2000 (カタログ番号11668-019, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA) 0.1～0.2 μl、100 μl中にて終濃度30 nMのmiRNA。増殖は、トランスフェクションから4～7日後、Alamar Blue(商標) (Invitrogen)を用い製造元の使用説明書にしたがって評価した。細胞増殖の阻害の対照として、Eg5としても知られる、モータータンパク質のキネシン11に対するsiRNAを用いた。Eg5は、ほとんどの真核細胞の細胞生存に不可欠であり、その欠如によって細胞増殖の低減および細胞死が起こる(Weil et al., 2002)。miRNAに適用したのと同じ実験パラメータにしたがい脂質に基づくトランスフェクションでsiEg5を用いた。蛍光単位(FLU)を3時間後に測定し、対照に対して規準化し、増殖の割合の変化としてプロットした。陰性対照のmiRNAで処理した細胞(100%)に対するhsa-miR-34a処理細胞の増殖割合を表9および図5に示す。

【０２９０】

（表９）hsa-miR-34a、Eg5に特異的なsiRNA (siEg5)、または陰性対照のmiRNA (NC)で処理したヒト前立腺がん細胞株の増殖割合(%)

細胞	hsa-miR-34a (30 nM)		siEg5 (30 nM)		NC (30 nM)	
	% 増殖	% SD	% 増殖	% SD	% 増殖	% SD
PPC-1	24.65	0.62	52.90	6.97	100.00	5.82
LNCaP	49.40	7.10	66.01	6.26	100.00	10.73
Du145	81.26	1.80	44.47	4.23	100.00	4.12
RWPE2	95.96	7.05	61.87	6.56	100.00	12.28

値は、陰性対照のmiRNAをトランスフェクトした細胞から得た値(100%の増殖)に対して規準化してある。NC，陰性対照のmiRNA；siEg5，Eg5に特異的なsiRNA；SD，標準偏差。

【０２９１】

hsa-miR-34aの送達は、ヒト前立腺がん細胞PPC-1、Du145、LNCaPおよびRWPE2の細胞増殖を阻害する(表9および図5)。平均して、hsa-miR-34aは細胞増殖を37.18%だけ阻害する。hsa-miR-34aの増殖阻害活性は、Eg5に対するsiRNAのそれに匹敵する。hsa-miR-34aは試験した全ての前立腺がん細胞において治療的反応を誘導するので、hsa-miR-34aは、前立腺がんおよび他の悪性病変を有する広範囲の患者に治療的有益性をもたらしうる。

【０２９２】

長期にわたるhsa-miR-34aの治療的活性を評価するため、本発明者らは、最大22日間miRNAの存在下で増殖曲線実験を行った。合成miRNAのような、裸の干渉RNAのインビトロでのトランスフェクションは、本質的に一過性であり、進行している細胞分裂の間のオリゴの希釈によって損なわれるので、miRNAを複数の時点で投与した(Bartlett et al., 2006; Bartlett et al., 2007)。多量の細胞へのmiRNAの送達に適応させるため、本発明者らは電気穿孔法を用いて、hsa-miR-34aまたは陰性対照のmiRNAをPPC-1、PC3およびDu145ヒト前立腺がん細胞に送達した。手短に言えば、PPC-1もしくはPC3細胞1×10^6個、またはDu145細胞0.5×10^6個を、BioRad Gene Pulser Xcell(商標)装置(BioRad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA)を用いて1.6 μM hsa-miR-34aまたは陰性対照により電気穿孔処理し、播種し、通常の増殖培地中で増やした。PC3およびDu145細胞による実験は三通りで行った。対照細胞が集密度に達した時点(PPC-1の場合4日目および11日目；PC3およびDu145の場合7日目および14日目)で、細胞を収集し、計数し、各miRNAで再び電気穿孔処理した。両条件の処理が同様であることを確実にするため、および指数関数的増殖に適応させるため、2回目および3回目の電気穿孔に用いる細胞数を最も少ない計数に漸減した。これらの電気穿孔事象から式PD=ln(Nf/N0)/ln2を用いて、および新たに播種された細胞のおよそ72%がプレートに接着するという事実に合わせて集団の倍加を計算した。細胞数を外挿し、均等目盛でプロットした(図6)。矢印は電気穿孔処理日を表す。グラフ中には標準偏差を含めてある。

【０２９３】

hsa-miR-34aの反復投与は、ヒト前立腺がん細胞の増殖を強く阻害した(図6、白四角形)。対照的に、陰性対照のmiRNAで処理した細胞は通常の指数関数的増殖を示した(図6、黒菱形)。対照細胞の増殖(100%)と比べて、hsa-miR-34aによる処理は21日目にPC3細胞増殖の97.2%の阻害(陰性対照のmiRNAで電気穿孔処理した細胞に対して2.8%の細胞)をもたらし、19日目にDu145細胞増殖の93.1%の阻害(陰性対照のmiRNAで電気穿孔処理した細胞に対して6.9%の細胞)をもたらした。hsa-miR34aで電気穿孔処理したPPC-1細胞は全て22日目までになくなった。

【０２９４】

このデータは、hsa-miR-34aがヒト前立腺がん細胞の処理において有用な治療的手段を提供することを示している。

【０２９５】

実施例9: 合成HSA-MIR-34Aはマウスにおいてヒト前立腺がん異種移植片の腫瘍増殖を阻害する

インビトロでの研究は、培養ヒト前立腺がん細胞におけるhsa-miR-34aの治療的活性を

実証するものである。それゆえ、hsa-miR-34aは動物において前立腺腫瘍の増殖を妨げる可能性が高い。この可能性を探るため、合成hsa-miR-34a miRNAの治療可能性を、PPC-1ヒト前立腺がん異種移植片を用い動物において評価した。動物1匹につきPPC-1細胞5×10^{6}個を、BD Matrigel(商標), (BD Biosciences; San Jose, CA, USA; カタログ番号356237)と1:1の比率で混合した1.6 μMの合成hsa-miR-34aまたは陰性対照miRNA (Pre-miR(商標)-hsa-miR-34a, Ambionカタログ番号AM17100; NC, Pre-miR(商標) マイクロRNA前駆体分子-陰性対照#2, Ambionカタログ番号AM17111)により電気穿孔処理し、NOD/SCIDマウス(Charles River Laboratories, Inc.; Wilmington, MA, USA)の背下部に皮下移植した。マウス7匹の群にhsa-miR-34a処理PPC-1細胞を注射し、動物7匹の群に陰性対照miRNAで処理したPPC-1細胞を注射した。安定したレベルのmiRNAを維持するため、脂質に基づくsiPORT(商標)アミン送達剤(Ambion, Austin, TX; カタログ番号AM4502)に抱合されたhsa-miR-34aまたは陰性対照miRNA各6.25 μgを腫瘍内注射により7日目、13日目、20日目および25日目に繰り返し投与した。20 gのマウス平均体重を考慮すると、この用量は0.3125 mg/kgに等しい。32日間1～2日ごとにカリパス測定値をとることにより、腫瘍の増殖をモニタリングした。腫瘍体積を、体積 = 長さ×幅×幅/2、ここで長さは幅よりも大きいという式を用いて計算し、経時的にプロットした(図7)。グラフ中には標準偏差を示してある。全てのデータ点がp値 < 0.01を有していた。p値は、22日目に得られたデータの場合1.86×10^{-9}ほどに低く、統計的有意性を示唆している。

