

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-91251

(P2015-91251A)

(43) 公開日 平成27年5月14日(2015.5.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	Z N A A
G O 1 N 33/48 (2006.01)	G O 1 N 33/48	S
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50	P
G O 1 N 37/00 (2006.01)	G O 1 N 37/00	1 O 2
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53	M
審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 139 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-261849 (P2014-261849)	(71) 出願人	592017633
(22) 出願日	平成26年12月25日 (2014.12.25)		ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ
(62) 分割の表示	特願2010-545256 (P2010-545256)		ション
原出願日	平成21年2月2日 (2009.2.2)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ
(31) 優先権主張番号	61/025, 536	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成20年2月1日 (2008.2.1)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	61/100, 293		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成20年9月26日 (2008.9.26)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国	米国 (US)		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】 医学的疾患および医学的状態の診断、予後および治療におけるマイクロベシクルの使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】対象における疾患または他の医学的状態の診断、予後、モニタリングおよび評価方法、マイクロベシクルを投与する方法の提供。

【解決手段】対象由来の生体試料から単離されたマイクロベシクル内のバイオマーカーを検出することによって支援する方法。さらに、生体試料中のマイクロベシクルの濃度を決定することによる疾患の診断、モニタリングの方法；核酸またはタンパク質を、該核酸またはタンパク質を含むマイクロベシクルを投与することによって標的細胞に送達する方法；マイクロベシクルを含まないかまたはマイクロベシクルに富む液体画分を患者に導入することによって体液輸注を行うための方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象における疾患または他の医学的状态の検出を助ける、診断方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル (microvesicle) 画分を単離する段階；

(b) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、該バイオマーカーが疾患または他の医学的状态と関連している段階。

【請求項 2】

対象における疾患または他の医学的状态の状況のモニタリングを助ける、モニタリング方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル画分を単離する段階；

(b) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、該バイオマーカーが疾患または他の医学的状态と関連している段階。

【請求項 3】

疾患または他の医学的状态を有する対象における治療効能の評価を助ける、評価方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル画分を単離する段階；

(b) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、該バイオマーカーが疾患または他の医学的状态に対する治療効能と関連している段階。

【請求項 4】

生体試料が体液の試料である、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

バイオマーカーが、

- (i) ある種の核酸；
- (ii) 核酸の発現レベル；
- (iii) 核酸変異体；または
- (iv) それらの組み合わせ、

である、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

バイオマーカーがメッセンジャーRNA、マイクロRNA、siRNAまたはshRNAである、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

バイオマーカーがDNA、一本鎖DNA、相補的DNAまたは非コードDNAである、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

疾患または他の医学的状态が、新生物性の疾患または異常である、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

バイオマーカーが、表3～15のいずれかに列記された核酸、またはその変異体である、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

疾患または他の医学的状态が神経膠芽腫である、請求項9記載の方法。

【請求項 11】

バイオマーカーが、表8～12のいずれかに列記された核酸、またはその変異体である、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

バイオマーカーがマイクロRNA-21である、請求項8～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

バイオマーカーが、腫瘍の臨床的に別個のタイプまたはサブタイプと関連している、請

求項8記載の方法。

【請求項14】

バイオマーカーがEGFR遺伝子の変異体である、請求項1～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

バイオマーカーがEGFRvIII突然変異である、請求項14記載の方法。

【請求項16】

バイオマーカーが前立腺癌に関連している、請求項8記載の方法。

【請求項17】

バイオマーカーが、TMPRSS2-ERG、PCA-3、PSA、またはそれらの変異体である、請求項16記載の方法。 10

【請求項18】

バイオマーカーが黒色腫に関連している、請求項8記載の方法。

【請求項19】

バイオマーカーがBRAF変異体である、請求項18記載の方法。

【請求項20】

バイオマーカーが、let-7a；miR-15b；miR-16；miR-19b；miR-21；miR-26a；miR-27a；miR-92；miR-93；miR-320およびmiR-20からなる群より選択される1つまたは複数の核酸の発現レベルである、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】 20

疾患または他の医学的状態が代謝性の疾患または異常である、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

代謝性の疾患または異常が、糖尿病、炎症または周産期異常である、請求項21記載の方法。

【請求項23】

代謝性の疾患または異常が鉄代謝に関連している、請求項21記載の方法。

【請求項24】

バイオマーカーが、ヘプシジンをコードする核酸、またはその断片もしくは変異体である、請求項21記載の方法。 30

【請求項25】

医学的状態が移植後異常である、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項26】

バイオマーカーが、マトリックスメタロプロテイナーゼのファミリーのメンバーをコードするmRNAである、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項27】

バイオマーカーが、表10に列記された核酸である、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項28】

疾患または他の医学的状態が癌であり、かつバイオマーカーがKras遺伝子の核酸変異体である、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。 40

【請求項29】

マイクロベシクル画分中のマイクロベシクルが、約30nm～約800nmの範囲にある直径を有する、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項30】

範囲が約30nm～約200nmである、請求項29記載の方法。

【請求項31】

段階(a)が、サイズ排除クロマトグラフィー、密度勾配遠心法、分画遠心法、ナノ膜限外濾過、免疫吸着捕捉 (immunoabsorbent capture)、アフィニティー精製、マイクロ流体分離 (microfluidic separation)、またはそれらの組み合わせによって行われる、 50

請求項1～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項32】

バイオマーカーが核酸である方法であって、核酸の増幅をさらに含む、請求項1～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項33】

検出する段階(b)が、マイクロアレイ分析、PCR、アレル特異的プローブとのハイブリダイゼーション、酵素的突然変異検出、ライゲーション連鎖反応(LCR)、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ(OLA)、フローサイトメトリーヘテロ二重鎖分析、ミスマッチ化学切断法、質量分析、核酸シーケンシング、一本鎖高次構造多型(SSCP)、変性勾配ゲル電気泳動(DGGE)、温度勾配ゲル電気泳動(TGGE)、制限断片多型、遺伝子発現連続分析(serial analysis of gene expression)(SAGE)、またはそれらの組み合わせによって行われる、請求項1～32のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項34】

特定のタイプの細胞に由来する選択的マイクロベシクル画分の単離をさらに含む、請求項1～33のいずれか一項記載の方法。

【請求項35】

細胞が腫瘍細胞である、請求項34記載の方法。

【請求項36】

マイクロベシクル画分が、肺、膵臓、胃、腸、膀胱、腎臓、卵巣、精巣、皮膚、結腸直腸、乳房、前立腺、脳、食道、肝臓、胎盤、胎児の細胞、またはそれらの組み合わせに由来する、請求項34記載の方法。

20

【請求項37】

選択的マイクロベシクル画分が、基本的に尿中マイクロベシクルからなる、請求項34記載の方法。

【請求項38】

対象における疾患または他の医学的状态の検出を助ける、診断方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料を入手する段階；および

(b) 生体試料内のマイクロベシクルの濃度を決定する段階。

【請求項39】

対象における疾患または他の医学的状态の状況のモニタリングを助ける、モニタリング方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料を入手する段階；および

(b) 生体試料内のマイクロベシクルの濃度を決定する段階。

30

【請求項40】

濃度を決定する段階の前に、生体試料からマイクロベシクル画分を単離する段階をさらに含む、請求項38または39記載の方法。

【請求項41】

単離する段階が、サイズ排除クロマトグラフィー、密度勾配遠心法、分画遠心法、ナノ膜限外濾過、免疫吸着捕捉、アフィニティー精製、マイクロ流体分離、またはそれらの組み合わせによって行われる、請求項40記載の方法。

40

【請求項42】

マイクロベシクル画分が特定のタイプの細胞に由来する、請求項40または41記載の方法。

【請求項43】

細胞が腫瘍細胞である、請求項42記載の方法。

【請求項44】

マイクロベシクル画分が、肺、膵臓、胃、腸、膀胱、腎臓、卵巣、精巣、皮膚、結腸直腸、乳房、前立腺、脳、食道、肝臓、胎盤、胎児の細胞、またはそれらの組み合わせに由来する、請求項42記載の方法。

50

【請求項 45】

選択的マイクロベシクル画分が、基本的に尿中マイクロベシクルからなる、請求項42記載の方法。

【請求項 46】

マイクロベシクルが、約30nm～約800nmの範囲にある直径を有する、請求項38～45のいずれか一項記載の方法。

【請求項 47】

範囲が約30nm～約200nmである、請求項46記載の方法。

【請求項 48】

個体中の標的細胞に核酸またはタンパク質を送達するための方法であって、核酸もしくはタンパク質を含む1つもしくは複数のマイクロベシクル、またはそのようなマイクロベシクルを産生する1つもしくは複数の細胞を、マイクロベシクルが個体の標的細胞に入るように個体に投与する段階を含む、方法。

10

【請求項 49】

マイクロベシクルが脳細胞に送達される、請求項48記載の方法。

【請求項 50】

送達される核酸が、siRNA、shRNA、mRNA、マイクロRNA、DNA、またはそれらの組み合わせである、請求項48または49記載の方法。

【請求項 51】

体液輸注を行うための方法であって、すべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない、または特定の細胞タイプ由来のすべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない、ドナー体液の画分を入手する段階、およびマイクロベシクル非含有画分を患者に導入する段階を含む、方法。

20

【請求項 52】

細胞タイプが腫瘍細胞タイプである、請求項51記載の方法。

【請求項 53】

体液が血液、血清または血漿である、請求項51または52記載の方法。

【請求項 54】

すべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない体液試料、または特定の細胞タイプ由来のすべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない体液試料を含む、組成物。

30

【請求項 55】

体液が血液、血清または血漿である、請求項54記載の組成物。

【請求項 56】

体液輸注を行うための方法であって、ドナー体液の、マイクロベシクルに富む画分を入手する段階、およびマイクロベシクルに富む画分を患者に導入する段階を含む、方法。

【請求項 57】

画分が、特定の細胞タイプに由来するマイクロベシクルに富む、請求項56記載の方法。

【請求項 58】

体液が血液、血清または血漿である、請求項56または57記載の方法。

40

【請求項 59】

マイクロベシクルに富む体液の試料を含む、組成物。

【請求項 60】

マイクロベシクルが特定の細胞タイプに由来する、請求項59記載の組成物。

【請求項 61】

体液が血液、血清または血漿である、請求項59または60記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

50

本出願は、2008年2月1日に提出された米国仮出願第61/025,536号、および2008年9月26日に提出された第61/100,293号に対する優先権を主張し、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。

【0002】

政府の支援

本発明は、米国国立癌研究所 (National Cancer Institute) によって授与された助成金NCI CA86355号およびNCI CA69246号の下で、米国政府の支援を受けてなされた。政府は本発明において一定の権利を有する。

【0003】

発明の分野

本発明は、医学的診断、患者モニタリング、治療効能評価、核酸およびタンパク質の送達、ならびに輸血の分野に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

神経膠芽腫は、徹底した研究および臨床的な取り組みにもかかわらず予後が不良な、悪性度の高い脳腫瘍である (Louis et al., 2007)。この腫瘍は浸潤性であるため、完全な外科的切除は不可能であり、生存期間中央値は約15カ月に過ぎない (Stupp et al., 2005)。神経膠芽腫細胞は、他の多くの腫瘍細胞と同様に、その間質環境を自らに有利となるような形に変える並外れた能力を有する。腫瘍細胞は、周囲の正常細胞を、腫瘍細胞の増殖、浸潤、化学療法抵抗性、免疫回避および転移を促進するように直接変化させる (Mazzocca et al., 2005; Muerkoster et al., 2004; Singer et al., 2007)。腫瘍細胞はまた、正常な脈管構造を乗っ取って、腫瘍に栄養を供給する新たな血管の急速な形成を促すこともする (Carmeliet and Jain, 2000)。免疫系は最初のうちは腫瘍増殖を抑制することができるが、多くの場合は、免疫抑制経路による腫瘍活性化によってその効果は次第に弱められる (Gabrilovich, 2007)。

【0005】

細胞によって離出分離 (shed) される小さなマイクロベシクル (microvesicle) はエキソソームとして知られている (Thery et al., 2002)。エキソソームは、およそ30~100nmの直径を有し、かつ、正常条件下および病的条件下のいずれにおいても数多くの異なる細胞タイプによって離出分離されることが報告されている (Thery et al., 2002)。これらのマイクロベシクルは当初、成熟しつつある網状赤血球の細胞表面からトランスフェリン受容体を廃棄する機序として記述された (Pan and Johnstone, 1983)。エキソソームは、エンドソーム膜の内向き出芽のために細胞内の多胞体 (MVB) が生じ、それが後に原形質膜と融合してエキソソームを外部に放出することによって形成される (Thery et al., 2002)。しかし、現在ではエキソソームのより直接的な放出の証拠もある。Jurkat T細胞などのある種の細胞は、原形質膜の外向き出芽によってエキソソームを直接に離出分離するといわれている (Booth et al., 2006)。細胞によって離出分離される膜小胞はすべて、本明細書においてマイクロベシクルと総称される。

【0006】

キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) におけるマイクロベシクル、いわゆるアルゴソーム (argosome) は、Winglessタンパク質などのモルフォゲンを含み、かつ、発生過程にあるキイロショウジョウバエ胚において成虫原基上皮を通じて大きな距離を移動するといわれている (Greco et al., 2001)。プロスタソームとして知られる、精液中に認められるマイクロベシクルは、精子運動性の促進、先体反応の安定化、免疫抑制の亢進、および血管新生の阻害を含む、広範囲にわたる機能を有することが記述されている (Delves et al., 2007)。これに対して、悪性前立腺細胞によって放出されたプロスタソームは血管新生を促進するといわれている。マイクロベシクルはタンパク質を輸送するといわれており (Mack et al., 2000)、最近の諸研究では、種々の細胞系から単離されたマイクロベシクルがメッセンジャーRNA (mRNA) およびマイクロRNA (miRNA) を含む

ことができ、mRNAを他の細胞タイプに輸送しうることも記述されている（Baj-Krzyworzeka et al., 2006; Valadi et al., 2007）。

【0007】

B細胞および樹状細胞に由来するマイクロベシクルは、インビボで強力な免疫刺激効果および抗腫瘍効果を有することが記述されており、抗腫瘍ワクチンとして用いられている（Chaput et al., 2005）。樹状細胞由来のマイクロベシクルはT細胞活性化のために必要な共刺激タンパク質を含むが、一方、ほとんどの腫瘍細胞由来マイクロベシクルはそうではないことが記述されている（Wieckowski and Whiteside, 2006）。腫瘍細胞から単離されたマイクロベシクルは、免疫応答を抑制し、腫瘍増殖を速めるように作用する可能性がある（Clayton et al., 2007; Liu et al., 2006a）。乳癌マイクロベシクルは血管新生を刺激する可能性があり、血小板由来マイクロベシクルは腫瘍進行および肺癌細胞の転移を促進する可能性がある（Janowska-Wieczorek et al., 2005; Millimaggi et al., 2007）。

10

【0008】

癌は、無制限な細胞増殖を促進する遺伝的変化の蓄積を通じて生じる。各腫瘍は、非腫瘍細胞には存在しない、平均で50～80個前後の突然変異を抱えていると記述されている（Jones et al., 2008; Parsons et al., 2008; Wood et al., 2007）。これらの突然変異プロファイルを検出するための現行の方法には、生検試料の分析、および、血液などの体液中を循環する突然変異性腫瘍DNA断片の非侵襲的分析が含まれる（Diehl et al., 2008）。前者の方法は侵襲的で複雑であり、ことによると対象にとって有害な恐れがある。後者の方法は、体液中の突然変異性癌DNAのコピー数が極めて少ないために本来的に感度に欠ける（Gormally et al., 2007）。このため、癌診断が直面している1つの課題は、さまざまなステージにある腫瘍細胞を非侵襲的に、なおかつ高い感度および特異性で検出することのできる診断方法を開発することである。また、遺伝子発現プロファイル（コード性のmRNAまたはマイクロRNA）によって癌組織と非癌組織とを識別しうることも記述されている（Jones et al., 2008; Parsons et al., 2008; Schetter et al., 2008）。しかし、遺伝子発現プロファイルを検出するための現行の診断手法は、組織の侵入性生検を必要とする。生検手順の中には高いリスクをもたらすものがあり、潜在的に有害である。さらに、生検手順では、組織試料を限られた部位から採取するため、異種混交的な、および／または正常組織内に分散している腫瘍では特に、偽陽性または偽陰性が得られる可能性がある。このため、バイオマーカーを検出するための非侵入性かつ高感度な診断方法は、非常に望ましいと考えられる。

20

30

【発明の概要】

【0009】

一般に、本発明は、対象においてマイクロベシクル中に含まれる種々のバイオマーカーの有無を検出し、それによって、マイクロベシクルバイオマーカーと関連のある疾患、他の医学的状态および治療効能の診断、モニタリングおよび評価を助けるための新規な方法である。

【0010】

本発明の1つの局面は、対象における疾患または他の医学的状态の診断またはモニタリングを助けるための方法であって、以下の段階を含む方法である：a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル画分を単離する段階；およびb) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、そのバイオマーカーが疾患または他の医学的状态と関連している段階。本方法はさらに、検出段階の結果を対照と比較する（例えば、試料中で検出された1つまたは複数のバイオマーカーの量を1つまたは複数の対照レベルと比較する）段階であって、対照と比較して検出段階の結果に測定可能な差がある場合に、対象が疾患または他の医学的状态（例えば、癌）を有すると診断される段階、を含んでもよい。

40

【0011】

本発明のもう1つの局面は、対象における治療効能の評価を助けるための方法であって

50

、以下の段階を含む方法である：a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル画分を単離する段階；およびb) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、バイオマーカーが疾患または他の医学的状态に対する治療効果と関連している段階。本方法はさらに、対象からの、ある期間にわたる一連の生体試料を提供する段階を含んでもよい。加えて、本方法はさらに、その一連のものからの生体試料のそれぞれにおける検出段階の結果（例えば、1つまたは複数の検出されたバイオマーカーの量）の測定可能な変化を決定し、それによって疾患または他の医学的状态に対する治療効果进行评估する、段階も含みうる。

【0012】

本発明の前記の局面のある好ましい態様において、対象由来の生体試料は体液の試料である。特に好ましい体液は血液および尿である。

10

【0013】

本発明の前記の局面のある好ましい態様において、本方法はさらに、特定のタイプの細胞（例えば、癌細胞または腫瘍細胞）に由来する選択的マイクロベシクル画分の単離を含む。加えて、選択的マイクロベシクル画分は、基本的に尿中マイクロベシクルからなってもよい。

【0014】

本発明の前記の局面のある態様において、疾患または他の医学的状态と関連のあるバイオマーカーは、i) 1種の核酸；ii) 1つまたは複数の核酸の発現レベル；iii) 核酸変異体；またはiv) 前記のものいずれかの組み合わせ、である。そのようなバイオマーカーの好ましい態様には、メッセンジャーRNA、マイクロRNA、DNA、一本鎖DNA、相補的DNAおよび非コードDNAが含まれる。

20

【0015】

本発明の前記の局面のある態様において、疾患または他の医学的状态は、新生物性の疾患または異常（例えば、神経膠芽腫、膀胱癌、乳癌、黒色腫および結腸直腸癌）、代謝性の疾患または異常（例えば、糖尿病、炎症、周産期異常、または鉄代謝に関連した疾患もしくは異常）、移植後異常または胎児異常である。

【0016】

本発明のもう1つの局面は、対象における疾患または他の医学的状态の診断またはモニタリングを助けるための方法であって、a) 対象由来の生体試料を入手する段階；およびb) 生体試料内のマイクロベシクルの濃度を決定する段階、を含む方法である。

30

【0017】

本発明のさらにもう1つの局面は、個体における標的細胞に核酸またはタンパク質を送達するための方法であって、核酸もしくはタンパク質を含むマイクロベシクル、またはそのようなマイクロベシクルを産生する1つもしくは複数の細胞を、マイクロベシクルが個体の標的細胞に入るように個体に投与する段階を含む方法である。本発明のこの局面の1つの好ましい態様において、マイクロベシクルは脳細胞に送達される。

【0018】

本発明の1つのさらなる局面は、体液輸注（例えば、血液、血清または血漿）を行うための方法であって、すべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない、または特定の細胞タイプ（例えば、腫瘍細胞）由来のすべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない、ドナー体液の画分を入手する段階、およびマイクロベシクル非含有画分を患者に導入する段階を含む方法である。本発明の1つの関連した局面は、すべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない、または特定の細胞タイプ由来のすべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない、体液（例えば、血液、血清または血漿）の試料を含む、組成物である。

40

【0019】

本発明のもう1つの局面は、体液輸注（例えば、血液、血清または血漿）を行うための方法であって、ドナー体液のマイクロベシクルに富む画分（を入手する段階、およびマイクロベシクルに富む画分を患者に導入する段階を含む方法である。1つの好ましい態様に

50

において、画分は、特定の細胞タイプに由来するマイクロベシクルに富む。本発明の1つの関連した局面は、マイクロベシクルに富む体液の試料（例えば、血液、血清または血漿）を含む組成物である。

【0020】

本発明の1つのさらなる局面は、疾患または他の医学的状态と関連のある新たなバイオマーカーの同定を助けるための方法であって、対象から生体試料を入手する段階；試料からマイクロベシクル画分を単離する段階；および、マイクロベシクル画分内の核酸種；それらの各々の発現レベルもしくは濃度；核酸変異体；またはそれらの組み合わせを検出する段階、を含む方法である。

【0021】

本発明のさまざまな局面および態様を、これから詳細に説明する。本発明の範囲から逸脱することなく、細部の変更を行いうることは理解されるであろう。さらに、文脈が他のものを要求しない限り、単数形の用語は複数のものを含むものとし、複数形の用語は単数のものを含むものとする。

【0022】

特定されたすべての特許、特許出願および刊行物は、例えば、本発明とともに用いられる可能性のある、そのような刊行物中に記載された方法を説明および開示する目的で、参照により本明細書に明示的に組み入れられる。これらの刊行物は、本出願の提出日以前にさかのぼったそれらの開示のためのみに提供される。この点に関して、本発明者らが、先行発明の権限に基づいて、または任意の他の理由によって、そのような開示に先行する権利を持たないことを認めたものとみなされるべきではない。これらの文書の日付に関するすべての記述、またはそれらの内容に関する描写は、出願人が入手可能な情報に基づいており、これらの文書の日付または内容の正確さに関していかなる承認も行うものではない。

[発明1001]

対象における疾患または他の医学的状态の検出を助ける、診断方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル (microvesicle) 画分を単離する段階；

(b) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、該バイオマーカーが疾患または他の医学的状态と関連している段階。

[発明1002]

対象における疾患または他の医学的状态の状況のモニタリングを助ける、モニタリング方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル画分を単離する段階；

(b) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、該バイオマーカーが疾患または他の医学的状态と関連している段階。

[発明1003]

疾患または他の医学的状态を有する対象における治療效能の評価を助ける、評価方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル画分を単離する段階；

(b) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、該バイオマーカーが疾患または他の医学的状态に対する治療效能と関連している段階。

[発明1004]

生体試料が体液の試料である、発明1001～1003のいずれかの方法。

[発明1005]

バイオマーカーが、

- (i) ある種の核酸；
- (ii) 核酸の発現レベル；
- (iii) 核酸変異体；または

10

20

30

40

50

(iv) それらの組み合わせ、
である、発明1001～1004のいずれかの方法。

[発明1006]

バイオマーカーがメッセンジャーRNA、マイクロRNA、siRNAまたはshRNAである、発明1001～1005のいずれかの方法。

[発明1007]

バイオマーカーがDNA、一本鎖DNA、相補的DNAまたは非コードDNAである、発明1001～1005のいずれかの方法。

[発明1008]

疾患または他の医学的状態が、新生物性の疾患または異常である、発明1001～1007のいずれかの方法。 10

[発明1009]

バイオマーカーが、表3～15のいずれかに列記された核酸、またはその変異体である、発明1008の方法。

[発明1010]

疾患または他の医学的状態が神経膠芽腫である、発明1009の方法。

[発明1011]

バイオマーカーが、表8～12のいずれかに列記された核酸、またはその変異体である、発明1010の方法。

[発明1012]

バイオマーカーがマイクロRNA-21である、発明1008～1011のいずれかの方法。 20

[発明1013]

バイオマーカーが、腫瘍の臨床的に別個のタイプまたはサブタイプと関連している、発明1008の方法。

[発明1014]

バイオマーカーがEGFR遺伝子の変異体である、発明1001～1013のいずれかの方法。

[発明1015]

バイオマーカーがEGFRvIII突然変異である、発明1014の方法。

[発明1016]

バイオマーカーが前立腺癌と関連している、発明1008の方法。 30

[発明1017]

バイオマーカーが、TMPRSS2-ERG、PCA-3、PSA、またはそれらの変異体である、発明1016の方法。

[発明1018]

バイオマーカーが黒色腫と関連している、発明1008の方法。

[発明1019]

バイオマーカーがBRAF変異体である、発明1018の方法。

[発明1020]

バイオマーカーが、let-7a；miR-15b；miR-16；miR-19b；miR-21；miR-26a；miR-27a；miR-92；miR-93；miR-320およびmiR-20からなる群より選択される1つまたは複数の核酸の発現レベルである、発明1001～1003のいずれかの方法。 40

[発明1021]

疾患または他の医学的状態が代謝性の疾患または異常である、発明1001～1007のいずれかの方法。

[発明1022]

代謝性の疾患または異常が、糖尿病、炎症または周産期異常である、発明1021の方法。

[発明1023]

代謝性の疾患または異常が鉄代謝と関連している、発明1021の方法。

[発明1024]

バイオマーカーが、ヘプシジンをコードする核酸、またはその断片もしくは変異体であ 50

る、発明1021の方法。

[発明1025]

医学的状态が移植後異常である、発明1001～1007のいずれかの方法。

[発明1026]

バイオマーカーが、マトリックスメタロプロテイナーゼのファミリーのメンバーをコードするmRNAである、発明1001～1007のいずれかの方法。

[発明1027]

バイオマーカーが、表10に列記された核酸である、発明1001～1007のいずれかの方法。

[発明1028]

疾患または他の医学的状态が癌であり、かつバイオマーカーがKras遺伝子の核酸変異体である、発明1001～1007のいずれかの方法。

[発明1029]

マイクロベシクル画分中のマイクロベシクルが、約30nm～約800nmの範囲にある直径を有する、発明1001～1028のいずれかの方法。

[発明1030]

範囲が約30nm～約200nmである、発明1029の方法。

[発明1031]

段階(a)が、サイズ排除クロマトグラフィー、密度勾配遠心法、分画遠心法、ナノ膜限外濾過、免疫吸着捕捉(immunoabsorbent capture)、アフィニティー精製、マイクロ流体分離(microfluidic separation)、またはそれらの組み合わせによって行われる、発明1001～1030のいずれかの方法。

[発明1032]

バイオマーカーが核酸である方法であって、核酸の増幅をさらに含む、発明1001～1031のいずれかの方法。

[発明1033]

検出する段階(b)が、マイクロアレイ分析、PCR、アレル特異的プローブとのハイブリダイゼーション、酵素の突然変異検出、ライゲーション連鎖反応(LCR)、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ(OLA)、フローサイトメトリーヘテロ二重鎖分析、ミスマッチ化学切断法、質量分析、核酸シーケンシング、一本鎖高次構造多型(SSCP)、変性勾配ゲル電気泳動(DGGE)、温度勾配ゲル電気泳動(TGGE)、制限断片多型、遺伝子発現連続分析(serial analysis of gene expression)(SAGE)、またはそれらの組み合わせによって行われる、発明1001～1032のいずれかの方法。

[発明1034]

特定のタイプの細胞に由来する選択的マイクロベシクル画分の単離をさらに含む、発明1001～1033のいずれかの方法。

[発明1035]

細胞が腫瘍細胞である、発明1034の方法。

[発明1036]

マイクロベシクル画分が、肺、膵臓、胃、腸、膀胱、腎臓、卵巣、精巣、皮膚、結腸直腸、乳房、前立腺、脳、食道、肝臓、胎盤、胎児の細胞、またはそれらの組み合わせに由来する、発明1034の方法。

[発明1037]

選択的マイクロベシクル画分が、基本的に尿中マイクロベシクルからなる、発明1034の方法。

[発明1038]

対象における疾患または他の医学的状态の検出を助ける、診断方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料を入手する段階；および

(b) 生体試料内のマイクロベシクルの濃度を決定する段階。

[発明1039]

10

20

30

40

50

対象における疾患または他の医学的状態の状況のモニタリングを助ける、モニタリング方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料を入手する段階；および

(b) 生体試料内のマイクロベシクルの濃度を決定する段階。

[発明1040]

濃度を決定する段階の前に、生体試料からマイクロベシクル画分を単離する段階をさらに含む、発明1038または1039の方法。

[発明1041]

単離する段階が、サイズ排除クロマトグラフィー、密度勾配遠心法、分画遠心法、ナノ膜限外濾過、免疫吸着捕捉、アフィニティー精製、マイクロ流体分離、またはそれらの組み合わせによって行われる、発明1040の方法。

[発明1042]

マイクロベシクル画分が特定のタイプの細胞に由来する、発明1040または1041の方法。

[発明1043]

細胞が腫瘍細胞である、発明1042の方法。

[発明1044]

マイクロベシクル画分が、肺、脾臓、胃、腸、膀胱、腎臓、卵巣、精巣、皮膚、結腸直腸、乳房、前立腺、脳、食道、肝臓、胎盤、胎児の細胞、またはそれらの組み合わせに由来する、発明1042の方法。

[発明1045]

選択的マイクロベシクル画分が、基本的に尿中マイクロベシクルからなる、発明1042の方法。

[発明1046]

マイクロベシクルが、約30nm～約800nmの範囲にある直径を有する、発明1038～1045のいずれかの方法。

[発明1047]

範囲が約30nm～約200nmである、発明1046の方法。

[発明1048]

個体中の標的細胞に核酸またはタンパク質を送達するための方法であって、核酸もしくはタンパク質を含む1つもしくは複数のマイクロベシクル、またはそのようなマイクロベシクルを産生する1つもしくは複数の細胞を、マイクロベシクルが個体の標的細胞に入るように個体に投与する段階を含む、方法。

[発明1049]

マイクロベシクルが脳細胞に送達される、発明1048の方法。

[発明1050]

送達される核酸が、siRNA、shRNA、mRNA、マイクロRNA、DNA、またはそれらの組み合わせである、発明1048または1049の方法。

[発明1051]

体液輸注を行うための方法であって、すべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない、または特定の細胞タイプ由来のすべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない、ドナー体液の画分を入手する段階、およびマイクロベシクル非含有画分を患者に導入する段階を含む、方法。

[発明1052]

細胞タイプが腫瘍細胞タイプである、発明1051の方法。

[発明1053]

体液が血液、血清または血漿である、発明1051または1052の方法。

[発明1054]

すべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない体液試料、または特定の細胞タイプ由来のすべてもしくは実質的にすべてのマイクロベシクルを含まない体液試料を含む、組成物。

10

20

30

40

50

[発明1055]

体液が血液、血清または血漿である、発明1054の組成物。

[発明1056]

体液輸注を行うための方法であって、ドナー体液の、マイクロベシクルに富む画分を入手する段階、およびマイクロベシクルに富む画分を患者に導入する段階を含む、方法。

[発明1057]

画分が、特定の細胞タイプに由来するマイクロベシクルに富む、発明1056の方法。

[発明1058]

体液が血液、血清または血漿である、発明1056または1057の方法。

[発明1059]

マイクロベシクルに富む体液の試料を含む、組成物。

[発明1060]

マイクロベシクルが特定の細胞タイプに由来する、発明1059の組成物。

[発明1061]

体液が血液、血清または血漿である、発明1059または1060の組成物。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1-1】神経膠芽腫細胞は、RNAを含むマイクロベシクルを産生する。(a)初代神経膠芽腫細胞の走査型電子顕微鏡像(バー=10 μ m)。(b)細胞表面上のマイクロベシクルを示している、より高倍率の像。ベシクルのサイズはさまざまであり、直径は50nm前後から500nm前後までの間である(バー=1 μ m)。(c)RNアーゼAで処理したか、または処理しなかったマイクロベシクルから抽出した全RNAの量を示しているグラフ。量は、波長(x軸)が260nmでの吸光度(Abs、y軸)として示される。実験を5回繰り返し、代表的なグラフを示している。(d)初代神経膠芽腫細胞から抽出した全RNAのサイズ分布を示しているBioanalyzerデータ、および(e)初代神経膠芽腫細胞から単離したマイクロベシクルから抽出した全RNAのサイズ分布を示しているBioanalyzerデータ。25ntのピークは内部標準を表す。(d)における2つの顕著なピーク(矢印)は、18S(左の矢印)および28S(右の矢印)リボソームRNAを表す。リボソームのピークはマイクロベシクルから抽出したRNAには存在しない(e)。

【図1-2】神経膠芽腫細胞は、RNAを含むマイクロベシクルを産生する。(f)初代神経膠芽腫細胞によって分泌されたマイクロベシクルの透過型電子顕微鏡像(バー=100nm)。

【図2】マイクロベシクルRNAの分析。図2(a)および2(b)は、2つの異なる実験による、マイクロベシクルにおけるmRNAレベルおよびドナー神経膠芽腫細胞におけるmRNAレベルの散布図である。線形回帰では、ドナー細胞におけるmRNAレベルとマイクロベシクルにおけるそれがあまりよく相関しないことが示されている。図2(c)および2(d)は、2つの異なるドナー細胞または2つの異なるマイクロベシクル調製物におけるmRNAレベルである。図2(a)および2(b)とは対照的に、線形回帰では、mRNAレベルがドナー細胞の図2(c)またはマイクロベシクルの図2(d)との間で密接に相関することが示されている。

【図3a】マイクロベシクルDNAの分析。核酸抽出の前にDNアーゼで処理したエキソソームからの、DNAテンプレートによるGAPDH遺伝子の増幅。レーンは以下の通りに特定される： 1. 100bp MWラダー 2. 陰性対照 3. GBM 20/3細胞からのゲノムDNA対照 4. 正常血清中エキソソームからのDNA(腫瘍細胞を含まない対照) 5. 正常ヒト線維芽細胞(NH F19)からのエキソソームDNA 6. 初代髄芽腫細胞(D425)からのエキソソームDNA

【図3b】マイクロベシクルDNAの分析。事前のDNアーゼ処理を伴わないエキソソームからの、DNAテンプレートによるGAPDH遺伝子の増幅。レーンは以下の通りに特定される： 1. 100bp MWラダー 2. 初代黒色腫細胞0105からのDNA 3. 黒色腫0105からのエキソソームDNA 4. 陰性対照 5. 初代GBM 20/3からのcDNA(陽性対照)

【図3c】マイクロベシクルDNAの分析。ヒト内因性レトロウイルスK遺伝子の増幅。レーンは以下の通りに特定される： 1. 100bp MWラダー 2. 髄芽腫D425 aからのエキソソーム

10

20

30

40

50

ムDNA 3. 髄芽腫D425 bからのエキソソームDNA 4. 正常ヒト線維芽細胞 (NHF19) からのエキソソームDNA 5. 正常ヒト血清からのエキソソームDNA 6. GBM 20/3からのゲノムDNA 7. 陰性対照

【図 3 d】マイクロベシクルDNAの分析。テネイシンC遺伝子の増幅。レーンは以下のように列記され、特定される： 1. 100bp MWラダー 2. 正常ヒト線維芽細胞 (NHF19) からのエキソソーム 3. 血清 (腫瘍細胞を含まない個体A) からのエキソソーム 4. 血清 (腫瘍細胞を含まない個体B) からのエキソソーム 5. 初代髄芽腫細胞D425からのエキソソーム

【図 3 e】マイクロベシクルDNAの分析。転位因子Line 1の増幅。レーンは以下の通りに特定される： 1. 100bp MWラダー 2. 正常ヒト血清からのエキソソームDNA 3. 正常ヒト線維芽細胞からのエキソソームDNA 4. 髄芽腫D425 aからのエキソソームDNA 5. 髄芽腫D425 bからのエキソソームDNA

【図 3 f】マイクロベシクルDNAの分析。DNAはD425髄芽腫細胞からのエキソソーム内に存在する。レーンは以下の通りに特定される： 1. 100bpマーカー 2. D425、DNアーゼなし 3. D425、DNアーゼあり 4. 1kbマーカー

【図 3 g】マイクロベシクルDNAの分析。RNAピコチップを用いた一本鎖核酸分析。上のパネル：精製DNAをDNアーゼで処理しなかった；下のパネル：精製DNAをDNアーゼで処理した。上のパネル中の矢印は検出された核酸を表している。25ntのピークは内部標準である。

【図 3 h】マイクロベシクルDNAの分析。初代髄芽腫D425からのエキソソーム内に含まれる核酸の分析。上のパネル：RNAピコチップによって検出された一本鎖核酸。下のパネル：DNA 1000チップによって検出された二本鎖核酸。上のパネル中の矢印は検出された核酸を表している。2つのピーク (15bpおよび1500bp) は内部標準である。

【図 3 i】マイクロベシクルDNAの分析。RNAピコチップを用いた、異なる由来のエキソソームDNAの分析。上のパネル：DNAを神経膠芽腫細胞からのエキソソームから抽出した。下のパネル：DNAを正常ヒト線維芽細胞からのエキソソームから抽出した。

【図 4】血清からの細胞外RNA抽出は、血清中エキソソームの単離段階を含めた場合に、より効率的である。a) 血清からのエキソソームRNA。b) 直接的な全血清抽出。c) 空ウェル。矢印は試料中の検出されたRNAを表している。

【図 5】マイクロベシクルと由来細胞との間の遺伝子発現レベルの比較。3426種の遺伝子が、マイクロベシクル中に、その由来となった細胞と比較して5倍を上回って差異を伴い分布していることが見いだされた (p値<0.01)。

【図 6】マイクロベシクルRNAのオントロジー分析。(a) 円グラフは、マイクロベシクル中で最も多い500種のmRNA種の生物プロセスオントロジー (ontology) を提示している。

(b) 腫瘍増殖に関係するオントロジーに属するマイクロベシクルRNAの強度を示しているグラフ。x軸はそのオントロジー中に存在するmRNA転写物の数を表している。アレイ上の強度レベルの中央値は182であった。