【０２９６】

hsa-miR-34aを繰り返し投与したところ、ヒトPPC-1前立腺がん異種移植片の腫瘍増殖が遮断された(図7、白四角形)。hsa-miR-34aを受けた腫瘍の平均体積は32日目に151 mm^3であった。新たに移植された腫瘍の体積は111～155 mm^3に及び(4～7日目)、かくして、PPC-1腫瘍はhsa-miR-34a処理に反応して発現しえなかった。対照的に、陰性対照miRNAで局所的に処理した腫瘍は、影響を受けず、安定したペースで増殖し続けた(図7、黒菱形)。陰性対照miRNAで処理した腫瘍の平均体積は32日目に437 mm^3であった。注目すべきは、hsa-miR-34aによる各単回投与が腫瘍体積の急性的退縮を引き起こした。この作用は陰性対照のmiRNAでは誘導されず、hsa-miR-34aの抗腫瘍活性が特異的であることが示唆された。

【０２９７】

組織学的分析により、陰性対照miRNAで処理したPPC-1腫瘍ではかなりの、生存可能な前立腺がん細胞が密集していることが明らかになった(図8)。対照的に、hsa-miR-34aで処理した腫瘍では、細胞残屑およびまばらに分布した細胞を含むマトリゲル、ならびに外見的には生存可能な細胞を含む散発的なポケットが大半を占めていた(図8、矢印)。これらの細胞の生物学的状態のさらなる洞察を得るため、増殖マーカーKi-67、およびアポトーシスの指標であるカスパーゼ3に特異的な免疫組織化学分析を行った。図9に示すように、hsa-miR-34aで処理した腫瘍において生存可能な細胞を含む領域は、Ki-67レベルの低下およびカスパーゼ3レベルの増加を示した。このデータは、hsa-miR-34aが抗増殖性のおよびアポトーシス促進性の機構によって腫瘍増殖を阻害することを示している。

【０２９８】

このデータは、hsa-miR-34aが、前立腺がんを有する患者の処置において強力な治療的手段を提供することを示している。

【０２９９】

さらに、このデータは、脂質に基づく製剤におけるhsa-miR-34aの治療的有用性を実証している。

【０３００】

参照文献

以下の参照文献は、本明細書において記載されるものを補完する例示的な手順の詳細またはその他の詳細を提供するという程度に、参照により本明細書に具体的に組み入れられる。

U.S. Patent 4,337,063
U.S. Patent 4,404,289
U.S. Patent 4,405,711
U.S. Patent 4,659,774
U.S. Patent 4,682,195
U.S. Patent 4,683,202
U.S. Patent 4,704,362
U.S. Patent 4,816,571
U.S. Patent 4,870,287
U.S. Patent 4,959,463
U.S. Patent 5,141,813
U.S. Patent 5,143,854
U.S. Patent 5,202,231
U.S. Patent 5,214,136
U.S. Patent 5,221,619
U.S. Patent 5,223,618
U.S. Patent 5,242,974
U.S. Patent 5,264,566
U.S. Patent 5,264,566
U.S. Patent 5,268,486
U.S. Patent 5,288,644
U.S. Patent 5,324,633
U.S. Patent 5,378,825
U.S. Patent 5,384,261
U.S. Patent 5,399,363
U.S. Patent 5,405,783
U.S. Patent 5,412,087
U.S. Patent 5,424,186

U.S. Patent 5,428,148
U.S. Patent 5,429,807
U.S. Patent 5,432,049
U.S. Patent 5,436,327
U.S. Patent 5,445,934
U.S. Patent 5,446,137
U.S. Patent 5,466,468
U.S. Patent 5,466,786
U.S. Patent 5,468,613
U.S. Patent 5,470,710
U.S. Patent 5,470,967
U.S. Patent 5,472,672
U.S. Patent 5,480,980
U.S. Patent 5,492,806
U.S. Patent 5,503,980
U.S. Patent 5,510,270
U.S. Patent 5,525,464
U.S. Patent 5,525,464
U.S. Patent 5,527,681
U.S. Patent 5,529,756
U.S. Patent 5,532,128
U.S. Patent 5,543,158
U.S. Patent 5,545,531
U.S. Patent 5,547,839
U.S. Patent 5,554,501
U.S. Patent 5,554,744
U.S. Patent 5,556,752
U.S. Patent 5,561,071
U.S. Patent 5,571,639
U.S. Patent 5,574,146
U.S. Patent 5,580,726
U.S. Patent 5,580,732
U.S. Patent 5,583,013
U.S. Patent 5,593,839

U.S. Patent 5,599,672
U.S. Patent 5,599,695
U.S. Patent 5,602,240
U.S. Patent 5,602,244
U.S. Patent 5,610,289
U.S. Patent 5,610;287
U.S. Patent 5,614,617
U.S. Patent 5,623,070
U.S. Patent 5,624,711
U.S. Patent 5,631,134
U.S. Patent 5,637,683
U.S. Patent 5,639,603
U.S. Patent 5,641,515
U.S. Patent 5,645,897
U.S. Patent 5,652,099
U.S. Patent 5,654,413
U.S. Patent 5,658,734
U.S. Patent 5,661,028
U.S. Patent 5,665,547
U.S. Patent 5,667,972
U.S. Patent 5,670,663
U.S. Patent 5,672,697
U.S. Patent 5,677,195
U.S. Patent 5,681,947
U.S. Patent 5,695,940
U.S. Patent 5,700,637
U.S. Patent 5,700,922
U.S. Patent 5,705,629
U.S. Patent 5,708,153
U.S. Patent 5,708,154
U.S. Patent 5,714,606
U.S. Patent 5,728,525
U.S. Patent 5,739,169
U.S. Patent 5,744,305

U.S. Patent 5,760,395
U.S. Patent 5,763,167
U.S. Patent 5,770,358
U.S. Patent 5,777,092
U.S. Patent 5,789,162
U.S. Patent 5,792,847
U.S. Patent 5,800,992
U.S. Patent 5,801,005
U.S. Patent 5,807,522
U.S. Patent 5,824,311
U.S. Patent 5,830,645
U.S. Patent 5,830,880
U.S. Patent 5,837,196
U.S. Patent 5,846,225
U.S. Patent 5,846,945
U.S. Patent 5,847,219
U.S. Patent 5,856,174
U.S. Patent 5,858,988
U.S. Patent 5,859,221
U.S. Patent 5,871,928
U.S. Patent 5,872,232
U.S. Patent 5,876,932
U.S. Patent 5,886,165
U.S. Patent 5,919,626
U.S. Patent 5,922,591
U.S. Patent 6,004,755
U.S. Patent 6,040,193
U.S. Patent 6,087,102
U.S. Patent 6,251,666
U.S. Patent 6,368,799
U.S. Patent 6,383,749
U.S. Patent 6,617,112
U.S. Patent 6,638,717
U.S. Patent 6,720,138

U.S. Patent 6,723,509

U.S. Appln. Serial 09/545,207

U.S. Appln. Serial 10/667,126

U.S. Appln. Serial 11/141,707

U.S. Appln. Serial 11/273,640

U.S. Appln. Serial 11/349,727

U.S. Prov. Appln. Serial 60/575,743

U.S. Prov. Appln. Serial 60/649,584

U.S. Prov. Appln. Serial 60/650,807

Akiba *et al.*, *Int. J. Oncol.*, 18(2):257-264, 2001.

Akino *et al.*, *Gastroenterology*, 129(1):156-169, 2005.

Ando *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279(24):25549-25561, 2004.

Arap *et al., Cancer Res.*, 55(6):1351-1354, 1995.

Aspland *et al.*, *Oncogene*, 20(40):5708-5717, 2001.

Austin-Ward and Villaseca, *Revista Medica de Chile*, 126(7):838-845, 1998.

Ausubel *et al.*, *In: Current Protocols in Molecular Biology,* John, Wiley & Sons, Inc, NY, 1994.

Bae *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 275(33):25255-25261, 2000.

Bagga *et al.*, *Cell*, 122(4):553-563, 2005.

Bai *et al.*, *Histol. Histopathol.*, 18(2):449-457, 2003.

Bar-Shira *et al.*, *Cancer Res.,* 62(23):6803-6807, 2002.

Bartlett *et al., Biotechnol Bioeng*, 97(4):909-21, 2007.

Bartlett *et al., Nucleic Acids Res*, 34(1):322-33, 2006.

Barton *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 3(9):1579-1586, 1997.

Beisner *et al.*, *Cancer Res.*, 66(15):7554-7561, 2006.

Bello *et al., Carcinogenesis*, 18(6):1215-23, 1997.

Billottet *et al.*, *Oncogene*, 25(50):6648-6659, 2006.

Birchmeier *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.,* 4(12):915-925, 2003.

Biswas *et al.*, *Cancer Res.*, 64(14):4687-4692, 2004.

Boccaccio and Comoglio, *Nat. Rev. Cancer*, 6(8):637-645, 2006.

Bodner-Adler *et al.*, *Anticancer Res.*, 21(1B):809-812, 2001.

Borczuk *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 163(5):1949-1960, 2003.

Bostwick *et al.*, *Prostate,* 58(2):164-168, 2004.

Boultwood *et al.*, *Br. J. Haematol.,* 126(4):508-511, 2004.

Boutros *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 325(4):1115-1121, 2004.

Bradham *et al.*, *J. Cell Biol.,* 114(6):1285-1294, 1991.

Bravou *et al.*, *Int. J. Oncol.,* 27(6):1511-1518, 2005.

Brothman *et al., J. Urol.*, 145(5):1088-91, 1991.

Bui *et al.*, *Br. J. Cancer,* 77(2):319-324, 1998.

Bukowski *et al., Clinical Cancer Res.*, 4(10):2337-2347, 1998.

Cahill *et al.*, *Nature*, 392(6673):300-303, 1998.

Caldas *et al., Cancer Res.,* 54:3568-3573, 1994.

Calin and Croce, *Nat. Rev. Cancer*, 6(11):857-866, 2006.

Carrington and Ambros, *Science*, 301(5631):336-338, 2003.

Castillo *et al.*, *Cancer Res.*, 66(12):6129-6138, 2006.

Cheng *et al., Cancer Res.*, 54(21):5547-5551, 1994.

Chieffi *et al.*, *Prostate*, 66(3):326-333, 2006.

Choi *et al.*, *Oncogene*, 23(42):7095-7103, 2004.

Cho-Vega *et al.*, *Hum. Pathol.*, 35(9):1095-1100, 2004.

Christodoulides *et al.*, *Microbiology*, 144(Pt 11):3027-3037, 1998.

Claudio *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 8(6):1808-1815, 2002.

Cohen *et al.*, *Oncogene*, 20(2):141-146, 2001.

Cooper *et al.*, *Nature*, 311(5981):29-33, 1984.

Croci *et al.*, *Cancer Res.*, 64(5):1730-1736, 2004.

Cummins *et al.,* In: *IRT: Nucleosides and nucleosides*, La Jolla CA, 72, 1996.

Danilkovitch-Miagkova and Zbar, *J. Clin. Invest.,* 109(7):863-867, 2002.

D'Antonio *et al.*, *Int. J. Oncol.*, 21(5):941-948, 2002.

Davidson *et al., J. Immunother.*, 21(5):389-398, 1998.

Dean *et al.*, *Nature*, 318(6044):385-388, 1985.

Denli *et al., Trends Biochem. Sci.*, 28:196, 2003.

Didenko, *Biotechniques*, 31(5):1106-1116, 1118, 1120-1121, 2001.

Dillman, *Cancer Biother. Radiopharm.*, 14(1):5-10, 1999.

Donnellan and Chetty, *Mol. Pathol.,* 51(1):1-7, 1998.

Ebert *et al.*, *Cancer Res.*, 54(15):3959-3962, 1994.

Eferl *et al.*, *Cell*, 112(2):181-192, 2003.

Emptage *et al., Neuron*, 29(1):197-208, 2001.

Endoh *et al.*, *Br. J. Cancer,* 93(12):1395-1399, 2005.

EP 266,032

EP 373 203

EP 785 280

EP 799 897

Esquela-Kerscher and Slack, *Nat. Rev. Cancer,* 6(4):259-269, 2006.

Filipits *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 8(3):729-733, 2002.

Fisher, *J. Royal Statistical. Soc.*, 85(1):87-94, 1922.

Fleischer *et al.*, *Int. J. Oncol.*, 28(1):25-32, 2006.

Florenes *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 6(9):3614-3620, 2000.

Fodor *et al.*, *Biochemistry*, 30(33):8102-8108, 1991.

Froehler *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 14(13):5399-5407, 1986.

Ginestier *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 12(15):4533-4544, 2006.

Grabsch *et al.*, *J. Pathol.,* 200(1):16-22, 2003.

Gratas *et al.*, *Cancer Res.*, 58(10):2057-2062, 1998.

Griffey *et al.*, *J. Mass Spectrom.*, 32(3):305-13, 1997.

Halkidou *et al.*, *Prostate*, 59(2):177-189, 2004.

Han *et al.*, *Oncogene*, 23(7):1333-1341, 2004.

Hanahan and Weinberg, *Cell*, 100:57-70, 2000.

Hanibuchi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 78(4):480-485, 1998.

Hartmann *et al.*, *Cancer Res.,* 59(7):1578-1583, 1999.