【図 7】mRNAレベルのクラスター図。細胞系およびこれらの細胞系の培地から単離したエキソソームにおけるmRNA発現プロファイルに関するマイクロアレイデータを分析し、発現プロファイルのクラスターを作成した。RNA種の標示は以下の通りである： 20/3C-1：神経膠芽腫20/3細胞RNA、アレイレプリケート1 20/3C-2：神経膠芽腫20/3細胞RNA、アレイレプリケート2 11/5C：神経膠芽腫11/5細胞RNA 0105C：黒色腫0105細胞RNA 0664C：黒色腫0664細胞RNA 0664 E-1：黒色腫0664エキソソームRNA、アレイレプリケート1 0664 E-2：黒色腫0664エキソソームRNA、アレイレプリケート2 0105E：黒色腫0105エキソソームRNA 20/3E：神経膠芽腫20/3エキソソームRNA 11/5E-1：神経膠芽腫11/5エキソソーム、アレイレプリケート1 11/5E-2：神経膠芽腫11/5エキソソーム、アレイレプリケート2 GBM：神経膠芽腫。目盛りはクラスター間の距離を表している。

【図 8】血清からのマイクロベシクルはマイクロRNAを含む。2例の異なる患者 (GBM1およびGBM2) 由来のマイクロベシクルおよび神経膠芽腫細胞から抽出した成熟miRNAのレベルを、定量的miRNA RT-PCRを用いて分析した。サイクル閾値 (Ct) 値は平均±SEM (n=4) として提示されている。

10

20

30

40

50

【図 9】マイクロRNAレベルのクラスター図。細胞系およびこれらの細胞系の培地から単離したエクソソームにおけるマイクロRNA発現プロファイルに関するマイクロアレイデータを分析し、発現プロファイルのクラスターを作成した。RNA種の標示は以下の通りである： 0664C-1：黒色腫0664細胞RNA、アレイレプリケート1 0664C-2：黒色腫0664細胞RNA、アレイレプリケート2 0105C-1：黒色腫0105細胞RNA、アレイレプリケート1 0105C-2：黒色腫0105細胞RNA、アレイレプリケート2 20/3C-1：神経膠芽腫20/3細胞RNA、アレイレプリケート1 20/3C-2：神経膠芽腫20/3細胞RNA、アレイレプリケート2 11/5C-1：神経膠芽腫11/5細胞RNA、アレイレプリケート1 11/5C-2：神経膠芽腫11/5細胞RNA、アレイレプリケート2 11/5E-1：神経膠芽腫11/5エクソソーム、アレイレプリケート1 11/5E-2：神経膠芽腫11/5エクソソーム、アレイレプリケート2 20/3E-1：神経膠芽腫20/3エクソソームRNA、アレイレプリケート1 20/3E-2：神経膠芽腫20/3エクソソームRNA、アレイレプリケート2 0664 E：黒色腫0664エクソソームRNA 0105E-1：黒色腫0105エクソソームRNA、アレイレプリケート1 0105E-2：黒色腫0105エクソソームRNA、アレイレプリケート2 GBM：神経膠芽腫。目盛りはクラスター間の距離を表している。

10

【図 10】血清中マイクロベシクルにおけるマイクロRNA-21の発現レベルは神経膠腫と関連している。棒グラフが示されており、正常対照血清が左、神経膠腫血清が右である。定量的RT-PCRを用いて、神経膠芽腫患者ならびに正常患者対照の血清由来のエクソソームにおけるマイクロRNA-21 (miR-21) のレベルを測定した。神経膠芽腫血清ではCt値の5.4の低下が示されたが、これはmiR21のおよそ40 ($2^{\Delta Ct}$) 倍の増加に対応する。各試料においてmiR21レベルはGAPDHに対して標準化した (n=3)。

20

【図 11】ネステッドRT-PCRを用いて、腫瘍試料および対応する血清中エクソソームにおけるEGFRvIII mRNAを検出した。野生型EGFR PCR産物は1153bpのバンドとして出現し、EGFRvIII PCR産物は352bpのバンドとして出現する。GAPDH mRNAのRT PCRを陽性対照として含めた (226bp)。EGFRvIIIに関して陽性であると判断された試料は星印を付して示されている。患者11、12および14は、腫瘍試料ではEGFRvIIIの弱い増幅しか示さなかったが、より多くの試料をローディングした場合はそれが明白であった。

【図 12】52例の正常対照血清からのマイクロベシクルに対してEGFRvIIIのネステッドRT PCRを行った。EGFRvIII (352bp) は正常対照血清中には全く見いだされなかった。GAPDH (226bp) のPCRを対照として含めた。

【図 13】ヘプシジンmRNAはヒト血清からのエクソソーム内に検出可能である。A) Agilent Bioanalyzerによって生成されたシュードゲル (pseudo-gel)。B) 陽性対照 (試料1) に関してAgilent Bioanalyserによって生成された生プロット。C) 陰性対照 (試料2) に関してAgilent Bioanalyserによって生成された生プロット。D) エクソソーム (試料3) に関してAgilent Bioanalyserによって生成された生プロット。

30

【図 14-1】尿中エクソソームの単離および尿中エクソソーム内の核酸同定。(a) 尿細管細胞内の多くの小さな「エクソソーム」を含む多胞体 (MVB) の電子顕微鏡像。(b) 単離された尿中エクソソームの電子顕微鏡像。(c) Agilent Bioanalyzerによる、尿中エクソソーム内に含まれるRNA転写物の分析。広範囲にわたるRNA種が同定されたが、18Sおよび28SリボソームRNAはいずれも存在しなかった。(d) PCRによる、尿中エクソソーム中のさまざまなRNA転写物の同定。このようにして同定された転写物は以下の通りであった：アクアポリン1 (AQP1)；アクアポリン2 (AQP2)；キューブリン (CUBN)；メガリン (LRP2)；アルギニンバソプレッシン受容体2 (AVPR2)；ナトリウム／水素交換輸送体3 (SLC9A3)；V-ATPアーゼB1サブユニット (ATP6V1B1)；ネフリン (NPHS1)；ポドシン (NPHS2)；およびクロライドチャンネル3 (CLCN3)。上から下の順に、分子量 (MW) レーン中の5つのバンドは1000、850、650、500、400、300塩基対断片に対応する。

40

【図 14-2】尿中エクソソームの単離および尿中エクソソーム内の核酸同定。(e) 尿試料からのエクソソーム核酸のBioanalyzerダイアグラム。数字はヒト個体の番号付けを表している。(f) (e) に記載の核酸抽出物を用いて種々のプライマー対によって生じたPCR産物を描写しているシュードゲル。ハウスはアクチン遺伝子を表しており、アクチンプライマーはAmbion (TX, USA) 製とした。陽性対照はAmbion (TX, USA) 製のヒト腎臓cD

50

NAをテンプレートとして用いたPCRを表しており、陰性対照は核酸テンプレートをを用いないPCRを表している。

【図14-3】尿中エクソソームの単離および尿中エクソソーム内の核酸同定。(g) 核酸抽出の前にエクソソームのDNアーゼ処理を行うかまたは行わないPCRを介したアクチン遺伝子cDNAの陽性同定を示しているシュードゲル画像。(h) ヒト尿中エクソソームから単離された核酸の量を示しているBioanalyzerダイアグラム。

【図15】尿中エクソソームにおける前立腺癌バイオマーカーの分析。(a) TMPRSS2-ERG遺伝子のPCR産物およびPCR産物の消化断片を示しているゲル画像。P1およびP2はそれぞれ、患者1および患者2からの尿試料を表している。各試料に関して、未消化産物は左のレーンにあり、消化産物は右のレーンにある。MWMは、MWマーカートを有するレーンを示している。バンド（未消化および消化の両方）のサイズはパネルの右に示されている。(b) PCA3遺伝子のPCR産物およびPCR産物の消化断片を示しているゲル画像。P1、P2、P3およびP4はそれぞれ、患者1、患者2、患者3および患者4からの尿試料を表している。各試料に関して、未消化産物は左のレーンにあり、消化産物は右のレーンにある。MWMは、MWマーカートを有するレーンを示している。バンド（未消化および消化の両方）のサイズはパネルの右に示されている。(c) (a) および (b) に提示された患者の情報ならびにデータの概要。TMERGは、TMPRSS2-ERG融合遺伝子のことを指す。

【図16】BRAF mRNAは、黒色腫細胞によって離出分離されたマイクロベシクル内に含まれる。(a) BRAF遺伝子増幅のRT-PCR産物を示している電気泳動ゲル画像。(b) GAPDH遺伝子増幅のRT-PCR産物を示している電気泳動ゲル画像。レーンおよびそれらの対応する試料は以下の通りである：レーン#1 - 100bp分子量マーカート；レーン#2 - YUMEL-01-06 exo；レーン#3 - YUMEL-01-06細胞；レーン#4 - YUMEL-06-64 exo；レーン#5 - YUMEL-06-64細胞；レーン#6 - M34 exo；レーン#7 - M34細胞；レーン#8 - 線維芽細胞；レーン#9 - 陰性対照。指示語「exo」は、そのRNAが培地中のエクソソームから抽出されたことを意味する。指示語「細胞」は、そのRNAが培養細胞から抽出されたことを意味する。YUMELの後の数字は、YUMEL細胞系の特定のバッチの識別表示である。(c) YUMEL-01-06 exoからのPCR産物のシーケンシング結果。YUMEL-01-06細胞、YUMEL-06-64 exoおよびYUMEL-06-64細胞からの結果は、YUMEL-01-06 exoからのものと同じであった。(d) M34 exoからのPCR産物のシーケンシング結果。M34細胞からの結果は、M34 exoからのものと同じであった。

【図17】神経膠芽腫マイクロベシクルは、機能性RNAをHBMVECに送達することができる。(a) 精製したマイクロベシクルを膜色素PKH67（緑色）で標識し、HBMVECに添加した。マイクロベシクルは1時間以内にエンドソーム様構造内へのインターナリゼーションを受けた。(b) Glucを安定して発現する神経膠芽腫細胞からマイクロベシクルを単離した。RNA抽出ならびにGluc mRNAおよびGAPDH mRNAのRT-PCRにより、この両者がマイクロベシクル中に取り込まれたことが示された。(c) 続いてマイクロベシクルをHBMVECに添加し、24時間インキュベートした。マイクロベシクル添加から0、15および24時間後の時点で培地中のGluc活性を測定し、マイクロベシクル中のGluc活性に対して標準化した。結果は平均±SEM (n=4) として提示されている。

【図18】神経膠芽腫マイクロベシクルはインビトロでの血管新生を刺激し、血管新生タンパク質を含む。(a) HBMVECを、基礎培地 (EBM) のみの中、またはそれにGBMマイクロベシクル (EBM+MV) もしくは血管新生因子 (EGM) を補充したものの中で、マトリゲル（商標）上にて培養した。16時間後に、EBM中で増殖させた細胞との比較下で、細管形成を細管平均長±SEMとして測定した (n=6)。(b) 初代神経膠芽腫細胞、およびこれらの細胞由来のマイクロベシクル (MV)（各1mg）からの総タンパク質を、ヒト血管新生抗体アレイ上で分析した。(c) アレイをスキャニングし、強度をImage Jソフトウェアで分析した (n=4)。

【図19】初代神経膠芽腫細胞から単離したマイクロベシクルは、U87神経膠芽腫細胞系の増殖を促進する。100,000個のU87細胞を24ウェルプレートのウェルに播き、(a) 通常の増殖培地 (DMEM-5% FBS) または (b) 125 μgのマイクロベシクルを加えた通常の増殖培地の中で3日間増殖させた。(c) 3日後に、非添加細胞は480,000個に増え、一方、マイ

クロベシクルを加えた細胞は810,000個に増えた。NCは正常対照培地中で増殖させた細胞を表し、MVはマイクロベシクルを加えた培地中で増殖させた細胞を表している。結果は平均±SEM (n=6) として提示されている。

【発明を実施するための形態】

【0024】

発明の詳細な説明

マイクロベシクルは、細胞の外部へと、真核細胞によって離出分離される、または原形質膜から出芽分離 (budded off) される。これらの膜小胞はサイズの点で異種混交的であり、直径は約10nm～約5000nmの範囲にある。細胞内多胞体のエキソサイトーシスによって放出される小さなマイクロベシクル (直径がおよそ10～1000nm、より多くの場合は30～200nm) は、当技術分野では「エキソソーム」と称される。本明細書に記載された方法および組成物は、すべてのサイズのマイクロベシクルに等しく適用されるが、好ましくは30～800nm、より好ましくは30～200nmである。

【0025】

文献の中には、「エキソソーム」という用語が、mRNA分解、ならびに核小体低分子RNA (snoRNA)、核内低分子RNA (snRNA) およびリボソームRNA (rRNA) のプロセッシングに参与する、エキソリボヌクレアーゼを含むタンパク質複合体のことも指すものがある (Liu et al., 2006b; van Dijk et al., 2007)。そのようなタンパク質複合体は膜を有しておらず、本明細書で用いられる場合の用語「マイクロベシクル」でも「エキソソーム」でもない。

【0026】

診断用および／または予後用ツールとしてのエキソソーム

本発明のある局面は、神経膠芽腫由来のマイクロベシクルを、神経膠芽腫患者の血清から単離することができるという、驚くべき知見に基づく。これは、脳内の細胞に由来し、対象の体液中に存在するマイクロベシクルの初めての発見である。この発見の前には、神経膠芽腫細胞がマイクロベシクルを産生するか否かも、そのようなマイクロベシクルが血液脳関門を越えて身体 of そのほかの部分に入ることができるか否かも不明であった。これらのマイクロベシクルは、腫瘍細胞に付随する突然変異体mRNAを含むことが見いだされた。マイクロベシクルはまた、神経膠芽腫に多く含まれることが見いだされているマイクロRNA (miRNA) も含んでいた。また、神経膠芽腫由来のマイクロベシクルは、培養下にある初代ヒト脳微小血管内皮細胞 (HBMVEC) における血管新生特性を強力に促進することも見いだされた。この血管新生効果は、少なくとも一部には、マイクロベシクル中に存在する血管新生タンパク質によって媒介された。これらのマイクロベシクル内に認められる核酸、ならびにマイクロベシクルの他の内容物、例えば血管新生タンパク質などは、遺伝子プロファイルを得ることにより、腫瘍の診断、特性決定および予後のための価値のあるバイオマーカーとして用いることができる。また、これらのマイクロベシクル内の内容物を、腫瘍進行の間に他の突然変異が獲得されるかどうか、ならびにある種の突然変異のレベルが経時的にまたは治療の過程で増大または低下するかどうかを分析することにより、腫瘍進行を経時的にモニターするために用いることもできる。

【0027】

本発明のある局面は、マイクロベシクルが腫瘍細胞によって分泌され、体液中を循環するという知見に基づく。マイクロベシクルの数は腫瘍の増殖に伴って増加する。体液中のマイクロベシクルの濃度は、対応する腫瘍負荷量 (tumor load) に比例する。腫瘍負荷量が高いほど、体液中のマイクロベシクルの濃度は高くなる。

【0028】

本発明のある局面は、対象の体液中の細胞外RNAの大部分はマイクロベシクル内に含まれ、それ故にリボヌクレアーゼによる分解から保護されるという、もう1つの驚くべき知見に基づく。実施例3に示されているように、全血清中の細胞外RNAの90%超がマイクロベシクル中に回収されうる。

【0029】

本発明の1つの局面は、生体試料中のマイクロベシクルの濃度を決定することによって、対象における疾患または他の医学的状态を検出する、診断する、モニターする、治療する、または評価するための方法に関する。決定は、マイクロベシクルを最初に単離することなく、またはマイクロベシクルを最初に単離することにより、生体試料を用いて行うことができる。

【0030】

本発明のもう1つの局面は、対象における疾患または他の医学的状态を検出する、診断する、モニターする、治療する、または評価するための方法であって、対象の体液からエキソソームを単離する段階、およびエキソソーム内に含まれる1つまたは複数の核酸を分析する段階を含む方法に関する。核酸を定性的および／または定量的に分析し、その結果を、その疾患または他の医学的状态を有するかまたは有しない1例または複数例の他の対象に関して予想される、または得られた結果と比較する。1例または複数例の他の個体のそれと比較した場合の、対象のマイクロベシクル核酸内容物の違いの存在は、対象における疾患または他の医学的状态の有無、その進行（例えば、腫瘍サイズおよび腫瘍悪性度の変化）またはそれに対する感受性を指し示しうる。

【0031】

実際に、本明細書に記載された単離の方法および手法は、これまでに実現されていない以下の利点をもたらす：1) 疾患特異的または腫瘍特異的なマイクロベシクルを液体試料内の他のマイクロベシクルから隔てて単離することによって実現されうる、疾患特異的または腫瘍特異的な核酸を選択的に分析する機会；2) 液体試料から核酸を直接抽出することによって得られる収量／完全性（integrity）と比較して、核酸種の収量が有意に多く、配列完全性がより高度であること；3) 例えば、低レベルで発現される核酸を検出するために、より大容積の血清からより多くのマイクロベシクルをペレット化することによって感度を高めることができる、スケーラビリティ（scalability）；4) タンパク質および脂質、死細胞からの残渣、ならびにその他の可能性のある混入物およびPCR阻害物質が核酸抽出段階の前にマイクロベシクルのペレットから排除されるという点で、より純粋な核酸；ならびに5) マイクロベシクルのペレットの容積が発時の血清のそれよりもはるかに小さいために、小容積のカラムフィルターを用いて、これらのマイクロベシクルのペレットから核酸を抽出することが可能であるので、核酸抽出方法の選択肢がより多いこと。

【0032】

マイクロベシクルは、好ましくは、対象からの体液から取り出した試料から単離される。本明細書で用いる場合、「体液」とは、対象の体内の任意の箇所、好ましくは末梢箇所から単離された液体の試料のことを指し、これには例えば、血液、血漿、血清、尿、痰、髄液、胸水、乳頭吸引液、リンパ液、気道、腸管および尿生殖路の液体、涙液、唾液、母乳、リンパ系からの液体、精液、脳脊髄液、臓器系内部の液体、腹水、腫瘍嚢胞液、羊水ならびにそれらの組み合わせが非限定的に含まれる。

【0033】

「対象」という用語は、マイクロベシクルを有することが示されているかまたは予想される、すべての動物を含むものとする。特定の態様において、対象は、哺乳動物、ヒトもしくは非ヒト霊長動物、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、他の家畜、または齧歯動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、その他）である。「対象」および「個体」という用語は、本明細書において互換的に用いられる。

【0034】

生体試料からマイクロベシクルを単離する方法は、当技術分野において公知である。例えば、分画遠心法は、Raposoらによる論文（Raposo et al., 1996）に記載されており、類似の方法は本明細書中の実施例の項に詳述されている。陰イオン交換および／またはゲル浸透クロマトグラフィーの方法は、米国特許第6,899,863号および第6,812,023号に記載されている。ショ糖密度勾配またはオルガネラ電気泳動の方法は、米国特許第7,198,923号に記載されている。磁気活性化細胞選別（MACS）の方法は、（Taylor and Gercel-Tayl

or, 2008)に記載されている。ナノ膜限外濾過濃縮器の方法は、(Cheruvanky et al., 2007)に記載されている。好ましくは、マイクロベシクルは、腫瘍由来のマイクロベシクルを効率的および選択的に分離するために独特なマイクロ流体プラットフォームを用いる、新たに開発されたマイクロチップ技術によって、対象の体液から同定すること、および単離することができる。Nagrathらによる論文(Nagrath et al., 2007)に記載されているようなこの技術は、その論文で教示されているのと類似の捕捉および分離の原理を用いてマイクロベシクルを同定および分離する目的に合わせて改変することができる。前記の参考文献のそれぞれは、これらの方法に関するその教示のために参照により本明細書に組み入れられる。

【0035】

1つの態様において、体液から単離されたマイクロベシクルは、特定の細胞タイプ、例えば、肺、脾臓、胃、腸、膀胱、腎臓、卵巣、精巣、皮膚、結腸直腸、乳房、前立腺、脳、食道、肝臓、胎盤、胎児の細胞から生じたものに富む。マイクロベシクルは多くの場合、それらのドナー細胞からの抗原などの表面分子を保有するため、表面分子を利用することで、特定のドナー細胞タイプからのマイクロベシクルを同定すること、単離すること、および／または濃縮することができる(Al-Nedawi et al., 2008; Taylor and Gercel-Taylor, 2008)。このようにして、別個の細胞集団から生じたマイクロベシクルを、それらの核酸内容物に関して分析することができる。例えば、腫瘍(悪性および非悪性)マイクロベシクルは腫瘍関連表面抗原を保有しており、これらの特異的な腫瘍関連表面抗原を介してそれらを検出すること、単離すること、および／または濃縮することができる。1つの例では、表面抗原は、肺、結腸直腸、乳房、前立腺、頭頸部および肝臓起源の癌からのマイクロベシクルに対しては特異的であるが、血液細胞起源のものに対してはそうでない上皮細胞接着分子(EpCAM)である(Balzar et al., 1999; Went et al., 2004)。もう1つの例では、表面抗原は、尿中マイクロベシクルに対して特異的な糖タンパク質であるCD24である(Keller et al., 2007)。さらにもう1つの例では、表面抗原は、CD70、癌胎児性抗原(CEA)、EGFR、EGFRvIIIおよび他の変異体、Fasリガンド、TRAIL、トランスフェリン受容体、p38.5、p97およびHSP72という分子の群から選択される。加えて、腫瘍特異的なマイクロベシクルを、CD80およびCD86といった表面マーカーの欠如によって特徴づけることもできる。

【0036】

特定の細胞タイプからのマイクロベシクルの単離は、例えば、所望の表面抗原に対して特異的な、抗体、アプタマー、アプタマー類似体、または分子インプリントポリマー(molecularly imprinted polymer)を用いることによって達成することができる。1つの態様において、表面抗原は癌のタイプに対して特異的である。もう1つの態様において、表面抗原は、必ずしも癌性ではない細胞タイプに対して特異的である。細胞表面抗原に基づくマイクロベシクル分離の方法の一例は、米国特許第7,198,923号に提示されている。例えば、米国特許第5,840,867号および第5,582,981号、WO/2003/050290号、ならびにJohnsonらによる刊行物(Johnson et al., 2008)に記載されているように、アプタマーおよびそれらの類似体は表面分子と特異的に結合することができ、細胞タイプ特異的なマイクロベシクルを回収するための分離用ツールとして用いることができる。また、分子インプリントポリマーも、例えば、米国特許第6,525,154号、第7,332,553号および第7,384,589号、ならびにBossiらによる刊行物(Bossi et al., 2007)に記載されているように表面分子を特異的に認識し、これらも細胞タイプ特異的なマイクロベシクルを回収および単離するためのツールである。前記の参考文献のそれぞれは、これらの方法に関するその教示のために本明細書に組み入れられる。

【0037】

分析の前にエキソソームから核酸を抽出することが有益であるか、または他の点で望ましい場合があるであろう。核酸分子は、当技術分野において周知の任意のさまざまな手順を用いてマイクロベシクルから単離することができ、選ばれる具体的な単離手順はその特定の生体試料に対して適切なものである。抽出のための方法の例は、本明細書中の実施例

の項に提示されている。場合によっては、いくつかの手法を用いることで、マイクロベシクルからの抽出を伴わずに核酸を分析することも可能であろう。

【0038】

1つの態様においては、DNAおよび／またはRNAを含む、抽出した核酸を、増幅段階を伴わずに直接分析する。直接分析は、ナノストリング（nanosttring）技術を非限定的に含む、種々の方法を用いて行うことができる。ナノストリング技術は、色分けされた蛍光性レポーターを各標的分子に付着させることにより、生体試料中の個々の標的分子の同定および定量化を可能にする。このアプローチは、バーコードのスキニングによって在庫を評価する考え方と類似している。レポーターは、高度に多重化された分析を可能にする、数百種またはさらには数千種もの異なるコードを付けて作製することができる。この技術は、Geissらによる刊行物（Geiss et al., 2008）に記載されており、これはこの教示のために参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0039】

もう1つの態様において、マイクロベシクルの核酸を、それを分析する前に増幅することが有益であるか、または他の点で望ましい場合があるであろう。核酸増幅の方法は一般的に用いられており、当技術分野において一般に公知であり、その多くの例が本明細書に記載されている。所望であれば、増幅を、それが定量的であるように行うこともできる。定量的増幅は、さまざまな核酸の相対的な量を定量的に決定して、下記のようなプロファイルを作成することを可能にすると考えられる。

【0040】

1つの態様において、抽出される核酸はRNAである。続いて、RNAを、好ましくは逆転写させて相補的DNAにして、その後さらに増幅する。そのような逆転写は単独で行ってもよく、または増幅段階と組み合わせて行ってもよい。逆転写および増幅の段階を組み合わせる方法の一例は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）であり、これをさらに定量的であるように改変することもでき、これには例えば、この教示のために参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第5,639,606号に記載された定量的RT-PCRがある。

20

【0041】

核酸増幅の方法には、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）（米国特許第5,219,727号）およびその変形物、例えば、インサイチューポリメラーゼ連鎖反応（米国特許第5,538,871号）、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（米国特許第5,219,727号）、ネステッドポリメラーゼ連鎖反応（米国特許第5,556,773号）、自家持続（self sustained）配列複製法およびその変形物（Guatelli et al., 1990）、転写増幅システムおよびその変形物（Kwoh et al., 1989）、Qbレプリカーゼ（Qb Replicase）およびその変形物（Miele et al., 1983）、コールド-PCR（cold-PCR）（Li et al., 2008）、または任意の他の核酸増幅方法が非限定的に含まれ、その後、増幅された分子の検出を当業者に周知の方法に用いて行う。特に有用なのは、そのような分子が極めて少数しか存在しない場合の検出のために設計された、核酸分子の検出スキームである。前記の参考文献は、これらの方法に関するそれらの教示のために本明細書に組み入れられる。

30

【0042】

マイクロベシクル中に存在する核酸の分析は、定量的および／または定性的である。定量分析のためには、マイクロベシクル内の関心対象の特定の核酸の相対的または絶対的な量（発現レベル）を、当技術分野において公知の方法（下記）を用いて測定する。訂正分析のためには、マイクロベシクル内の関心対象の特定の核酸の種を、それが野生型であるか変異体であるかを問わず、当技術分野において公知の方法（下記）を用いて同定する。

40

【0043】

「遺伝子異状（genetic aberration）」は、本明細書において、マイクロベシクル内の核酸量ならびに核酸変異体のことを指すために用いられる。具体的には、遺伝子異状には、1つの遺伝子（例えば、癌遺伝子）または遺伝子のパネルの過剰発現、1つの遺伝子（例えば、p53またはRBなどの腫瘍抑制遺伝子）または遺伝子のパネルの過小発現、1つの遺伝子または遺伝子のパネルのスプライス変異体の選択的産生、遺伝子または遺伝子のパネル

50

の、遺伝子コピー数変異体 (CNV) (例えば、二重微小DNA (DNA double minute)) (Hahn, 1993)、核酸修飾 (例えば、メチル化、アセチル化およびリン酸化)、一塩基多型 (SNP)、染色体再配列 (例えば、逆位、欠失および重複) および突然変異 (挿入、欠失、重複、ミスセンス、ナンセンス、同義的または任意の他のヌクレオチド変化) が非限定的に含まれ、それらの突然変異は、多くの場合には、最終的には遺伝子産物の活性および機能に影響を及ぼして、選択的転写スプライシング変異体および／または遺伝子発現レベルの変化を招く。

【0044】

そのような遺伝子異状の判定は、当業者に公知の種々の手法によって行うことができる。例えば、核酸の発現レベル、選択的スプライシング変異体、染色体再配列および遺伝子コピー数は、マイクロアレイ分析 (米国特許第6,913,879号、第7,364,848号、第7,378,245号、第6,893,837号および第6,004,755号) および定量的PCRによって決定することができる。特に、コピー数変化は、Illumina Infinium II全ゲノム遺伝子型判定アッセイ、またはAgilent Human Genome CGHマイクロアレイを用いて検出することができる (Steemers et al., 2006)。核酸修飾は、例えば、米国特許第7,186,512号および特許公報WO/2003/023065号に記載された方法によってアッセイすることができる。特に、メチル化プロファイルは、Illumina DNA Methylation OMA003 Cancer Panelによって決定することができる。SNPおよび突然変異は、アレルト異的プローブを用いたハイブリダイゼーション、酵素突然変異検出、ミスマッチ性ヘテロ二重鎖の化学切断 (Cotton et al., 1988)、ミスマッチ性塩基のリボヌクレアーゼ切断 (Myers et al., 1985)、質量分析 (米国特許第6,994,960号、第7,074,563号および第7,198,893号)、核酸シーケンシング、一本鎖高次構造多型 (SSCP) (Orita et al., 1989)、変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE) (Fischer and Lerman, 1979a; Fischer and Lerman, 1979b)、温度勾配ゲル電気泳動 (TGGE) (Fischer and Lerman, 1979a; Fischer and Lerman, 1979b)、制限断片長多型 (RFLP) (Kan and Dozy, 1978a; Kan and Dozy, 1978b)、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ (OLA)、アレルト異的PCR (ASPCR) (米国特許第5,639,611号)、ライゲーション連鎖反応 (LCR) およびその変形物 (Abravaya et al., 1995; Landegren et al., 1988; Nakazawa et al., 1994)、フローサイトメトリーヘテロ二重鎖分析 (WO/2006/113590号) およびそれらの組み合わせ／改変物によって検出することができる。特に、遺伝子発現レベルは、遺伝子発現連続分析 (SAGE) 手法によって決定することができる (Velculescu et al., 1995)。一般に、遺伝子異状を分析するための方法は、本明細書中に引用されたものに限定されない、数多くの刊行物において報告されており、それらは当業者にとって利用可能である。分析の適切な方法は、分析の具体的な目的、患者の状態／履歴、検出、モニタリングまたは治療を行おうとする具体的な癌、疾患または他の医学的状态に依存すると考えられる。前記の参考文献は、これらの方法に関するそれらの教示のために本明細書に組み入れられる。

【0045】

種々の遺伝子異状が、癌の初期生成または進行に際して起こること、および／またはそれらに寄与することが特定されている。癌において高い頻度でアップレギュレートされる (すなわち、過剰発現される) 遺伝子の例は、表4 (種々のタイプの癌) および表6 (膀胱癌) に提示されている。脳腫瘍においてアップレギュレートされるマイクロRNAの例は、表8に提示されている。本発明の1つの態様においては、表4および／もしくは表6に列記された遺伝子、ならびに／または表8に列記されたマイクロRNAの核酸発現レベルの増大がみられる。癌において高い頻度でダウンレギュレートされる (例えば、過小発現される) 遺伝子の例は、表5 (種々のタイプの癌) および表7 (膀胱癌) に提示されている。脳腫瘍においてダウンレギュレートされるマイクロRNAの例は、表9に提示されている。本発明の1つの態様においては、表5および／もしくは表7に列記された遺伝子、ならびに／または表9に列記されたマイクロRNAの核酸発現レベルの低下がみられる。脳腫瘍において高い頻度で過小発現されるか、または過剰発現される遺伝子の例は、(Furnari et al., 2007) に概説されており、この対象は参照により本明細書に組み入れられる。脳腫瘍の発生に関して

、RBおよびp53は多くの場合、それらの腫瘍抑制活性が別な様式で低下するようにダウンレギュレートされている。したがって、これらの態様においては、その調節不全（dysregulated）的な発現レベルが、あるタイプの癌に特異的であるような、ある遺伝子および／またはマイクロRNAの核酸発現レベルの増大または低下の有無を利用することで、対象におけるそのタイプの癌の有無を指し示すことができる。

【0046】

同様に、核酸変異体、例えば、DNAまたはRNA修飾、一塩基多型（SNP）および突然変異（例えば、ミスセンス、ナンセンス、挿入、欠失、重複）を、胎児に由来するマイクロベシクルが血清ならびに羊水中にあると考えられる妊娠女性を含む、対象の体液からのマイクロベシクルにおいて分析することもできる。その非限定的な例は表3に提示されている。

10

。さらなるもう1つの態様において、ヌクレオチド変異体はEGFR遺伝子中にある。さらにもう1つの別の態様において、ヌクレオチド変異体はEGFRvIII突然変異／変異体である。「EGFR」、「上皮増殖因子受容体」および「ErbB1」という用語は、例えば、Carpenterによる論文（Carpenter, 1987）に記載されているように、当技術分野において互換的に用いられる。脳腫瘍の発生に関して、RB、PTEN、p16、p21およびp53は多くの場合、それらの腫瘍抑制活性が別な様式で低下するように突然変異している。特定形態の脳腫瘍における具体的な突然変異の例は、Furnariらによる論文（Furnari et al., 2007）に考察されており、この対象は参照により本明細書に組み入れられる。

【0047】

加えて、進行中のいくつかの研究プロジェクトにおいて、癌と関連のあるさらなる遺伝子異状も最近同定されている。例えば、Cancer Genome Atlas (TCGA) プログラムは、ヒトの癌に関与する多様なゲノム変化を探索している。このプロジェクトおよび他の類似の研究の取り組みの結果は公表・刊行されており、これらは参照により本明細書に組み入れられる（Jones et al., 2008; McLendon et al., 2008; Parsons et al., 2008; Wood et al., 2007）。具体的には、これらの研究プロジェクトは、ヒト神経膠芽腫、膵癌、乳癌および／または結腸直腸癌における、突然変異（例えば、ミスセンス、ナンセンス、挿入、欠失および重複）、遺伝子発現レベルの差異（mRNAまたはマイクロRNA）、コピー数の差異および核酸修飾（例えば、メチル化）といった遺伝子異状を同定している。これらの癌において最も高頻度に突然変異している遺伝子は、表11および表12（神経膠芽腫）、表13（膵癌）、表14（乳癌）および表15（結腸直腸癌）に列記されている。これらの遺伝子における、および癌において何らかの遺伝子異状を含む事実上あらゆる遺伝子における遺伝子異状は、本明細書に記載された方法による癌の診断および／またはモニタリングに用いるために選択しうる可能性のある標的である。

20

30

【0048】

1つまたは複数のヌクレオチド変異体の検出は、マイクロベシクル内の核酸に対してヌクレオチド変異体スクリーニングを行うことによって達成することができる。そのようなスクリーニングは、当業者による必要性または望ましさの判断に応じて、幅の広いものでも狭いものでもありうる。それは、幅広いスクリーニング（1つまたは複数の癌または疾患の状況と関連のあることが知られている遺伝子における、可能性のあるすべてのヌクレオチド変異体を検出するための構成）であってもよい。1つの特定の癌または疾患が存在することが疑われるかまたは判明している場合には、スクリーニングはその癌または疾患に対して特異的でありうる。その一例は、脳腫瘍／脳癌スクリーニング（例えば、脳癌のさまざまな臨床的に別個のサブタイプ、またはその癌の公知の薬剤耐性突然変異もしくは薬剤感受性突然変異と関連のある遺伝子における、可能性のあるすべてのヌクレオチド変異体を検出するための構成）である。

40

【0049】

1つの態様において、分析は、本明細書においてマイクロベシクルの「定量的核酸プロファイル」と称する、マイクロベシクル中に存在する特定の核酸の量（レベル）のプロファイルに関するものである。もう1つの態様において、分析は、本明細書において「核酸種プロファイル」と称する、マイクロベシクル中に存在する特定の核酸の種（野生型なら

50

びに変異体の両方)のプロファイルに関するものである。これらのタイプのプロファイルの組み合わせを指すために本明細書で用いられる用語は「遺伝子プロファイル」であり、これはヌクレオチド種、変異体の有無、さらには核酸レベルの増大または低下の判定のことも指す。

【0050】

ひとたび作成したならば、マイクロベシクルのこれらの遺伝子プロファイルを、健常個体において予想される、または他の様式で健常個体から導き出されるものと比較する。プロファイルは、ゲノムワイドプロファイル(可能性のあるすべての、発現される遺伝子またはDNA配列を検出するための構成)であってもよい。それはまた、より狭いものであってもよく、癌の全般のプロファイル(1つまたは複数の癌と関連のある、またはそのことが判明している、可能性のあるすべての遺伝子またはそれに由来する核酸を検出するための構成)であってもよい。1つの特定の癌が存在することが疑われるか判明している場合には、そのプロファイル(例えば、その癌のさまざまな臨床的に別個のサブタイプ、またはその癌の公知の薬剤耐性突然変異もしくは薬剤感受性突然変異と関連のある、可能性のあるすべての遺伝子またはそれに由来する核酸を検出するための構成)は、その癌に対して特異的でありうる。

【0051】

どの核酸を増幅するか、および／または分析するかは、当業者によって選択可能である。エキソソームの核酸内容物の全体、または疾患もしくは他の医学的状态、例えば癌などの存在によって影響される可能性が高いかもしくはそれが疑われる、特定の核酸のサブセットのみを、増幅および／または分析することができる。分析したマイクロベシクル核酸における核酸異状の同定を利用して、その異状と関連のある癌、遺伝性疾患またはウイルス感染症などの疾患の存在に関して対象を診断することができる。例えば、癌に対して特異的な遺伝子の1つまたは複数の核酸変異体(例えば、EGFRvIII突然変異)の有無に関する分析により、その個体における癌の存在を指し示すことができる。代替的または追加的に、癌に対して特異的な核酸レベルの増大または低下に関する核酸の分析により、その個体における癌の存在を指し示すこともできる(例えば、EGFR核酸の相対的增加、またはp53などの腫瘍抑制遺伝子の相対的減少)。

【0052】

1つの態様において、癌などの疾患と関連のある遺伝子(例えば、ヌクレオチド変異体、過剰発現または過小発現を介して)の突然変異は、マイクロベシクル中の核酸の分析によって検出され、その核酸は元の細胞内のゲノムそれ自体に由来するか、またはウイルスを通じて導入された外因性遺伝子である。核酸配列は完全であっても部分的であってもよいが、これはそのどちらからも疾患の診断および予後に有用な情報が得られると予想されるためである。配列は、実際の遺伝子または転写された配列に対してセンス性であってもアンチセンス性であってもよい。当業者は、マイクロベシクル中に存在する可能性のあるセンスまたはアンチセンス核酸のいずれかからのヌクレオチドの相違に関する検出方法を考案することができるであろう。そのような多くの方法は、ヌクレオチド相違のすぐ側方に位置するか、またはそれを含むヌクレオチド配列に対して特異的なプローブの使用を伴う。そのようなプローブは、遺伝子配列およびその遺伝子内部での核酸変異体の場所に関する知識が与えられれば、当業者によって設計可能である。そのようなプローブは、当技術分野および本明細書において記載されているように、核酸変異体を単離するため、増幅するため、および／または、それを検出する目的で実際にハイブリダイズさせるために用いることができる。