Hellstrand *et al., Acta Oncologica*, 37(4):347-353, 1998.

Hishikawa *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 274(52):37461-37466, 1999.

Horoszewicz *et al., Prog Clin Biol Res*, 37(115-32, 1980.

Houston and O'Connell, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 4(4):321-326, 2004.

Huguet *et al.*, *Cancer Res.,* 54(10):2615-2621, 1994.

Hui and Hashimoto, *Infection Immun.,* 66(11):5329-5336, 1998.

Hussussian *et al.*, *Nat. Genet.*, 8(1):15-21, 1994.

Hynes and Lane, *Nat. Rev. Cancer*, 5(5):341-354, 2005.

Iolascon *et al.*, *Hepatology*, 27(4):989-995, 1998.

Ishikawa *et al.*, *Cancer Res.*, 65(20):9176-9184, 2005.

Itakura and Riggs, *Science,* 209:1401-1405, 1980.

Ito *et al.*, *Anticancer Res.*, 21(2A):1043-1048, 2001.

Ito *et al.*, *Anticancer Res.*, 23(5A):3819-3824, 2003.

Jin *et al.*, *Nature,* 442(7102):576-579, 2006.

Jonson *et al.*, *Int. J. Oncol.*, 19(1):71-81, 2001.

Ju *et al., Gene Ther.*, 7(19):1672-1679, 2000.

Kalin *et al.*, *Cancer Res.*, 66(3):1712-1720, 2006.

Kalinichenko *et al.*, *Genes Dev.*, 18(7):830-850, 2004.

Kamb *et al.*, *Science*, 2674:436-440, 1994.

Kaufmann *et al.*, *Blood*, 91(3):991-1000, 1998.

Kawai *et al.*, *Int. J. Cancer*, 107(3):353-358, 2003.

Keen and Taylor, *Nat. Rev. Cancer*, 4(12):927-936, 2004.

Kim *et al.*, *Cancer Res.*, 66(4):2153-2161, 2006.

Kitada *et al.*, *Blood,* 91(9):3379-3389, 1998.

Kitadai *et al.*, *Jpn. J. Cancer Res.*, 84(8):879-884, 1993.

Klostermeier and Millar, *Biopolymers*, 61(3):159-79, 2001-2002.

Koliopanos *et al.*, *World J. Surg.,* 26(4):420-427, 2002.

Kornberg and Baker, *DNA Replication*, 2nd Ed., Freeman, San Francisco, 1992.

Krajewska *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 148(5):1567-1576, 1996.

Krasagakis *et al.*, *Br. J. Cancer*, 77(9):1492-1494, 1998.

Krek *et al., Nature Genet.*, 37:495-500, 2005.

Kulkarni *et al.*, *Leukemia,* 16(1):127-134, 2002.

Lagos-Quintana *et al.*, *Science,* 294(5543):853-858, 2001.

Lambros *et al.*, *J. Pathol.,* 205(1):29-40, 2005.

Lau *et al.*, *Science,* 294(5543):858-862, 2001.

Lee and Ambros, *Science,* 294(5543):862-864, 2001.

Lim *et al., Nature,* 433(7027):769-773, 2005.

Lin and Gelman, *Cancer Res.,* 57(11):2304-2312, 1997.

Lin *et al.*, *Gastroenterology,* 128(1):9-23, 2005.

Liu and Erikson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 100(10):5789-5794, 2003.

Liu and Matsuura, *Cell Cycle,* 4(1):63-66, 2005.

Liu *et al.*, *Cancer Res.,* 66(2):653-658, 2006.

Liu *et al.*, *Cancer Res.*, 66(7):3593-3602, 2006.

Lopez-Beltran *et al.*, *J. Pathol.*, 209(1):106-113, 2006.

Lucke *et al.*, *Cancer Res.*, 61(2):482-485, 2001.

Lutchman and Rouleau, *Cancer Res.*, 55(11):2270-2274, 1995.

Mahtouk *et al.*, *Oncogene,* 24(21):3512-3524, 2005.

Maki *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 84(9):2848-2852, 1987.

Malumbres and Barbacid, *Nat. Rev. Cancer*, 1(3):222-231, 2001.

Markowitz *et al.*, *Science*, 268(5215):1336-1338, 1995.

Markowitz, *Biochim. Biophys. Acta,* 1470(1):M13-20, 2000.

Marks, *Semin. Cancer Biol.*, 16(6):436-443, 2006.

Marsters *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.*, 54:225-234, 1999.

Martinez-Lorenzo *et al.*, *Int. J. Cancer*, 75(3):473-481, 1998.

Massague *et al.*, *Cell*, 103(2):295-309, 2000.

Matsumoto *et al.*, *Leukemia*, 14(10):1757-1765, 2000.

McClatchey and Giovannini, *Genes Dev.*, 19(19):2265-2277, 2005.

Meng *et al., Gastroenterology*, 130:2113-2129, 2006.

Miyake *et al.*, *Cancer,* 86(2):316-324, 1999.

Mizunuma *et al.*, *Br. J. Cancer,* 88(10):1543-1548, 2003.

Moller *et al.*, *Int. J. Cancer*, 57(3):371-377, 1994.

Montero *et al.*, *Clin. Cancer Res.,* 4(9):2161-2168, 1998.

Mori *et al., Cancer Res.*, 54(13):3396-3397, 1994.

Mori *et al.*, *Gastroenterology*, 131(3):797-808, 2006.

Morishita *et al.*, *Hepatology,* 40(3):677-686, 2004.

Mundt *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* 239(2):377-385, 1997.

Nakagawa *et al.*, *Oncogene,* 23(44):7366-7377, 2004.

Nauert *et al.*, *Curr. Biol.,* 7(1):52-62, 1997.

Nobri *et al.*, *Nature (London)*, 368:753-756, 1995.

Nupponen *et al.*, *Am. J. Pathol.,* 154(6):1777-1783, 1999.

Nupponen *et al.*, *Genes Chromosomes Cancer*, 28(2):203-210, 2000.

Ohsaki *et al., Cancer Res*, 52(13):3534-8, 1992.

Okamoto *et al.*, *Hepatology,* 38(5):1242-1249, 2003.

Okamoto *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91(23):11045-11049, 1994.

Olsen *et al.*, *Dev. Biol.*, 216:671, 1999.

Orlow *et al.*, *Cancer Res,* 54(11):2848-2851, 1994.

Ovcharenko *et al., Rna*, 11(6):985-93, 2005.

Pan *et al.*, *Neurol. Res.*, 24(7):677-683, 2002.