【0053】

対象由来のマイクロベシクル内の核酸における特定の1つのヌクレオチド変異体または複数の変異体の有無の判定は、さまざまなやり方で行うことができる。そのような分析のためには、PCR、アレル特異的プローブを用いたハイブリダイゼーション、酵素的突然変異検出、ミスマッチ化学切断、質量分析、またはミニシークエンシングを含むDNAシークエンシングを非限定的に含む、種々の方法を利用することができる。特定の態様において

、アレルト異的プローブを用いたハイブリダイゼーションは、2種類の方式で実施することができる：1) 多くのDNAチップ用途におけるような、固相（ガラス、シリコン、ナイロン膜）に結合させたアレルト異的オリゴヌクレオチド、および溶液中の標識された試料、または2) 結合させた試料（多くの場合は、クローニングしたDNAまたはPCR増幅したDNA）、および溶液中の標識されたオリゴヌクレオチド（アレルト異的なもの、またはハイブリダイゼーションによるシーケンシングが可能なような短いもの）。診断検査手段は、多くの場合は固相支持体上にある、相違物のパネルを含むことができ、それは複数の相違の同時決定を可能にする。もう1つの態様において、マイクロベシクル核酸における少なくとも1つの核酸相違の存在の判定は、ハプロタイプ判定検査を必然的に伴う。ハプロタイプを判定する方法は、例えば、WO 00/04194号におけるように、当業者に公知である。

10

【0054】

1つの態様において、核酸変異体の有無の判定は、1つまたは複数の変異体部位（標準からの核酸の差異が生じている配列内部の正確な場所）の配列を、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、連鎖停止DNAシーケンシング（米国特許第5547859号）、ミニシーケンシング（Fiorentino et al., 2003）、オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、ピロシーケンシング、Illuminaゲノム分析装置、ディープ（deep）シーケンシング、質量分析または他の核酸配列の検出方法などの方法によって決定することを伴う。核酸変異体を検出するための方法は当技術分野において周知であり、WO 00/04194号に開示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。1つの例示的な方法において、診断検査は、所望の遺伝子配列における1つまたは複数の公知の変異体の範囲に及ぶ、DNAまたはRNA（一般にはRNAを相補的DNAに変換させた後に）のセグメントを増幅することを含む。続いて、増幅されたセグメント中のヌクレオチド変異体を同定するために、増幅されたセグメントのシーケンシングを行う、および／またはそれを電気泳動にかける。

20

【0055】

1つの態様において、本発明は、本明細書に記載されたようにして単離されたマイクロベシクルの核酸中のヌクレオチド変異体に関するスクリーニングの方法を提供する。これは例えば、PCRによって、または代替的には、ライゲーション連鎖反応（LCR）で達成することができる（Abravaya et al., 1995; Landegren et al., 1988; Nakazawa et al., 1994）。LCRは、関心対象の遺伝子における点突然変異を検出するために特に有用である（Abravaya et al., 1995）。LCR法は、関心対象の遺伝子に対応する核酸の1つまたは複数の保存領域に対応するプライマーである、標的配列を増幅するための縮重プライマーを設計する段階、マイクロベシクルから得られた核酸をテンプレートとして用いて、そのプライマーによってPCR産物を増幅する段階、およびPCR産物を分析する段階を含む。マイクロベシクル核酸のPCR産物と対照試料（ヌクレオチド変異体を有するか、または有さないもの）との比較により、マイクロベシクル核酸中の変異体が指し示される。変化は、対照に応じて、マイクロベシクル核酸中のヌクレオチド変異体の欠如または存在のいずれであってもよい。

30

【0056】

増幅産物の分析は、自動化および手作業によるゲル電気泳動、質量分析などを含む、増幅産物をそれらのサイズ別に分離することのできる任意の方法を用いて行うことができる。

40

【0057】

または、増幅産物を、SSCP、DGGE、TGGE、化学切断、OLA、制限断片長多型、ならびにハイブリダイゼーション、例えば核酸マイクロアレイを用いて、配列の違いに基づいて分析することもできる。

【0058】

核酸の単離、増幅および分析の方法は当業者にとって定型的なものであり、プロトコルの例は、例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3-Volume Set) Ed. Joseph Sambrook, David W. Russel, and Joe Sambrook, Cold Spring Harbor Laboratory, 3rd edition (January 15, 2001), ISBN: 0879695773に見いだすことができる。PCR増幅に

50

用いられる方法に関する特に有用なプロトコルの出典は、PCR Basics: From Background to Bench by Springer Verlag; 1st edition (October 15, 2000), ISBN: 0387916008 である。

【0059】

腫瘍生検試料に対して行われる多くの診断方法をマイクロベシクルでも行うことができるが、これは、腫瘍細胞ならびに一部の正常細胞がマイクロベシクルを体液中に離出分離することが知られており、本明細書で示されているように、これらのマイクロベシクル内の遺伝子異状が腫瘍細胞内のものを反映するためである。さらに、マイクロベシクルを用いる診断方法には、腫瘍生検試料に対して直接行われる診断方法にはない特徴がある。例えば、マイクロベシクル核酸の分析の1つの特別な利点は、腫瘍／癌の核酸の他の試料採取形式とは異なり、個体に存在する1つの腫瘍または遺伝的に異種混交的な腫瘍のすべての病巣に由来する腫瘍／癌の核酸の分析を行いうることである。生検試料は、それらがその生検試料が得られた腫瘍の特定の病巣に関する情報しか与えないという点で限界がある。体内に認められる、またはさらには単一の腫瘍内でさえも認められる、異なる腫瘍性／癌性病巣は、往々にして異なる遺伝子プロファイルを有し、それらは標準的な生検では分析されない。しかし、個体からのマイクロベシクル核酸の分析は、おそらく個体内部のすべての病巣の試料採取をもたらすと考えられる。これは、推奨される治療、治療の有効性、疾患の予後、および疾患再発の分析に関して、単純な生検によっては得られない価値のある情報を与える。

【0060】

また、本明細書に記載された方法による、特定の疾患および／または医学的状态と関連のある遺伝子異状の同定を、疾患または他の医学的状态、例えば癌などを有すると診断された個体の予後および治療上の決断のために用いることもできる。疾患および／または医学的状态の遺伝的基盤の同定は、疾患および／または医学的状态の治療の手引きとなる有用な情報を与える。例えば、多くの形態の化学療法は、特定の遺伝子異常／異状を有する癌に対して、より有効であることが示されている。その一例は、キナーゼ阻害薬であるゲフィチニブおよびエルロチニブなどの医用薬物を用いた、EGFRを標的とする治療の有効性である。そのような治療は、EGFR遺伝子がEGFRタンパク質のキナーゼドメイン内に特定のヌクレオチド突然変異を有する癌細胞に対して、より有効であることが示されている（米国特許公報第20060147959号）。換言すれば、EGFR核酸メッセージのキナーゼドメイン内に、同定されているヌクレオチド変異体の少なくとも1つが存在することにより、患者は、EGFRを標的とする化合物であるゲフィチニブまたはエルロチニブを用いる治療による恩恵を受ける可能性が高いことが指し示される。腫瘍起源のEGFR転写物が体液中のマイクロベシクルから単離されることは実証されているため、そのようなヌクレオチド変異体を、マイクロベシクル中に存在する核酸において、本明細書に記載された方法によって同定することができる。

【0061】

また、他の遺伝子における遺伝子異状が、治療の有効性に影響を及ぼすことも見いだされている。Furnariらによる刊行物（Furnari et al., 2007）に開示されているように、種々の遺伝子における突然変異は、脳腫瘍を治療するための化学療法に用いられる特定の医用薬物の有効性に影響を及ぼす。マイクロベシクル内の核酸におけるこれらの遺伝子異状の同定は、適正な治療計画の選択の手引きになると考えられる。

【0062】

このため、本発明の諸局面は、対象における疾患（例えば、癌）の進行のモニタリングのための方法、さらには個体における疾患再発のモニタリングのための方法に関する。これらの方法は、本明細書で考察しているように個体の体液からマイクロベシクルを単離する段階、および、本明細書で考察しているようにマイクロベシクル内の核酸を分析する段階（例えば、マイクロベシクルの遺伝子プロファイルを作り出すために）を含む。ある種の遺伝子異状／プロファイルの存在／欠如は、本明細書で考察しているように、対象における疾患（例えば、癌）の存在／欠如を指し示すために用いられる。このプロセスをある

期間にわたって定期的に行い、その結果を検討することで、その疾患の進行もしくは退縮をモニターする、または疾患の再発を判定する。言い換えるならば、遺伝子プロファイルの変化は、その対象における疾患の状況の変化を指し示す。マイクロベシクルの単離および分析の実施のために、対象からのマイクロベシクルの試料採取の間におく期間は、対象の境遇に依存すると考えられ、当業者によって決定されるべきである。そのような方法は、対象が受けている治療法と関連のある遺伝子からの核酸を分析した場合に、極めて有益であることが証明されるであろう。例えば、その治療法が標的としている遺伝子を、それをその治療法に対して耐性化する突然変異の発生に関してモニターすることができ、その発生の時点で治療法をそれに応じて変更することができる。また、モニターする遺伝子は、特定の治療法に対する特異的な反応性を指し示すものであってもよい。

10

【0063】

本発明の諸局面はまた、種々の非癌性の疾患および／または医学的状态にも遺伝的連関 (genetic link) および／または原因があり、そのような疾患および／または医学的状态を、本明細書に記載された方法によって同様に診断および／またはモニターすることができるという事実にも関する。そのような多くの疾患は代謝性、感染性または変性性である。そのような疾患の1つは、バソプレシン2型受容体 (V2R) が改変されている糖尿病 (例えば、尿崩症) である。もう1つのそのような疾患は、コラーゲン、フィブロネクチンおよびTGF- β の遺伝子に関する遺伝子プロファイルが変化している腎線維症である。薬物乱用 (例えば、ステロイドまたは薬物の使用)、ウイルスおよび／または細菌感染症、ならびに遺伝性疾病に起因する遺伝子プロファイルの変化を、本明細書に記載された方法によって同様に検出することができる。

20

【0064】

本明細書に記載された本発明を適用しうる疾患または他の医学的状态には、腎症、尿崩症、糖尿病I型、糖尿病II、腎疾患糸球体腎炎、細菌性またはウイルス性糸球体腎炎、IgA腎症、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、シェーグレン症候群、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症および関連疾患、急性腎不全、急性尿細管間質性腎炎、腎盂腎炎、GU管炎症性疾患、子癇前症、腎移植片拒絶反、ハンセン病、逆流性腎症、腎結石、遺伝性腎疾患、髄質嚢胞腎、海綿腎、多発性嚢胞腎、常染色体優性多発性嚢胞腎、常染色体劣性多発性嚢胞腎、結節性硬化症、フォンヒッペル-リンドウ病、家族性糸球体基底膜菲薄症、コラーゲンIII糸球体症、フィブロネクチン糸球体症、アルポート症候群、ファブリー病、爪膝蓋骨症候群、先天性泌尿器奇形、単クローン性免疫グロブリン血症、多発性骨髄腫、アミロイドーシスおよび関連疾患、発熱性疾患、家族性地中海熱、HIV感染症-AIDS、炎症性疾患、全身性血管炎、結節性多発性動脈炎、ヴェゲナー肉芽腫症、多発性動脈炎、壊死性および半月体形成性糸球体腎炎、多発筋炎-皮膚筋炎、腓炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、痛風、血液疾患、鎌状赤血球病、血栓性血小板減少性紫斑病、ファンconi症候群、移植、急性腎損傷、過敏性腸症候群、溶血性尿毒症症候群、急性皮質壊死、腎血栓性梗塞症、外傷および手術、広範損傷、熱傷、腹部および血管の手術、麻酔導入、薬物使用の副作用または薬物乱用、循環器疾患心筋梗塞、心不全、末梢血管疾患、高血圧、冠動脈性心疾患、非アテローム硬化性心血管疾患、アテローム硬化性心血管疾患、皮膚疾患、乾癬、全身性硬化症、呼吸器疾患、COPD、閉塞性睡眠時無呼吸症、高所での低酸素症、または内分泌疾患、先端巨大症、糖尿病もしくは尿崩症が非限定的に含まれる。

30

40

【0065】

マイクロベシクルを単離する個体の選択は、当業者により、種々の要因のうち1つまたは複数の分析に基づいて行われる。そのような検討要因には、対象に特定の疾患 (例えば、癌) の家族歴があるか否か、そのような疾患の遺伝的素因があるか否か、家族歴、遺伝的素因、素因を指し示す他の疾患もしくは身体症状、または環境的な理由からそのような疾患のリスクが高いか否かがある。環境的な理由には、生活様式、疾患を引き起こすかそれに寄与する作用物質、例えば、大気、土地、水または食事などの中にあるものに対する曝露が含まれる。加えて、その疾患を過去に有していたこと、治療法の前または治療法の

50

後にその疾患を有すると現時点で診断されていること、その疾患に対して現時点で治療されていること（治療法を受けていること）、その疾患から寛解または回復中であることも、本方法を行うために個体を選択するためのその他の理由となる。

【0066】

本明細書に記載された方法は、任意で、分析段階の前に、分析のための遺伝子または核酸を選択する追加の段階を伴って行われる。この選択は、対象の任意の素因、または任意の過去の曝露もしくは診断、または対象が経験したかもしくはは現在受けている治療的処置に基づくことができる。

【0067】

診断される、モニタリングされる、または他の様式でプロファイル化が行われる癌は、任意の種類のカラである。これには、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、乳癌、脳癌、結腸癌および前立腺癌などの上皮細胞癌が非限定的に含まれる。同じく含まれるものには、消化管癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、神経系の癌、腎臓癌、網膜癌、皮膚癌、肝臓癌、膵癌、尿生殖器癌および膀胱癌、黒色腫および白血病がある。加えて、本発明の方法および組成物は、個体における非癌（例えば、神経線維腫、髄膜腫およびシュワノーマ）の検出、診断および予後に対しても等しく適用することができる。

【0068】

1つの態様において、癌は脳癌である。脳の腫瘍および癌のタイプは当技術分野において周知である。神経膠腫は、脳のグリア（支持）組織から生じる腫瘍の一般的名称である。神経膠腫は、最も頻度の高い原発性脳腫瘍である。星状細胞腫、脳室上皮腫、乏突起細胞腫、および、混合性神経膠腫と呼ばれる2種またはそれ以上の細胞タイプの混合物を伴う腫瘍は、最も頻度の高い神経膠腫である。以下は、頻度の高いその他のタイプの脳腫瘍である：聴神経腫（神経線維鞘腫、シュワノーマ、神経鞘腫）、腺腫、星状細胞腫、低悪性度星状細胞腫、巨細胞星状細胞腫、中悪性度および高悪性度星状細胞腫、再発性腫瘍、脳幹神経膠腫、脊索腫、脈絡叢乳頭腫、CNSリンパ腫（原発性悪性リンパ腫）、嚢胞、類皮嚢腫、類表皮嚢胞、頭蓋咽頭腫、上衣細胞腫 退形成性上衣腫、神経節細胞腫（神経節腫）、神経節膠腫、多形性神経膠芽腫（GBM）、悪性星状細胞腫、神経膠腫、血管芽細胞腫、手術不能脳腫瘍、リンパ腫、髄芽腫（MDL）、髄膜腫、転移性脳腫瘍、混合性神経膠腫、神経線維腫症、乏突起細胞腫。視神経神経膠腫、松果体部腫瘍、下垂体腺腫、PNET（未分化神経外胚葉性腫瘍）、脊髄腫瘍、上衣下腫および結節性硬化症（ブルヌヴィーユ病）。

【0069】

これまでに判明している核酸異状（疾患と関連のあるものなど）を同定することに加えて、本発明の方法を、その異状がある特定の疾患および／または医学的状态と関連している、これまでに同定されていない核酸配列／修飾（例えば、転写後修飾）を同定するために用いることもできる。これは例えば、所与の疾患／医学的状态（例えば、癌の1つの臨床的なタイプまたはサブタイプ）を有する1例または複数例の対象の体液からのマイクロベシクル内の核酸の分析、および、その所与の疾患／医学的状态を有さない1例または複数例の対象のマイクロベシクル内の核酸との比較を行って、それらの核酸内容物の違いを同定することによって達成することができる。その違いは、核酸の発現レベル、選択的スプライス変異体、遺伝子コピー数多型（CNV）、核酸の修飾、一塩基多型（SNP）、および核酸の突然変異（挿入、欠失または単一ヌクレオチド変化）を非限定的に含む、任意の遺伝子異状であってよい。ある特定の疾患に関して、特定の核酸の遺伝的パラメータの違いがひとたび同定されれば、その特定の核酸の遺伝子異状と疾患との相関を立証するために、臨床的かつ統計学的に意味のある数の対象を必要とするさらなる試験を実施することができる。遺伝子異状の分析は、当業者によって適切と判断されるような、本明細書に記載された1つまたは複数の方法によって行うことができる。

【0070】

送達媒体としてのエキソソーム

本発明の局面はまた、本明細書に記載された実際のマイクロベシクルにも関する。1つ

10

20

30

40

50

の態様において、本発明は、個体から単離された、本明細書に記載されたような、単離されたマイクロベシクルである。1つの態様において、マイクロベシクルは、個体の脳内の細胞（例えば、腫瘍細胞または非腫瘍細胞）によって産生される。もう1つの態様において、マイクロベシクルは、本明細書に記載されたように、個体の体液から単離される。単離の方法は本明細書に記載されている。

【0071】

本発明のもう1つの局面は、ヒト神経膠芽腫細胞から単離されたマイクロベシクルが、mRNA、miRNAおよび血管新生タンパク質を含むという知見に関する。そのような神経膠芽腫マイクロベシクルは、おそらくエンドサイトーシス機構を介して、初代ヒト脳内皮細胞によって取り込まれ、マイクロベシクル中に取り込まれたレポータータンパク質mRNAはそれらの細胞内で翻訳された。このことは、マイクロベシクルによって送達されたメッセージが、標的細胞（マイクロベシクルを取り込む細胞）の遺伝的および／または翻訳プロファイルを変化させることができることを指し示している。マイクロベシクルはまた、神経膠芽腫に多く存在することが知られているmiRNAも含んでいた（Krichevsky et al, 投稿準備中）。すなわち、神経膠芽腫腫瘍に由来するマイクロベシクルは、特定のmRNA種の送達を介して他の細胞の翻訳状態を変化させることのできる、mRNA、miRNAおよびタンパク質の送達媒体として働き、内皮細胞の血管新生を促進し、かつ、腫瘍増殖を刺激する。

【0072】

1つの態様において、マイクロベシクルは、ドナー対象からの体液から、前記体液がレシピエント対象に送達される前に枯渇させられる。ドナー対象は検出不能な腫瘍を有する対象であってよく、体液中のマイクロベシクルは腫瘍に由来する。ドナー体液中の腫瘍マイクロベシクルは、もし除去されなければ、マイクロベシクル中の遺伝物質およびタンパク質がレシピエント対象において細胞の無制限な増殖を促進する可能性があるため、有害と考えられる。

【0073】

このため、本発明のもう1つの局面は、核酸を細胞に送達するための、本明細書において特定されたマイクロベシクルの使用である。1つの態様において、細胞は個体の体内にある。本方法は、核酸を含むマイクロベシクル、またはそのようなマイクロベシクルを産生する細胞を、マイクロベシクルが個体の細胞と接触する、および／またはそれに入るように、個体に投与する段階を含む。核酸を送達させようとする細胞は、標的細胞と称する。

【0074】

マイクロベシクルは、それが通常であれば含まないと考えられる核酸（すなわち、マイクロベシクルの通常の内容物に対して外因性であるもの）を含むように人為的に操作することができる。このことは、核酸をマイクロベシクル中に物理的に挿入することによって達成することができる。または、細胞（例えば、培養下で増殖させた）を、1つまたは複数の特定の核酸がエキソソーム中に入るような標的化を行うように人為的に操作した上で、エキソソームを細胞から単離することもできる。または、人為的に操作された細胞それ自体を個体に投与することもできる。

【0075】

1つの態様において、投与用のエキソソームを産生する細胞は、標的細胞と同一もしくは類似の起源を有するもの、または同一もしくは類似の場所にあるものである。すなわち、脳細胞へのマイクロベシクルの送達の場合には、マイクロベシクルを産生する細胞は脳細胞（例えば、培養下で増殖させた初代細胞）であると考えられる。もう1つの態様において、エキソソームを産生する細胞は、標的細胞とは異なる細胞タイプのものである。1つの態様において、エキソソームを産生する細胞は、体内で標的細胞に近接して位置するタイプである。

【0076】

エキソソームを介して細胞に送達することのできる核酸配列は、RNAでもDNAでもよく、一本鎖でも二本鎖でもよく、かつ、以下のものを含む群から選択することができる：関心

対象のタンパク質をコードする核酸、オリゴヌクレオチド、核酸類似体、例えばペプチド-核酸（PNA）、偽相補的（pseudo-complementary）PNA（pc-PNA）、ロックト（locked）核酸（LNA）、その他。そのような核酸配列には、例えば転写リプレッサーとして作用するタンパク質をコードする核酸配列、アンチセンス分子、リボザイム、例えばRNAi、shRNA、siRNA、miRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチドを非限定的に含む阻害性低分子核酸配列、およびそれらの組み合わせなどが非限定的に含まれる。

【0077】

ある細胞タイプから単離されたマイクロベシクルを、レシピエント対象に送達する。前記マイクロベシクルは、そのレシピエント対象に医学的に恩恵を与えることができる。例えば、腫瘍エキソソームの血管新生効果および増殖誘発効果は、レシピエント対象における損傷組織の再生を援助する可能性がある。1つの態様において、送達手段は、マイクロベシクルを、ドナー対象からの体液中に、前記体液をレシピエント対象に送達する前に添加する、体液輸注である。

【0078】

もう1つの態様において、マイクロベシクルは、成分（例えば、対象への投与（例えば、本明細書に記載された方法における）のために適した薬学的に許容される製剤中の活性成分）である。一般に、これは、活性成分に対する薬学的に許容される担体を含む。具体的な担体は、さまざまな要因（例えば、投与の経路）に依存すると考えられる。

【0079】

「薬学的に許容される担体」とは、標的化送達用組成物を混合するため、および／または送達するための、薬学的に許容される任意の手段のことを意味する。これには、対象作用物質を1つの臓器または身体の部分から別の臓器または身体の部分に搬送または輸送するのに加わる、液体または固体の増量剤、希釈剤、添加剤、溶媒または封入用材料といった、薬学的に許容される材料、組成物または媒体が含まれる。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、かつ、対象、例えばヒトへの投与との適合性があるという意味で「許容され」なければならない。

【0080】

対象への投与は全身性であっても局所性であってもよい。これには、非経口的または経口的な経路のいずれかによる送達、筋肉内注射、皮下／皮内注射、静脈内注射、口腔内投与、経皮的送達、および直腸、結腸、膣、鼻内または気道経路による投与を含む、対象における所望の場所への活性化合物の送達のために適した任意の経路によって、活性化合物（例えば、薬学的製剤中にある）を対象に投薬すること、送達すること、または適用することが非限定的に含まれる。

【0081】

本発明は、本明細書に記載された特定の方法、プロトコルおよび試薬には限定されず、そのようなものは変更しうることが理解されるべきである。本明細書で用いられる用語は、特定の態様を説明することのみを目的としており、本発明の範囲を限定することを意図したものではなく、それは特許請求の範囲のみによって規定される。

【0082】

1つの局面において、本発明は、本発明に必須なものとして、本明細書に記載された組成物、方法およびそれらの各々の構成要素に関し、その上でさらに、特定されていない要素を、必須であるか否かにかかわらず、包含する余地がある（「含む（comprising）」）。いくつかの態様において、組成物、方法またはそれらの各々の構成要素の記載に含められる他の要素は、本発明の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼさないものに限られる「から本質的になる（consisting essentially of）」）。このことは、記載された方法における諸段階、ならびにそれらの中の組成物および構成要素に対しても等しく適用される。他の態様において、本明細書に記載された、本発明、組成物、方法およびそれらの各々の構成要素は、構成要素、組成物または方法の必須な要素ではないと考えられるあらゆる要素が排除されていることを意図している（「からなる（consisting of）」）。

【実施例】

【0083】

実施例1～7. 腫瘍細胞はマイクロベシクルを離出分離し、それらはmRNAおよびマイクロRNAを含むRNAを含有しており、かつマイクロベシクルは体液中の細胞外RNAの90% 超を含んでいる。

実施例1: マイクロベシクルは初代ヒト神経膠芽腫細胞によって離出分離される。

神経膠芽腫組織を外科的切除によって入手し、腫瘍細胞を解離させて、単層として培養した。具体的には、神経病理医によって多形性神経膠芽腫と診断された患者からの脳腫瘍標本を手術によって直接採取し、低温の滅菌Neurobasal培地 (invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 中に置いた。その標本を、Neural Tissue Dissociation Kit (Miltenyi Biotech, Berisch Gladbach, Germany) を用いて、手術時から1時間以内に単細胞に解離させ、ペニシリン-ストレプトマイシン (それぞれ10IU ml⁻¹および10 μg ml⁻¹, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) を加えたDMEM 5% dFBS中に置いた。マイクロベシクルは、細胞を培養するために伝統的に用いられるウシ胎仔血清 (FBS) 中に認められ、これらのマイクロベシクルはかなりの量のmRNAおよびmiRNAを含むことから、マイクロベシクル枯渇FBS (dFBS) を含む培地中で腫瘍細胞を増殖させることが重要であった。3つの神経膠芽腫腫瘍から得られた培養初代細胞が、早期継代および後期継代の両方でマイクロベシクルを産生することが見いだされた (継代とは、細胞の分割処理 (splitting) によって定義される細胞世代のことであり、これは一般的な細胞培養手法であり、細胞を生き続けさせるために必要である)。マイクロベシクルを、走査型電子顕微鏡検査 (図1aおよび1b) および透過型電子顕微鏡検査 (図1f) によって検出することができた。手短に述べると、ヒト神経膠芽腫細胞を、オルニチンでコーティングしたカバースリップ上に載せ、0.5倍カルノフスキー (Karnovskys) 固定液中で固定した上で、PBSで2×5分 (5分間ずつ2回) 洗浄した。細胞を、35% EtOH中で10分間、50% EtOH中で2×10分間、70% EtOH中で2×10分間、95% EtOH中で2×10分間、および100% EtOH中で4×10分間かけて脱水した。続いて細胞をTousimis SAMDRI-795半自動Critical Point Dryerにおける臨界点乾燥に移し、その後にGATAN Model 681 High Resolution Ion Beam Coaterにおいてクロムでコーティングした。図1aおよび1bに示されているように、腫瘍細胞は約50～500nmのさまざまなサイズのマイクロベシクルで覆われていた。

【0084】

実施例2: 神経膠芽腫マイクロベシクルはRNAを含む。

マイクロベシクルを単離するために、継代1～15回の神経膠芽腫細胞を、マイクロベシクル非含有培地 (ウシのマイクロベシクルを除去するために110,000×g、16時間の超遠心法によって調製した5%dFBSを含むDMEM) 中で培養した。4000万個の細胞からの馴化培地を48時間後に収集した。マイクロベシクルを分画遠心法によって精製した。具体的には、神経膠芽腫馴化培地を、細胞混入物を除去するために300×gで10分間遠心分離した。上清をさらに16,500×gで20分間遠心分離し、0.22 μmフィルターに通して濾過した。続いてマイクロベシクルを110,000×g、70分間の超遠心法によってペレット化した。マイクロベシクルのペレットを13mlのPBS中で洗浄し、再びペレット化して、PBS中に再懸濁させた。

【0085】

単離したマイクロベシクルを、DC Protein Assay (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) を用いて、それらの総タンパク質含量に関して測定した。

【0086】

マイクロベシクルからのRNAの抽出のためには、マイクロベシクルの外側にあるRNAを取り除き、それ故に、抽出されるRNAが確実にマイクロベシクルの内側からのものとなるように、マイクロベシクルの懸濁液にRNアーゼA (Fermentas, Glen Burnie, MD, USA) を最終濃度100 μg/mlで添加して、37℃で15分間インキュベートした。続いて、MirVana RNA単離キット (Ambion, Austin TX, USA) を製造元のプロトコールに従って用いて、マイクロベシクルから全RNAを抽出した。製造元のプロトコールに従ってDNアーゼで処理した後に、nanodrop ND-1000装置 (Thermo Fischer Scientific, Wilmington, DE, USA) を用いて、全RNAを定量化した。

【0087】

神経膠芽腫マイクロベシクルは、RNAおよびタンパク質をおよそ1:80 ($\mu\text{g RNA}:\mu\text{g タンパク質}$) の比で含むことが見いだされた。48時間の期間にわたって培養下にあったマイクロベシクルから単離されたタンパク質およびRNAの平均収量は、細胞100万個当たりでタンパク質が4 μg 前後、RNAが50ng前後であった。

【0088】

RNAがマイクロベシクルの内側に含まれていたことを確かめるために、RNA抽出の前にマイクロベシクルをRNアーゼAまたは偽処理 (mock treatment) に曝露させた (図1c)。RNアーゼ処理の後に、RNA含量の7%を上回る減少は全くみられなかった。したがって、培地からの細胞外RNAのほとんどすべてはマイクロベシクル内に含まれており、その結果、周囲のベシクル膜によって外部のRNアーゼから保護されるように思われる。

10

【0089】

マイクロベシクルおよびそれらのドナー細胞からの全RNAをBioanalyzerによって分析したところ、マイクロベシクルは種々のmRNAおよびmiRNAに合致する広範囲にわたるサイズのRNAを含むが、細胞RNAに特徴的な18Sおよび28SリボソームRNAのピークを欠いていることが示された (図1dおよび1e)。

【0090】

実施例3: マイクロベシクルはDNAを含む。

マイクロベシクルがDNAも含むか否かを検証するために、実施例2で述べたようにエキソソームを単離し、続いてDNアーゼで処理した後に、内容物を放出させるために溶解させた。DNアーゼ処理の段階は、エキソソームの内側に存在するDNAのみが抽出されるように、エキソソームの外側のDNAを除去するためであった。具体的には、DNアーゼ処理は、Ambion社のDNA非含有キットを、製造元の推奨 (Catalog#AM1906) に従って用いて行った。DNA精製段階に関しては、単離したエキソソームのアリコート、MirVana RNA単離キット (Ambion) の一部である300 μl の溶解バッファー中で溶解させ、溶解された混合物から、DNA精製キット (Qiagen) を製造元の推奨に従って用いてDNAを精製した。

20

【0091】

抽出されたDNAが頻度の高い遺伝子を含むか否かを検討するために、GAPDH、ヒト内因性レトロウイルスK、テネイシン-cおよびLine-1に対して特異的なプライマー対を用いてPCRを行った。GAPDH遺伝子については、以下のプライマーを用いた: Forw3GAPDHnew (SEQ ID NO:1) および Rev3GAPDHnew (SEQ ID NO:2)。このプライマー対は、テンプレートがスプライシングされたGAPDH cDNAである場合は112bpアンプリコンを増幅させ、テンプレートがスプライシングされていないゲノムGAPDH DNAである場合には216bpアンプリコンを増幅させる。1つの実験では、単離したエキソソームを、DNA抽出のために溶解させる前にDNアーゼで処理した (図3a)。予想通り、腫瘍血清 (図3a中のレーン4を参照) および初代腫瘍細胞 (図3a中のレーン6を参照) 由来のエキソソームからは112bp断片が増幅されたが、正常ヒト線維芽細胞由来のエキソソームからは増幅されなかった (図3a中のレーン5を参照)。216bp断片は、この3種の起源のいずれのエキソソームからも増幅不能であった。しかし、神経膠芽腫細胞から単離したゲノムDNAをテンプレートとして用いた場合には、112bpおよび216bpの両方の断片が増幅された (図3a中のレーン3を参照)。したがって、スプライシングされたGAPDH DNAは、腫瘍細胞から単離されたエキソソーム内には存在するが、正常線維芽細胞から単離されたエキソソーム内には存在しない。

30

40

【0092】

対照的に、もう1つの実験では、単離したエキソソームを、DNA抽出のために溶解させる前に、DNアーゼで処理しなかった (図3b)。初代黒色腫細胞から単離したエキソソームからは、112bp断片だけでなく216bp断片も増幅され (図3b中のレーン3を参照)、このことは、逆転写されたスプライシングされていないGAPDH DNAまたは部分的にスプライシングされたcDNAがエキソソームの外側に存在することを示唆する。

【0093】

ヒト内因性レトロウイルスK (HERV-K) 遺伝子については、以下のプライマーを用いた

50

：HERVK_6Forw (SEQ ID NO：3) およびHERVK_6Rev (SEQ ID NO：4)。このプライマー対は172bpアンプリコンを増幅させる。単離してDNアーゼで処理したエキソソームからDNAを抽出し、PCR増幅のためのテンプレートとして用いた。図3cに示されているように、すべての腫瘍エキソソームおよび正常ヒト血清エキソソームで172bp断片が増幅されたが、正常ヒト線維芽細胞からのエキソソームでは増幅されなかった。これらのデータは、正常ヒト線維芽細胞からのエキソソームとは異なり、腫瘍エキソソームおよび正常ヒト血清エキソソームが内因性レトロウイルスDNA配列を含むことを示唆する。腫瘍エキソソームが転位因子も含むか否かを検討するために、以下のLinE-1特異的プライマーをPCR増幅のために用いた：Line1_Forw (SEQ ID NO：5) およびLine1_Rev (SEQ ID NO：6)。これらの2つのプライマーは、各プライマーが2種の異なる同量のオリゴ体を含むことから、すべての種におけるLinE-1を検出するように設計されている。Line1_Forwプライマーの場合、一方のオリゴ体は「s」と指定された位置にCを1つ含み、もう一方のオリゴ体はGを1つ含む。Line1_Revプライマーの場合、一方のオリゴ体は「r」と指定された位置にAを1つ含み、もう一方のオリゴ体はGを1つ含む。このプライマー対は290bpのアンプリコンを増幅させる。テンプレートは、DNアーゼで処理したエキソソームから抽出したDNAとした（上記の通り）。図3eに示されているように、290bpのLinE-1断片を、腫瘍細胞および正常ヒト血清からのエキソソームからは増幅させることができたが、正常ヒト線維芽細胞からのエキソソームからはそうでなかった。

【0094】

エキソソームがテネイシン-C DNAも含むか否かを検証するために、以下のプライマー対を、PCRを行うために用いた：Tenascin C Forw (SEQ ID NO：7) およびTenascin C Rev (SEQ ID NO：8)。このプライマー対は197bpのアンプリコンを増幅させる。テンプレートは、単離した後に、溶解の前にDNアーゼで処理したエキソソームから抽出したDNAとした。図3dに示されているように、腫瘍細胞または正常ヒト血清からのエキソソームでは197bpのテネイシンC断片が増幅されたが、正常ヒト線維芽細胞からのエキソソームでは増幅されなかった。したがって、テネイシン-C DNAは腫瘍エキソソームおよび正常ヒト血清エキソソーム中には存在するが、正常ヒト線維芽細胞からのエキソソーム中には存在しない。

【0095】

エキソソーム中のDNAの存在をさらに確かめるために、D425髄芽腫細胞から、上記の方法を用いてエキソソームDNAを抽出した。具体的には、エキソソームを単離し、溶解の前にDNアーゼで処理した。同じ容積の最終的なDNA抽出物を、DNアーゼで処理するか、またはDNアーゼで処理せず、その後1%アガロースゲル中での臭化エチジウム染色によって視覚化した。臭化エチジウムは核酸を特異的に染色する色素であり、紫外光の下で視覚化させることができる。図3fに示されているように、臭化エチジウム染色はDNアーゼ処理後には消失したが（図3f中のレーン3を参照）、処理しなかったアリコートでは強い染色を視覚化させることができた（図3f中のレーン2を参照）。DNアーゼで処理した抽出物および処理しなかった抽出物を、RNAピコチップ（Agilent Technologies）上でも分析した。図3gに示されているように、DNアーゼで処理しなかった抽出物では一本鎖DNAを容易に検出することができたが（図3g中の上のパネルを参照）、DNアーゼで処理した抽出物ではほとんど検出することができなかった（図3g中の下のパネルを参照）。

【0096】

抽出されたDNAが一本鎖であるか否かを検証するために、前段落で記載したように処理したエキソソームから核酸を抽出し、RNA混入物を取り除くためにさらにRNアーゼで処理した。続いて、処理した核酸を、RNA pico Bioanalyzerチップ上、およびDNA 1000チップにおいて分析した。RNAピコチップは一本鎖核酸のみを検出する。DNA 1000チップは二本鎖核酸を検出した。図3hに示されているように、一本鎖核酸は検出されたが（上のパネルを参照）、二本鎖核酸は検出されなかった（下のパネルを参照）。したがって、腫瘍エキソソーム内に含まれるDNAはほとんどが一本鎖である。

【0097】

一本鎖DNAが腫瘍細胞内には存在するが正常ヒト線維芽細胞内には存在しないことを実

証するために、神経膠芽腫患者血清または正常ヒト線維芽細胞のいずれかからのエキソソームから、核酸を抽出した。エキソソームを溶解の前にDNアーゼで処理し、精製した核酸を分析の前にRNアーゼで処理した。図3iに示されているように、神経膠芽腫患者血清から抽出されたエキソソーム核酸は、RNAピコチップによって検出可能であった。対照的に、正常ヒト線維芽細胞からは、極めてわずかな量の一本鎖DNAしか抽出されなかった。