PCT Appln. WO 0138580

PCT Appln. WO 0168255

PCT Appln. WO 03020898

PCT Appln. WO 03022421

PCT Appln. WO 03023058
PCT Appln. WO 03029485
PCT Appln. WO 03040410
PCT Appln. WO 03053586
PCT Appln. WO 03066906
PCT Appln. WO 03067217
PCT Appln. WO 03076928
PCT Appln. WO 03087297
PCT Appln. WO 03091426
PCT Appln. WO 03093810
PCT Appln. WO 03100012
PCT Appln. WO 03100448A1
PCT Appln. WO 04020085
PCT Appln. WO 04027093
PCT Appln. WO 09923256
PCT Appln. WO 09936760
PCT Appln. WO 93/17126
PCT Appln. WO 95/11995
PCT Appln. WO 95/21265
PCT Appln. WO 95/21944
PCT Appln. WO 95/35505
PCT Appln. WO 96/31622
PCT Appln. WO 97/10365
PCT Appln. WO 97/27317
PCT Appln. WO 9743450
PCT Appln. WO 99/35505
Pietras *et al.*, *Oncogene*, 17(17):2235-2249, 1998.
Pretlow *et al., J Natl Cancer Inst*, 85(5):394-8, 1993.
Pruitt *et al., Nucleic Acids Res.*, 33(1):D501-D504, 2005.
Pruneri *et al.*, *Clin. Cancer Res.,* 11(1):242-248, 2005.
Qian *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(23):14925-14930, 2002.
Qin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95(24):14411-14416, 1998.
Remington's Pharmaceutical Sciences" 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580, 1990.
Rincon-Arano *et al.*, *Cancer,* 97(3):575-585, 2003.

Rosenkilde and Schwartz, *Apmis*, 112(7-8):481-495, 2004.

Ru *et al.*, *Oncogene*, 21(30):4673-4679, 2002.

Rubin and Gutmann, *Nat. Rev. Cancer*, 5(7):557-564, 2005.

Rust *et al.*, *J. Clin. Pathol.*, 58(5):520-524, 2005.

Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.

Sambrook *et al.*, *In: DNA microaarays: a molecular cloning manual,* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2003.

Sanchez-Aguilera *et al.*, *Blood*, 103(6):2351-2357, 2004.

Sano *et al.*, *Histopathology*, 46(5):532-539, 2005.

Scheit, *In: Synthesis and Biological Function*, Wiley-Interscience, New York, 171-172, 1980.

Schulze-Bergkamen *et al.*, *BMC Cancer*, 6:232, 2006.

Seggerson *et al., Dev. Biol.,* 243:215, 2002.

Serrano *et al.*, *Nature*, 366:704-707, 1993.

Serrano *et al.*, *Science*, 267(5195):249-252, 1995.

Sherr and McCormick, *Cancer Cell,* 2(2):103-112, 2002.

Shetty *et al.*, *Br. J. Cancer,* 93(11):1295-1300, 2005.

Shigeishi *et al.*, *Oncol. Rep.,* 15(4):933-938, 2006.

Shigemasa *et al.*, *Jpn. J. Cancer Res,* 93(5):542-550, 2002.

Shimo *et al.*, *Cancer Lett.*, 174(1):57-64, 2001.

Shimoyama *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 5(5):1125-1130, 1999.

Shinoura *et al.*, *Cancer Gene Ther.*, 7(2):224-232, 2000.

Sieghart *et al.*, *J. Hepatol.,* 44(1):151-157, 2006.

Smith *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 234(2):397-405, 1997.

Smith *et al.*, *Br. J. Cancer,* 93(6):719-729, 2005.

Solic and Davies, *Exp. Cell Res.,* 234(2):465-476, 1997.

Sparmann and Bar-Sagi, *Cancer Cell,* 6(5):447-458, 2004.

Stone *et al., Int J Cancer*, 21(3):274-81, 1978.

Strebhardt and Ullrich, *Nat. Rev. Cancer*, 6(4):321-330, 2006.

Sujobert *et al.*, *Blood,* 106(3):1063-1066, 2005.

Sum *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277(10):7849-7856, 2002.

Sum *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(21):7659-7664, 2005.

Takimoto *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 251(1):264-268, 1998.

Tanami *et al.*, *Lab. Invest.*, 85(9):1118-1129, 2005.

Taniwaki *et al.*, *Int. J. Oncol.,* 29(3):567-575, 2006.

Tanner *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 6(5):1833-1839, 2000.

Thome, *Nat. Rev. Immunol.*, 4(5):348-359, 2004.

Tikoo *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 269(38):23387-23390, 1994.

Troncone *et al.*, *J. Clin. Pathol.,* 60(4):377-381, 2007.

Tsai *et al., J Natl Cancer Inst*, 85(11):897-901, 1993.

Turner *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 4(10):814-819, 2004.

UK Appln. 8 803 000

UK Patent 1,529,202

Ulisse *et al.*, *Int. J. Cancer*, 119(2):275-282, 2006.

Vanhaesebroeck *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, 22(7):267-272, 1997.

Viard-Leveugle *et al.*, *J. Pathol.,* 201(2):268-277, 2003.

Visvader *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98(25):14452-14457, 2001.

Vogt *et al.*, *Cell Cycle,* 5(9):946-949, 2006.

Vos *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278(30):28045-28051, 2003.

Wade, *Hum. Mol. Genet.*, 10(7):693-698, 2001.

Wang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98(20):11468-11473, 2001.

Weil *et al., Biotechniques*, 33(6):1244-8, 2002.

Weiss and Bohmann, *Cell Cycle*, 3(2):111-113, 2004.

Wikman *et al.*, *Oncogene*, 21(37):5804-5813, 2002.

Wohlschlegel *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 161(1):267-273, 2002.

Wooster and Weber, *N. Engl. J. Med.,* 348(23):2339-2347, 2003.

Wu *et al.*, *Eur. J. Cancer,* 38(14):1838-1848, 2002.

Wu *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 42(4):557-565, 2006.

Wu *et al.*, *Int. J. Gynecol. Cancer,* 16(4):1668-1672, 2006.

Wuilleme-Toumi *et al.*, *Leukemia,* 19(7):1248-1252, 2005.

Xi *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 12(8):2484-2491, 2006a.

Xi *et al.*, *Clin. Chem.*, 52(3):520-523, 2006b.

Xia *et al.*, *Cancer Res.*, 61(14):5644-5651, 2001.

Yamagata *et al.*, *Cancer Res.*, 65(1):157-165, 2005.

Yang *et al.*, *Cancer Cell*, 9(6):445-457, 2006.

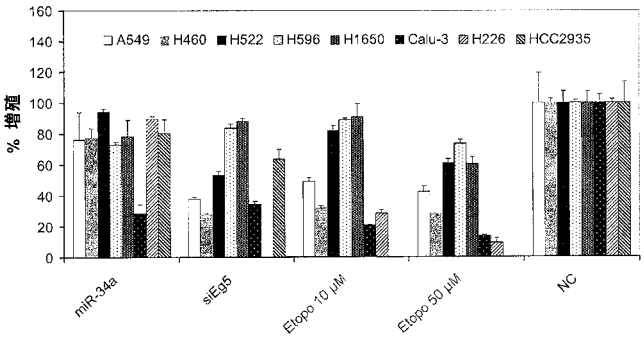
Yang *et al.*, *Cancer Res.,* 65(19):8887-8895, 2005.

Yu and Feig, *Oncogene*, 21(49):7557-7568, 2002.

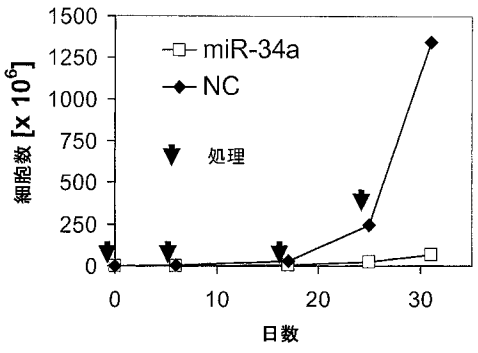
Zangemeister-Wittke and Huwiler, *Cancer Biol. Ther.*, 5(10):1355-1356, 2006.

Zhu *et al.*, *Cell,* 94(6):703-714, 1998.

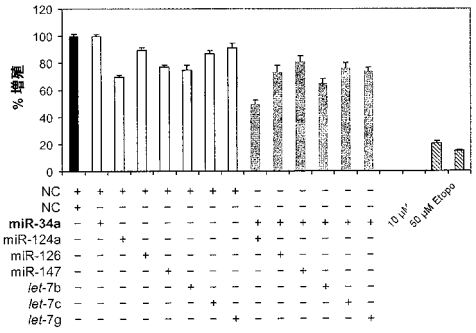
【図１】



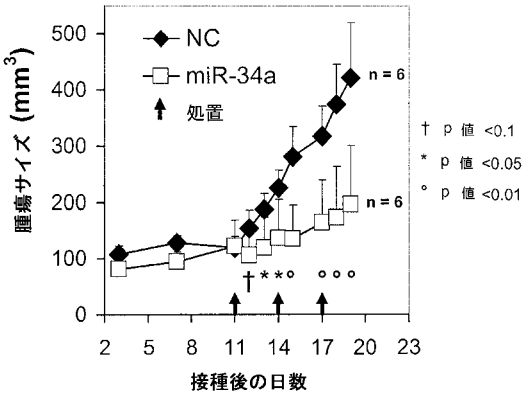
【図２】



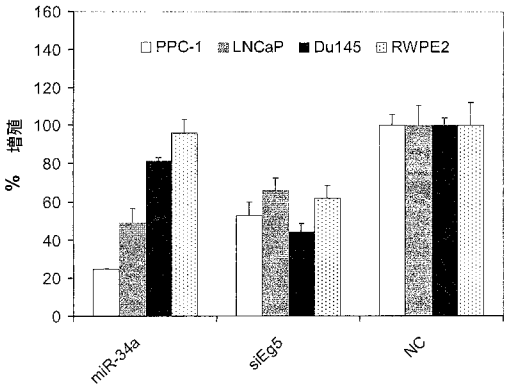
【図３】



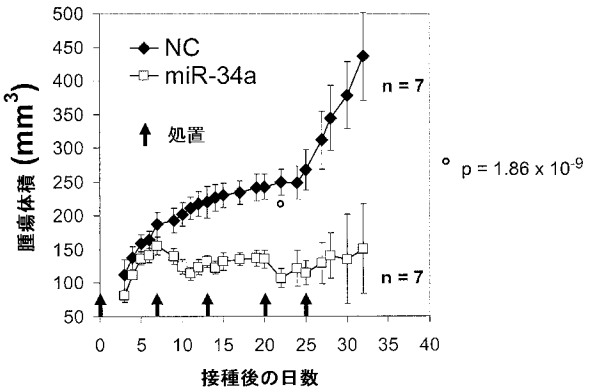
【図４】



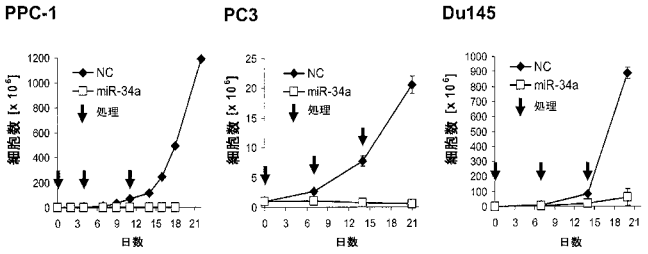
【図５】


□PPC-1 ▨LNCaP ■Du145 ▨RWPE2
% 増殖
160
140
120
100
80
60
40
20
0
miR-34a
siEg5
NC

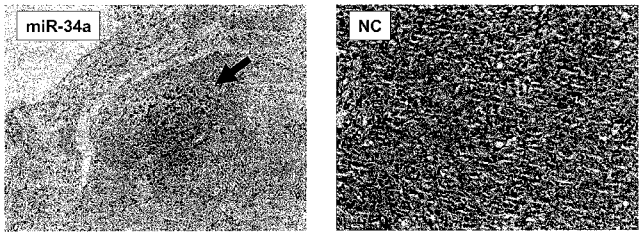
【図７】


NC
miR-34a
処置
n = 7
n = 7
p = 1.86 x 10-9
腫瘍体積 (mm3)
接種後の日数

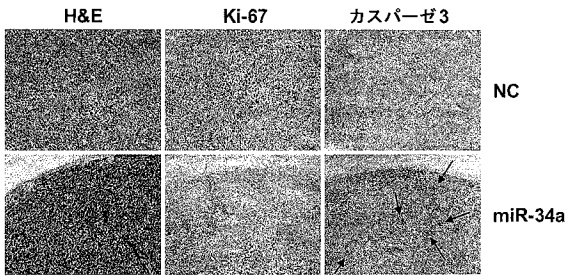
【図６】


PPC-1
PC3
Du145
NC
miR-34a
処理
細胞数 [x 10^5]
日数

【図８】


miR-34a
NC

【図９】


H&E
Ki-67
カスパーゼ3
NC
miR-34a

【配列表】
2010529966000001.xml
【手続補正書】
【提出日】平成22年5月18日(2010.5.18)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
2010529966000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/066025

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K48/00 G01N33/574 A61P35/00

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)
A61K A61P G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHANG TSUNG-CHENG ET AL: "Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis" MOLECULAR CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 26, no. 5, 31 May 2007 (2007-05-31), pages 745-752, XP002490192 ISSN: 1097-2765 abstract page 747, left-hand column, paragraph 2 - page 749, right-hand column, paragraph 1 page 750, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1-58

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 September 2009	16/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Camilleri, Alain