【0098】

以上により、腫瘍細胞および正常ヒト血清からのエキソソームは一本鎖DNAを含むことが見いだされた。この一本鎖DNAは、その増幅産物がイントロンを含まないため、逆転写産物である（図3aおよび図3b）。腫瘍細胞も正常始原細胞／幹細胞も有効な逆転写酵素（RT）活性を有することが知られているが、正常始原細胞／幹細胞における活性は相対的にはるかに低い。このRT活性のため、細胞においてRNA転写物が逆転写されてcDNAとしてエキソソーム中にパッケージングされる可能性は十分に考えられる。興味深いことに、腫瘍細胞からのエキソソームは腫瘍特異的な遺伝子転写物に対応するcDNAをより多く含むが、これは腫瘍細胞では通常、逆転写酵素活性がアップレギュレートされているためである。このため、エキソソーム中の腫瘍特異的なcDNAは、種々のタイプの腫瘍の診断または予後のためのバイオマーカーとして用いられる可能性がある。cDNAをバイオマーカーとして用いると、mRNAを腫瘍のバイオマーカーとして用いる場合に比べて、逆転写の段階を省けると考えられる。加えて、血清／血漿は死にかけの細胞から放出されたゲノムDNAを含むため、エキソソームcDNAの使用は全血清／血漿中DNAの使用よりも有利である。増幅された全血清／血漿中DNAを検査する場合には、より多くのバックグラウンドが存在すると考えられる。

【0099】

実施例4：ヒト血清中のほとんどの細胞外RNAはエキソソーム内に含まれる。

「遊離RNA」／RNA-タンパク質複合体として血清中を循環するRNAの量を、エキソソーム内に含まれるRNAの量と対比して決定するために、本発明者らは健常ヒト対象から血清を単離し、その血清を均等に分けて、同じ容積の2つの試料とした。試料1に関しては、ほとんどのマイクロベシクルを除去するために血清を超遠心した。続いて、血清上清を収集し、上清中に残ったRNAをTrizol LSを用いて抽出した。試料2に関しては、血清を超遠心せずに、Trizol LSを用いて血清から全RNAを抽出した。試料1上清および試料2血清におけるRNAの量を測定した。その結果、試料1上清中の遊離RNAの量は、血清試料2から単離された全RNAの量の10%未満であることが見いだされた。したがって、血清中のRNAの大半はエキソソームに付随している。

【0100】

実施例5：血清中細胞外核酸の抽出の高い効率、血清中エキソソームの単離段階を組み入れることによって達成される。

全血清および血漿は、大量の循環性DNAを、さらにおそらくはRNAをも、タンパク質複合体中に保護された状態で含むが、一方、遊離RNAの血清中での半減期は数分間に過ぎない。血清中細胞外核酸のプロファイルは、正常哺乳動物と罹患哺乳動物との間で違いがあり、このため、ある種の疾患に関するバイオマーカーとして用いられる可能性がある。これらのプロファイルを検討するためには、核酸を抽出する必要がある。しかし、血清および血漿からの核酸の直接抽出は現実的でなく、大容積の血清／血漿からの場合は特にそうである。この場合には、エキソソーム核酸を抽出する前に、大容積のTrizol LS（RNA抽出試薬）が、すべての血清中ヌクレアーゼを即座に失活させるために用いられる。その後、混入物が試料中に沈殿して、その後の分析に影響を及ぼす。実施例4に示されているように、血清中のほとんどの細胞外RNAは血清中エキソソームに含まれる。このため、本発明者らは、核酸抽出の前に血清中エキソソームを単離することによって細胞外核酸を単離することがより効率的であるか否かを検証した。

【0101】

患者からの4ミリリットル（ml）の血清を、2mlずつの2つのアリコートに分けた。一方のアリコートからの血清中エキソソームは、RNA抽出の前に単離した。エキソソームの単

離およびRNAの抽出の方法は、実施例2に述べたものと同じである。もう一方のアリコートに関しては、Trizol LSを製造元の推奨に従って用いて、RNAを直接抽出した。これらの2通りの抽出による核酸を、Bioanalyzer RNAチップ (Agilent Technologies) 上で分析した。図4に示されているように、前者の方法によって抽出されたRNAの量は、後者の方法によって得られたものよりも有意に多い。さらに、後者の方法によって抽出されたRNAの質は、前者の方法によるものと比べて相対的に劣っている。したがって、エキソソーム単離の段階は、血清からの細胞外RNA抽出の効率に寄与する。

【0102】

実施例6：mRNAのマイクロアレイ分析。

神経膠芽腫細胞およびそれらに由来するマイクロベシクルにおけるmRNA集団のマイクロアレイ分析が、Miltenyi Biotech (Auburn, CA, USA) によって、Agilent Whole Human Genome Microarray、4×44K、2色アレイを用いて行われた。このマイクロアレイ分析は、実施例1および2に記載された通りに調製された、初代神経膠芽腫細胞からの2種類のRNA調製物およびそれらの対応するマイクロベシクルRNA調製物を用いて行われた。データはGeneSifterソフトウェア (Vizxlabs, Seattle, WA, USA) を用いて解析した。両方のアレイ上で容易に検出された遺伝子を抽出するために、Intersectorソフトウェア (Vizxlabs) を用いた。このマイクロアレイデータはNCBIのGene Expression Omnibusに寄託されており、GEOシリーズのアクセッション番号GSE13470を通じてアクセス可能である。

【0103】

本発明者らは、両方のアレイ上でバックグラウンドレベルを十分に上回って検出された (99%信頼区間)、細胞におけるおよそ22,000種の遺伝子転写物、およびマイクロベシクルにおけるおよそ27,000種の遺伝子転写物を見いだした。およそ4,700種のmRNAが、両方のアレイ上でマイクロベシクルのみにおいて検出されたが、このことはマイクロベシクル内での選択的な濃縮プロセスを指し示している。これに合致して、マイクロベシクル中のmRNAレベルの、2種の腫瘍細胞調製物からのそれらの起源細胞と比較した場合の全体的な相関は乏しかった (図2aおよび2b)。対照的に、一方の細胞培養物からのmRNAのレベル (A) には第2の細胞培養物 (B) との比較で優れた相関があり (図2c)、対応するマイクロベシクル (A) および (B) からのmRNAのレベルにも同様の相関があった (図2d)。以上により、腫瘍細胞およびマイクロベシクルの内部でのmRNA分布には一貫性がある。マイクロベシクルとそれらの起源細胞との間での転写物の比の比較において、本発明者らは、5倍を上回る差異を伴って分布している3,426種の転写物を見いだした (p値<0.01)。これらのうち、2,238種の転写物は、細胞におけるよりも多く含まれ (最大で380倍)、1,188種の転写物は存在量がより少なかった (最大で90分の1) (図5)。すべての遺伝子転写物の強度および比を文書に記録した。10倍を上回る差異で多く含まれるか、または減少しているmRNA転写物のオントロジーを記録して、詳しく検討した。

【0104】

マイクロベシクル中の方が極めてより濃縮されていたmRNA転写物は、必ずしも、マイクロベシクルにおいて最も存在量の多いものではなかった。最も存在量の多い転写物は、送達された時にレシピエント細胞において効果を生じさせる可能性がより高いと考えられ、このため、マイクロベシクル中に存在する最も存在量の多い500種のmRNA転写物を、それらのオントロジー上の記載に基づいて種々の生物プロセスに分けた (図6a)。さまざまなオントロジーのうち、血管新生、細胞増殖、免疫応答、細胞遊走およびヒストン修飾をさらなる検討のために選択したが、これはそれらが腫瘍間質のリモデリングおよび腫瘍増殖の増強に関与しうると考えられる具体的な機能に相当するためである。これらの5種のオントロジーに属する神経膠芽腫マイクロベシクルmRNAをプロットして、それらのレベルおよびmRNAスペクトルに対するそれらの寄与を比較した (図6b)。この5種のオントロジーはすべて、アレイのシグナル強度レベルの中央値と比較して、mRNAを極めて高い発現レベルで含んでいた。

【0105】

ドナー細胞との比較でマイクロベシクル中により濃縮されているmRNAの徹底的な分析に

より、これらのメッセージをマイクロベシクル中に局在化させる細胞機構が存在する可能性が示唆されており、これはことによると、 β アクチンに関するもののような、細胞の特定の場所で翻訳されるmRNAに関して記載されている、3' UTRにおける「ジップコード」を介したものかもしれない (Kislauskis et al., 1994)。マイクロベシクル中のmRNAのコンフォメーションは不明であるが、それらはリボ核粒子 (RNP) として存在する可能性があり (Mallardo et al., 2003)、そうであればドナー細胞における分解および時期尚早な翻訳 (premature translation) を防止すると考えられる。

【0106】

神経膠芽腫細胞および神経膠芽腫細胞に由来するマイクロベシクル、黒色腫細胞および黒色腫細胞に由来するマイクロベシクルにおけるmRNA集団のマイクロアレイ分析が、Illumina Inc. (San Diego, CA, USA) によって、全ゲノムcDNAを仲介とするアニーリング、選択、伸長およびライゲーション (Whole-Genome cDNA-mediated Annealing, Selection, Extension and Ligation) (DASL) アッセイを用いて行われた。全ゲノムDASLアッセイは、Illumina社のDASLアッセイのPCRおよび標識の段階を、Illumina社のHumanRef-8BeadChipの遺伝子ベースのハイブリダイゼーションおよび全ゲノムプローブセットと組み合わせたものである。このBeadChipは、RefSeq (Build 36.2, Release 22) に由来する、注釈付けが行われた24,000種を上回る遺伝子をカバーしている。このマイクロアレイ分析は、初代神経膠芽腫細胞、神経膠芽腫細胞からのマイクロベシクル (実施例1および2に記載された通りの方法を用いて得た)、黒色腫細胞、黒色腫細胞からのマイクロベシクル (実施例1および2に記載された通りの方法を用いて得た) からの2種類ずつのRNA調製物に対して行われた。

【0107】

各RNA調製物に関する発現データをまとめてプールし、これを用いてクラスターダイアグラムを作成した。図7に示されているように、神経膠芽腫細胞、神経膠芽腫細胞からのマイクロベシクル、黒色腫細胞、および黒色腫細胞からのマイクロベシクルに関するmRNA発現プロファイルは、それぞれまとめてクラスター化される。2つの初代神経膠芽腫細胞系20/3Cおよび11/5cの発現プロファイルは、約0.06の距離でクラスター化される。2つの初代黒色腫細胞系0105Cおよび0664Cの発現プロファイルは、約0.09の距離でクラスター化される。2つの初代黒色腫細胞系0105Cおよび0664Cからのエキソソームの発現プロファイルは、0.15前後の距離でまとめてクラスター化される。2つの初代神経膠芽腫細胞系20/3Cおよび11/5cからのエキソソームの発現プロファイルは、0.098前後の距離でまとめてクラスター化される。このように、神経膠芽腫および黒色腫からのエキソソームは弁別的なmRNA発現シグネチャ (signature) を有し、エキソソームの遺伝子発現シグネチャはそれらの元の細胞のものとは異なる。これらのデータは、マイクロベシクルからのmRNA発現プロファイルを、癌の診断および予後のための本明細書に記載された方法において用いる可能性を実証している。

【0108】

実施例7: 神経膠芽腫マイクロベシクルはmiRNAを含む。

マイクロベシクルから、およびドナー細胞からの成熟miRNAを、定量的miRNA逆転写PCRを用いて検出した。具体的には、マイクロベシクルおよびドナー細胞から、mirVana RNA単離キット (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いて全RNAを単離した。TaqMan (登録商標) MicroRNA Assayキット (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いて、30ngの全RNAを、製造元のプロトコールに従って、特異的miR-プライマーを用いてcDNAに変換し、さらに増幅した。

【0109】

神経膠腫においてアップレギュレートされ、かつ存在量が多いことが知られているもののうち、11種のmiRNAのサブセットを、2種の異なる初代神経膠芽腫 (GBM 1およびGBM 2) から精製したマイクロベシクルにおいて分析した。これらのサブセットは、let-7a、miR-15b、miR-16、miR-19b、miR-21、miR-26a、miR-27a、miR-92、miR-93、miR-320およびmiR-20を含んでいた。これらのmiRNAのすべてが、ドナー細胞およびマイクロベシクルにおい

て容易に検出された（図8）。全RNA 1 μ g当たりのレベルは、親細胞におけるよりもマイクロベシクル中の方が一般に低かった（10%、Ct値およそ3に対応）が、これらのレベルはよく相関しており、このことは、これらの11種のmiRNA種がマイクロベシクル中により濃縮されるわけではないことを指し示している。

【0110】

神経膠芽腫細胞および神経膠芽腫細胞に由来するマイクロベシクル、黒色腫細胞および黒色腫細胞に由来するマイクロベシクルにおけるマイクロRNA集団のマイクロアレイ分析が、Illumina Inc. (San Diego, CA, USA) によって、DASLアッセイを備えたMicroRNA Expression Profiling Panelを用いて行われた。このヒトMicroRNA Panelは1146種のマイクロRNA種を含む。このマイクロアレイ分析は、初代神経膠芽腫細胞、神経膠芽腫細胞からのマイクロベシクル（実施例1および2に記載された通りの方法を用いて得た）、黒色腫細胞、および黒色腫細胞からのマイクロベシクル（実施例1および2に記載された通りの方法を用いて得た）からの2種類ずつのRNA調製物に対して行われた。

【0111】

各RNA調製物に関する発現データをまとめてプールし、これを用いてクラスターダイアグラムを作成した。図9に示されているように、神経膠芽腫細胞、神経膠芽腫細胞からのマイクロベシクル、黒色腫細胞、および黒色腫細胞からのマイクロベシクルに関するマイクロRNA発現プロファイルは、それぞれまとめてクラスター化される。2つの初代黒色腫細胞系0105Cおよび0664Cの発現プロファイルは、約0.13の距離でクラスター化される。2つの初代神経膠芽腫細胞系20/3Cおよび11/5cの発現プロファイルは、約0.12の距離でクラスター化される。2つの初代神経膠芽腫細胞系20/3Cおよび11/5cからのエキソソームの発現プロファイルは、0.12前後の距離でまとめてクラスター化される。2つの初代黒色腫細胞系0105Cおよび0664Cからのエキソソームの発現プロファイルは、0.17前後の距離でまとめてクラスター化される。このように、神経膠芽腫および黒色腫からのエキソソームは弁別的なマイクロRNA発現シグネチャを有し、エキソソームの遺伝子発現シグネチャはそれらの元の細胞のものとは異なる。さらに、本明細書において実証されているように、マイクロベシクルからのマイクロRNA発現プロファイルは、癌の診断および予後のための本明細書に記載された方法において用いる可能性がある。

【0112】

マイクロベシクル中のmiRNAに関する知見は、腫瘍由来のマイクロベシクルが、周囲の正常細胞を、それらの転写／翻訳プロファイルを変化させることによって改変しうることを示唆する。さらに、本明細書において実証されているように、マイクロベシクルからのmiRNA発現プロファイルは、神経膠芽腫を非限定的に含む癌の診断および予後のための本明細書に記載された方法において用いる可能性がある。

【0113】

実施例8～15。これらの実施例は、体液からのエキソソーム内の核酸を、疾患または他の医学的状态に関するバイオマーカーとして用いることを示す。

実施例8：マイクロベシクル中のmiRNAの発現プロファイルは、神経膠芽腫に関する高感度なバイオマーカーとして用いることができる。

エキソソーム内のマイクロRNAを疾患および／または医学的状态に関するバイオマーカーとして用いるか否かを明らかにするために、本発明者らは、マイクロRNAの発現レベルと疾患状況との間の相関の存在について検討した。マイクロRNA-21は神経膠芽腫細胞において高レベルで発現され、神経膠芽腫患者の血清から単離したエキソソーム中で容易に検出可能であることから、本発明者らは、神経膠芽腫患者の血清からのエキソソーム内のマイクロRNA-21のコピー数を定量的RT-PCRによって定量的に測定した。具体的には、エキソソームを、9例の正常ヒト対象および9例の神経膠芽腫患者からの4mlの血清試料から単離した。RNA抽出手順は、実施例2に記載されたRNA抽出手順と同様であった。miR-21のレベルは、singleplex qPCR (Applied Biosystems) を用いて分析し、GAPDH発現レベルに対して標準化した。

【0114】

図10に示されているように、平均Ct値は神経膠芽腫血清試料の方が5.98低く、このことは、神経膠芽腫患者におけるエキソソーム性miRNA-21の発現レベルが正常ヒト対象におけるものよりもおよそ63倍高いことを示唆する。この差は統計学的に有意であり、p値は0.01である。したがって、マイクロRNA-21の発現レベルと神経膠芽腫の疾患状況との間には相関があり、このことは本明細書に開示された非侵襲的な診断方法の妥当性および適用可能性を実証している。例えば、1つの局面において、本方法は、対象の体液からエキソソームを単離する段階、エキソソーム内のマイクロRNA-21の発現レベルをマイクロRNA-21のコピー数を測定することによって分析する段階、および、その数を、正常対象からのエキソソーム内のもの、または正常対象の群からのエキソソーム内のマイクロRNA-21含量を分析することによってもたらされる標準的な数と比較する段階を含む。コピー数の増加は、対象における神経膠芽腫の存在を指し示す；一方、コピー数の増加がみられないことは、対象に神経膠芽腫が存在しないことを指し示す。この基本的な方法を、別のマイクロRNA種と関連のある他の疾患および／または医学的状态を診断／モニターするために外挿することができる。

10

【0115】

実施例9：マイクロベシクル中のmRNAは、診断用の高感度なバイオマーカーとして用いることができる。

核酸はバイオマーカーとして大きな価値があるが、これはPCR法によってそれらを高い感度で検出しうるためである。このことから、マイクロベシクル中のmRNAを、医学的疾患または医学的状态、今回の場合には神経膠芽腫腫瘍に関するバイオマーカーとして用いるか否かを明らかにするために、以下の検査をデザインして実施した。上皮増殖因子受容体(EGFR)mRNAを選択したが、これは、EGFRvIII突然変異の発現がいくつかの腫瘍に特異的であり、かつ、神経膠腫の臨床的に別個のサブタイプを規定するためである(Pelloski et al., 2007)。加えて、EGFRvIII突然変異は、これらの突然変異が体細胞突然変異であって生殖細胞系突然変異ではないため、従来より、病変組織以外の組織では検出することができない。このため、EGFRvIII突然変異を検出するためには、神経膠腫腫瘍などの病変組織からの生検が慣例的に必要とされる。以下に詳述するように、ネステッドRT-PCRを用いて神経膠腫腫瘍生検試料におけるEGFRvIII mRNAを同定し、その結果を、同じ患者からの血清試料から精製したマイクロベシクル中に認められるmRNA種と比較した。

20

【0116】

マイクロベシクルを初代ヒト神経膠芽腫細胞から精製し、その後にマイクロベシクルおよびドナー細胞(生検)の両方からRNA抽出を行った。試料は暗号化し、PCRは盲検形式で行った。Gli36EGFRvIII(EGFRvIIIを安定的に発現するヒト神経膠腫細胞)を陽性対照として含めた。0.5~2mlの凍結血清試料から、実施例2に記載された通りにマイクロベシクルをベレット化し、MirVana Microvesicles RNA単離キットを用いてRNAを抽出した。続いて、ネステッドRT-PCRを用いて、野生型EGFR(1153bp)およびEGFRvIII(352bp)転写物の両方を、マイクロベシクルおよびドナー細胞の両方から、同じプライマーのセットを用いて増幅した。具体的には、Omniscript RTキット(Qiagen Inc, Valencia, CA, USA)を製造元の推奨プロトコルに従って用いて、RNAをcDNAに変換した。GAPDHプライマーは、GAPDH Forward (SEQ ID NO:9)およびGAPDH Reverse (SEQ ID NO:10)とした。EGFR/EGFRvIII PCR1プライマーは、SEQ ID NO:11およびSEQ ID NO:12であった。EGFR/EGFRvIII PCR2プライマーは、SEQ ID NO:13およびSEQ ID NO:14であった。PCRサイクルのプロトコルは、94℃ 3分間；94℃ 45秒間、60℃ 45秒間、72℃ 2分間を35サイクル；および最終段階を72℃ 7分間とした。

30

40

【0117】

本発明者らは、EGFRvIII mRNAが存在するか否かを明らかにするために生検試料を分析し、その結果を、同じ患者の凍結血清試料から精製したエキソソームから抽出したRNAと比較した。30件の腫瘍試料のうち14件(47%)がEGFRvIII転写物を含んでおり、これは、他の研究(Nishikawa et al., 2004)においてこの突然変異を含むことが見いだされた神経膠芽腫のパーセンテージに合致する。EGFRvIIIは、手術時の前後に血清を採取した25例

50

の患者のうち7例（28％）におけるエキソソームから増幅させることができた（図11および表1）。新たなプライマー対であるEGFR／EGFRvIII PCR3：SEQ ID NO：15およびSEQ ID NO：16を、上記のネステッドPCR増幅のための第2のプライマー対として用いたところ、より多くの個体がEGFRvIII突然変異を保有することが見いだされた（表1）。EGFRvIIIは、古い方のプライマー対であるEGFRvIII PCR2：SEQ ID NO：13およびSEQ ID NO：14では陰性と識別された6例の患者におけるエキソソームから増幅させることができた。注目されることとして、生検試料ではEGFRvIII突然変異が示されなかった個体13からのエキソソームはEGFRvIII突然変異を含むことが示され、このことはエキソソーム技術を用いるEGFRvIII突然変異検出の感度がより高いことを示唆する。52件の正常対照血清試料から単離したエキソソームからは、EGFRvIIIを増幅させることができなかった（図12）。興味深いことに、腫瘍試料がEGFRvIII陰性であった2例の患者は血清中エキソソームではEGFRvIII陽性であることが判明したが、このことは神経膠腫腫瘍におけるEGFRvIII発現の混成中心（heterogeneous foci）であることを裏づける。さらに、本発明者らのデータから、予想外のことに、マイクロベシクル中の無傷RNAを、神経膠芽腫患者の凍結体液血清から単離しうることも示された。神経膠芽腫と確定された患者からのこれらの盲検血清試料は、Cancer Reserch Center（VU medical center, Amsterdam, Netherlands）から入手し、使用時まで-80℃で保存した。血清中マイクロベシクルにおける腫瘍特異的RNAの同定は、腫瘍細胞に存在する体細胞突然変異の検出を可能にする。そのような技術は、診断および治療上の決断の改良をもたらすはずである。

【0118】

マイクロベシクル中に認められるRNAは、ある所与の時点での、かなり多数に上る細胞遺伝子発現プロファイルの「スナップショット」を含む。神経膠芽腫由来のマイクロベシクル中に認められるmRNAのうち、EGFR mRNAは、EGFRvIIIスプライス変異体が神経膠芽腫と特異的に関連しているため、特に関心が持たれる（Nishikawa et al., 2004）。今回、脳腫瘍が血液-脳-関門（BBB）を越えて血流中にマイクロベシクルを放出することが実証されたが、このことは以前には示されていなかった。さらに、脳腫瘍におけるEGFRvIIIのようなmRNA変異体を、少量の患者血清からエキソソームを単離する段階、および前記マイクロベシクル中のRNAを分析する段階を含む方法によって検出しうることも実証されている。

【0119】

腫瘍におけるEGFRvIII突然変異を知ることは、最適な治療レジメンを選択する上で重要である。EGFRvIII陽性の神経膠腫は、エルロチニブまたはゲフィチニブなどのEGFR阻害薬による治療に反応する可能性が50倍も高い（Mellinghoff et al., 2005）。

【0120】

実施例10：鉄代謝障害の診断

本エキソソーム診断方法は、以下の例によって示されるように、他の目的に合わせて改変することができる。

【0121】

抗菌ペプチドの1つであるヘプシジンは、鉄代謝の主要なホルモン性調節因子である。このペプチドは主として哺乳動物の肝臓で産生され、骨髄の赤血球形成活性、循環性および貯蔵性の身体鉄の量、ならびに炎症によって制御される。刺激されると、ヘプシジンは血行中または尿中に分泌され、そこで標的であるフェロポーチン発現細胞に対して作用しうる。フェロポーチンは現在までに同定されている唯一の鉄排出輸送体（iron exporter）であり、ヘプシジンと結合すると、それはインターナリゼーションを受けて分解される。その結果として生じるフェロポーチンの破壊は、マクロファージおよび腸細胞といったフェロポーチン発現細胞における鉄貯留を招く。この病態生理学的な機序は、慢性疾患に伴う貧血の基礎をなす。より具体的には、ヘプシジンの不適切に高いレベル、および細網内皮系の内部での鉄含量の増加が貧血を特徴づける。実際に、貧血は、感染症（急性および慢性）、癌、自己免疫、実質臓器移植後の慢性的な拒絶反応、ならびに慢性腎疾患および炎症といった多くの疾患および／または医学的状态と関連している場合がある（Weiss

and Goodnough, 2005)。その一方で、遺伝性ヘモクロマトーシスなどの遺伝性鉄過剰疾患では、ヘプシジンの不適切に低い発現レベルが、細網内皮系の内部からの、致命的な恐れのある鉄の極度の流出を助長する。このように、ヘプシジンは慢性疾患に伴う貧血ではアップレギュレートされるが、ヘモクロマトーシスではダウンレギュレートされる。

【0122】

現時点では、高度に特化した装置を必要とし、このため容易には利用できない飛行時間型質量分析 (TOF MS) を除き、血行または尿におけるヘプシジンレベルを定量的に測定するのに適したアッセイは存在しない (Kemna et al., 2008)。最近、固相酵素免疫アッセイ (ELISA) 法がヘプシジンホルモンレベルを定量的に測定する目的で提唱されているが、この方法は、ヘプシジン (Kemna et al., 2005; Kemna et al., 2007) および他の鉄関連パラメーター (Brookes et al., 2005; Roe et al., 2007) との明らかな相関を欠いているため、一貫性がない。

【0123】

以下のようにして、ヒト血清からのエキソソーム中のヘプシジンmRNAを検出した。エキソソームをまずヒト血清から単離し、それらのmRNA内容物を抽出した後に、cDNAへの変換およびPCR増幅を行った。PCRプライマーは、ヒトヘプシジンの129ヌクレオチド断片を増幅するように設計した。このプライマーの配列は、SEQ ID NO: 57およびSEQ ID NO: 58である。129ヌクレオチドのヘプシジン転写物 (図13D中の中央のピーク) が、Bioanalyzerによって容易に検出された。陽性対照 (図13B) として、ヒト肝細胞癌細胞系Huh-7からRNAを抽出し、cDNAに変換した。陰性対照 (図13C) はmRNAを伴わないものである。これらのBioanalyzerデータは、図13A中のシュードゲル中にも示されている。

【0124】

血行中のマイクロベシクル中のヘプシジンmRNAは、肝細胞におけるヘプシジンmRNAと関連する。このため、体液試料中のマイクロベシクル内のヘプシジンmRNAを測定することは、対象における貧血またはヘモクロマトーシスを診断またはモニターすることを可能にすると考えられる。

【0125】

すなわち、体液からマイクロベシクルを単離して、前記マイクロベシクル中のヘプシジンmRNAを正常対象からのmRNAと比較することによって、対象における貧血およびヘモクロマトーシスを診断および／またはモニターすることが可能である。貧血の対象では、mRNAのコピー数が、正常な非貧血レベルよりも増加している。ヘモクロマトーシスに罹患している対象では、正常対象におけるmRNAに比してそのコピー数が減少している。

【0126】

実施例11：糖尿病性腎症の診断のための、エキソソームの非侵襲的な転写プロファイリング

糖尿病性腎症 (DN) は、特効的な治療法が現時点では存在しない、命にかかわる合併症である。このため、DNを発症しつつあるか、またはそれを発症するリスクのある患者を同定するための高感度な診断法を開発し、早期の介入およびモニタリングを可能にすることに対しては需要がある。

【0127】

尿分析は、生検試料を採取することを必要とせずに腎機能を検査するための1つの手段である。現時点では、この分析は、尿中のタンパク質の試験に限定されている。本実施例は、通常であれば腎生検のみによって入手しうると考えられる細胞に由来する尿中転写プロファイル入手するための方法を述べる。具体的には、本方法は、尿エキソソームを単離する段階、および前記エキソソーム内のRNAを分析して転写プロファイル入手する段階を含み、そのプロファイルは、糖尿病性個体において腎細胞によって作り出される分子的变化を検討し、腎臓によって作り出される何らかの新たなタンパク質の「スナップショット」を得るために用いることができる。エキソソーム転写プロファイル入手するための最先端技術には、最新のハイブリダイゼーションアレイ、PCRベースの技術、および次世代シーケンシング法が非限定的に含まれる。直接シーケンシングは、事前に設計さ

れたプライマーも、スポッティングされたDNAオリゴ体も必要としないため、それはエキソソームRNAプロファイルの偏りのない記述を与えると考えられる。次世代シーケンシング技術の一例は、Illumina Genome Analyserによって与えられ、これは、1回の動作当たりにヒトゲノムの1/3に相当するものをシーケンシングすることを可能にする超並列シーケンシング技術を利用する。この分析によって入手しうるデータは、尿中エキソソーム転写プロファイルを迅速かつ包括的に検討することを可能にし、かつ腎臓全体との比較も可能にすると考えられる。対照における転写物と糖尿病由来の尿中エキソソームにおける転写物との比較により、糖尿病性腎症に関して、予想されるとともに新たなバイオマーカーの包括的なリストを得ることが可能と考えられる。

【0128】

上記の診断方法の実行可能性を証明する目的で、尿中エキソソームを単離して、これらのエキソソーム内の腎臓特異的バイオマーカーの存在を確かめるための実験をデザインし、実施した。この実験では、28歳の健常男性対象から220mlの新鮮な早朝尿試料を収集し、尿中エキソソームを単離するために分画遠心法によって処理した。具体的には、試料から細胞を除去するために、尿をまず300×g、10分間で遠心分離した。上清を収集し、続いて、細胞残渣またはタンパク質凝集物をすべて沈降させるために16,500×gで20分間の遠心分離を行った。続いて、直径が0.22μmよりも大きい残差を除去するために、上清を0.22μmの膜フィルターに通した。最後に、エキソソームをペレット化するために、試料を100,000×g、1時間の超遠心にかけた(Thery et al., 2006)。ペレットをリン酸緩衝食塩水(PBS)で穏やかに洗浄し、Qiagen RNeasyキットを製造元の指示に従って用いてRNAを抽出した。単離したRNAを、Omniscrypt RTキット(Qiagen)を用いてcDNAに変換し、その後に腎臓特異的遺伝子のPCR増幅を行った。

【0129】

検討した腎臓特異的遺伝子、およびそれらの遺伝子が発現されるそれらの対応する腎臓区域は以下の通りである：AQP1 - 近位尿細管；AQP2 - 遠位尿細管（主細胞）；CUBN - 近位尿細管；LRP2 - 近位尿細管；AVPR2 - 近位および遠位尿細管；SLC9A3（NHE-3） - 近位尿細管；ATP6V1B1 - 遠位尿細管（間在細胞）；NPHS1 - 糸球体（足細胞）；NPHS2 - 糸球体（足細胞）；ならびにCLCN3 - 集合管のB型間在細胞。各遺伝子を増幅するために設計したプライマーの配列は、AQP1-F（SEQ ID NO：17）およびAQP1-R（SEQ ID NO：18）；AQP2-F（SEQ ID NO：19）およびAQP2-R（SEQ ID NO：20）；CUBN-F（SEQ ID NO：21）およびCUBN-R（SEQ ID NO：22）；LRP2-F（SEQ ID NO：23）およびLRP2-R（SEQ ID NO：24）；AVPR2-F（SEQ ID NO：25）およびAVPR2-R（SEQ ID NO：26）；SLC9A3-F（SEQ ID NO：27）およびSLC9A3-R（SEQ ID NO：28）；ATP6V1B1-F（SEQ ID NO：29）およびATP6V1B1-R（SEQ ID NO：30）；NPHS1-F（SEQ ID NO：31）およびNPHS1-R（SEQ ID NO：32）；NPHS2-F（SEQ ID NO：33）およびNPHS2-R（SEQ ID NO：34）；CLCN5-F（SEQ ID NO：35）およびCLCN5-R（SEQ ID NO：36）である。

【0130】

各遺伝子に関するPCR産物の予想されるサイズは、AQP1-226bp、AQP2-208bp、CUBN-285bp、LRP2-220bp、AVPR2-290bp、SLC9A3-200bp、ATP6V1B1-226bp、NPHS1-201bp、NPHS2-266bpおよびCLCN5-204bpである。PCRサイクルのプロトコールは、95℃ 8分間；95℃ 30秒間、60℃ 30秒間、72℃ 45秒間を30サイクル；および最終段階を72℃10分間とした。

【0131】

図14aに示されているように、腎尿細管細胞は、エキソソーム生成過程における中間段階である多胞体を含む。これらの細胞から単離したエキソソームは、電子顕微鏡によって同定可能である（図14b）。尿中エキソソームから抽出した全RNAの分析では、広範囲にわたるサイズのRNA種の存在が指し示されている（図14c）。18Sおよび28SリボソームRNAは認められなかった。PCR分析により、尿中エキソソーム内の腎臓特異的転写物の存在が確かめられた（図14d）。これらのデータは、腎細胞がエキソソームを尿中に離出分離し、これらの尿中エキソソームが腎臓起源の転写物を含むこと、ならびに、このエキソソーム法が、ある種の腎疾患および／または他の医学的状態と関連のある腎臓バイオマーカーを

検出しうることを示している。

【0132】

尿中エクソソーム中の腎臓特異的mRNA転写物の存在をさらに確かめるために、6例の個体からの尿試料を用いて、独立したセットの実験を行った。上述した手順に従って、各個体からの200mlの早朝尿試料から、エクソソーム核酸を抽出した。具体的には、全細胞および細胞残渣を遠沈させるために、尿試料を、1000×gの遠心分離から始める分画遠心法にかけた。上清を慎重に取り出して、16,500×gで20分間遠心分離した。続いて、その結果得られた上清を取り出し、エクソソームを含む上清から残った残渣を除去するために、0.8μmフィルターに通して濾過した。続いて、最終的な上清を、100,000×gでの1時間10分間の超遠心にかけた。ペレットをヌクレアーゼ非含有PBSで洗浄した上で、核酸抽出を直ちに行うことのできるエクソソームペレットを得るために、100,000×gで1時間10分間にわたり再び遠心分離した。ペレット化したエクソソームから、Arcturus PicoPure RNA Isolationキットを用いて核酸を抽出し、核酸の濃度および完全性を、Bioanalyzer (Agilent) Picoチップを用いて分析した。図14eに示されているように、尿中エクソソームから単離された核酸は個体ごとに異なる。腎臓バイオマーカーの存在も個体ごとに異なるか否かを検証するために、新たなプライマー対のセットを用いて、アクアポリン1遺伝子、アクアポリン2遺伝子およびキュービリン遺伝子に関するPCR増幅を行った：AQP1用の新たなプライマー対：SEQ ID NO：37およびSEQ ID NO：38；AQP2用の新たなプライマー対：SEQ ID NO：39およびSEQ ID NO：40；CUBN用の新たなプライマー対：SEQ ID NO：41およびSEQ ID NO：42。これらのプライマー対は、スプライシングされ、逆転写されたcDNA断片を特異的に増幅するように設計した。逆転写は、Qiagen Sensiscriptキットを用いて行った。図14fに示されているように、個体1では、おそらくは核酸抽出の失敗のために、増幅が全く認められなかった。AQP1は個体2のみで増幅された。CUBNは個体2および3において増幅された。そして、AQP2は個体2、3、4および5において増幅された。一方、アクチン遺伝子（図14f中に「ハウス」によって表示）は、個体2、3、4、5および6において増幅された。これらのデータは、尿中エクソソームが腎臓特異的mRNA転写物を含むものの、その発現レベルは異なる個体間では異なるという、さらなる証拠を提供する。

【0133】

尿中エクソソーム中のcDNAの存在を検証するために、200mlのヒト尿試料を、100mlの2つの尿試料に分けた。尿中エクソソームを各試料から単離した。一方の試料からのエクソソームはDNアーゼで処理し、もう一方の試料からのものは偽処理した。続いて、各試料からのエクソソームを、PicoPure RNA単離キット (Arcturus) を用いた核酸抽出のために溶解させた。これらの核酸を、事前の逆転写を行わないネステッド-PCR増幅（実施例9に記載されたPCRプロトコル）のためのテンプレートとして用いた。アクチン遺伝子を増幅するためのプライマー対は、アクチン-FOR (SEQ ID NO：43) およびActin-REV (SEQ ID NO：44)；Actin-nest-FOR (SEQ ID NO：45) およびActin-nest-REV (SEQ ID NO：46) とし、アクチン遺伝子のcDNA配列に基づいて予想される最終的なアンプリコンは100bpであった。図14gに示されているように、100bp断片が陽性対照（ヒト腎臓cDNAをテンプレートとした）、DNアーゼで処理したエクソソームおよび処理しなかったエクソソーム中に存在したが、陰性対照レーン（テンプレートなし）には存在しなかった。このように、アクチンcDNAは、DNアーゼで処理した尿中エクソソーム、および処理しなかった尿中エクソソームの両方に存在する。

【0134】

本方法によって抽出されたほとんどの核酸がエクソソーム内に存在したか否かを検証するために、DNアーゼで処理したエクソソームおよび処理しなかったエクソソームから抽出した核酸を同じ容積の中に溶かして、RNA Picoチップ (Agilent Technologies) を用いて分析した。図14hに示されているように、DNアーゼで処理した試料から単離された核酸の濃度は1,131pg/ulであり、処理しなかった試料からのものは1,378pg/ulであった。すなわち、上記の方法を用いて尿中エクソソームから抽出された核酸の80%超がエクソソームの内側にあった。

【0135】

尿中エキソソームの内容物を体系的に同定するために、尿中エキソソームから核酸を抽出し、シーケンシングのためにBroad instituteに提出した。それぞれ長さ76ヌクレオチドのおよそ1400万個の配列読み取りが生成された。これらの配列読み取りは、尿中エキソソーム内に存在するDNA/RNA転写物の断片に対応する。極めて厳密なアラインメントパラメーター（配列全長にわたって100%の同一性）を用いることで、これらの読み取り物のおよそ15%がヒトゲノムに対してアラインメントされた。このパーセンテージは、より厳密性の低いアラインメント基準を用いた場合には高くなる可能性が高いと考えられる。これらの15%の読み取り物の大半は、タンパク質をコードする遺伝子に対してはアラインメントされず、その代わり、トランスポゾンおよび種々のLinE & SinEリピートエレメントのような非コード性ゲノムエレメントに対してアラインメントされた。注目されることとして、ヒトゲノムに対してアラインメントされないそのような読み取り物の場合、その多くはウイルス配列に対してアラインメントされる。尿中エキソソーム中に含まれる核酸の組成およびレベルが疾患状況に関連して変化する範囲内では、核酸のプロファイルを疾患診断用のバイオマーカーとして本方法に従って用いることができると考えられる。

10

【0136】

本実施例は、尿中エキソソームを分析するエキソソーム法を用いることで、リスクの高い侵襲的な腎生検を用いることを必要とせず、糖尿病に関連した腎疾患における腎臓での細胞性変化を判定しうることを実証している。本方法は、糖尿病性腎症などの腎疾患の早期発見のためにエキソソームを用いる、新たな、かつ高感度な診断用ツールを提供する。これは、即時的な介入および治療を可能にすると考えられる。以上を要約すれば、本明細書に記載されたエキソソーム診断の方法および技術は、尿中エキソソーム中に含まれる核酸のある種のプロファイルと関連のある糖尿病性腎症および他の疾患に関して、切望されている診断手段を提供する。

20

【0137】

実施例12：前立腺癌の診断および尿中エキソソーム

前立腺癌は現在、男性において最も頻度の高い癌である。前立腺癌のリスクはおよそ16%である。2008年に米国では218,000人を上回る男性が診断を受けている。前立腺癌がより早期に発見されるほど、治療が成功する見込みは大きくなる。米国癌学会（American Cancer Society）によれば、前立腺癌が前立腺それ自体の中、または付近の区域にまだ留まっている時点で発見されたならば、相対的5年生存率は98%を上回る。

30

【0138】

確立している1つの診断方法は、血液中の前立腺特異的抗原（PSA）のレベルの測定を、直腸内診と組み合わせることによって行われる。しかし、PSA検査の感度および特異性はいずれもかなりの改善を要する。この特異性の低さは多数の偽陽性をもたらし、それは必要性がない上に費用もかかる数多くの生検を引き起こす。他の診断方法は、血清および尿などの体液中に認められる前立腺癌細胞における、前立腺癌遺伝子3（PCA3）（Groskopf et al., 2006; Nakanishi et al., 2008）、膜貫通性プロテアーゼセリン2とETS関連遺伝子との融合遺伝子（TMPRSS2-ERG）（Tomlins et al., 2005）、グルタチオンS-トランスフェラーゼπ（Goessl et al., 2000; Gonzalgo et al., 2004）およびα-メチルアシルCoAラセマーゼ（AMACR）（Zehentner et al., 2006; Zielie et al., 2004）を非限定的に含む、新たに同定されたバイオマーカーの遺伝子プロファイルを検出することによって行われる（Groskopf et al., 2006; Wright and Lange, 2007）。これらのバイオマーカーは、前立腺癌細胞における過剰発現のために特異性の向上をもたらす可能性があるが（例えば、PCA3発現は前立腺癌細胞において60~100倍に増加している）、標本採取の直前に、前立腺細胞を尿中に絞り出すために直腸内診が必要である（Nakanishi et al., 2008）。そのような直腸診察には、尿中に容易に絞り出されるような癌細胞が採取されやすいというバイアス、および費用も時間もかかる医師の参加といった、固有の欠点がある。

40

【0139】

ここでは、上述した限界を克服するための、これらのバイオマーカーの遺伝子プロファ

50

イルを検出する新たな方法を提案する。本方法は、体液からエキソソームを単離する段階、および前記エキソソームからの核酸を分析する段階を含む。本方法の諸手順は、実施例9に詳述したものと同様である。本実施例では、尿試料を、診断が下された4例の前立腺癌患者からのものとした。図15cに示されているように、癌の諸ステージは、グレード、グリーソン（Gleason）ステージおよびPSAレベルの点から特徴づけた。加えて、実施例7に詳述したネステッド-RT-PCRによって分析する核酸は、前立腺癌の新たに同定されたバイオマーカーの中の2つである、TMPRSS2-ERGおよびPCA3とした。TMPRSS2-ERGの増幅に関して、第1の増幅段階のためのプライマー対はTMPRSS2-ERG F1（SEQ ID NO：47）およびTMPRSS2-ERG R1（SEQ ID NO：48）とした；ならびに、第2の増幅段階のためのプライマー対はTMPRSS2-ERG F2（SEQ ID NO：49）およびTMPRSS2-ERG R2（SEQ ID NO：50）とした。予想されるアンプリコンは122塩基対（bp）であり、制限酵素HaeIIによる消化後には2つの断片（一方は68bp、もう一方は54bp）が生じる。PCA3の増幅に関して、第1の増幅段階のためのプライマー対はPCA3F1（SEQ ID NO：51）およびPCA3R1（SEQ ID NO：52）とした；ならびに、第2の増幅段階のためのプライマー対はPCA3F2（SEQ ID NO：53）およびPCA3R2（SEQ ID NO：54）とした。予想されるアンプリコンの長さは152bpであり、制限酵素ScaIによる消化後には2つの断片（一方は90bp、もう一方は62bp）が生じる。

【0140】

図15aに示されているように、患者1および2の両方において、TMPRSS2-ERGの予想されるアンプリコンを検出し、かつ予想されるサイズの2つの断片に消化することができたが、患者3および4ではそうではなかった。図15bに示されているように、4例の患者全例において、PCA3の予想されるアンプリコンを検出し、かつ予想されるサイズの2つの断片に消化することができた。このように、PCA3の発現は4例の患者全例からの尿試料において検出することができたが、一方、TMPRSS2-ERGの発現は患者1および2からの尿試料中のみで検出することができた（図15c）。これらのデータは、標本数が少ないために決定的ではないものの、前立腺癌のバイオマーカーの検出におけるこの新たな方法の適用可能性を実証している。さらに、本エキソソーム法は診断には限定されず、前立腺癌に関連した他の医学的状態の予後および／またはモニタリングのために用いることもできる。

【0141】

実施例13：非侵襲的な出生前診断におけるマイクロベシクル

出生前診断は現在、世界中で、確立された産科医療行為の一部となっている。遺伝分析のために胎児組織を入手する従来の方法は、羊水穿刺および絨毛膜試料採取を含むが、これらはいずれも侵襲的であり、出産前の胎児にリスクを及ぼす。臨床遺伝学において、非侵襲的な診断方法を開発することは、長い間にわたる切実な要望である。幅広く研究されてきた1つのアプローチは、母体血漿中の循環性の胎児細胞の発見に基づく。しかし、臨床現場におけるその適用を妨げる障壁が数多くある。そのような障壁には、胎児細胞が稀少であり（1.2個／母体血液1mlに過ぎない）、そのために比較的大容積の血液試料が必要になること、および、過去の妊娠による残留性胎児細胞の半減期が長く、それが偽陽性の原因になりうるが含まれる。もう1つのアプローチは、母体血漿中の胎児DNAの発見に基づく。胎児DNAの量が十分であること、および排出時間が短いことにより、胎児細胞の方法に伴う障壁は克服される。しかしながら、DNAは遺伝性の遺伝情報およびある程度のエピジェネティック（epigenetic）情報を与えるのみであり、これらはいずれも、胎児の医学的状態と結び付いている動的な遺伝子発現プロファイルは表さない。母体血漿中の循環性の胎児RNAの発見（Ng et al., 2003b; Wong et al., 2005）は、非侵襲的な出生前診断のために選択される方法となりうる可能性がある。

【0142】

いくつかの研究により、胎児RNAには高い診断上の価値があることが示唆されている。例えば、胎児性の副腎皮質刺激ホルモン放出因子ホルモン（CRH）転写物の発現増大は、妊娠中の子癇前症（高血圧、浮腫およびタンパク尿によって顕在化する臨床的異常）と関連している（Ng et al., 2003a）。加えて、母体血漿中の胎盤特異的4（PLAC4）mRNAは、異数体妊娠（21トリソミー、ダウン症候群など）に関する非侵襲的検査において首尾良く

用いられている (Lo et al., 2007)。さらに、母体血漿中の胎児性ヒト絨毛性ゴナドトロピ (hCG) 転写物は、母体宿主における胎児組織の腫瘍性増殖である、妊娠性絨毛性疾患 (GTD) のマーカーとなる可能性がある。循環性の胎児RNAは主として胎盤起源である (Ng et al., 2003b)。これらの胎児RNAは早ければ妊娠第4週から検出することができ、そのようなRNAは出産後に急速に排除される。

【0143】

それにもかかわらず、母体血漿中の循環性の胎児RNAを用いる出生前診断にはいくつかの限界がある。第1の限界は、循環性の胎児RNAが循環性の母体RNAと混ざっており、効果的に分離することができないことである。現在のところ、胎児転写物は、ある仮説に基づき、分娩前の妊娠女性ならびに彼女らの児の臍帯血において検出され、さらに出産後24時間以内または36時間以内に母体血液中で著しく減少するか、または存在しなくなるものとして同定される (Maron et al., 2007)。第2の限界は、胎児RNAがどのようにしてパッケージングおよび放出を受けるかが依然として不明であるため、診断感度を高める目的で循環性の胎児RNAを濃縮するための方法が確立されていないことである。これらの限界を克服するための1つの手段は、マイクロベシクルの単離およびその中の胎児RNAの分析にあると考えられる。

【0144】

いくつかの事実から、真核細胞によって離出分離されるマイクロベシクルは、母体血漿中の循環性の胎児RNAの媒体であることが示唆されている。第1に、マイクロベシクル内の循環性のRNAはRNアーゼ分解から保護される。第2に、循環性の胎児RNAは母体血漿中の非細胞性画分に残ることが示されており、このことは、これらの胎児RNAを包含するマイクロベシクルを0.22um膜に通して濾過することができるという見解に合致する。第3に、マイクロベシクルを離出分離することが判明している腫瘍性組織と同様に、偽悪性胎児組織である胎盤細胞もマイクロベシクルを離出分離しうる可能性が非常に高い。このため、1つの新規な非侵襲的な出生前診断の方法は、母体血漿から胎児マイクロベシクルを単離する段階、ならびに続いて、マイクロベシクル内の核酸を、ある種の疾患および／または他の医学的状态と関連のある遺伝子変異体に関して分析する段階を含む。

【0145】

非侵襲的な出生前診断の1つの仮想的な事例は、以下の通りである：末梢血試料を妊娠女性から収集し、胎児特異的なマイクロベシクルを単離および濃縮するために、磁気細胞選別 (MACS) または他のアフィニティー精製にかける。マイクロベシクルのペレットをPBS中に再懸濁させて、直ちに用いるか、またはさらに処理するまで-20℃で保存する。単離したマイクロベシクルから、Qiagen RNA抽出キットを製造元の指示に従って用いてRNAを抽出する。RNA内容物を、胎児性のヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 転写物の発現レベルに関して分析する。標準的な範囲と比較してhCGの発現レベルが高いことにより、妊娠性絨毛性疾患 (GTD) の発生が指摘され、さらに、胎児におけるこの異常増殖に対する臨床的治療が必要となる。マイクロベシクル技術の感度が高いことから、症状発現の前、または構造変化が超音波検査で検出可能になる前に、GTDを極めて早期に発見することが可能になる。hCG転写物のレベルの標準的な範囲は、正常妊娠による、統計学的に有意な数の循環性の胎児RNA試料を検討することによって決定することができる。

【0146】

この出生前診断方法は、他の疾患または医学的状态と関連のある転写物を検討することによって、そのような疾患または医学的状态の出生前診断および／またはモニタリングへと外挿することができる。例えば、母体血液からの、胎児起源のマイクロベシクルからの未分化型リンパ腫キナーゼ (ALK) 核酸の抽出および分析は、キナーゼドメイン内部の突然変異またはALKの発現増大と密接に関連している神経芽腫の非侵襲的な出生前診断法となる (Mosse et al., 2008)。このことから、本明細書に記載されたマイクロベシクルの方法および技術は、切望されている非侵襲的な出生前遺伝子診断の新たな時代を導く可能性がある。

【0147】

実施例14：黒色腫の診断

黒色腫はメラノサイト（色素細胞）の悪性腫瘍であり、ほとんどは皮膚で認められる。これは重篤な型の皮膚癌であり、皮膚癌に関連した全死亡のうち75%に相当する。BRAFの体細胞性活性化突然変異（例えば、V600E）は、ヒト黒色腫の発生において検出される、最も早期の、かつ最も頻度の高い遺伝子異常である。活性化されたBRAFは、黒色腫細胞の周期進行および／または生存を促進する。

【0148】

現在のところ、黒色腫の診断は、身体診察および摘出生検に基づいて下される。しかし、生検は病変内部の限られた数の病巣しか試料採取することができず、偽陽性または偽陰性を生み出す可能性がある。本エキソソーム法は、黒色腫を診断するためのより正確な手段を提供する。以上に考察したように、本方法は、対象の体液からエキソソームを単離する段階、および前記エキソソームからの核酸を分析する段階を含む。

【0149】

黒色腫細胞によって離出分離されたエキソソームがBRAF mRNAを含むか否かを明らかにするために、本発明者らは、エキソソーム枯渇FBSを加えたDMEM培地中で初代黒色腫細胞を培養し、培地中のエキソソームを、実施例2に詳述したものと同様の手順を用いて収集した。初代細胞系はYumelおよびM34とした。Yumel細胞はBRAF中にV600E突然変異を有しておらず、一方、M34細胞はBRAF中にV600E突然変異を有する。エキソソームからRNAを抽出し、続いてBRAF mRNAの存在をRT-PCRによって分析した。PCR増幅のために用いたプライマーは以下であった：BRAF forward (SEQ ID NO: 55) およびBRAF reverse (SEQ ID NO: 56)。アンプリコンは118塩基対 (bp) 長であり、これはV600E突然変異が位置するBRAF cDNA配列の部分のカバーする。図16aに示されているように、初代黒色腫細胞（Yumel細胞およびM34細胞）からのエキソソーム中には118bpのバンドが検出されたが、ヒト線維芽細胞または陰性対照からのエキソソーム中には検出されなかった。118bpのPCR産物のバンドの検出が陰性であったことは、黒色腫細胞およびヒト線維芽細胞の両方からのエキソソーム中でGAPDH転写物を検出することができたため、RNA抽出の誤りに起因するのではない（図16b）。V600E突然変異を検出するために、この118bpのPCR産物のシーケンシングをさらに行った。図16cおよび16dに示されているように、YUMEL細胞からのPCR産物は、予想された通り、野生型BRAF mRNAを含む。対照的に、M34細胞からのPCR産物は、予想された通り、BRAFタンパク質のアミノ酸位置600にあるアミノ酸バリン (V) がグルタミン酸 (E) によって置き換えられる原因となるT-A点突然変異を伴う突然変異体BRAF mRNAを含む。さらに、正常ヒト線維芽細胞からのエキソソーム中ではBRAF mRNAを検出することができず、このことは、BRAF mRNAがあらゆる組織起源のエキソソーム中に含まれないことを示唆する。

【0150】

これらのデータは、黒色腫細胞が血行中にエキソソームを離出分離すること、およびそれ故に、血清からこれらのエキソソームを単離し、それからの核酸をBRAF中の突然変異（例えば、V600E）の有無に関して分析することによって黒色腫を診断しうることを示唆する。上記の方法はまた、他のBRAF突然変異および他の遺伝子中の突然変異と関連のある黒色腫を診断するために用いることもできる。本方法はまた、BRAFおよび他の核酸の発現プロファイルと関連のある黒色腫を診断するために用いることもできる。

【0151】

実施例15：移植後異常をモニターするための、エキソソームからのMMPレベルの検出。

臓器移植は、臓器不全に対して通常は有効な治療である。腎不全、心疾患、末期の肺疾患および肝硬変はすべて、移植によって有効に治療することのできる異常である。しかし、移植後合併症によって引き起こされる臓器拒絶反応は、同種移植片レシピエントの長期生存のための主要な障害となる。例えば、肺移植では、閉塞性細気管支炎症候群が、生存率に影響する重症合併症である。腎移植では、慢性同種移植片腎症が腎臓同種移植片不全の主因であり続けている。虚血-再灌流障害は心移植後にドナーの心臓を損傷させるとともに、同所性肝移植後にドナー肝臓も損傷させる。これらの移植後合併症は、早期に発見

されれば改善される可能性がある。このため、すべての有害な合併症を改善するためには、移植後異常をモニターすることが必須である。

【0152】

細胞外マトリックスにおける変化は、移植後合併症における間質リモデリングの一因となる。マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）は、細胞外マトリックス（ECM）タンパク質の代謝回転および分解の両方に関与する。MMPはタンパク質加水分解性の亜鉛依存性酵素のファミリーであり、現在までに27個のメンバーが記載されており、多ドメイン構造および基質特異性を呈し、かつ、種々の可溶性因子のプロセッシング、活性化または不活性化において働く。血清中MMPレベルは、移植後異常の状況を指し示す可能性がある。実際に、腎移植レシピエントにおいて、循環性のMMP-2は、シスタチンC、移植後期間および糖尿病と関連している（Chang et al., 2008）。MMP-9の不釣り合いな発現は、肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群の発症と結び付いている（Hubner et al., 2005）。

【0153】

MMP mRNA（MMP1、8、12、15、20、21、24、26および27）は、実施例4および表10に示されているように、神経膠芽腫細胞によって離出分離されたエキソソーム中にて検出することができる。本エキソソーム法は体液からエキソソームを単離する段階、および前記エキソソームからの核酸を分析する段階を含み、移植異常をモニターするために用いることができる。エキソソーム単離の手順は、実施例2に詳述したものと同様である。エキソソーム内に含まれる核酸を分析するための本手順は、実施例9に詳述されている。腎移植後のMMP-2の発現レベルの著しい増大は、移植後合併症の開始および／または悪化を指し示すと考えられる。同様に、肺移植後のMMP-9レベルの著しい増大は、閉塞性細気管支炎症候群の開始および／または悪化を示唆する。

【0154】

このため、本エキソソーム法は、移植後合併症と関連のあるMMPタンパク質の発現レベルを決定することによって移植後異常をモニターするために用いることができる。また、本方法は、他のマーカー遺伝子の発現を決定することによって移植後異常をモニターするため、ならびに、他の医学的状态と関連のある核酸の遺伝子プロファイルを決定することによってこれらの医学的状态をモニターするために外挿することができる。

【0155】

実施例16～18. マイクロベシクルは、治療薬、または治療薬の送達媒体となりうる。

実施例16：マイクロベシクルタンパク質はインビトロでの血管新生を誘導する。

神経膠芽腫マイクロベシクルが血管新生に寄与することを実証するために、ある試験をデザインして実施した。脳内皮細胞系の1つであるHBMVEC（30,000個）（Cell Systems, Catalogue #ACBRI-376, Kirkland, WA, USA）を、マトリゲルでコーティングした24ウェルプレート中のウェル上で、基礎培地（EBM）のみ（Lonza Biologics Inc., Portsmouth, NH, USA）、神経膠芽腫マイクロベシクル（7 μg／ウェル）を加えた基礎培地（EBM+MV）、または血管新生因子の混成物（EGM；ヒドロコルチゾン、EGF、FGF、VEGF、IGF、アスコルビン酸、FBSおよびヘパリン；Singlequots）を加えた基礎培地（EBM陽性対照）中において培養した。細管形成を16時間後に測定し、Image Jソフトウェアによって分析した。神経膠芽腫マイクロベシクルの存在下で培養したHBMVECでは、細管長の倍加時間が16時間以内であることが示された。この結果は、血管新生因子の存在下で培養したHBMVECを用いて得られた結果と類似していた（図18a）。これらの結果は、神経膠芽腫由来のマイクロベシクルが、脳内皮細胞における血管新生を惹起する上で役割を果たすことを示している。

【0156】

マイクロベシクル中の血管新生タンパク質のレベルも分析し、神経膠芽腫ドナー細胞におけるレベルと比較した。ヒト血管新生抗体アレイを用いて、本発明者らは、血管新生に関与する19種のタンパク質を検出することができた。具体的には、初代神経膠芽腫細胞または前記細胞から単離した精製マイクロベシクルのいずれかからの総タンパク質を溶解バッファー（Promega, Madison, WI, USA）中で溶解させ、ヒト血管新生抗体アレイ（Panom

ics, Fremont CA, USA) に対して、製造元の推奨に従って添加した。このアレイをスキャニングし、Image Jソフトウェアによって分析した。図18bに示されているように、19種の血管新生タンパク質のうち7種がマイクロベシクル中で容易に検出され、6種（アンジオゲニン、IL-6、IL-8、TIMP-I、VEGFおよびTIMP-2）は、神経膠芽腫細胞と比較して、総タンパク質ベースでより高いレベルで存在した（図18c）。腫瘍細胞と比較して、マイクロベシクル中に最も濃縮されていた3種の血管新生タンパク質はアンジオゲニン、IL-6およびIL-8であり、これらはすべて神経膠腫の血管新生との関連が示されており、より高いレベルであることが悪性度の高さに関連している（25-27）。

【0157】

初代神経膠芽腫細胞から単離したマイクロベシクルは、ヒトU87神経膠腫細胞系の増殖も促進することが見いだされた。これらの試験では、100000個のU87細胞を24ウェルプレート中のウェル内に播種して、（DMEM-5%FBS）中で、または初代神経膠芽腫細胞から単離した125 μ gのマイクロベシクルを加えたDMEM-5%FBS中で、3日間増殖させた。3日後に、処理しなかったU87細胞（図19a）は、ビュルケル（Burker）チャンバーを用いて算定した数が、マイクロベシクルを加えたもの（図19b）よりも少ないことが見いだされた。添加しなかったU87細胞および添加を行ったU87細胞はいずれも、この期間に数がそれぞれ5倍および8倍に増加した（図19c）。したがって、神経膠芽腫マイクロベシクルは他の神経膠腫細胞の増殖を刺激すると思われる。

【0158】

実施例17：神経膠芽腫マイクロベシクルはHBMVECによって取り込まれる。

神経膠芽腫マイクロベシクルがヒト脳微小血管内皮細胞（HBMVEC）によって取り込まれることを実証するために、精製した神経膠芽腫マイクロベシクルを、PKH67 Green Fluorescent標識キット（Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA）で標識した。標識されたマイクロベシクルを、培養下にあるHBMVECとともに、4℃で20分間インキュベートした（5 μ g / 50,000個）。細胞を洗浄し、37℃で1時間インキュベートした。PKH67で標識されたマイクロベシクルは、30分以内に、HBMVEC内のエンドソーム様構造の中へのインターナリゼーションを受けた（図17a）。これらの結果は、神経膠芽腫マイクロベシクルが、脳内皮細胞によるインターナリゼーションを受けることができることを示している。

【0159】

蛍光標識したマイクロベシクルを初代神経膠芽腫細胞に添加した場合にも、同様の結果が得られた。

【0160】

実施例18：神経膠芽腫マイクロベシクルによって送達されたmRNAはレシピエント細胞において翻訳されうる。

神経膠芽腫由来のマイクロベシクルmRNAが、レシピエント細胞内に送達されて、そこで発現されるか否かを明らかにするために、CMVプロモーターを95%を上回る感染効率で用いて、初代ヒト神経膠芽腫細胞を、分泌型ガウシア（Gaussia）ルシフェラーゼ（Gluc）を発現する自己不活性化性のレンチウイルスベクターに感染させた。細胞は安定的な形質導入を受け、その後の継代（継代2～10回のを分析した）の間にマイクロベシクルを生成した。上記の通りに、マイクロベシクルを細胞から単離して精製した。RT-PCR分析により、GlucのmRNA（555bp）ならびにGAPDHのmRNA（226bp）がマイクロベシクル中に存在することが示された（図17b）。定量的RT-PCRによる評価では、Gluc mRNAのレベルはGAPDHに関するものよりもはるかに高かった。

【0161】

50マイクログラムの精製マイクロベシクルを50,000個のHBMVEC細胞に添加して、24時間インキュベートした。上清中のGluc活性を、マイクロベシクル添加の直後（0時間）ならびに15時間後および24時間後に測定した。上清中のGluc活性を、マイクロベシクルに付随するGlucタンパク質活性に対して標準化した。結果は平均 $\pm$ SEM（n=4）として提示している。具体的には、レシピエントHBMVEC細胞における活性により、マイクロベシクルGluc mRNAの持続的な翻訳が実証された。したがって、腫瘍マイクロベシクル中に組み込まれた

mRNAをレシピエント細胞内に送達して、機能性タンパク質を生成させることが可能である。

【0162】

すべての実施例における統計分析は、ステューデント（Student）のt検定を用いて行った。

【0163】

参考文献

1. Abravaya, K., J.J. Carrino, S. Muldoon, and H.H. Lee. 1995. Detection of point mutations with a modified ligase chain reaction (Gap-LCR). *Nucleic Acids Res.* 23:675-82. 10
2. Al-Nedawi, K., B. Meehan, J. Micallef, V. Lhotak, L. May, A. Guha, and J. Rak. 2008. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat Cell Biol.* 10:619-24.
3. Baj-Krzyworzeka, M., R. Szatanek, K. Weglarczyk, J. Baran, B. Urbanowicz, P. Branski, M.Z. Ratajczak, and M. Zembala. 2006. Tumour-derived microvesicles carry several surface determinants and mRNA of tumour cells and transfer some of these determinants to monocytes. *Cancer Immunol Immunother.* 55:808-18. 20

4. Balzar, M., M.J. Winter, C.J. de Boer, and S.V. Litvinov. 1999. The biology of the 17-1A antigen (Ep-CAM). *J Mol Med.* 77:699-712.
5. Booth, A.M., Y. Fang, J.K. Fallon, J.M. Yang, J.E. Hildreth, and S.J. Gould. 2006. Exosomes and HIV Gag bud from endosome-like domains of the T cell plasma membrane. *J Cell Biol.* 172:923-35.
6. Bossi, A., F. Bonini, A.P. Turner, and S.A. Piletsky. 2007. Molecularly imprinted polymers for the recognition of proteins: the state of the art. *Biosens Bioelectron.* 22:1131-7. 10
7. Brookes, M.J., N.K. Sharma, C. Tselepis, and T.H. Iqbal. 2005. Serum pro-hepcidin: measuring active hepcidin or a non-functional precursor? *Gut.* 54:169-70.
8. Carmeliet, P., and R.K. Jain. 2000. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 407:249-57.
9. Carpenter, G. 1987. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Annu Rev Biochem.* 56:881-914. 20
10. Chang, H.R., W.H. Kuo, Y.S. Hsieh, S.F. Yang, C.C. Lin, M.L. Lee, J.D. Lian, and S.C. Chu. 2008. Circulating matrix metalloproteinase-2 is associated with cystatin C level, posttransplant duration, and diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *Transl Res.* 151:217-23.
11. Chaput, N., J. Taieb, F. Andre, and L. Zitvogel. 2005. The potential of exosomes in immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther.* 5:737-47. 30
12. Cheruvanky, A., H. Zhou, T. Pisitkun, J.B. Kopp, M.A. Knepper, P.S. Yuen, and R.A. Star. 2007. Rapid isolation of urinary exosomal biomarkers using a nanomembrane ultrafiltration concentrator. *Am J Physiol Renal Physiol.* 292:F1657-61.
13. Clayton, A., J.P. Mitchell, J. Court, M.D. Mason, and Z. Tabi. 2007. Human tumor-derived exosomes selectively impair lymphocyte responses to interleukin-2. *Cancer Res.* 67:7458-66. 40
14. Cotton, R.G., N.R. Rodrigues, and R.D. Campbell. 1988. Reactivity of cytosine and thymine in single-base-pair mismatches with hydroxylamine and osmium tetroxide and its application to the study of mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 85:4397-401.

15. Delves, G.H., A.B. Stewart, A.J. Cooper, and B.A. Lwaleed. 2007. Prostatomes, angiogenesis, and tissue factor. *Semin Thromb Hemost.* 33:75-9.
16. Diehl, F., K. Schmidt, M.A. Choti, K. Romans, S. Goodman, M. Li, K. Thornton, N. Agrawal, L. Sokoll, S.A. Szabo, K.W. Kinzler, B. Vogelstein, and L.A. Diaz, Jr. 2008. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 14:985-90.
17. Fiorentino, F., M.C. Magli, D. Podini, A.P. Ferraretti, A. Nuccitelli, N. Vitale, M. Baldi, and L. Gianaroli. 2003. The minisequencing method: an alternative strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders. *Mol Hum Reprod.* 9:399-410. 10
18. Fischer, S.G., and L.S. Lerman. 1979a. Length-independent separation of DNA restriction fragments in two-dimensional gel electrophoresis. *Cell.* 16:191-200.
19. Fischer, S.G., and L.S. Lerman. 1979b. Two-dimensional electrophoretic separation of restriction enzyme fragments of DNA. *Methods Enzymol.* 68:183-91. 20
20. Furnari, F.B., T. Fenton, R.M. Bachoo, A. Mukasa, J.M. Stommel, A. Stegh, W.C. Hahn, K.L. Ligon, D.N. Louis, C. Brennan, L. Chin, R.A. DePinho, and W.K. Cavenee. 2007. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 21:2683-710.
21. Gabrilovich, D.I. 2007. Molecular mechanisms and therapeutic reversal of immune suppression in cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 7:1. 30
22. Geiss, G.K., R.E. Bumgarner, B. Birditt, T. Dahl, N. Dowidar, D.L. Dunaway, H.P. Fell, S. Ferree, R.D. George, T. Grogan, J.J. James, M. Maysuria, J.D. Mitton, P. Oliveri, J.L. Osborn, T. Peng, A.L. Ratcliffe, P.J. Webster, E.H. Davidson, and L. Hood. 2008. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat Biotechnol.* 26:317-25.
23. Goessl, C., H. Krause, M. Muller, R. Heicappell, M. Schrader, J. Sachsinger, and K. Miller. 2000. Fluorescent methylation-specific polymerase chain reaction for DNA-based detection of prostate cancer in bodily fluids. *Cancer Res.* 60:5941-5. 40
24. Gonzalgo, M.L., M. Nakayama, S.M. Lee, A.M. De Marzo, and W.G. Nelson. 2004. Detection of GSTP1 methylation in prostatic secretions using combinatorial MSP analysis. *Urology.* 63:414-8.

25. Gormally, E., E. Caboux, P. Vineis, and P. Hainaut. 2007. Circulating free DNA in plasma or serum as biomarker of carcinogenesis: practical aspects and biological significance. *Mutat Res.* 635:105-17.
26. Greco, V., M. Hannus, and S. Eaton. 2001. Argosomes: a potential vehicle for the spread of morphogens through epithelia. *Cell.* 106:633-45.
27. Groskopf, J., S.M. Aubin, I.L. Deras, A. Blase, S. Bodrug, C. Clark, S. Brentano, J. Mathis, J. Pham, T. Meyer, M. Cass, P. Hodge, M.L. Macairan, L.S. Marks, and H. Rittenhouse. 2006. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem.* 52:1089-95. 10
28. Guatelli, J.C., K.M. Whitfield, D.Y. Kwoh, K.J. Barringer, D.D. Richman, and T.R. Gingeras. 1990. Isothermal, in vitro amplification of nucleic acids by a multienzyme reaction modeled after retroviral replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 87:1874-8.
29. Hahn, P.J. 1993. Molecular biology of double-minute chromosomes. *Bioessays.* 15:477-84. 20
30. Hubner, R.H., S. Meffert, U. Mundt, H. Bottcher, S. Freitag, N.E. El Mokhtari, T. Pufe, S. Hirt, U.R. Folsch, and B. Bewig. 2005. Matrix metalloproteinase-9 in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Eur Respir J.* 25:494-501.
31. Janowska-Wieczorek, A., M. Wysoczynski, J. Kijowski, L. Marquez-Curtis, B. Machalinski, J. Ratajczak, and M.Z. Ratajczak. 2005. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer.* 113:752-60. 30
32. Johnson, S., D. Evans, S. Laurenson, D. Paul, A.G. Davies, P.K. Ferrigno, and C. Walti. 2008. Surface-immobilized peptide aptamers as probe molecules for protein detection. *Anal Chem.* 80:978-83.
33. Jones, S., X. Zhang, D.W. Parsons, J.C. Lin, R.J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo, H. Carter, H. Kamiyama, A. Jimeno, S.M. Hong, B. Fu, M.T. Lin, E.S. Calhoun, M. Kamiyama, K. Walter, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, J. Hartigan, D.R. Smith, M. Hidalgo, S.D. Leach, A.P. Klein, E.M. Jaffee, M. Goggins, A. Maitra, C. Iacobuzio-Donahue, J.R. Eshleman, S.E. Kern, R.H. Hruban, R. Karchin, N. Papadopoulos, G. Parmigiani, B. Vogelstein, V.E. Velculescu, and K.W. Kinzler. 2008. Core Signaling 40

Pathways in Human Pancreatic Cancers Revealed by Global Genomic Analyses.
Science.

34. Kan, Y.W., and A.M. Dozy. 1978a. Antenatal diagnosis of sickle-cell anaemia by D.N.A. analysis of amniotic-fluid cells. *Lancet*. 2:910-2.
35. Kan, Y.W., and A.M. Dozy. 1978b. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta-globin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 75:5631-5. 10
36. Keller, S., C. Rupp, A. Stoeck, S. Runz, M. Fogel, S. Lugert, H.D. Hager, M.S. Abdel-Bakky, P. Gutwein, and P. Altevogt. 2007. CD24 is a marker of exosomes secreted into urine and amniotic fluid. *Kidney Int*. 72:1095-102.
37. Kemna, E., P. Pickkers, E. Nemeth, H. van der Hoeven, and D. Swinkels. 2005. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*. 106:1864-6. 20
38. Kemna, E.H., H. Tjalsma, V.N. Podust, and D.W. Swinkels. 2007. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem*. 53:620-8.
39. Kemna, E.H., H. Tjalsma, H.L. Willems, and D.W. Swinkels. 2008. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 93:90-7.
40. Kislauskis, E.H., X. Zhu, and R.H. Singer. 1994. Sequences responsible for intracellular localization of beta-actin messenger RNA also affect cell phenotype. *J Cell Biol*. 127:441-51. 30
41. Kwoh, D.Y., G.R. Davis, K.M. Whitfield, H.L. Chappelle, L.J. DiMichele, and T.R. Gingeras. 1989. Transcription-based amplification system and detection of amplified human immunodeficiency virus type 1 with a bead-based sandwich hybridization format. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 86:1173-7.
42. Landegren, U., R. Kaiser, J. Sanders, and L. Hood. 1988. A ligase-mediated gene detection technique. *Science*. 241:1077-80. 40
43. Li, J., L. Wang, H. Mamon, M.H. Kulke, R. Berbeco, and G.M. Makrigiorgos. 2008. Replacing PCR with COLD-PCR enriches variant DNA sequences and redefines the sensitivity of genetic testing. *Nat Med*. 14:579-84.

44. Liu, C., S. Yu, K. Zinn, J. Wang, L. Zhang, Y. Jia, J.C. Kappes, S. Barnes, R.P. Kimberly, W.E. Grizzle, and H.G. Zhang. 2006a. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol.* 176:1375-85.
45. Liu, Q., J.C. Greimann, and C.D. Lima. 2006b. Reconstitution, activities, and structure of the eukaryotic RNA exosome. *Cell.* 127:1223-37.
46. Lo, Y.M., N.B. Tsui, R.W. Chiu, T.K. Lau, T.N. Leung, M.M. Heung, A. Gerovassili, Y. Jin, K.H. Nicolaides, C.R. Cantor, and C. Ding. 2007. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med.* 13:218-23. 10
47. Louis, D.N., H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee, P.C. Burger, A. Jouvet, B.W. Scheithauer, and P. Kleihues. 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114:97-109. 20
48. Mack, M., A. Kleinschmidt, H. Bruhl, C. Klier, P.J. Nelson, J. Cihak, J. Plachy, M. Stangassinger, V. Erfle, and D. Schlondorff. 2000. Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: a mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection. *Nat Med.* 6:769-75.
49. Mallardo, M., A. Deitinghoff, J. Muller, B. Goetze, P. Macchi, C. Peters, and M.A. Kiebler. 2003. Isolation and characterization of Staufen-containing ribonucleoprotein particles from rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:2100-5. 30
50. Maron, J.L., K.L. Johnson, D. Slonim, C.Q. Lai, M. Ramoni, G. Alterovitz, Z. Jarrah, Z. Yang, and D.W. Bianchi. 2007. Gene expression analysis in pregnant women and their infants identifies unique fetal biomarkers that circulate in maternal blood. *J Clin Invest.* 117:3007-19.
51. Mazzocca, A., R. Coppari, R. De Franco, J.Y. Cho, T.A. Libermann, M. Pinzani, and A. Toker. 2005. A secreted form of ADAM9 promotes carcinoma invasion through tumor-stromal interactions. *Cancer Res.* 65:4728-38. 40
52. McLendon, R., A. Friedman, D. Bigner, E.G. Van Meir, D.J. Brat, G. Marie Mastrogiannis, J.J. Olson, T. Mikkelsen, N. Lehman, K. Aldape, W.K. Alfred Yung, O. Bogler, S. Vandenberg, M. Berger, M. Prados, D. Muzny, M. Morgan, S. Scherer, A. Sabo, L. Nazareth, L. Lewis, O. Hall, Y. Zhu, Y. Ren, O. Alvi, J. Yao, A. Hawes,

- S. Jhangiani, G. Fowler, A. San Lucas, C. Kovar, A. Cree, H. Dinh, J. Santibanez, V. Joshi, M.L. Gonzalez-Garay, C.A. Miller, A. Milosavljevic, L. Donehower, D.A. Wheeler, R.A. Gibbs, K. Cibulskis, C. Sougnez, T. Fennell, S. Mahan, J. Wilkinson, L. Ziaugra, R. Onofrio, T. Bloom, R. Nicol, K. Ardlie, J. Baldwin, S. Gabriel, E.S. Lander, L. Ding, R.S. Fulton, M.D. McLellan, J. Wallis, D.E. Larson, X. Shi, R. Abbott, L. Fulton, K. Chen, D.C. Koboldt, M.C. Wendl, R. Meyer, Y. Tang, L. Lin, J.R. Osborne, B.H. Dunford-Shore, T.L. Miner, K. Delehaunty, C. Markovic, G. Swift, W. Courtney, C. Pohl, S. Abbott, A. Hawkins, S. Leong, C. Haipek, H. Schmidt, M. Wiechert, T. Vickery, S. Scott, D.J. Dooling, A. Chinwalla, G.M. Weinstock, E.R. Mardis, R.K. Wilson, G. Getz, W. Winckler, R.G. Verhaak, M.S. Lawrence, M. O'Kelly, J. Robinson, G. Alexe, R. Beroukhim, S. Carter, D. Chiang, J. Gould, et al. 2008. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 10
53. Mellinshoff, I.K., M.Y. Wang, I. Vivanco, D.A. Haas-Kogan, S. Zhu, E.Q. Dia, K.V. Lu, K. Yoshimoto, J.H. Huang, D.J. Chute, B.L. Riggs, S. Horvath, L.M. Liao, W.K. Cavenee, P.N. Rao, R. Beroukhim, T.C. Peck, J.C. Lee, W.R. Sellers, D. Stokoe, M. Prados, T.F. Cloughesy, C.L. Sawyers, and P.S. Mischel. 2005. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med*. 353:2012-24. 20
54. Miele, E.A., D.R. Mills, and F.R. Kramer. 1983. Autocatalytic replication of a recombinant RNA. *J Mol Biol*. 171:281-95. 30
55. Millimaggi, D., M. Mari, S. D'Ascenzo, E. Carosa, E.A. Jannini, S. Zucker, G. Carta, A. Pavan, and V. Dolo. 2007. Tumor vesicle-associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells. *Neoplasia*. 9:349-57.
56. Mosse, Y.P., M. Laudenslager, L. Longo, K.A. Cole, A. Wood, E.F. Attiyeh, M.J. Laquaglia, R. Sennett, J.E. Lynch, P. Perri, G. Laureys, F. Speleman, C. Kim, C. Hou, H. Hakonarson, A. Torkamani, N.J. Schork, G.M. Brodeur, G.P. Tonini, E. Rappaport, M. Devoto, and J.M. Maris. 2008. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 40
57. Muerkoster, S., K. Wegehenkel, A. Arlt, M. Witt, B. Sipos, M.L. Kruse, T. Sebens, G. Kloppel, H. Kalthoff, U.R. Folsch, and H. Schafer. 2004. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased

secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res.* 64:1331-7.