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/066025

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/137941 A2 (AMBION INC [US]; BROWN DAVID [US]; FORD LANCE [US]; CHENG ANGIE; JARVI) 28 December 2006 (2006-12-28) page 17, lines 27-29 page 20, lines 23,27-28 table 21 claims 75-77	1-58
X,P	JI QING ET AL: "Restoration of tumor suppressor miR-34 inhibits human p53-mutant gastric cancer tumorspheres" BMC CANCER, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 8, 266, 21 September 2008 (2008-09-21), XP021042904 ISSN: 1471-2407 DOI: 10.1186/1471-2407-8-266 abstract page 2, left-hand column, paragraph 2 - page 3, left-hand column, paragraph 1 page 6, right-hand column, paragraph 2 - page 11, left-hand column, paragraph 1; figure 8	1-58
X	HE LIN ET AL: "A microRNA component of the p53 tumour suppressor network." NATURE 28 JUN 2007, [Online] vol. 447, no. 7148, 6 June 2007 (2007-06-06), pages 1130-1134, XP002542850 ISSN: 1476-4687 Retrieved from the Internet: URL:http://www.nature.com/nature/journal/v447/n7148/pdf/nature05939.pdf> abstract figures 3-4 page 1133, right-hand column, paragraph 2-3	1-58
X	WO 2007/033023 A2 (UNIV OHIO STATE RES FOUND [US]; CROCE CARLO M [US]; CALIN GEORGE A [U) 22 March 2007 (2007-03-22) claims 3,16,32,60,71 page 4, paragraph 2 - page 7, last paragraph	1-58

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/066025

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	SUN F ET AL: "Downregulation of CCND1 and CDK6 by miR-34a induces cell cycle arrest" FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 582, no. 10, 30 April 2008 (2008-04-30), pages 1564-1568, XP022616472 ISSN: 0014-5793 [retrieved on 2008-04-10] abstract page 1567, left-hand column, last paragraph - page 1567, right-hand column, last paragraph; figure 5	1-58
X,P	BOMMER; GERIN G T; FENG I; KACZOROWSKI Y; KUICK A J; LOVE R; ZHAI R E; GIORDANO Y; QIN T J; MOORE Z S; MACDOUGALD B B; CHO O A; FE: "p53-Mediated Activation of miRNA34 Candidate Tumor-Suppressor Genes" CURRENT BIOLOGY, CURRENT SCIENCE, GB, vol. 17, no. 15, 6 August 2007 (2007-08-06), pages 1298-1307, XP022184975 ISSN: 0960-9822 abstract page 1302, left-hand column, paragraph 2 - page 1305, left-hand column, paragraph 2 figures 3,5	1-58
X,P	HERMEKING HEIKO: "p53 enters the MicroRNA world" CANCER CELL, vol. 12, no. 5, November 2007 (2007-11), pages 414-418, XP002542851 ISSN: 1535-6108 the whole document	1-58
E	WO 2008/137867 A2 (ROSETTA INPHARMATICS LLC [US]; CLEARY MICHELE A [US]; JACKSON AIMEE L) 13 November 2008 (2008-11-13) sequences 1,4,7 page 1, lines 5-6 page 44, lines 12-16 page 74, line 21 - page 75, line 4 examples 2-6	1-58

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/066025

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MENG; HENSON F; LANG R; WEHBE M; MAHESHWARI H; MENDELL S; JIANG J T; SCHMITTGEN J; PATEL T D; T: "Involvement of Human Micro-RNA in Growth and Response to Chemotherapy in Human Cholangiocarcinoma Cell Lines" GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 130, no. 7, 1 June 2006 (2006-06-01), pages 2113-2129, XP005475314 ISSN: 0016-5085 cited in the application abstract	1-58

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/066025

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006137941 A2	28-12-2006	AU 2005333165 A1	28-12-2006
		CA 2587189 A1	28-12-2006
		EP 1838852 A2	03-10-2007
		JP 2008519606 T	12-06-2008
		US 2009176723 A1	09-07-2009
		US 2008176766 A1	24-07-2008
		US 2008171715 A1	17-07-2008
		US 2008050744 A1	28-02-2008
WO 2007033023 A2	22-03-2007	AU 2006291165 A1	22-03-2007
		CA 2621441 A1	22-03-2007
		CN 101296702 A	29-10-2008
		EP 1937280 A2	02-07-2008
		JP 2009507918 T	26-02-2009
WO 2008137867 A2	13-11-2008	WO 2008137862 A2	13-11-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/711*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/711		
Ａ６１Ｋ	*35/76*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	35/76		
Ａ６１Ｋ	*9/51*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/51		
Ａ６１Ｋ	*47/44*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/44		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ	*37/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/00		
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*5/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/00		
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*13/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/00		
Ａ６１Ｐ	*7/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00		
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*33/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/00		
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*31/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10		
Ｇ０１Ｎ	*33/53*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
			Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｍ	

(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,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100130845
弁理士 渡邉 伸一
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 バーダー アンドリアス ジー.
アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン ウッドワード ストリート ２１５０ スイート １００

(72)発明者 パトラワラ ルブナ
アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン ホビー ホース コート １１９００ ＃５１４
(72)発明者 バイロム マイク
アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン ウッドワード ストリート ２１５０ スイート１００
(72)発明者 ジョンスン チャールズ ディー.
アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン ウッドワード ストリート ２１５０ スイート１００
(72)発明者 ブラウン デイビッド
アメリカ合衆国 テキサス州 オースティン ウッドワード ストリート ２１５０ スイート１００

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA80 CA05 CA11 DA02 EA04 HA12 HA17
4B063 QA01 QA19 QQ08 QQ52 QQ57 QR08 QR32 QR55 QR62 QS25 QS34
4C076 AA65 BB01 BB11 BB12 BB15 BB16 BB17 BB21 BB25 CC26 CC27 EE51A
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA52 MA55 MA56 MA59 MA65 MA66 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA51 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZB07 ZB21 ZB26 ZB27 ZB31 ZB32 ZB33 ZB35 ZB37 ZC01 ZC02 ZC21
4C087 AA01 AA02 BC83 MA01 MA52 MA55 MA56 MA59 MA65 MA66 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA51 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZB07 ZB21 ZB26 ZB27 ZB31 ZB32 ZB33 ZB35 ZB37 ZC01 ZC02 ZC21