58. Myers, R.M., Z. Larin, and T. Maniatis. 1985. Detection of single base substitutions by ribonuclease cleavage at mismatches in RNA:DNA duplexes. *Science.* 230:1242-6.
59. Nagrath, S., L.V. Sequist, S. Maheswaran, D.W. Bell, D. Irimia, L. Utkus, M.R. Smith, E.L. Kwak, S. Digumarthy, A. Muzikansky, P. Ryan, U.J. Balis, R.G. Tompkins, D.A. Haber, and M. Toner. 2007. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature.* 450:1235-9. 10
60. Nakanishi, H., J. Groskopf, H.A. Fritsche, V. Bhadkamkar, A. Blase, S.V. Kumar, J.W. Davis, P. Troncoso, H. Rittenhouse, and R.J. Babaian. 2008. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol.* 179:1804-9; discussion 1809-10.
61. Nakazawa, H., D. English, P.L. Randell, K. Nakazawa, N. Martel, B.K. Armstrong, and H. Yamasaki. 1994. UV and skin cancer: specific p53 gene mutation in normal skin as a biologically relevant exposure measurement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91:360-4. 20
62. Ng, E.K., T.N. Leung, N.B. Tsui, T.K. Lau, N.S. Panesar, R.W. Chiu, and Y.M. Lo. 2003a. The concentration of circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia. *Clin Chem.* 49:727-31.
63. Ng, E.K., N.B. Tsui, T.K. Lau, T.N. Leung, R.W. Chiu, N.S. Panesar, L.C. Lit, K.W. Chan, and Y.M. Lo. 2003b. mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:4748-53. 30
64. Nishikawa, R., T. Sugiyama, Y. Narita, F. Furnari, W.K. Cavenee, and M. Matsutani. 2004. Immunohistochemical analysis of the mutant epidermal growth factor, deltaEGFR, in glioblastoma. *Brain Tumor Pathol.* 21:53-6.
65. Orita, M., H. Iwahana, H. Kanazawa, K. Hayashi, and T. Sekiya. 1989. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86:2766-70. 40
66. Pan, B.T., and R.M. Johnstone. 1983. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell.* 33:967-78.

67. Parsons, D.W., S. Jones, X. Zhang, J.C. Lin, R.J. Leary, P. Angenendt, P. Mankoo, H. Carter, I.M. Siu, G.L. Gallia, A. Olivi, R. McLendon, B.A. Rasheed, S. Keir, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, D.A. Busam, H. Tekleab, L.A. Diaz, Jr., J. Hartigan, D.R. Smith, R.L. Strausberg, S.K. Marie, S.M. Shinjo, H. Yan, G.J. Riggins, D.D. Bigner, R. Karchin, N. Papadopoulos, G. Parmigiani, B. Vogelstein, V.E. Velculescu, and K.W. Kinzler. 2008. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*. 10
68. Pelloski, C.E., K.V. Ballman, A.F. Furth, L. Zhang, E. Lin, E.P. Sulman, K. Bhat, J.M. McDonald, W.K. Yung, H. Colman, S.Y. Woo, A.B. Heimberger, D. Suki, M.D. Prados, S.M. Chang, F.G. Barker, 2nd, J.C. Buckner, C.D. James, and K. Aldape. 2007. Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. *J Clin Oncol*. 25:2288-94.
69. Raposo, G., H.W. Nijman, W. Stoorvogel, R. Liejendekker, C.V. Harding, C.J. Melief, and H.J. Geuze. 1996. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*. 183:1161-72. 20
70. Roe, M.A., C. Spinks, A.L. Heath, L.J. Harvey, R. Foxall, J. Wimperis, C. Wolf, and S.J. Fairweather-Tait. 2007. Serum prohepcidin concentration: no association with iron absorption in healthy men; and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations, hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment, or pregnant women. *Br J Nutr*. 97:544-9. 30
71. Schetter, A.J., S.Y. Leung, J.J. Sohn, K.A. Zanetti, E.D. Bowman, N. Yanaihara, S.T. Yuen, T.L. Chan, D.L. Kwong, G.K. Au, C.G. Liu, G.A. Calin, C.M. Croce, and C.C. Harris. 2008. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA*. 299:425-36.
72. Singer, C.F., D. Gschwantler-Kaulich, A. Fink-Retter, C. Haas, G. Hudelist, K. Czerwenka, and E. Kubista. 2007. Differential gene expression profile in breast cancer-derived stromal fibroblasts. *Breast Cancer Res Treat*. 40
73. Steemers, F.J., W. Chang, G. Lee, D.L. Barker, R. Shen, and K.L. Gunderson. 2006. Whole-genome genotyping with the single-base extension assay. *Nat Methods*. 3:31-3.
74. Stupp, R., W.P. Mason, M.J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M.J. Taphoorn, K. Belanger, A.A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R.C. Janzer, S.K.

- Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J.G. Cairncross, E. Eisenhauer, and R.O. Mirimanoff. 2005. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 352:987-96.
75. Taylor, D.D., and C. Gercel-Taylor. 2008. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 110:13-21.
76. Thery, C., S. Amigorena, G. Raposo, and A. Clayton. 2006. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Cell Biol*. Chapter 3:Unit 3 22. 10
77. Thery, C., L. Zitvogel, and S. Amigorena. 2002. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol*. 2:569-79.
78. Tomlins, S.A., D.R. Rhodes, S. Perner, S.M. Dhanasekaran, R. Mehra, X.W. Sun, S. Varambally, X. Cao, J. Tchinda, R. Kuefer, C. Lee, J.E. Montie, R.B. Shah, K.J. Pienta, M.A. Rubin, and A.M. Chinnaiyan. 2005. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 310:644-8. 20
79. Valadi, H., K. Ekstrom, A. Bossios, M. Sjostrand, J.J. Lee, and J.O. Lotvall. 2007. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 9:654-9.
80. van Dijk, E.L., G. Schilders, and G.J. Pruijn. 2007. Human cell growth requires a functional cytoplasmic exosome, which is involved in various mRNA decay pathways. *RNA*. 13:1027-35. 30
81. Velculescu, V.E., L. Zhang, B. Vogelstein, and K.W. Kinzler. 1995. Serial analysis of gene expression. *Science*. 270:484-7.
82. Weiss, G., and L.T. Goodnough. 2005. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 352:1011-23.
83. Went, P.T., A. Lugli, S. Meier, M. Bundi, M. Mirlacher, G. Sauter, and S. Dirnhofer. 2004. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Hum Pathol*. 35:122-8. 40
84. Wieckowski, E., and T.L. Whiteside. 2006. Human tumor-derived vs dendritic cell-derived exosomes have distinct biologic roles and molecular profiles. *Immunol Res*. 36:247-54.

85. Wong, B.C., R.W. Chiu, N.B. Tsui, K.C. Chan, L.W. Chan, T.K. Lau, T.N. Leung, and Y.M. Lo. 2005. Circulating placental RNA in maternal plasma is associated with a preponderance of 5' mRNA fragments: implications for noninvasive prenatal diagnosis and monitoring. *Clin Chem.* 51:1786-95.
86. Wood, L.D., D.W. Parsons, S. Jones, J. Lin, T. Sjoblom, R.J. Leary, D. Shen, S.M. Boca, T. Barber, J. Ptak, N. Silliman, S. Szabo, Z. Dezso, V. Ustyanksky, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, R. Karchin, P.A. Wilson, J.S. Kaminker, Z. Zhang, R. Croshaw, J. Willis, D. Dawson, M. Shipitsin, J.K. Willson, S. Sukumar, K. Polyak, B.H. Park, C.L. Pethiyagoda, P.V. Pant, D.G. Ballinger, A.B. Sparks, J. Hartigan, D.R. Smith, E. Suh, N. Papadopoulos, P. Buckhaults, S.D. Markowitz, G. Parmigiani, K.W. Kinzler, V.E. Velculescu, and B. Vogelstein. 2007. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science.* 318:1108-13. 10
87. Wright, J.L., and P.H. Lange. 2007. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol.* 9:207-13. 20
88. Zehentner, B.K., H. Secrist, X. Zhang, D.C. Hayes, R. Ostenson, G. Goodman, J. Xu, M. Kiviat, N. Kiviat, D.H. Persing, and R.L. Houghton. 2006. Detection of alpha-methylacyl-coenzyme-A racemase transcripts in blood and urine samples of prostate cancer patients. *Mol Diagn Ther.* 10:397-403.
89. Zielie, P.J., J.A. Mobley, R.G. Ebb, Z. Jiang, R.D. Blute, and S.M. Ho. 2004. A novel diagnostic test for prostate cancer emerges from the determination of alpha-methylacyl-coenzyme a racemase in prostatic secretions. *J Urol.* 172:1130-3. 30

【 0 1 6 4 】

(表 1) 高感度バイオマーカーとして用いることのできる、神経膠芽腫マイクロベシクル中のRNA

ネステッドRT-PCRを用いて、神経膠腫生検組織、ならびに同じ患者からの凍結血清試料から精製したエキソソームにおけるEGFRvIII mRNAをモニターした。30例の患者からの試料を盲検方式で分析し、各試料に関してPCR反応を少なくとも3回繰り返した。30例の正常対照からの血清中マイクロベシクル中には、EGFRvIII mRNAは見いだされなかった。PP1は、SEQ ID NO : 13および14で構成されるプライマー対を指す。PP2は、SEQ ID NO : 15および16で構成されるプライマー対を指す。「-」は「該当なし (not available)」を指す。 40

患者番号	血清採取の時点*	血清容積	生検 EGFRvIII	血清中 エキソソーム EGFRvIII(PP1)	血清中 エキソソーム EGFRvIII(PP2)
1	0	3 ml	あり	あり	-
2	0	2 ml	なし	なし	-
3	0	2.5 ml	なし	なし	-
4	0	1 ml	あり	なし	あり
5	0	1 ml	あり	なし	あり
6	0	1 ml	なし	なし	-
7	0	0.6 ml	あり	あり	-
8	0	1 ml	なし	なし	-
9	0	1 ml	あり	あり	-
10	0	1 ml	なし	あり	-
11	0	2 ml	あり	なし	あり
12	0	2 ml	あり	あり	-
13	0	2 ml	なし	あり	-
14	0	2 ml	あり	あり	-
15	0	2 ml	なし	なし	-
16	0	2 ml	なし	なし	-
17	0	1 ml	あり	なし	-
18	0	0.8 ml	あり	なし	-
19	0	1 ml	なし	なし	-
20	0	1 ml	なし	なし	-
21	0	1 ml	なし	なし	-
22	0	1 ml	なし	なし	-
23	0	1 ml	なし	なし	-
24	0	1 ml	なし	なし	-
25	0	1 ml	なし	なし	-
26	14	0.6 ml	あり	なし	あり
27	14	1.2 ml	なし	なし	なし
28	14	0.8 ml	あり	なし	あり
29	14	0.9 ml	あり	なし	なし
30	14	0.6 ml	あり	なし	あり

10

20

30

* 腫瘍除去手術後の日数

【0 1 6 5】

(表2) 表3で用いている略号

略号	用語	
A	増幅	
AEL	急性好酸球性白血病	
AL	急性白血病	
ALCL	未分化大細胞リンパ腫	
ALL	急性リンパ球性白血病	
AML	急性骨髄性白血病	
AML*	急性骨髄性白血病（主として治療に関連）	
APL	急性前骨髄球性白血病	
B-ALL	B細胞急性リンパ球性白血病	
B-CLL	B細胞リンパ球性白血病	
B-NHL	B細胞非ホジキンリンパ腫	10
CLL	慢性リンパ性白血病	
CML	慢性骨髄性白血病	
CMML	慢性骨髄単球性白血病	
CNS	中枢神経系	
D	大欠失	
DFSP	隆起性皮膚線維肉腫	
DLBL	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	
DLCL	びまん性大細胞型リンパ腫	
Dom	優性	
E	上皮性	
F	フレーム	20
GIST	消化管間質腫瘍	
JMML	若年性骨髄単球性白血病	
L	白血病／リンパ腫	
M	間葉性	
MALT	粘膜関連リンパ組織リンパ腫	
MDS	骨髄異形成症候群	
Mis	ミスセンス	
MLCLS	硬化症を伴う縦隔大細胞型リンパ腫	
MM	多発性骨髄腫	
MPD	骨髄増殖性疾患	
N	ナンセンス	
NHL	非ホジキンリンパ腫	30
NK/T	ナチュラルキラーT細胞	
NSCLC	非小細胞肺癌	
O	その他	
PMBL	原発性縦隔B細胞リンパ腫	
pre-B All	プレB細胞急性リンパ芽球性白血病	
Rec	劣性	
S	スプライス部位	
T	転座	
T-ALL	T細胞急性リンパ芽球性白血病	
T-CLL	T細胞慢性リンパ球性白血病	
TGCT	精巣胚細胞腫瘍	
T-PLL	T細胞前リンパ球性白血病	40

【 0 1 6 6 】

（表 3）癌において高い頻度で突然変異している遺伝子

10

20

30

40

記号	ローカスリンク (LocusLink) ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	病症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座 パートナー
<i>ABL1</i>	25	P00519	9q34.1	CML, ALL	-	-	L	Dom	T	<i>BCR, ETV6</i>
<i>ABL2</i>	27	P42684	1q24-q25	AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>AF15Q14</i>	57082	NP_06511	15q14	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>AF1Q</i>	10962	Q13015	1q21	ALL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>AF3p21</i>	51517	Q9NZQ3	3p21	ALL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>AF5q31</i>	27125	NP_05523	5q31	ALL	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>AKT2</i>	208	P31751	19q13.1-q13.2	卵巣、膵臓	-	-	E	Dom	A	<i>NPM1, TP53, TF6, TP64, ATC, CLTC, MSN, ALO17</i>
<i>ALK</i>	238	Q9UM73	2p23	ALCL	-	-	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>ALO17</i>	57714	XP_29076	17q25.3	ALCL	-	-	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>APC</i>	324	P25054	5q21	結腸直腸、 膵臓、 デスメイブ、 肝芽腫、 神経腫、他のCNS	結腸直腸、膵臓、 デスメイブ、肝芽腫、 神経腫、他のCNS	大腸腺腫性 ポリポージス; ターコット症候群	E, M, O	Rec	D ⁺ , Mts, N, F, S	-
<i>ARHGEF1</i>	23365	NP_05612	11q23.3	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>ARH1</i>	399	Q15669	4p13	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>ARNT</i>	405	P27540	1q21	AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>ASPSR1</i>	79058	NP_07698	17q25	胞巣状軟部肉腫	-	-	M	Dom	T	<i>TFE3</i>
<i>ATF1</i>	466	P18846	12q13	軟部悪性黒色腫、 頬血管腫型線維性 組織球腫	-	-	E, M	Dom	T	<i>EWSR1</i>
<i>ATC</i>	471	P31939	2q35	ALCL	-	-	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>ATM</i>	472	Q13315	11q22.3	T-PLL	白血病、リンパ腫、髄芽腫、 神経腫	毛細血管拡張性 運動失調	L, O	Rec	D, Mts, N, F, S	-
<i>BCL10</i>	8915	O95999	1p22	MALT	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>BCL11A</i>	53335	NP_06048	2p13	B-CLL	-	-	L	Dom	T	<i>IGHa</i>

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座 パートナー
<i>BCL11B</i>	64919	NP_61280 8	14q32.1	T-ALL	—	—	L	Dom	T	TLX3
<i>BCL2</i>	596	P10415	18q21.3	NHL, CLL	—	—	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>BCL3</i>	602	P20749	19q13	CLL	—	—	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>BCL5</i>	603	I52586	17q22	CLL	—	—	L	Dom	T	<i>MYC</i>
<i>BCL6</i>	604	P41182	3q27	NHL, CLL	—	—	L	Dom	T, Mis	<i>IG重</i> , <i>ZNEN1A1</i> , <i>LCPI1</i> , <i>PIM1</i> , <i>TFRC</i> , <i>MHC2TA</i> , <i>NACA</i> , <i>HSPCB</i> , <i>HSPCA</i> , <i>HISTH4L</i> , <i>IL2IR</i> , <i>POU2AF1</i> , <i>ARH1</i> , <i>EIF4A2</i>
<i>BCL7A</i>	605	NP_06627 3	12q24.1	B-NHL	—	—	L	Dom	T	<i>MYC</i>
<i>BCL9</i>	607	O00512	1q21	B-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>IGHa</i> , <i>IGLa</i>
<i>BCR</i>	613	P11274	22q11.21	CML, ALL	—	—	L	Dom	T	<i>ABL1</i> , <i>FGFR1</i>
<i>BHD</i>	201163	NP_65943 4	17p11.2	—	腎臓、線維毛包腫、毛盤腫	バースト・ボツゾー デューベ症候群	E, M	Rec?	Mis, N, F	—
<i>BIRC3</i>	330	Q13489	11q22-q23	MALT	—	—	L	Dom	T	<i>MALT1</i>
<i>BLM</i>	641	P54132	15q26.1	—	白血病、リンパ腫、 皮膚扁平上皮細胞、 その他の癌	ブルーム症候群	L, E	Rec	Mis, N, F	—
<i>BMPRIA</i>	657	P36894	10q22.3	—	消化管ポリープ	若年性 ポリポージス	E	Rec	Mis, N, F	—
<i>BRAF</i>	673	P15056	7q34	黑色素腫、結腸直腸、 乳頭状甲状腺、 境界型卵巣、 NSCLC、胆管癌	—	—	E	Dom	M	—
<i>BRCA1</i>	672	P38398	17q21	卵巣	乳房、卵巣	遺伝性 乳房/卵巣	E	Rec	D, Mis, N, F, S	—
<i>BRCA2</i>	675	P51587	13q12	乳房、卵巣、膵臓	乳房、卵巣、膵臓、白血病 (FANCB)	遺伝性乳房/ 卵巣	L, E 卵巣	Rec	D, Mis, N, —F, S	—F, S

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座 パートナー
<i>BRD4</i>	23476	O60885	19p13.1	若年者致死性正中癌 (lethal midline carcinoma of young people)	FANCD1)	-	E	Dom	T	<i>NUT</i>
<i>BTG1</i>	694	P31607	12q22	BCLL	-	-	L	Dom	T	<i>MYC</i>
<i>CBFA2T1</i>	862	Q06455	8q22	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL, RUNX1</i>
<i>CBFA2T3</i>	863	NP_005178	16q24	AML	-	-	L	Dom	T	<i>RUNX1</i>
<i>CBFB</i>	865	Q13951	16q22	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MYH11</i>
<i>CBL</i>	867	P22681	11q23.3	AML	-	-	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>CCND1</i>	595	P24385	11q13	CLL, B-ALL, 乳房 小葉乳房、 胃	-	-	L, E	Dom	T	<i>IGHd, FSTL3</i>
<i>CDH1</i>	999	P12830	16q22.1	胃	胃	家族性胃癌	E	Rec	Mis, N, F, S	-
<i>CDK4</i>	1019	P11802	12q14	-	黒色腫	家族性 悪性黒色腫	E	Dom	Mis	-
<i>CDKN2A- p14^{del}</i>	1029	NP_478102	9p21	黒色腫、 複数の他のもの	黒色腫、膵臓	家族性 悪性黒色腫	L, E, M, O	Rec	D, S	-
<i>CDKN2A- p16^{INK4A}</i>	1029	P42771	9p21	黒色腫、 複数の他のもの	黒色腫、膵臓	家族性 悪性黒色腫	L, E, M, O	Rec	D, Mis, N, F, S	-
<i>CDX2</i>	1045	Q99626	13q12.3	AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>CEBPA</i>	1050	NP_004355	11p15.5	AML, MDS	-	-	L	Dom	Mis, N, F	-
<i>CEP1</i>	11064	NP_008949	9q33	MPD/NHL	-	-	L	Dom	T	<i>FGFR1</i>
<i>CHIC2</i>	26511	NP_036242	4q11-q12	AML	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>CHN1</i>	1123	P15882	2q31-q32.1	骨外性粘液性 軟骨肉腫	-	-	M	Dom	T	<i>TAF15</i>
<i>CLTC</i>	1213	Q00610	17q11-qter	ALCL	-	-	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>COL1A1</i>	1277	P02452	17q21.31-q22	隆起性皮膚線維肉腫	-	-	M	Dom	T	<i>PDGFB</i>
<i>COPEB</i>	1316	Q99612	10p15	前立腺、神経膠腫	-	-	E, O	Rec	Mis, N	-

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座 パートナー
COX6C	1345	P09669	8q22-q23	子宮筋腫	—	—	M	Dom	T	HMG2A2
CREBBP	1387	Q92793	16p13.3	AL, AML	—	—	L	Dom	T	MLL, MORF, RUNXBP2
CTNNB1	1499	P35222	3p22-p21.3	結腸直腸、卵巣、 胚芽腫、その他	—	—	E, M, O	Dom	H, Mis	—
CYLD	1540	NP_056062	16q12-q13	円柱腫	円柱腫	家族性 円柱腫症	E	Rec	Mis, N, F, S	—
D10S170	8030	NP_005427	10q21	乳頭状甲状腺 CML	—	—	E	Dom	T	RET, PDGFRB
DDB2	1643	Q92466	11p12	—	皮膚基底細胞、 皮膚扁平細胞、黒色腫	色素性乾皮症 E	E	Rec	M, N	—
DDIT3	1649	P35638	12q13.1- q13.2	脂肪肉腫	—	—	M	Dom	T	FUS
DDX10	1662	Q13206	11q22-q23	AML §	—	—	L	Dom	T	NUP98
DEK	7913	P35659	6p23	AML	—	—	L	Dom	T	NUP214
EGFR	1956	P00533	7p12.3-p12.1	神経膠腫	—	—	O	Dom	A, O	—
ELF4A2	1974	Q14240	3q27.3	NHL	—	—	L	Dom	T	BCL6
ELKS	23085	NP_055879	12p13.3	乳頭状甲状腺	—	—	E	Dom	T	RET
ELL	8178	P55199	19p13.1	AL	—	—	L	Dom	T	MLL
EP300	2033	Q09472	22q13	結腸直腸、乳房、 膝蓋、AML	—	—	L, E	Rec	T	MLL, RUNXBP2
EPH5	2060	P42566	1p32	ALL	—	—	L	Dom	T	MLL
ERBB2	2064	P04626	17q21.1	乳房、卵巣、 他のタイプの腫瘍	—	—	E	Dom	A	—
ERCC2	2068	P18074	19q13.2-q13.3	—	皮膚基底細胞、 皮膚扁平細胞、黒色腫	色素性乾皮症 D	E	Rec	M, N, F, S	—
ERCC3	2071	P19447	2q21	—	皮膚扁平細胞、 皮膚基底細胞、黒色腫	色素性乾皮症 B	E	Rec	M, S	—
ERCC4	2072	Q92889	16p13.3	—	皮膚扁平細胞、 皮膚基底細胞、黒色腫	色素性乾皮症 F	E	Rec	M, N, F	—
ERCC5	2073	P28715	13q33	—	皮膚基底細胞、 皮膚扁平細胞、黒色腫	色素性乾皮症 G	E	Rec	M, N, F	—
ERG	2078	P11308	21q22.3	ユークイング肉腫	—	—	M	Dom	T	EWSR1

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座 パートナー
<i>ETV1</i>	2115	P50549	7p22	ユーイング肉腫	-	-	M	Dom	T	<i>EWSR1</i>
<i>ETV4</i>	2118	P43368	17q21	ユーイング肉腫	-	-	M	Dom	T	<i>EWSR1</i> <i>NRX3</i> <i>RUNX1</i> <i>PDGFRB</i> <i>ABL1, MN1</i> <i>ABL2, FACL6</i> <i>CHC2, ARNT</i> <i>JAK2, ETV1</i> <i>CDX2, STL</i>
<i>ETV6</i>	2120	P41212	12p13	先天性線維肉腫、 多発性白血病および リンパ腫、 分泌性乳房	-	-	L, E, M	Dom	T	<i>RUNX1, ETV6</i> <i>FLI1, ERG</i> <i>ZNF278</i> <i>NR4A3, TEC</i> <i>FEV, ATF1</i> <i>ETV1, ETV4</i> <i>WT1, ZNF384</i>
<i>EVH1</i>	2122	Q03112	3q26	AML, CNL	-	-	L	Dom	T	<i>RUNX1, ETV6</i> <i>FLI1, ERG</i> <i>ZNF278</i> <i>NR4A3, TEC</i> <i>FEV, ATF1</i> <i>ETV1, ETV4</i> <i>WT1, ZNF384</i>
<i>EWSR1</i>	2130	NP_005234	22q12	ユーイング肉腫、 線維形成性 小円形細胞、ALL	-	-	L, M	Dom	T	<i>EWSR1</i> <i>NR4A3, TEC</i> <i>FEV, ATF1</i> <i>ETV1, ETV4</i> <i>WT1, ZNF384</i>
<i>EXT1</i>	2131	NP_000118	8q24.11-q24.13	-	外骨腫症、骨肉腫	多発性外骨腫症 1型	M	Rec	Mis, N, F _s	-
<i>EXT2</i>	2132	Q93063	11p12-p11	-	外骨腫症、骨肉腫	多発性外骨腫症 2型	M	Rec	Mis, N, F _s	-
<i>FACL6</i>	2305	NP_056071	5q31	AML, AEL	-	-	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>FANCA</i>	2175	NP_000126	16q24.3	-	AML, 白血病	フアンカニ貧血 A	L	Rec	D, Mis, N _s F, S	-
<i>FANCC</i>	2176	Q00597	9q22.3	-	AML, 白血病	フアンコニ貧血 C	L	Rec	D, Mis, N _s F, S	-
<i>FANCD2</i>	2177	NP_149075	3p26	-	AML, 白血病	フアンコニ貧血 D2	L	Rec	D, Mis, N _s F	-
<i>FANCE</i>	2178	NP_068741	6p21-p22	-	AML, 白血病	フアンコニ貧血 F	L	Rec	N, F, S	-
<i>FANCF</i>	2188	Q9NP18	11p15	-	AML, 白血病	フアンコニ貧血 F	L	Rec	N, F	-
<i>FANCG</i>	2189	Q15287	9p13	-	AML, 白血病	フアンコニ貧血 G	L	Rec	Mis, N, F _s S	-
<i>FEV</i>	54738	NP_059991	2q36	ユーイング肉腫	-	-	M	Dom	T	<i>EWSR1</i>
<i>FGFR1</i>	2260	P11362	8p11.2-p11.1	MPD/NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCR, FOP</i> <i>ZNF198, CEP1</i>
<i>FGFR1OP</i>	11116	NP_00897	6q27	MPD/NHL	-	-	L	Dom	T	<i>FGFR1</i>

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	病変候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座 パートナー
<i>FGFR2</i>	2263	P21802	10q26	胃	—	—	E	Dom	Mis	—
<i>FGFR3</i>	2261	P22607	4p16.3	膀胱、MM	—	—	L, E	Dom	Mis, T	<i>IGHc</i>
<i>FH</i>	2271	P07954	1q42.1	—	平滑筋腫症、腎臓	遺伝性平滑筋腫症 および腎細胞癌	E, M	Rec	Mis, N, F	—
<i>FIP1L1</i>	81608	NP_11217	4q12	特発性好酸球 増加症候群	—	—	L	Dom	T	<i>PDGFRA</i>
<i>FLI1</i>	2313	Q01543	11q24	ユーイング肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>EWSR1</i>
<i>FLT3</i>	2322	P36888	13q12	AML, ALL	—	—	L	Dom	Mis, O	—
<i>FLT4</i>	2324	P35916	5q35.3	血管肉腫	—	—	M	Dom	Mis	—
<i>FNBP1</i>	23048	XP_05266	9q23	AML	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>FOXO1A</i>	2308	Q12778	13q14.1	胞巣状横紋筋肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>PAX3</i>
<i>FOXO3A</i>	2309	Q43524	6q21	AL	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>FSTL3</i>	10272	O95633	19p13	B-CLL	—	—	L	Dom	T	<i>CCND1</i>
<i>FUS</i>	2521	P35637	16p11.2	脂肪肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>DDIT3</i>
<i>GAS7</i>	8522	O60861	17p	AML [§]	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>GATA1</i>	2623	P15976	Xp11.23	タウベ症候群の 巨核芽球性白血病	—	—	L	Dom	Mis, F	—
<i>GMP5</i>	8833	P49915	3q24	AML	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>GNAS</i>	2778	P04895	20q13.2	下垂体腺腫	—	—	E	Dom	Mis	—
<i>GOLGA5</i>	9950	NP_00510	14q	乳頭状甲状腺	—	—	E	Dom	T	<i>RET</i>
<i>GPC3</i>	2719	P51654	Xq26.1	—	ライルムス腫瘍	シネオゾン- コラビペーメル 症候群	O	Rec	T, D, Mis, N, F, S	—
<i>GPHN</i>	10243	Q9NQX3	14q24	AL	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>GRAF</i>	23092	NP_05588	5q31	AML, MDS	—	—	L	Dom	T, F, S	<i>MLL</i>
<i>HEI10</i>	57820	NP_06700	14q11.1	子宮筋腫	—	—	M	Dom	T	<i>HMGGA2</i>
<i>HIP1</i>	3092	O00291	7q11.23	CMMML	—	—	L	Dom	T	<i>PDGFRB</i>
<i>HIST1H4I</i>	8294	NP_00348	6p21.3	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>BCL6</i>

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座 パートナー
<i>HLE</i>	3131	Q16534	17q22	ALL	—	—	L	Dom	T	<i>TCF3</i>
<i>HMGCA2</i>	8091	P52926	12q15	脂肪腫	—	—	M	Dom	T	<i>LHP</i> , <i>RAD51L</i> , <i>LPP</i> , <i>HEH10</i> , <i>COX6C</i>
<i>HOXA11</i>	3207	P31270	7p15-p14.2	CML	—	—	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXA13</i>	3209	P31271	7p15-p14.2	AML	—	—	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXA9</i>	3205	P31269	7p15-p14.2	AML [§]	—	—	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXC13</i>	3229	P31276	12q13.3	AML	—	—	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXD11</i>	3237	P31277	2q31-q32	AML	—	—	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HOXD13</i>	3239	P35453	2q31-q32	AML [§]	—	—	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>HRAS</i>	3265	P01112	11p15.5	頻度の低い肉腫、 他の稀なタイプ	—	—	L, M	Dom	Mis	—
<i>HRPT2</i>	3279	NP_01352 2	1q21-q31	副甲状腺腺腫	副甲状腺腺腫、 多発性骨化性嚢線維腫	副甲状腺機能 亢進症- 嚢腫瘍症候群	E, M	Rec	Mis, N, F	—
<i>HSPCA</i>	3320	P07900	1q21.2-q22	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>HSPCB</i>	3326	P08238	6p12	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>IGHa</i>	3492	—	14q32.33	MM, バンキョット リン腫, NHL, CLL, B-ALL, MALT	—	—	L	Dom	T	<i>MYC</i> , <i>FGFR3</i> , <i>PAX5</i> , <i>IRTA1</i> , <i>IRF4</i> , <i>CCND1</i> , <i>BCL9</i> , <i>BCL6</i> , <i>BCL8</i> , <i>BCL2</i> , <i>BCL3</i> , <i>BCL10</i> , <i>BCL11A</i> , <i>LHX4</i>
<i>IGKa</i>	50802	—	2p12	バンキョットリン腫	—	—	L	Dom	T	<i>MYC</i>
<i>IGHa</i>	3535	—	22q11.1-q11.2	バンキョットリン腫	—	—	L	Dom	T	<i>BCL9</i> , <i>MYC</i>
<i>IL2IR</i>	50615	Q9HBE5	16p11	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>IRF4</i>	3662	Q15306	6p25-p23	MM	—	—	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>IRTA1</i>	83417	NP_11257 2	1q21	B-NHL	—	—	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>JAK2</i>	3717	O60674	9p24	ALL, AML	—	—	L	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>KIT</i>	3815	P10721	4q12	GIST, AML, TGCT	GIST, 上皮腫	家族性 消化管間質	L, M, O	Dom	Mis, O	—
<i>KRAS2</i>	3845	NP_00497 6	12p12.1	肺癌、結腸直腸、 膵、甲状腺、AML	—	—	L, E, M, O	Dom	Mis	—

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座 パートナー
<i>IAF4</i>	3899	P51826	2q11.2-q12	その他	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>IASP1</i>	3927	Q14847	17q11-q21.3	AML	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>LCK</i>	3932	NP_00534	1p35-p34.3	T-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>TRBc</i>
<i>LCPI</i>	3936	P13796	13q14.1-q14.3	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>LCX</i>	80312	XP_16761	10q21	AML	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>LHFP</i>	10186	NP_00577	13q12	脂肪腫	—	—	M	Dom	T	<i>HMGGA2</i>
<i>LMO1</i>	4004	P25800	11p15	T-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>TRDc</i>
<i>LMO2</i>	4005	P25791	11p13	T-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>TRDc</i>
<i>LPP</i>	4026	NP_00556	3q28	脂肪腫、白血病	—	—	L, M	Dom	T	<i>HMGGA2, MLL</i>
<i>LYL1</i>	4066	P12980	19p13.2-p13.1	T-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>TRBc</i>
<i>MADH4</i>	4089	Q13485	18q21.1	結腸直腸、 膵臓、小腸	消化管ポリープ	若年性 ポリポーシス	E	Rec	D, Mis, N, F	—
<i>MALT1</i>	10892	Q9UDY8	18q21	MALT	—	—	L	Dom	T	<i>BIRC3</i>
<i>MAML2</i>	84441	XP_04571	11q22-q23	唾液腺粘膜表皮	—	—	E	Dom	T	<i>MECT1</i>
<i>MAP2K4</i>	6416	P45985	17p11.2	膵臓、乳房、 結腸直腸	—	—	E	Rec	D, Mis, N	—
<i>MDS1</i>	4197	Q13465	3q26	MDS, ANL	—	—	L	Dom	T	<i>RUNX1</i>
<i>MECT1</i>	94159	AAK9383	19p13	唾液腺粘膜表皮	—	—	E	Dom	T	<i>MAML2</i>
<i>MEN1</i>	4221	O00255	11q13	副甲状腺	副甲状腺腫、 下垂体腺腫、 膝蓋細胞、カルチノイド	多発性 内分泌腺腫症1型	E	Rec	D, Mis, N, F, S	—
<i>MEI7</i>	4233	P08581	7q31	乳頭状腎臓、 頭頸部扁平細胞	乳頭状腎臓	家族性 乳頭状腎臓	E	Dom	Mis	—
<i>MHC2TA</i>	4261	P33076	16p13	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>MLF1</i>	4291	P58340	3q25.1	AML	—	—	L	Dom	T	<i>NPM1</i>
<i>MLH1</i>	4292	P40692	3p21.3	結腸直腸、 子宮内膜、 卵巣、CNS	結腸直腸、 子宮内膜、 卵巣、CNS	遺伝性 非ポリポーシス 結腸直腸、 タナーコット症候群	E, O	Rec	D, Mis, N, F, S	—

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	病症疾患	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座パートナー
<i>MILL</i>	4297	Q03164	11q23	AML, ALL	—	—	L	Dom	T, O	<i>MILL, MILL1, MILL2, MILL3, MILL4, MILL7, MILL10, MILL16, ELL, EP315, AFIQ, CREBBP, SH3GLL, FNBP1, PNU1L, MSF, GPHN, GMP5, SSH3BP1, ARHGEF12, GAS7, FOXO3A, LAF4, LCX, SEPT6, LPP, CBFA2T1, GRAF, EP300, PICAM</i>
<i>MILL1</i>	4298	Q03111	19p13.3	AL	—	—	L	Dom	T	<i>MILL</i>
<i>MILL10</i>	8028	P55197	10p12	AL	—	—	L	Dom	T	<i>MILL, PICAM</i>
<i>MILL2</i>	4299	P51825	4q21	AL	—	—	L	Dom	T	<i>MILL</i>
<i>MILL3</i>	4300	P42568	9p22	ALL	—	—	L	Dom	T	<i>MILL</i>
<i>MILL4</i>	4301	P55196	6q27	AL	—	—	L	Dom	T	<i>MILL</i>
<i>MILL6</i>	4302	P55198	17q21	AL	—	—	L	Dom	T	<i>MILL</i>
<i>MILL7</i>	4303	NP_00592	Xq13.1	AL	—	—	L	Dom	T	<i>MILL</i>
<i>MNI</i>	4330	Q10571	22q13	AML, 髄膜腫	—	—	L, O	Dom	T	<i>ETV6</i>
<i>MSF</i>	10801	NP_00663	17q25	AML ⁹	—	—	L	Dom	T	<i>MILL</i>
<i>MSH2</i>	4436	P43246	2p22-p21	結腸直腸、 子宮内膜、 卵巣	結腸直腸、子宮内膜、 卵巣	遺伝性 非ポリポーシス 結腸直腸	E	Rec	D, Mis, N, F, S	—
<i>MSH6</i>	2956	P52701	2p16	結腸直腸	結腸直腸、子宮内膜、 卵巣	遺伝性 非ポリポーシス 結腸直腸	E	Rec	Mis, N, F, S	—
<i>MSN</i>	4478	P26038	Xq11.2-q12	ALCL	—	—	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>MUTYH</i>	4595	NP_03635	1p34.3-1p32.1	—	結腸直腸	大腸腺腫性 ポリポーシス	E	Dom Rec	Mis, N, F, S	—

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座パートナー
MYC	4609	P01106	8q24.12-q24.13	パネキトリン腫、 他の癌において増幅、 B-CLL	—	—	L, E	Dom	A, T	IGK α , BCL5, BCL7A, BTGL, TRAc, IGH α
MYCL1	4610	P12524	1p34.3	小細胞肺 神経芽腫	—	—	E	Dom	A	—
MYCN	4613	P04198	2p24.1	AML	—	—	O	Dom	A	—
MYH11	4629	P35749	16p13.13-p13.12	AML	—	—	L	Dom	T	CBEF
MYH9	4627	P35579	22q13.1	ALCL	—	—	L	Dom	T	ALK
MYST4	23522	NP_03646 2	10q22	AML	—	—	L	Dom	T	CREBBP
NACA	4666	NP_00558 5	12q23-q24.1	NHL	—	—	L	Dom	T	BCL6
NBS1	4683	NP_00247 6	8q21	—	NHL, 神経腫、 髄芽腫、 横紋筋肉腫	ナイミーベン不安定 症候群(Nijmegen breakage syndrome)	L, E, M, O	Rec	Mis, N, F	—
NCOA2	10499	Q15596	8q13.1	AML	—	—	L	Dom	T	RUNXBP2
NCOA4	8031	Q13772	10q11.2	乳頭状甲状腺 神経線維腫、 神経膠腫	—	—	E	Dom	T	RET
NEI	4763	P21359	17q12	神経線維腫、 神経膠腫	神経線維腫、神経膠腫	神経線維腫症1型	O	Rec	D, Mis, N, F, S, O	—
NE2	4771	P35240	22q12.2	髄膜腫、聴神経腫	髄膜腫、聴神経腫	神経線維腫症2型	O	Rec	D, Mis, N, F, S, O	—
NOTCH1	4851	P46531	9q34.3	T-ALL	—	—	L	Dom	T	TRBA
NPM1	4869	P06748	5q35	NHL, APL, AML	—	—	L	Dom	T	ALK, RARA, MLF1
NR4A3	8013	Q92570	9q22	骨外性粘液性 軟骨肉腫	—	—	M	Dom	T	EWSR1
NRAS	4893	P01111	1p13.2	黒色腫、MM, AML、 甲状腺	—	—	L, E	Dom	Mis	—
NSD1	64324	NP_07190 0	5q35	AML	—	—	L	Dom	T	NUP98
NRK1	4914	P04629	1q21-q22	乳頭状甲状腺	—	—	E	Dom	T	TPM3, TPR, TFG
NRK3	4916	Q16288	15q25	先天性線維肉腫、 分泌性乳房	—	—	E, M	Dom	T	ETV6
NUMA1	4926	NP_00617 6	11q13	APL	—	—	L	Dom	T	RARA
NUP214	8021	P35658	9q34.1	AML	—	—	L	Dom	T	DEK, SET
NUP98	4928	P52948	11p15	AML	—	—	L	Dom	T	HOXA19, NSD1,

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座パートナー
<i>NUT</i>	256646	XP_171724	15q13	若年者致死性正中癌	—	—	E	Dom	T	<i>BRD4</i>
<i>OLIG2</i>	10215	Q13516	21q22.11	T-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>TRAc</i>
<i>PAX3</i>	5077	P23760	2q35	胞巣状横紋筋肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>FOXO1A</i>
<i>PAX5</i>	5079	Q02548	9p13	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>IGHa</i>
<i>PAX7</i>	5081	P23759	1p36.2-p36.12	胞巣状横紋筋肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>FOXO1A</i>
<i>PAX8</i>	7849	Q06710	2q12-q14	濾胞性甲状腺腫	—	—	E	Dom	T	<i>PPARG</i>
<i>PBX1</i>	5087	NP_002576	1q23	Pre-B-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>TCF3</i>
<i>PCMI</i>	5108	NP_006188	8p22-p21.3	乳頭状甲状腺腫	—	—	E	Dom	T	<i>RET</i>
<i>PDGFRB</i>	5155	P01127	22q12.3-q13.1	DSP	—	—	M	Dom	T	<i>COL1A1</i>
<i>PDGFRB</i>	5156	P16234	4q11-q13	GIST	—	—	M, O	Dom	Mis, O	—
<i>PDGFRB</i>	5159	NP_002600	5q31-q32	MPP, AML, CMM, CML	—	—	L	Dom	T	<i>ETV6, TRIP11, H1P1, RAB5P, H4</i>
<i>PICALM</i>	8301	Q13492	11q14	T-ALL, AML	—	—	L	Dom	T	<i>MLLT10, MLL</i>
<i>PIM1</i>	5292	P11309	6p21.2	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>PML</i>	5371	P29590	15q22	APL	—	—	L	Dom	T	<i>RARA</i>
<i>PMS1</i>	5378	P54277	2q31-q33	—	結腸直腸、子宮内膜、卵巣	遺伝性非ポリポーシス	E	Rec	Mis, N	—
<i>PMS2</i>	5395	P54278	7p22	—	結腸直腸、子宮内膜、卵巣、嚢芽腫、神経膠腫	遺伝性非ポリポーシス	E	Rec	Mis, N, F	—
<i>PMX1</i>	5396	P54821	1q24	AML	—	—	L	Dom	T	<i>NUF98</i>
<i>PNUTL1</i>	5413	NP_00267	22q11.2	AML	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	病症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座パートナー
<i>POU2AF1</i>	5450	⁹ Q16633	11q23.1	NHL	—	—	L	Dom	T	<i>BCL6</i>
<i>PPARG</i>	5468	P37231	3p25	濾胞性甲状腺 乳頭状腎臓	—	—	E	Dom	T	<i>PAX8</i>
<i>PRCC</i>	5546	Q92733	1q21.1	乳頭状甲状腺	—	—	E	Dom	T	<i>TFE3</i>
<i>PRKAR1A</i>	5573	P10644	17q23-q24	乳頭状甲状腺	粘液腫、内分泌、 乳頭状甲状腺	カーニー複合	E, M	Dom, Rec	T, Mis, N, F, S	<i>RET</i>
<i>PRO1073</i>	29005	Q9UHZ2	11q31.1	腎細胞癌 (小児期類上皮)	—	—	E	Dom	T	<i>TTEB</i>
<i>PSIP2</i>	11168	NP_15009 ¹	9p22.2	AML	—	—	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>PTCH</i>	5727	Q13635	9q22.3	皮膚基底細胞、 髓芽腫	皮膚基底細胞、 髓芽腫	母斑性基底細胞癌 症候群	E, M	Rec	Mis, N, F, S	—
<i>PTEN</i>	5728	O00633	10q23.3	神経膠腫、前立腺、 子宮内膜	過誤腫、神経膠腫、前立腺、 子宮内膜	カウデン症候群、 ノサヤン-ライリー- ルバシルカ-症候群	L, E, M, O	Rec	D, Mis, N, F, S	—
<i>PTPN11</i>	5781	Q06124	12q24.1	JMML, AML, MDS	—	—	L	Dom	Mis	—
<i>RAB5EP</i>	9135	NP_00469 ⁴	17p13	CMML	—	—	L	Dom	T	<i>PDGFRB</i>
<i>RAD51L1</i>	5890	NP_00286 ⁸	14q23-q24.2	脂肪腫、子宮筋腫	—	—	M	Dom	T	<i>HMGGA2</i>
<i>RAP1GDS1</i>	5910	P52306	4q21-q25	T-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>NUP98</i>
<i>RARA</i>	5914	P10276	17q12	APL	—	—	L	Dom	T	<i>PML, ZNF145, TTF1, NUMA1, NPM1</i>
<i>RBI1</i>	5925	P06400	13q14	網膜芽腫、肉腫、 乳房、小細胞肺	網膜芽腫、肉腫、 乳房、小細胞肺	家族性網膜芽腫	L, E, M, O	Rec	D, Mis, N, F, S	—
<i>RECQL4</i>	9401	O94761	8q24.3	—	骨肉腫、皮膚基底細胞 および扁平細胞	ロスアンジャー トムソン症候群	M	Rec	N, F, S	—
<i>REL</i>	5966	Q04864	2p13-p12	ホジキンリンパ腫	—	—	L	Dom	A	—
<i>RET</i>	5979	P07949	10q11.2	髄様甲状腺	髄様甲状腺	多発性内分泌	E, O	Dom	T, Mis, N,	<i>H4, PRKAR1A</i>

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンベック質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座パートナー
<i>RPL22</i>	6146	P35268	3q26	乳頭状甲状腺、 褐色細胞腫	乳頭状甲状腺、褐色細胞腫瘍 (pheochromocytomaneoplasia)	2N/2B	L	Dom	F	<i>NCOA4, PCML, GOLGA5, TRIM33</i>
<i>RUNX1</i>	861	Q01196	21q22.3	AML, CNL AML, プルB-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>RPL22, MDS1, EVI1, CBFA2T3, CBFA2T1, ETV6</i>
<i>RUNXBP2</i>	799	NP_006757	8p11	AML	—	—	L	Dom	T	<i>CREBBP, NCOA2, EP300</i>
<i>SBDS</i>	51119	Q9Y3A5	7q11	—	AML, MDS	シェンツハヤン- ダイアモント 症候群	L	Rec	遺伝子変換	—
<i>SDHB</i>	6390	P21912	1p36.1-p35	—	傍神経節腫、褐色細胞腫	家族性傍神経節腫	O	Rec	Mis, N, F	—
<i>SDHC</i>	6391	O75609	1q21	—	傍神経節腫、褐色細胞腫	家族性傍神経節腫	O	Rec	Mis, N, F	—
<i>SDHD</i>	6392	O14521	11q23	—	傍神経節腫、褐色細胞腫	家族性傍神経節腫	O	Rec	Mis, N, F, S	—
<i>SEP76</i>	23157	NP_055944	Xq24	AML	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>SET</i>	6418	Q01105	9q34	AML	—	—	L	Dom	T	<i>NUP214</i>
<i>SFPQ</i>	6421	P23246	1p34.3	乳頭状腎細胞 癌	—	—	E	Dom	T	<i>TFE3</i>
<i>SH3GL1</i>	6455	Q99961	19p13.3	—	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>SMARCB1</i>	6598	Q12824	22q11	悪性ラズドイド	悪性ラズドイド	ラズドイド素因 (predisposition) 症候群	M	Rec	D, N, F, S	—
<i>SMO</i>	6608	Q99835	7q31-q32	皮膚基底細胞	—	—	E	Dom	Mis	—
<i>SS18</i>	6760	Q15532	18q11.2	滑膜肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>SSX1, SSX2</i>
<i>SS18L1</i>	26039	O75177	20q13.3	滑膜肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>SSX1</i>
<i>SSHBP1</i>	10006	NP_005461	10p11.2	AML	—	—	L	Dom	T	<i>MLL</i>
<i>SSXL</i>	6756	Q16384	Xp11.23-p11.22	滑膜肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>SS18</i>
<i>SSX2</i>	6757	Q16385	Xp11.23-p11.22	滑膜肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>SS18</i>
<i>SSX4</i>	6759	O60224	Xp11.23	滑膜肉腫	—	—	M	Dom	T	<i>SS18</i>
<i>STK11</i>	6794	Q15831	19p13.3	NSCLC	空腸過剰腫、卵巣、精巣、 脾臓	ボイツ-ジェカーズ 症候群	E, M, O	Rec	D, Mis, N,	—
<i>STL</i>	7955	NOFROT	6q23	B-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>ETV6</i>

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	結症疾患群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座パートナー
<i>SUFU</i>	51684	EN NP_05725	10q24.32	髄芽腫	髄芽腫	髄芽腫素因	O	Rec	D, F, S	-
<i>TAF15</i>	8148	Q92804	17q11.1-q11.2	骨外性粘液性 軟骨肉腫, ALL	-	-	L, M	Dom	T	<i>TEC, CHN1, ZNF384</i>
<i>TAL1</i>	6886	P17542	1p32	リンパ芽球性白血病 ／二相性 T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TRDα</i>
<i>TAL2</i>	6887	Q16559	9q31	肝臓腫、肝細胞癌	-	家族性肝臓腫	L	Dom	T	<i>TRBα</i>
<i>TCF1</i>	6927	P20823	12q24.2	肝臓腫、肝細胞癌	肝臓腫、肝細胞癌	-	E	Rec	Mis, F	-
<i>TCF12</i>	6938	Q99081	15q21	骨外性粘液性 軟骨肉腫	-	-	M	Dom	T	<i>TEC</i>
<i>TCF3</i>	6929	P15923	19p13.3	プレB-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>PBX1, HLF, TPPT</i>
<i>TCL1A</i>	8115	NP_06880	14q32.1	T-CLL	-	-	L	Dom	T	<i>TRAc</i>
<i>TEC</i>	7006	P42680	4p12	骨外性粘液性 軟骨肉腫	-	-	M	Dom	T	<i>EWSR1, TAF15, TCF12</i>
<i>TEF3</i>	7030	P19532	Xp11.22	乳頭状腎臓、 胞巣状軟部肉腫	-	-	E	Dom	T	<i>SFPQ, ASPSCL, PRC</i>
<i>TEEB</i>	7942	P19484	6p21	腎臓 (小児期類上皮)	-	-	E, M	Dom	T	<i>ALPHA</i>
<i>TEG</i>	10342	NP_00606	3q11-q12	乳頭状甲状腺、 ALL	-	-	E, L	Dom	T	<i>NTRK1, ALK</i>
<i>TEPT</i>	29844	NP_03747	19q13	プレB-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TCF3</i>
<i>TERC</i>	7037	P02786	3q29	NHL	-	-	L	Dom	T	<i>BCI6</i>
<i>TFE1</i>	8805	O15164	7q32-q34	APL	-	-	L	Dom	T	<i>RARA</i>
<i>TLX1</i>	3195	P31314	10q24	T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>TRBα, TRDα</i>
<i>TLX3</i>	30012	O43711	5q35.1	T-ALL	-	-	L	Dom	T	<i>BCI11B</i>
<i>TNFRSF6</i>	355	P25445	10q24.1	鼻NK/Tリンパ腫、 皮膚扁平細胞癌 (熱傷瘢痕関連)	-	-	L, E, O	Rec	Mis	-

10

20

30

40

記号	ローカスリンク ID	タンパク質 ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	病症候群	組織の タイプ	病の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座・ポイントナー
<i>TOP1</i>	7150	P11387	20q12-q13.1	AML ⁸	—	—	L	Dom	T	<i>NUF98</i>
<i>TP53</i>	7157	P04637	17p13	乳房、結腸直腸、 肺、肉腫、副腎皮質、 神経膠腫、 他の複数のタイプ	乳房、肉腫、副腎皮質癌、 神経膠腫、他の複数の タイプ	リーマンフラウメニ 症候群	L, E, M, O	Rec	Mis, N, F	—
<i>TPM3</i>	7170	P06753	1q22-q23	乳頭状甲状腺、 ALCL	—	—	E, L	Dom	T	<i>NTRK1, ALK</i>
<i>TPM4</i>	7171	P07226	19p13.1	ALCL	—	—	L	Dom	T	<i>ALK</i>
<i>TPR</i>	7175	P12270	1q25	乳頭状甲状腺	—	—	E	Dom	T	<i>NTRK1</i>
<i>TRAc</i>	6955	—	14q11.2	T-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>ATL, OLG2, MYC, TCL1A</i>
<i>TRBa</i>	6957	—	7q35	T-ALL	—	—	L	Dom	T	<i>HOX11, LCK, NOTCH1, TAL2, LYL1</i>
<i>TRDc</i>	6964	—	14q11	T細胞白血病	—	—	L	Dom	T	<i>TAL1, HOX11, TLX1, LMO1, LMO2</i>
<i>TRIM33</i>	51592	Q9UPN9	1p13	乳頭状甲状腺	—	—	E	Dom	T	<i>RET</i>
<i>TRIP11</i>	9321	NP_004230	14q31-q32	AML	—	—	L	Dom	T	<i>PDGFRB</i>
<i>TSC1</i>	7248	Q92574	9q34	—	過誤腫、腎細胞	結節性硬化症 1	E, O	Rec	D, Mis, N, F, S	—
<i>TSC2</i>	7249	P49815	16p13.3	—	過誤腫、腎細胞	結節性硬化症 2	E, O	Rec	D, Mis, N, F, S	—
<i>TSHR</i>	7253	P16473	14q31	中毒性甲状腺腫	甲状腺腫	—	E	Dom	Mis	—
<i>VHL</i>	7428	P40337	3p25	腎臓、血管腫、 褐色細胞腫	腎臓、血管腫、褐色細胞腫	フォンヒッペル- リンダウ症候群	E, M, O	Rec	D, Mis, N, F, S	—
<i>WAS</i>	7454	P42768	Xp11.23-p11.22	—	リンパ腫	ワイスコット- オーストリッチ症候群	L	Rec	Mis, N, F, S	—
<i>WHSC1L1</i>	54904	NP_060248	8p12	AML	—	—	L	Dom	T	<i>NUF98</i>
<i>WNV</i>	7486	Q14191	8p12-p11.2	—	骨肉腫、髄膜腫、その他	ウエルナー症候群	L, E, M, O	Rec	Mis, N, F, S	—
<i>WT1</i>	7490	NP_000369	11p13	ウイラムス、 線維形成性小円形細胞	ウイラムス	デニース-ボラシェ 症候群、フレ イジャール症候群、	O	Rec	D, Mis, N, F, S	<i>EWSR1</i>

記号	ローカスID	タンパク質ID*	染色体バンド	腫瘍のタイプ (体細胞)	腫瘍のタイプ (生殖細胞系)	癌症候群	組織の タイプ	癌の 分子遺伝学	突然変異の タイプ	転座パートナー
XP4	7507	P23025	9q22.3	—	皮膚基底細胞、 皮膚扁平細胞、 黒色腫	色素性乾皮症 A	E	Rec	Mis, N, F, S	—
XPc	7508	Q01831	3p25	—	皮膚基底細胞、 皮膚扁平細胞、 黒色腫	色素性乾皮症 C	E	Rec	Mis, N, F, S	—
ZNF145	7704	Q05516	11q23.1	APL	—	—	L	Dom	T	RARA
ZNF198	7750	Q9UBW7	13q11-q12	MPLD/NHL	—	—	L	Dom	T	FGFR1
ZNF278	23598	NP_05513	22q12-q14	ユークインゾク肉腫	—	—	M	Dom	T	EWSR1
ZNF384	171017	NP_59773	12p13	ALL	—	—	L	Dom	T	EWSR1, TAF15
ZNF71A1	10320	NP_00605	7p12	ALL, DLBCL	—	—	L	Dom	T	BCL6

*Swiss-Prot/Refseqによる。‡D（大欠失）は、多くの劣性癌遺伝子でアレル損失／ヘテロ接合性の消失をもたらす異常を対象として含む。§ 治療に関連した急性骨髄性白血病の症例を指す。|| 「突然変異のタイプ」の列における0（その他）は、主として、KIT/PDGFRAで認められるような小規模なインフレーム欠失／挿入、ならびにFLT3およびEGFRで認め

10

20

30

40

50

られるような、より大規模な重複／挿入を指す。逆位／大欠失が融合タンパク質をもたらすことが示されている場合、これらは転座の下に列記されていることに注意されたい。Wellcome Trust Sanger研究所のウェブ版の癌-遺伝子セットは、<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CPG/Census/>で見ることができる。A、増幅；AEL、急性好酸球性白血病；AL、急性白血病；ALCL、未分化大細胞リンパ腫；ALL、急性リンパ球性白血病；AML、急性骨髄性白血病；APL、急性前骨髄球性白血病；B-ALL、B細胞急性リンパ球性白血病；B-CLL、B細胞リンパ球性白血病；B-NHL、B細胞非ホジキンリンパ腫；CLL、慢性リンパ性白血病；CML、慢性骨髄性白血病；CMML、慢性骨髄単球性白血病；CNS、中枢神経系；D、大欠失；DFSP、隆起性皮膚線維肉腫；DLBCL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；Dom、優性；E、上皮；F、フレームシフト；GIST、消化管間質腫瘍；JMML、若年性骨髄単球性白血病；L、白血病／リンパ腫；M、間葉性；MALT、粘膜関連リンパ組織；MDS、骨髄異形成症候群；MM、多発性骨髄腫；Mis、ミスセンス；N、ナンセンス；NHL、非ホジキンリンパ腫；NK／T、ナチュラルキラーT細胞；NSCLC、非小細胞肺癌；O、その他；プレB-ALL、プレB細胞急性リンパ芽球性白血病；Rec、劣性；S、スプライス部位；T、転座；T-ALL、T細胞急性リンパ芽球性白血病；T-CLL、T細胞慢性リンパ球性白血病；TGCT、精巣胚細胞腫瘍；T-PLL、T細胞前リンパ球性白血病。

【0167】

（表4）癌において高い頻度でアップレギュレートされている遺伝子

UniGene	遺伝子記号	N	アップ#	ダウン#	UniGene	遺伝子記号	N	アップ#	ダウン#
Hs. 159430	FNDC3B	11	10	0	Hs. 239388	PAQR8	8	5	1
Hs. 518201	DTX3L	8	7	0	Hs. 592827	RBK1	8	5	1
Hs. 530899	LOC162073	8	7	0	Hs. 525157	TNFSF13B	8	5	1
Hs. 15159	CKLF	11	9	1	Hs. 126774	DTL	13	8	0
Hs. 474150	BID	16	13	0	Hs. 385913	ANP32E	13	8	1
Hs. 7753	CALU	15	12	0	Hs. 532968	DKFP762E1312	13	8	1
Hs. 418795	GLT2SDI	10	8	0	Hs. 372429	PDIA6	13	8	1
Hs. 435556	BFAR	12	9	0	Hs. 233952	PSMA7	13	8	1
Hs. 459362	PACT	12	9	1	Hs. 533770	SLC38A1	13	8	1
Hs. 521800	Cborf76	8	6	0	Hs. 489284	ARPC18	18	11	0
Hs. 209561	KIAA1715	8	6	0	Hs. 497788	EPRS	18	11	0
Hs. 585011	Clorf96	8	6	1	Hs. 79110	NCL	18	11	0
Hs. 403933	FBX032	8	6	1	Hs. 251531	PSMA4	18	11	0
Hs. 368853	AYTL2	15	11	1	Hs. 429180	EIF2S2	18	11	1
Hs. 511093	NUSAP1	11	8	0	Hs. 465885	ILF3	18	11	1
Hs. 370895	RPN2	14	10	0	Hs. 169840	TTK	18	11	1
Hs. 180062	PSMBB	17	12	0	Hs. 489365	APIST	15	9	1
Hs. 444600	BOLAZ	10	7	0	Hs. 256639	PPIH	15	9	1
Hs. 445890	CHIH4	13	9	0	Hs. 14559	CEP55	10	6	1
Hs. 534392	KDELR3	13	9	0	Hs. 308613	MTERFD1	10	6	1
Hs. 632191	XP3TPA	13	9	0	Hs. 21331	ZWILCH	10	6	1
Hs. 387567	ACLV	19	13	1	Hs. 524S99	NAPIL1	17	10	1
Hs. 533282	NONO	18	12	0	Hs. 78171	PGKI	17	10	2
Hs. 83753	SNRPB	18	12	0	Hs. 512380	PLEKHB2	12	7	1
Hs. 471441	PSMBZ	18	12	1	Hs. 352018	TAP1	19	11	1
Hs. 482497	TNPOI	18	12	1	Hs. 194698	CCNB2	14	8	1
Hs. 370937	TAPBP	15	10	0	Hs. 153357	PLOD3	14	8	1
Hs. 126941	FAM49B	12	8	0	Hs. 471200	NRP2	14	8	2
Hs. 408629	KDELCI	12	8	0	Hs. 250822	AURKA	16	9	1
Hs. 497384	IPO9	12	8	1	Hs. 75528	GNI2	16	9	1
Hs. 8752	TMEM4	12	8	1	Hs. 1197	HSPEI	16	9	1
Hs. 195642	C17orf27	9	6	0	Hs. 202672	DNMT1	18	10	1
Hs. 358997	TTL	9	6	0	Hs. 433670	FTL	18	10	1
Hs. 1600	CCT5	20	13	0	Hs. 519972	HLA-F	18	10	1
Hs. 269408	E2F3	17	11	0	Hs. 520210	KDELR2	18	10	1
Hs. 234027	ZBTB12	17	11	1	Hs. 40515.1	CARD-4	11	6	1
Hs. 520205	EIF2AK1	14	9	0	Hs. 477700	DBRI	11	6	1
Hs. 89545	PSMB4	14	9	0	Hs. 14468	FLJ11286	11	6	1
Hs. 449415	EIF2C2	14	9	1	Hs. 516077	FLJ14668	11	6	1
Hs. 409065	FEN1	14	9	1	Hs. 494337	GOLPH2	11	6	1
Hs. 313	SPP1	14	9	2	Hs. 371036	NOX4	11	6	1
Hs. 525135	FARP1	14	9	2	Hs. 438683	SLAMF8	11	6	1
Hs. 524390	K-ALPHA-1	11	7	0	Hs. 520714	SNXIO	11	6	1
Hs. 432360	SCNM1	11	7	0	Hs. 159428	BAX	13	7	1
Hs. 172028	ADAM10	19	12	0	Hs. 311609	DDX39	13	7	1
Hs. 381189	CBX3	19	12	0	Hs. 463035	FKBP10	13	7	1
Hs. 522257	HNRPK	19	12	0	Hs. 438695	FKBP11	13	7	1
Hs. 470943	STAT1	19	12	0	Hs. 515255	LSM4	13	7	1
Hs. 118638	NME1	19	12	1	Hs. 55285	MORC2	13	7	1
Hs. 519452	NPM1	19	12	1	Hs. 43666	PTP4A3	13	7	1
Hs. 506748	HDGF	16	10	0	Hs. 369440	SFXN1	13	7	1
Hs. 386283	ADAM12	16	10	2	Hs. 517155	TMEPAI	13	7	1
Hs. 474740	APOL2	8	5	0	Hs. 631580	UBA2	13	7	1
Hs. 552608	C1orf58	8	5	0	Hs. 463465	UTP16	13	7	1
Hs. 470654	CDC47	8	5	0	Hs. 492974	WISP1	13	7	1
Hs. 179B8	FMNL3	8	5	0	Hs. 113876	WHSC1	13	7	1
Hs. 143618	GEMIN6	8	5	0	Hs. 494614	BAT2D1	15	8	2
Hs. 6459	GPRI72A	8	5	0	Hs. 166463	HNRPU	19	10	2
Hs. 133294	IQGAP3	8	5	0					

No 被験遺伝子に関する発現データが入手可能な研究（癌のタイプ）の数

アップ#またはダウン# 被験遺伝子の発現がアップレギュレートされているか、またはダウンレギュレートされている癌のタイプの数。これらの遺伝子はすべて、大多数のタイプの癌において一貫して有意にアップレギュレートされている（ $P < 10$ ）。

doi : 10.137/journal_pone. 0001149.001

【 0 1 6 8 】

（表 5）癌において高い頻度でダウンレギュレートされている遺伝子

UniGene	遺伝子記号	N	アップ#	ダウン#	UniGene	遺伝子記号	N	アップ#	ダウン#
Hs. 401835	TCEA12	10	0	8	Hs. 306083	LOC91689	8	0	5
Hs. 58351	ABCA8	13	0	10	Hs. 160953	PS3AIP1	8	0	5
Hs. 525205	NDRG2	12	0	9	Hs. 2112252	SLC24A3	8	0	5
Hs. 524085	USP2	12	0	9	Hs. 163079	TUBAL3	8	0	5
Hs. 172755	BRP44L	11	0	8	Hs. 389171	PINK1	13	0	8
Hs. 22242	ECHDC3	11	0	8	Hs. 470887	GULP1	13	1	8
Hs. 196952	HLF	19	1	13	Hs. 490981	MSRA	13	1	8
Hs. 496587	CHRD1	12	0	8	Hs. 476092	CLEC3B	18	0	11
Hs. 476319	ECHDC2	12	0	8	Hs. 386502	FM04	18	0	11
Hs. 409352	FLJ20701	12	0	8	Hs. 137367	ANK2	18	1	11
Hs. 103253	PLIN	12	0	8	Hs. 212088	EPHX2	18	1	11
Hs. 293970	ALDH6A1	18	1	12	Hs. 157818	KCNAB1	18	1	11
Hs. 390729	ERBB4	17	0	11	Hs. 163924	NR3C2	18	1	11
Hs. 553502	RORA	17	0	11	Hs. 269128	PPP2R1B	18	1	11
Hs. 388918	RECK	14	0	9	Hs. 40582	CDC148	15	1	9
Hs. 216226	SYNGR1	14	0	9	Hs. 438867	FL20489	10	1	6
Hs. 506357	fam107a	14	1	9	Hs. 224008	FEZ1	17	1	10
Hs. 476454	ABHD6	11	0	7	Hs. 443789	C6orf60	12	1	7
Hs. 519694	Csorf4	11	0	7	Hs. 475319	LRRFIP2	12	1	7
Hs. 528385	DHR54	11	0	7	Hs. 514713	MPPE1	12	1	7
Hs. 477288	TRPM3	1	0	7	Hs. 183153	ARL4D	19	1	11
Hs. 420830	HIF3A	11	1	7	Hs. 642660	C10orf116	19	1	11
Hs. 511265	SEMA6D	11	1	7	Hs. 495912	DMD	19	1	11
Hs. 436657	CLU	19	1	12	Hs. 503126	SHANK2	14	1	8
Hs. 78482	PALM	16	0	10	Hs. 481342	SORBS2	14	1	8
Hs. 82318	WASF3	16	0	10	Hs. 169441	MAGI1	16	1	9
Hs. 268869	ADHFE1	8	0	5	Hs. 75652	GSTM5	18	1	10
Hs. 34494	AGXT2	8	0	5	Hs. 405156	PPAP28	18	1	10
Hs. 249129	CIDEA	8	0	5	Hs. 271771	SNCA	18	1	10
Hs. 302754	EFCBP1	8	0	5	Hs. 181855	CASC5	9	1	5
Hs. 521953	EFHC2	8	0	5	Hs. 506458	ANKS1B	11	1	6
Hs. 200100	Ells1	8	0	5	Hs. 445885	KIAA1217	11	1	6
Hs. 479703	FL21511	8	0	5	Hs. 643583	DKFZp667G2110	13	1	7
Hs.. 500750	HPSE2	8	0	5	Hs. 406787	FBX03	13	1	7
Hs. 380929	LDHD	8	0	5	Hs. 431498	FOXP1	13	1	7

これらの遺伝子はすべて、大多数のタイプの癌において一貫して有意にダウンレギュレートされている ($P < 10^{-5}$)。

doi : 10.1371/journal.pone.0001149.t002

【 0 1 6 9 】

(表6) 膀胱癌において高い頻度でアップレギュレートされている遺伝子

10

20

30

アクセッション	遺伝子記号	遺伝子の名称	FC
NM_006475	POSTN	ペリオスチン、骨芽細胞特異因子	13.28
NM_005980	S100P	S100カルシウム結合タンパク質P	12.36
NM_004385	CSPG2	コンドロイチン硫酸プロテオグリカン2 (パーシカン)	10.57
NM_003118	SPARC	分泌タンパク質、酸性システインリッチ (オステオネクチン)	10.46
NM_003225	TFF1	トレフォイル因子1 (乳癌、そこで発現されるエストロゲン誘導性配列)	8.13
NM_002026	FN1	フィブロネクチン1	7.93
NM_006142	SFN	ストラティフィン (stratifin)	7.81
NM_000393	COL5A2	コラーゲン、V型、 $\alpha 2$	7.22
NM_005940	MMP11	マトリックスメタロプロテイナーゼ11 (ストロメライシン3)	7.17
NM_000088	COL1A1	コラーゲン、I型、 $\alpha 1$	6.50
NM_000930	PLAT	プラスミノゲンアクチベーター、組織	6.46
NM_003064	SLPI	分泌型白血球プロテアーゼインヒビター (抗ロイコプロテイナーゼ)	6.01
NM_006516	SLC2A1	溶質運搬体ファミリー2 (促進グルコース輸送体)、メンバー1	5.39
NM_003226	TFF3	トレフォイル因子3 (腸)	5.28
NM_004460	FAP	線維芽細胞活性化タンパク質 α	5.20
NM_003467	CXCR4	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) 受容体4	5.18
NM_003247	THBS2	トロンボスポンジン2	5.04
NM_012101	TRIM29	トリパートタイト (tripartite) モチーフ含有	4.91
NM_033664	CDH11	カドヘリン11、2型、OB-カドヘリン (骨芽細胞)	4.52
NM_006169	NNMT	ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼ	4.51
NM_004425	ECM1	細胞外マトリックスタンパク質1	4.39
NM_003358	UGCG	UDP-グルコースセラミドグルコシルトランスフェラーゼ	4.36
NM_000700	ANXA1	アネキシンA1	4.31
NM_004772	C5orf13	5番染色体オープンリーディングフレーム13	4.29
NM_182470	PKM2	ビルビン酸キナーゼ、筋肉	4.28
NM_004994	MMP9	マトリックスメタロプロテイナーゼ9 (ゼラチナーゼB, 92kDaゼラチナーゼ, 92kDa IV型コラゲナーゼ)	4.19
NM_006868	RAB31	RAB31、RAS癌遺伝子ファミリーのメンバー	4.18
NM_001932	MPP3	膜タンパク質、パルミトイル化3 (MAGUK p55サブファミリーメンバー3)	4.16
AF200348	D2S448	黒色腫関連遺伝子	4.14
NM_000574	DAF	補体崩壊促進因子 (CD55、クローマー式血液型システム)	4.11
NM_000213	ITGB4	インテグリン β	4.11
NM_001645	APOC1	アポリポタンパク質C-1	3.86
NM_198129	LAMA3	ラミニン、 $\alpha 3$	3.86
NM_002997	SDC1	シンデカン1	3.80
NM_001769	CD9	CD9抗原 (p24)	3.78
BC004376	ANXA8	アネキシム (annexin) A8	3.74
NM_005620	S100A11	S100カルシウム結合タンパク質A11 (カルギザリン (calgizzarin))	3.72
NM_002659	PLAUR	プラスミノゲンアクチベーターウロキナーゼ受容体	3.70
NM_002966	S100A10	S100カルシウム結合タンパク質A10 (アネキシンIIリガンド、カルパクチンI、軽ポリペプチド (p11))	3.67
NM_004898	CLOCK	clockホモログ (マウス)	3.65
NM_002345	LUM	ルーミカン	3.59
NM_006097	MYL9	ミオシン軽ポリペプチド9、調節性	3.44
NM_004120	GBP2	グアニル酸結合タンパク質2、インターフェロン誘導性	3.44
AK056875	LOC91316	bK246H3.1 (免疫グロブリン様ポリペプチド1、プレB細胞特異的) に類似	3.40
NM_001827	CKS2	CDC28プロテインキナーゼ調節性サブユニット2	3.36
NM_002203	ITGA2	インテグリン $\alpha 2$ (CD49B、VLA-2受容体の $\alpha 2$ サブユニット)	3.35
NM_000599	IGFBP5	インスリン様増殖因子結合タンパク質5	3.33
NM_004530	MMP2	マトリックスメタロプロテイナーゼ2 (ゼラチナーゼA, 72kDaゼラチナーゼ, 72kDa IV型コラゲナーゼ)	3.33
NM_004335	BST2	骨髄間質細胞抗原	3.30
NM_000593	TAP1	輸送体1、ATP結合カセット、サブファミリー-B (MDR/TAP)	3.29
NM_004915	ABCG1	ATP結合カセット サブファミリー-G (WHITE)、メンバー	3.27
NM_001235	SERPINH 1	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H (熱ショックタンパク質47)、メンバー1 (コラーゲン結合タンパク質1)	3.25
NM_001165	BIRC3	バキュロウイルスIAPリピート含有3	3.23
NM_002658	PLAU	プラスミノゲンアクチベーター、ウロキナーゼ	3.20
NM_021103	TMSB10	サイモシン、 $\beta 10$	3.18
NM_000304	PMP22	末梢ミエリンタンパク質22	3.15
XM_371541	KIAA1641	KIAA1641タンパク質	3.11
NM_012329	MMD	単球-マクロファージ分化関連 (monocyte to macrophage differentiation-associated)	3.07
NM_182744	NBL1	神経芽腫腫瘍形成能の抑制 (neuroblastoma suppression of tumorigenicity) 1	3.06
NM_002245	KCNK1	カリウムチャンネル、サブファミリー-K、メンバー1	3.03
NM_000627	LTBP1	潜在性トランスフォーミング増殖因子 β 結合タンパク質1	3.02
NM_000063	C2	補体成分2	3.01
NM_000100	CSTB	シスタチンB (ステフィンB)	2.99
NM_000396	CTSK	カテプシンK (濃化異骨症)	2.98