专利名称(译)	由miR-34调节的基因和途径作为治疗干预的靶标		
公开(公告)号	JP2010529966A	公开(公告)日	2010-09-02
申请号	JP2010511348	申请日	2008-06-06
[标]申请(专利权)人(译)	奥斯瑞根公司		
申请(专利权)人(译)	阿修罗仁公司		
[标]发明人	バーダーアンドリアスジー パトラワラルブナ バイロムマイク ジョンスンチャールズディー ブラウンデイビッド		
发明人	バーダー アンドリアス ジー. パトラワラ ルブナ バイロム マイク ジョンスン チャールズ ディー. ブラウン デイビッド		
IPC分类号	A61K31/7088 C12N15/113 C12N15/09 C12Q1/68 A61K31/7105 A61K31/711 A61K35/76 A61K9/51 A61K47/44 A61P43/00 A61P37/00 A61P9/00 A61P1/00 A61P5/00 A61P27/02 A61P13/00 A61P7/00 A61P21/00 A61P25/00 A61P11/00 A61P17/00 A61P35/00 A61P33/00 A61P31/04 A61P31/12 A61P31/10 A61P35/02 G01N33/53		
CPC分类号	A61P1/00 A61P5/00 A61P7/00 A61P9/00 A61P11/00 A61P13/00 A61P17/00 A61P21/00 A61P25/00 A61P27/02 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P33/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/00 A61P43/00 C12N15/113 C12N2310/141 C12N2320/12 C12N2320/31 C12N2330/31 G01N33/574 G01N2800/52 Y10T436/143333		
FI分类号	A61K31/7088 C12N15/00.ZNA.G C12N15/00.A C12Q1/68.A A61K31/7105 A61K31/711 A61K35/76 A61K9/51 A61K47/44 A61P43/00.111 A61P37/00 A61P9/00 A61P1/00 A61P5/00 A61P27/02 A61P13/00 A61P7/00 A61P21/00 A61P25/00 A61P43/00 A61P11/00 A61P17/00 A61P35/00 A61P33/00 A61P31/04 A61P31/12 A61P31/10 A61P35/02 G01N33/53.M		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA05 4B024/CA11 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/HA12 4B024/HA17 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ52 4B063/QQ57 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4C076/AA65 4C076/BB01 4C076/BB11 4C076/BB12 4C076/BB15 4C076/BB16 4C076/BB17 4C076/BB21 4C076/BB25 4C076/CC26 4C076/CC27 4C076/EE51A 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/MA52 4C086/MA55 4C086/MA56 4C086/MA59 4C086/MA65 4C086/MA66 4C086/NA14 4C086/ZA01 4C086/ZA33 4C086/ZA36 4C086/ZA51 4C086/ZA59 4C086/ZA66 4C086/ZA81 4C086/ZA89 4C086/ZA94 4C086/ZB07 4C086/ZB21 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4C086/ZB31 4C086/ZB32 4C086/ZB33 4C086/ZB35 4C086/ZB37 4C086/ZC01 4C086/ZC02 4C086/ZC21 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BC83 4C087/MA01 4C087/MA52 4C087/MA55 4C087/MA56 4C087/MA59 4C087/MA65 4C087/MA66 4C087/NA14 4C087/ZA01 4C087/ZA33 4C087/ZA36 4C087/ZA51 4C087/ZA59 4C087/ZA66 4C087/ZA81 4C087/ZA89 4C087/ZA94 4C087/ZB07 4C087/ZB21 4C087/ZB26 4C087/ZB27 4C087/ZB31 4C087/ZB32 4C087/ZB33 4C087/ZB35 4C087/ZB37 4C087/ZC01 4C087/ZC02 4C087/ZC21		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 渡边真一		

	正人大关
优先权	60/942971 2007-06-08 US
其他公开文献	JP2010529966A5
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明使用该谱来评估患者使用miR-34调节基因或基因途径的病症，以鉴定由miR-34调节的基因或基因途径。本发明涉及用合适的miRNA治疗和/或治疗患者的方法和组合物。

遺伝子記号	参照配列 転写産物ID (Pruitt et al., 2005)	説明
A1BG	NM_130786	α-1B糖タンパク質
AADACL1	NM_020792	アリールアセトアミドデアセチラーゼ様1
AASDHPPT	NM_015423	アミノアジピン酸セミアルデヒド
ABCA1	NM_005502	ATP結合カセット，サブファミリーA(メンバー1
ABCC1	NM_004996	ATP結合カセット，サブファミリーC，メンバー1
ABCC12	NM_033226	ATP結合カセットタンパク質C12
ABCC13	NM_172024	ATP結合カセットタンパク質C13アイソフォームb
ABCC4	NM_005845	ATP結合カセット，サブファミリーC，メンバー4
ABCC5	NM_005688	ATP結合カセット，サブファミリーC，メンバー5
ABCD1	NM_000033	ATP結合カセット，サブファミリーD（ALD），メンバー
ABCE1	NM_002940	ATP結合カセット，サブファミリーE，メンバー1
ABCF2	NM_007189	ATP結合カセット，サブファミリーF，メンバー2
ABCF3	NM_018358	ATP結合カセット，サブファミリーF（GCN20）
ABCG4	NM_022169	ATP結合カセット，サブファミリーG，メンバー4
ABHD12	NM_015600	アブヒドロラーゼドメイン含有12
ABHD4	NM_022060	アブヒドロラーゼドメイン含有4
ABI3	NM_016428	NESHタンパク質
ABL1	NM_005157	v-abl アベルソンマウス白血病ウイルス性がん遺伝子
ABLIM1	NM_001003407	アクチン結合LIMタンパク質1アイソフォームb
ABLIM3	NM_014945	アクチン結合LIMタンパク質ファミリー，メンバー3
ABR	NM_001092	活性型断点クラスター領域関連
ACACA	NM_198834	アセチルコエンザイムAカルボキシラーゼαアイソフォーム1
ACAD11	NM_032169	推定アシルCoAデヒドロゲナーゼ
ACAD8	NM_014384	アシルコエンザイムAデヒドロゲナーゼファミリー，メンバー8
ACADL	NM_001608	アシルコエンザイムAデヒドロゲナーゼ，長鎖
ACADS	NM_000017	アシルコエンザイムAデヒドロゲナーゼ，C-2からC-3短型
ACADSB	NM_001609	アシルコエンザイムAデヒドロゲナーゼ，短型/分岐
ACADVL	NM_000018	アシルコエンザイムAデヒドロゲナーゼ，超長鎖
ACBD3	NM_022735	アシルコエンザイムA 結合ドメイン含有3
ACCN1	NM_001094	アミロリド感受性陽イオンチャネル1，ニューロン
ACE	NM_152831	アンジオテンシンI変換酵素アイソフォームS
ACOT11	NM_147161	チオエステラーゼ，脂肪関連アイソフォームBFIT2
ACP5	NM_001611	酒石酸耐性酸性ホスファターゼ5前駆体
ACPP	NM_001099	前立腺酸性ホスファターゼ前駆体
ACPT	NM_080789	精巣酸性ホスファターゼアイソフォームb前駆体
ACSL1	NM_001995	アシルCoAシンテターゼ長鎖ファミリーメンバー1
ACSL3	NM_004457	アシルCoAシンテターゼ長鎖ファミリーメンバー3
ACSL4	NM_004458	アシルCoAシンテターゼ長鎖ファミリーメンバー4
ACSS2	NM_018677	アシルCoAシンテターゼ短鎖ファミリーメンバー2
ACTBL1	NM_001004053	前立腺、卵巣、精巣で発現するタンパク質
ACTL6A	NM_004301	アクチン様6Aアイソフォーム1
ACTL8	NM_030812	アクチン様8タンパク質
ACTN2	NM_001103	アクチニン，α2
ACTN4	NM_004924	アクチニン，α4
ACTR1A	NM_005736	ARP1アクチン関連タンパク質1A相同体A
ACTR5	NM_024855	ARP5アクチン関連タンパク質5相同体
ACTR8	NM_022899	アクチン関連タンパク質8
ACVR1B	NM_004302	アクチビンA型1B受容体アイソフォームα前駆体