10

20

30

40

NM 016816	OAS1	2' 5'-オリゴアデニル酸シンターゼ1、40/46kDa	2.98
NM 004240	TRIP10	甲状腺ホルモン受容体相互作用体10	2.95
NM 000138	FBN1	フィブリリン1 (マルファン症候群)	2.94
NM 002318	LOXL2	リシルオキシダーゼ様2	2.92
NM 002053	GBP1	グアニル酸結合タンパク質1 インターフェロン誘導性、リシル 67kDa	2.90
NM 005564	LCN2	リボカリン2 (癌遺伝子24p3)	2.88
NM 153490	KRT13	ケラチン13	2.85
NM 004723	ARHGEF 2	rho/racグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) 2	2.80
NM 004146	NDUFB7	NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノン) 1β部分複合体、7、18kDa	2.79
NM 003937	KYNU	キヌレニナーゼ (L-キヌレニンヒドロラーゼ)	2.77
NM 002574	PRDX1	ペルオキシレドキシシン1	2.77
NM 002444	MSN	モエシン	2.73
NM 002901	RCN1	レティキュロカルビン1、EFハンドカルシウム結合ドメイン	2.73
NM 005165	ALDOC	アルドラーゼC、フルクトース-ビスホスホネート	2.72
NM 002204	ITGA3	インテグリン、α3 (抗原CD49C、VLA-3受容体のα3サブユニット)	2.72
NM 033138	CALD1	カルデスモン1	2.71
NM 003816	ADAM9	ディスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼドメイン9 (メルトリンγ)	2.69
NM 173843	IL1RN	インターロイキン1受容体アンタゴニスト	2.66
NM 000602	SERPINE 1	セリン (またはシステイン) プロテイナーゼインヒビター、クレードE (ネキシン、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1型)、メンバー1	2.65
NM 002213	ITGB5	インテグリン、β5	2.64
NM 004447	EPS8	上皮増殖因子受容体経路基質8	2.64
NM 002928	RGS16	Gタンパク質シグナル伝達の調節因子16	2.62
NM 001288	CLIC1	クロライド細胞内チャンネル1	2.61
NM 015996	TAGLN	トランスゲリン	2.57
NM 002087	GRN	グラニューリン	2.55
NM 001183	ATP6AP1	ATPアーゼ、H ⁺ 輸送性、リソソームアクセサリタンパク質1	2.54
NM 001730	KLF5	クルッペル様因子5 (腸)	2.51
NM 003516	HIST2H2 AA	ヒストン2、H2aa	2.50
NM 014736	KIAA0101	KIAA0101遺伝子産物	2.49
NM 002290	LAMA4	ラミニン、α4	2.49
NM 001826	CKS1B	CDC28プロテインキナーゼ調節性サブユニット1B	2.48
NM 001814	CTSC	カテプシンC	2.45
NM 176825	SULT1C1	スルホトランスフェラーゼファミリー サイトゾル性、1C、メンバー1	2.43
NM 002862	PYGB	ホスホリラーゼ、グリコーゲン; 脳	2.41
NM 000917	P4HA1	プロコラーゲン-プロリン、2-オキソグルタル酸4-ジオキシゲナーゼ (プロリン4-ヒドロキシラーゼ)、αポリペプチドI	2.41
NM 001428	ENO1	エノラーゼ1 (α)	2.40
NM 001425	EMP3	上皮膜タンパク質3	2.40
NM 019111	HLA-DRA	主要組織適合性複合体、クラスII、DR α	2.38
NM 001387	DPYSL3	ジヒドロピリミジナーゼ様3	2.36
NM 006471	MRC13	ミオシン調節性軽鎖MRCL3	2.34
NM 006332	IFI30	インターフェロンγ誘導性タンパク質30	2.34
NM 001312	CRIP2	システインリッチタンパク質2	2.33
NM 002224	ITPR3	イノシトール 4 5-三リン酸受容体3型	2.31
NM 053025	MYLK	ミオシン軽ペプチドキナーゼ	2.29
NM 002785	PSG11	妊娠特異的β-1-糖タンパク質11	2.27
NM 000900	MGP	マトリックスGlaタンパク質	2.26
NM 000962	PTGS1	プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ1 (プロスタグランジンG/Hシンターゼおよびシクロオキシゲナーゼ)	2.25
NM 005915	MCM6	ミニ染色体維持欠損6 (MIS5ホモログ、S. ポンペ) (S. セレビシエ)	2.24
NM 001067	TOP2A	トポイソメラーゼ (DNA) II α 170kDa	2.23
NM 001878	CRABP2	細胞レチノイン酸結合タンパク質2	2.23
NM 006745	SC4MOL	ステロール-C4-メチルオキシダーゼ様	2.22
NM 003528	HIST2H2	ヒストン2、H2be	2.22
BF347579		タンパク質pir: I38500 (H. サピエンス) I38500インターフェロンγ受容体アクセサリ因子-1前駆体-ヒトと高い類似性のある転写配列	2.21
NM 005261	GEM	骨格筋で過剰発現されるGTP結合タンパク質	2.19
NM 021874	CDC25B	細胞分裂周期25B	2.18
NM 022550	XRCC4	チャイニーズハムスター細胞における修復欠損を補完するX線修復4	2.17
NM 020250	GSN	ゲルゾリン (アミロイドーシス、フィンランド型)	2.17
NM 002916	RFC4	複製因子C (アクチベーター1) 4、37kDa	2.16
NM 005606	LGMN	レグマイン (legumain)	2.14
NM 006762	LAPTM5	リソソーム関連多貫通 (multispanning) 膜タンパク質-5	2.14
NM 002727	PRG1	プロテオグリカン1、分泌顆粒	2.14
NM 002609	PDGFRB	血小板由来増殖因子受容体、βポリペプチド	2.14
NM 001424	EMP2	上皮膜タンパク質2	2.12
NM 005022	PFN1	プロフィリン1	2.12
NM 001657	AREG	アンフィレグリン、アンフィレアウリン (amphireaulin) (シュワノーマ由来増殖因子)	2.11
NM 005100	AKAP12	Aキナーゼ (PRKA) アンカータンパク質 (グラヴィン (gravin)) 12	2.11
NM 000860	HPGD	ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ15 (NAD)	2.10

10

20

30

40

NM_007115	TNFAIP6	腫瘍壊死因子 α 誘導タンパク質6	2.09
NM_021638	AFAP	アクチンフィラメント関連タンパク質	2.08
NM_001946	DUSP6	二重特異性ホスファターゼ6	2.05
NM_181802	UBE2C	ユビキチン結合酵素E2C	2.04
NM_002593	PCOLCE	プロコラーゲンC-エンドペプチダーゼエンハンサー	2.02
NM_033292	CASP1	カスパーゼ1、アポトーシス関連システインプロテアーゼ (インターロイキン1、 β 、コンパターゼ)	2.02
NM_003870	IQGAP1	IQモチーフ含有GTPアーゼ活性化タンパク質1	2.02
NM_005563	STMN1	スタスミン1/腫瘍性タンパク質18	2.01
NM_005558	LAD1	ラジニン (ladinin) 1	2.01
NM_001776	ENTPD1	エクトヌクレオシド三リン酸ホスホヒドロラーゼ1	2.00
NM_001299	CNN1	カルボニン1、塩基性、平滑筋	2.00
AK055128	PSMD14	プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) 26Sサブユニット、非ATPアーゼ、14	2.00
NM_006304	SHFM1	裂手/裂足奇形 (欠指症) 1型	1.98
NM_004024	ATF3	活性化転写因子3	1.98
NM_000291	PGK1	ホスホグリセリン酸キナーゼ1	1.98
NM_006520	TCTE1L	t-複合体関連-精巣-発現1様 (t-complex-associated-testis-expressed 1-like)	1.97
NM_201380	PLEC1	プレクチン1中間径フィラメント結合タンパク質 500kDa	1.97
NM_002838	PTPRC	プロテインチロシンホスファターゼ、受容体型、C	1.97
NM_000211	ITGB2	インテグリン、 β 2 (抗原CD18 (p95)、リンパ球機能関連抗原1; マクロファージ抗原1 (mac-1) β サブユニット)	1.97
NM_002577	PAK2	p21 (CDKN1A) 活性化キナーゼ2	1.96
NM_000295	SERPINA 1	セリン (またはシステイン) プロテイナーゼインヒビター、クレードA (α -1アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー1	1.96
NM_183001	SHC1	SHC (Src相同性2ドメイン含有) トランスフォーミングタンパク質1	1.96
NM_005019	PDE1A	ホスホジエステラーゼ1A、カルモジュリン依存性	1.95
NM_002298	LCP1	リンパ球サイトゾルタンパク質1 (L-プラスチン)	1.95
NM_006769	LMO4	LIMドメインのみ4	1.94
NM_001465	FYB	FYN結合タンパク質 (FYB-120/130)	1.93
NM_183422	TSC22	トランスフォーミング増殖因子 β 刺激タンパク質TSC-22	1.92
NM_001777	CD47	CD47抗原 (Rh関連抗原、インテグリン関連シグナル伝達因子)	1.92
NM_001755	CBFB	コア結合因子、 β サブユニット	1.90
NM_005544	IRS1	インスリン受容体基質1	1.88
NM_000698	ALOX5	アラキドン酸5-リポキシゲナーゼ	1.88
NM_006096	NDRG1	N-myc下流調節遺伝子1	1.88
NM_001105	ACVR1	アクチビンA受容体、1型	1.87
NM_003105	SORL1	ソルチリン関連受容体、L (DLRクラス) Aリピート含有	1.85
NM_001998	FBLN2	フィブリリン2	1.85
NM_014791	MELK	母体胎芽 (maternal embryonic) ロイシンジッパーキナーゼ	1.85
NM_003092	SNRPB2	核内低分子リボ核タンパク質ポリペプチドB	1.84
NM_001120	TETRA	テトラサイクリン輸送体様タンパク質	1.84
NM_182943	PLOD2	プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸5-ジオキシゲナーゼ (リジンヒドロキシラーゼ) 2	1.83
NM_181862	BACH	脳アシル-CoAヒドロラーゼ	1.82
NM_021102	SPINT2	セリンプロテアーゼインヒビター、クニッツ型、2	1.82
NM_004419	DUSP5	二重特異性ホスファターゼ5	1.81
NM_006482	DYRK2	二重特異性チロシン- (Y) -リン酸化調節キナーゼ2	1.81
NM_145690	YWHAZ	チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化 タンパク質、 ζ ポリペプチド	1.81
NM_000714	BZRP	ベンゾジアゼピン受容体 (末梢)	1.81
NM_013995	LAMP2	リソソーム関連膜タンパク質2	1.80
CA450153	ACYP1	アシルホスファターゼ1、赤血球 (通常) 型	1.80
NM_000405	GM2A	GM2ガングリオシドアクチベータータンパク質	1.79
NM_139275	AKAP1	Aキナーゼ (PKA) アンカータンパク質1	1.79
NM_001679	A1P1B3	ATPアーゼ、Na ⁺ /K ⁺ 輸送性、 β 3ポリペプチド	1.79
NM_016343	CENPF	動原体タンパク質F、350/400ka (マイトシン)	1.79
NM_002201	ISG20	インターフェロン刺激遺伝子 20kDa	1.79
NM_002463	MX2	ミクソウイルス (インフルエンザウイルス) 耐性2 (マウス)	1.79
NM_006820	C1orf29	1番染色体オープンリーディングフレーム29	1.79
NM_201397	GPX1	グルタチオンペルオキシダーゼ1	1.79
NM_005738	ARL4	ADP-リボシル化因子様4	1.78
NM_001038	SCNN1A	ナトリウムチャンネル電位非依存性1 α	1.78
NM_002863	PYGL	ホスホリラーゼ、グリコーゲン; 肝臓 (ハース病、糖原病VI型)	1.78
NM_001281	CKAP1	細胞骨格関連タンパク質1	1.77
NM_003879	CFLAR	CASP8およびFADD様アポトーシス調節因子	1.76
NM_182948	PRKACB	プロテインキナーゼ、cAMP依存性触媒性、 β	1.75
NM_006009	TUBA3	チューブリン、 α 3	1.75
NM_201444	DGKA	ジアシルグリセロールキナーゼ、 α 80kDa	1.74
NM_005471	GNPDA1	グルコサミン-6-リン酸デアミナーゼ1	1.74
NM_001451	FOXF1	フォークヘッドボックスF1	1.74
NM_001988	EVPL	エンボプラキン	1.73
NM_021724	NR1D1	核内受容体サブファミリー1、グループD メンバー1	1.73
NM_006364	SEC23A	Sec23ホモログA (S. セレビスエ)	1.72
NM_002129	HMG2	高移動度群ボックス2	1.72

10

20

30

40

NM_004172	SLC1A3	溶質運搬体ファミリー1 (グリア高親和性グルタミン酸輸送体)、メンバー3	1.71
NM_001421	ELF4	E74様因子4 (etsドメイン転写因子)	1.71
NM_005566	LDHA	乳酸デヒドロゲナーゼA	1.70
NM_000270	NP	ヌクレオシドホスホリラーゼ	1.69
NM_153425	TRADD	デスドメイン経路TNFRSF1A結合 (TNFRSF1A-associated via death domain)	1.67
NM_004762	PSCD1	プレクストリン相同性、Sec7およびコイルドコイルドメイン (サイトヘシン1)	1.67
NM_001985	ETFB	電子伝達フラボタンパク質、βポリペプチド	1.67
NM_016587	CBX3	クロモボックスホモログ3 (HP1γホモログ、ショウジョウバエ)	1.66
NM_002085	GPX4	グルタチオンペルオキシダーゼ4 (リン脂質ヒドロペルオキシダーゼ)	1.66
NM_002795	PSMB3	プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) サブユニット、β型、3	1.65
NM_000963	PTGS2	プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ2 (プロスタグランジンG/Hシンターゼおよびシクロオキシゲナーゼ)	1.65
NM_001642	APLP2	アミロイドβ (A4) 前駆体様タンパク質2	1.65
NM_000569	FCGR3A	(CD16) に対するIgG低親和性iiiα受容体のFc断片	1.64
NM_000362	TIMP3	マトロプロテイナーゼの組織インヒビター3 (ソースビー眼底変性症、偽炎症性)	1.63
NM_002417	MKI67	モノクローナル抗体Ki-67により同定される抗原	1.63
NM_000175	GPI	グルコースリン酸イソメラーゼ	1.63
AF179995	SEPT8	セプチン8	1.62
NM_004121	GGTLA1	γ-グルタミルトランスフェラーゼ様活性1	1.62
NM_002690	POLB	ポリメラーゼ (DNA依存性)、β	1.62
NM_004334	BST1	骨髄間質細胞抗原1	1.61
NM_001892	CSNK1A1	カゼインキナーゼ1、α1	1.61
NM_014670	BZW1	塩基性ロイシンジッパードメインおよびW2ドメイン1	1.60
NM_001110	ADAM10	ディスインテグリンおよびマトロプロテイナーゼドメイン10	1.60
NM_005792	MPHOS H6	M期リン酸化タンパク質6	1.60
NM_001126	ADSS	アデニロコハク酸シンターゼ	1.59
XM 376059	SERTAD2	SERTAドメイン含有2	1.59
NM_001664	ARHA	rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーA	1.59
NM_002475	MLC1SA	ミオシン軽鎖1 緩徐 (slow) a	1.59
NM_014498	GOLPH4	ゴルジリン酸化タンパク質4	1.59
NM_005964	MYH10	ミオシン重ポリペプチド10非筋肉性	1.59
NM_003330	TXNRD1	チオレドキシシンレダクターゼ1	1.59
NM_001757	CBR1	カルボニルレダクターゼ1	1.58
NM_003130	SRI	ソルシン	1.57
NM_006765	TUSC3	腫瘍サプレッサー候補3	1.57
NM_183047	PRKCBP 1	プロテインキナーゼC結合タンパク質1	1.57
NM_005333	HCCS	ホロシトクロムcシンターゼ (シトクロムcヘムリアーゼ)	1.57
NM_001444	FABP5	脂肪酸結合タンパク質5 (乾癬関連)	1.57
NM_001799	CDK7	サイクリン依存性キナーゼ7 (M015ホモログ、アフリカツメガエル、cdk活性化キナーゼ)	1.57
NM_001539	DNAJA1	DnaJ (Hsp40) ホモログサブファミリーA メンバー1	1.57
NM_004475	FLOT2	フロチリン2	1.57
NM_004308	ARHGAP 1	Rho GTPアーゼ活性化タンパク質1	1.56
NM_002388	MCM3	MCM3ミニ染色体維持欠損3 (S. セレビスエ)	1.56
NM_006435	IFITM2	インターフェロン誘導性膜貫通タンパク質2 (1-8D)	1.56
NM_000454	SOD1	スーパーオキシドジスムターゼ1、可溶性 (筋萎縮性側索硬化症1 (成人))	1.56
NM_015161	ARL6IP	ADP-リボシル化因子様6相互作用タンパク質	1.56
NM_078480	SIAHBP1	フューズ (fuse) 結合タンパク質-相互作用リプレッサー	1.56
NM_025207	PP591	FAD-シンターゼ	1.56
NM_002833	PTPN9	プロテインチロシンホスファターゼ非受容体型9	1.55
NM_001753	CAV1	カベオリン1カベオラタンパク質 22kDa	1.55
NM_003286	TOP1	トポイソメラーゼ (DNA) I	1.55
BU739663		タンパク質sp : P13196 (H. サピエンス) HEM1 ヒト5-アミノレブリン酸シンターゼ、非特異的ミトコンドリア前駆体と中程度の類似性のある転写配列	1.55
NM_006788	RALBP1	ralA結合タンパク質1	1.54
NM_000944	PPP3CA	プロテインホスファターゼ3 (以前は2B)、触媒性サブユニット、αアイソフォーム (カルシニューリンAα)	1.54
NM_003374	VDAC1	電位依存性陰イオンチャンネル1	1.54
NM_000560	CD53	CD53抗原	1.54
NM_002037	FYN	SRC FGR、YESと関連のあるFYN癌遺伝子	1.54
NM_002885	RAP1GA1	RAP1 GTPアーゼ活性化タンパク質1	1.53
NM_018979	PRKWNK 1	プロテインキナーゼ、リジン欠損1	1.53
NM_002835	PTPN12	プロテインチロシンホスファターゼ、非受容体型12	1.53
NM_007315	STAT1	シグナル伝達因子および転写アクチベーター1、91kDa	1.52
NM_014846	KIAA0196	KIAA0196遺伝子産物	1.52
NM_001237	CCNA2	サイクリンA2	1.52
NM_004596	SNRPA	核内低分子リボ核タンパク質ポリペプチドA	1.52
NM_002790	PSMA5	プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) サブユニット、α型、5	1.52
NM_015361	R3HDM	R3Hドメイン (一本鎖核酸と結合) 含有	1.52
NM_001665	ARHG	rasホモログ遺伝子ファミリー、メンバーG (rho G)	1.51
NM_002788	PSMA3	プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) サブユニット、α型、3	1.50
NM_006904	PRKDC	プロテインキナーゼ、DNA活性化、触媒性ポリペプチド	1.50
NM_003400	XPO1	エクスポーチン1 (CRM1ホモログ、酵母)	1.50

10

20

30

40

NM_178014	OK/SW-cl.56	β 5-チューブリン	1.50
NM_002634	PHB	プロヒピチン	1.49
NM_004792	PPIG	ペプチジル-プロリルイソメラーゼG (シクロフィリンG)	1.49
NM_002508	NID	ナイドジェン (エナクチン)	1.49
NM_001765	CD1C	CD1C抗原、cポリペプチド	1.48
NM_000311	PRNP	プリオンタンパク質 (p27-30) (クロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー症候群、致死性家族性不眠症)	1.48
NM_006437	ADPRTL1	ADP-リボシルトランスフェラーゼ (NAD ⁺ ; ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ) 様1	1.48
NM_002759	PRKR	プロテインキナーゼ、インターフェロン誘導性二本鎖RNA依存性	1.48
NM_014669	KIAA0095	KIAA0095遺伝子産物	1.47
NM_003391	WNT2	wingless型MMTV組込み部位ファミリーメンバー2	1.47
NM_004309	ARHGD1A	Rho GDP解離阻害因子 (GDI) α	1.47
NM_000418	IL4R	インターロイキン4受容体	1.46
NM_003352	UBL1	ユビキチン様1 (セントリン)	1.46
NM_006290	TNFAIP3	腫瘍壊死因子 α 誘導タンパク質3	1.45
NM_004763	ITGB1BP1	インテグリン β 1結合タンパク質1	1.45
NM_005754	G3BP	Ras-GTPアーゼ-活性化タンパク質SH3-ドメイン結合タンパク質	1.45
NM_021990	GABRE	γ -アミノ酪酸 (GABA) A受容体、 ϵ	1.44
NM_001379	DNMT1	DNA (シトシン-5-) -メチルトランスフェラーゼ1	1.44
NM_001154	ANXA5	アネキシンA5	1.44
NM_004354	CCNG2	サイクリンG2	1.44
NM_005002	NDUFA9	NADHデヒドロゲナーゼ (ユビキノ) 1 α 部分複合体、9、39kDa	1.43
NM_001931	DLAT	ジヒドロリボアミドS-アセチルトランスフェラーゼ (ビルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体のE2成分)	1.43
NM_005902	MADH3	MAD マザーズ-アゲンスト-デカペンタプレジック (mothers against decapentaplegic) ホモログ3 (ショウジョウバエ)	1.43
NM_000110	DPYD	ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ	1.43
NM_001316	CSE1L	CSE1染色体分離1様 (酵母)	1.43
NM_000167	GK	グリセロールキナーゼ	1.43
NM_001924	GADD45 A	増殖停止およびDNA損傷誘導性、 α	1.42
NM_014225	PPP2R1A	プロテインホスファターゼ2 (以前は2A)、調節性サブユニットA (PR 65)、 α アイソフォーム	1.42
NM_001233	CAV2	カベオリン2	1.42
NM_176863	PSME3	プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) アクチベーターサブユニット3 (PA28 γ ; Ki)	1.42
NM_001905	CTPS	CTPシンターゼ	1.41
NM_005653	TFCP2	転写因子CP2	1.41
NM_003405	YWHAH	チロシン3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン5-モノオキシゲナーゼ活性化タンパク質、 η ポリペプチド	1.41
NM_003392	WNT5A	wingless型MMTV組込み部位ファミリー、メンバー5A	1.40
NM_002375	MAP4	微小管関連タンパク質4	1.40
NM_006353	HMGN4	高移動度群ヌクレオソーム結合ドメイン4	1.39
NM_006527	SLBP	ステムループ (ヒストン) 結合タンパク質	1.39
NM_000517	HBA2	ヘモグロビン α 2	1.38
NM_002661	PLCG2	ホスホリパーゼC、 γ 2 (ホスファチジルイノシトール特異的)	1.38
NM_001493	GDI1	GDP解離阻害因子1	1.38
NM_181430	FOXK2	フォークヘッドボックスK2	1.38
NM_002086	GRB2	増殖因子受容体結合タンパク質2	1.38
NM_002868	RAB5B	RAB5B、メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー	1.37
NM_002768	PCOLN3	プロコラーゲン (III型) N-エンドペプチダーゼ	1.37
NM_014742	TM9SF4	9回膜貫通スーパーファミリータンパク質メンバー4	1.37
NM_004344	CEIN2	セントリン、EFハンドタンパク質、2	1.37
NM_002881	RALB	v-ra1サル白血病ウイルス癌遺伝子ホモログB (ras関連; GTP結合タンパク質)	1.36
NM_004099	STOM	ストマチン	1.36
NM_031844	HNRPU	ヘテロ核内リボ核タンパク質U (スカフォールド付着因子A)	1.36
NM_000480	AMPD3	アデノシン-リン酸デアミナーゼ (アイソフォームE)	1.35
NM_006561	CUGBP2	CUGトリプレットリピーターRNA結合タンパク質2	1.35
NM_152879	DGKD	ジアシルグリセロールキナーゼ δ 130kDa	1.35
NM_138558	PPP1R8	プロテインホスファターゼ1調節性 (阻害因子) サブユニット8	1.35
NM_004941	DHX8	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスbポリペプチド8	1.34
NM_021079	NMT1	N-ミリストイルトランスフェラーゼ1	1.33
NM_004622	TSN	トランスリン	1.33
NM_002473	MYH9	ミオシン、重ポリペプチド9、非筋肉性	1.33
NM_006889	CD86	CD86抗原 (CD28抗原リガンド2、B7-2抗原)	1.33
NM_004383	CSK	c-srcチロシンキナーゼ	1.33
NM_004317	ASNA1	arsA亜ヒ酸輸送体ATP結合性ホモログ1 (細菌)	1.33
NM_024298	LENG4	白血球受容体クラスター (LRC) メンバー4	1.32
NM_001912	CTSL	カテプシンL	1.32
NM_001357	DHX9	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックスbポリペプチド9	1.32
NM_006849	PDIP	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ、脾臓	1.32
NM_018457	DKFZP564J157	DKFZ、0564J157タンパク質	1.31
NM_024880	TCF7L2	転写因子7様2 (T細胞特異的、HMG-ボックス)	1.31
NM_002081	GPC1	グリピカン1	1.31
NM_004235	KLF4	クルッペル様因子4 (消化管)	1.31

10

20

30

40

NM_005565	LCP2	リンパ球サイトゾル性タンパク質2 (76kDaのSH2ドメイン含有白血球タンパク質)	1.30
NM_002667	PLN	ホスホランパン	1.30
NM_004946	DOCK2	細胞質分裂ディケーター (dedicator of cytokinesis) 2	1.30
NM_002035	FVT1	濾胞性リンパ腫変異体転座1	1.29
NM_002865	RAB2	RAB2メンバーRAS癌遺伝子ファミリー	1.29
NM_002806	PSMC6	プロテアソーム (プロソーム マクロペイン) 26SサブユニットATPアーゼ6	1.29
NM_004240	TRIP10	甲状腺ホルモン受容体相互作用体10	1.28
NM_003760	EIF4G3	真核生物翻訳開始因子4γ、3	1.28
NM_005151	USP14	ユビキチン特異的プロテアーゼ14 (tRNAグアニントランスグリコシラーゼ)	1.28
NM_015922	H105E3	NAD (P) 依存性ステロイドデヒドロゲナーゼ様	1.27
NM_033306	CASP4	カスパーゼ4アポトーシス関連システインプロテアーゼ	1.27
NM_198189	COPS8	COP9構成的光形態形成ホモログサブユニット8 (アラビドプシス)	1.27
NM_001933	DLST	ジヒドロリボアミドS-スクシニルトランスフェラーゼ (2-オキソ-グルタル酸複合体のE2成分)	1.27
NM_015004	KIAA0116	KIAA0116タンパク質	1.27
NM_033362	MRPS12	ミトコンドリアリボソームタンパク質S12	1.27
NM_004180	TANK	TRAFファミリーメンバー関連NFKBアクチベーター	1.26
NM_014734	KIAA0247	KIAA0247	1.26
NM_005271	GLUD1	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ1	1.25
NM_003009	SEPW1	セレノプロテインW、1	1.25
NM_182641	FALZ	胎児性アルツハイマー抗原	1.24
NM_007362	NCBP2	核キャップ結合タンパク質サブユニット2 20kDa	1.24
NM_004292	RIN1	RasおよびRab相互作用体1	1.24
NM_014608	CYFIP1	細胞質性FMR1相互作用タンパク質1	1.23
NM_022333	TIAL1	TIA1細胞傷害性顆粒関連RNA結合タンパク質様1	1.23
NM_003126	SPTA1	スペクトリンα赤血球性1 (楕円赤血球症2)	1.22
NM_014602	PIK3R4	ホスホイノシチド-3-キナーゼ調節性サブユニット4、p150	1.18
NM_002194	INPP1	イノシトールポリリン酸-1-ホスファターゼ	1.16

10

注：アクセッションID「NM_XXXX」は、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、各遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nuccore>)。

20

【0170】

(表7) 膵癌において高い頻度でダウンレギュレートされている遺伝子

アクセッション	遺伝子記号	遺伝子の名称	FC
NM_006499	LGALS8	ガラクトシド結合性、可溶性、8 (ガレクチン8)	0.87
NM_000466	PEX1	ペルオキシソーム生合成因子1	0.81
NM_002766	PRPSAP1	ホスホリボシルピロリン酸シンテターゼ関連タンパク質1	0.81
NM_147131	GALT	ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ	0.80
NM_002101	GYPC	グリコホリンC (ジャービッチ式血液型)	0.80
NM_002880	RAF1	v-raf-1マウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ1	0.80
NM_004649	C218f33	21番染色体オープンリーディングフレーム33	0.80
NM_003262	TLOC1	転座タンパク質1	0.79
NM_147223	NCOA1	核内受容体コアアクチベーター1	0.79
NM_007062	PWP1	S. セレビスエPWP1に類似した核リン酸化タンパク質	0.79
NM_005561	LAMP1	リソソーム関連膜タンパク質1	0.79
NM_006810	PDIR	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ関連	0.78
NM_033360	KRAS2	v-Ki-ras2カーステンラット肉腫2ウイルス癌遺伝子ホモログ	0.77
NM_001513	GSTZ1	グルタチオントランスフェラーゼζ1 (マレイルアセト酢酸イソメラーゼ)	0.77
NM_006184	NUCB1	ヌクレオバインディン1	0.77
NM_001634	AMD1	アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ1	0.76
NM_006749	SLC20A2	溶質運搬体ファミリー20 (リン酸輸送体)、メンバー2	0.76
NM_003144	SSR1	シグナル配列受容体α (トランスロコン関連タンパク質α)	0.76
NM_004606	TAF1	TAF1 RNAポリメラーゼII、TATAボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子 250kDa	0.75
BX648788		MRNA ; cDNA DKFZP686M12165 (クローンDKFZP686M12165から)	0.75
NM_004035	ACOX1	アシル-補酵素Aオキシダーゼ1パルミトイル	0.74
NM_000287	PEX6	ペルオキシソーム生合成因子6	0.73
NM_003884	PCAF	p300/CBP関連因子	0.73
NM_006870	DSTN	デストリン (アクチン脱重合因子)	0.73
NM_001604	PAX6	pairedボックス遺伝子6 (無虹彩症 角膜炎)	0.72
NM_000722	CACNA2 D1	カルシウムチャンネル電位依存性α2/δサブユニット1	0.72
NM_033022	RPS24	リボソームタンパク質S24	0.72
NM_004563	PKC2	ホスホエノールビルビン酸カルボキシキナーゼ2 (ミトコンドリア)	0.72
NM_002602	PDE6G	ホスホジエステラーゼ6G cGMP特異的、桿体、γ	0.72
NM_001889	CRYZ	クリスタリン、ζ (キノンレダクターゼ)	0.72
NM_002339	LSP1	リンパ球特異的タンパク質1	0.72
NM_016848	SHC3	src相同性2ドメイン含有トランスフォーミングタンパク質C3	0.71
NM_002906	RDX	ラディキシン	0.71
NM_007014	WWP2	Nedd-4様ユビキチン-タンパク質リガーゼ	0.71
NM_000414	HSD17B4	ヒドロキステロイド (17-β) デヒドロゲナーゼ4	0.71
NM_001127	APIB1	アダプター関連タンパク質複合体1、β1サブユニット	0.71
NM_002402	MES1	中胚葉特異的転写物ホモログ (マウス)	0.70
NM_033251	RPL13	リボソームタンパク質L13	0.70
NM_139069	MAPK9	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ9	0.70
NM_002913	RFC1	複製因子C (アクチベーター1) 1、145kDa	0.70
NM_000487	ARSA	アリールスルファターゼA	0.70
NM_006973	ZNF32	ジンクフィンガータンパク質32 (K0X 30)	0.70
NM_005310	GRB7	増殖因子受容体結合タンパク質7	0.70
NM_005962	MX11	MAX相互作用タンパク質1	0.69
NM_005359	MADH4	MAD、マザーズ-アゲンスト-デカペントプレジック ホモログ4 (ショウジョウバエ)	0.69
NM_002340	LSS	ラノステロールシンターゼ (2 3-オキシドスクアレン-ラノステロールシクラーゼ)	0.69
NM_003684	MKNK1	MAPキナーゼ相互作用性セリン/トレオニンキナーゼ1	0.68
NM_005671	D8S2298 E	リプロダクション (reproduction) 8	0.68
NM_000309	PPOX	プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ	0.68
NM_000994	RPL32	リボソームタンパク質L32	0.68
NM_000972	RPL7A	リボソームタンパク質L7a	0.68
NM_005101	GIP2	インターフェロン、α誘導性タンパク質 (クローンIFI-15K)	0.67
NM_001129	AEBP1	AE結合タンパク質1	0.67
NM_001011	RPS7	リボソームタンパク質S7	0.67
NM_001153	ANXA4	アネキシンA4	0.67
NM_012335	MYO1F	ミオシン1F	0.66
NM_005007	NFKBIL1	B細胞におけるκ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核内因子のインヒビター様1 (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor-like)	0.66
NM_001870	CPA3	カルボキシペプチダーゼA3 (マスト細胞)	0.66
NM_181826	NF2	ニューロフィブロミン2 (両側性聴神経腫)	0.66
NM_000285	PEPD	ペプチダーゼD	0.66
NM_006180	NTRK2	神経栄養性チロシンキナーゼ、受容体型2	0.66
NM_000543	SMPD1	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ1、酸性リソソーム (酸性スフィンゴミエリナーゼ)	0.66
NM_001459	FLT3LG	fms関連チロシンキナーゼ3リガンド	0.65
NM_003750	EIF3S10	真核生物翻訳開始因子3、サブユニット10θ、150/170kDa	0.65

10

20

30

40

NM_005570	LMAN1	レクチンマンノース結合性、1	0.65
NM_004409	DMPK	筋強直性ジストロフィー-プロテインキナーゼ	0.65
NM_172159	KCNAB1	カリウム電位依存性チャンネル、shaker関連サブファミリー、 β メンバー1	0.65
XM_352750	COL14A1	コラーゲン、XIV型、 $\alpha 1$ (アンジュリン (undulin))	0.65
NM_001731	BTG1	B細胞転座遺伝子1、抗増殖性	0.65
NM_000884	IMPDH2	IMP (イノシンリン酸) デヒドロゲナーゼ2	0.64
NM_001885	CRYAB	クリスタリン、 αB	0.64
NM_000240	MAOA	モノアミンオキシダーゼA	0.64
NM_003136	SRP54	シグナル認識粒子 54kDa	0.63
NM_000281	PCBD	6-ピルボイル-テトラヒドロプロテリンシンターゼ/肝細胞核因子1 α (TCF1) の二量体化補因子	0.63
NM_005729	PPIF	ペプチジルプロピルイソメラーゼF (シクロフィリンF)	0.63
NM_006481	TCF2	転写因子2、肝臓; LF-B3' 変異体肝臓核因子	0.63
NM_002089	CXCL2	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド2	0.63
NM_001961	EEF2	真核生物翻訳伸長因子2	0.63
NM_001801	CDO1	システインジオキシゲナーゼI型	0.63
NM_006389	HYOU1	低酸素症アップレギュレート1	0.63
XM_167711	ITGA8	インテグリン、 $\alpha 8$	0.62
NM_014765	TOMM20	ミトコンドリア外膜トランスロカーゼ20ホモログ (酵母)	0.62
NM_006714	SMPDL3 A	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ、酸性様3A	0.62
NM_000016	ACAOM	アシル-補酵素AデヒドロゲナーゼC-4~C-12直鎖	0.62
NM_003924	PHOX2B	paired様ホモオボックス2b	0.62
NM_002078	GOLGA4	ゴルジ自己抗原、ゴルジサブファミリーa 4	0.62
NM_002736	PRKAR2 B	プロテインキナーゼcAMP依存性、調節性、II型 β	0.62
BQ217469	K1AA0114	K1AA0114 遺伝子産物	0.61
NM_006307	SRPX	sushi-リピート含有タンパク質 X連鎖性	0.61
NM_002184	IL6ST	インターロイキン6シグナル伝達因子 (gp130オンコスタチンM受容体)	0.61
NM_153186	ANKR015	アンキリンリピートドメイン15	0.61
NM_003038	SIC1A4	溶質運搬体ファミリー1 (グルタミン酸/中性アミノ酸輸送体)、メンバー4	0.60
NM_006195	PBX3	プレB細胞白血球転写因子3	0.60
NM_000327	ROM1	網膜外節膜タンパク質1	0.60
NM_003463	PTP4A1	プロテインチロシンホスファターゼIVA型、メンバー1	0.60
NM_001520	GTF3C1	基本転写因子iiiCポリペプチド1 α 220kDa	0.60
NM_006277	ITSN2	インターセクチン2	0.59
NM_000985	RPL17	リボソームタンパク質L17	0.59
NM_000909	NPY1R	ニューロペプチドY受容体Y1	0.59
NM_001014	RPS10	リボソームタンパク質S10	0.59
NM_022307	ICA1	島細胞自己抗原1 69kDa	0.58
NM_002567	PBP	前立腺結合タンパク質	0.58
NM_012324	MAPK8IP 2	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ8相互作用タンパク質2	0.58
NM_004490	GRB14	増殖因子受容体結合タンパク質14	0.58
NM_004733	SLC33A1	溶質運搬体ファミリー33 (アセチル-CoA輸送体)、メンバー1	0.57
NM_002197	AC01	アコニターゼ1、可溶性	0.57
NM_000505	F12	凝固因子Xii (ハーゲマン因子)	0.57
NM_005010	NRCAM	神経細胞接着分子	0.56
NM_006963	ZNF22	ジンクフィンガータンパク質22 (KOX 15)	0.56
NM_006827	TMP21	膜貫通移行タンパク質	0.55
NM_004394	DAP	デス (death) 関連タンパク質	0.54
NM_001089	ABCA3	ATP結合カセット、サブファミリーA (ABC)、メンバー3	0.54
NM_004470	FKBP2	FK506結合タンパク質2、13kDa	0.53
NM_005749	TOB1	ERBB2の伝達因子、1	0.53
NM_001355	DDT	D-ドーパクロムトートメラーゼ	0.53
NM_002111	HD	ハンチントン (ハンチントン病)	0.53
NM_002635	SIC25A3	溶質運搬体ファミリー25 (ミトコンドリア担体; リン酸担体)、メンバー3	0.53
NM_005596	NFIB	核因子1/B	0.53
NM_006273	CCL7	ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド7	0.53
NM_001013	RPS9	リボソームタンパク質S9	0.52
NM_001551	IGBP1	免疫グロブリン (CD79A) 結合タンパク質1	0.52
NM_004498	ONECUT 1	ワンカット (one cut) ドメイン、ファミリーメンバー1	0.52
NM_004484	GPC3	グリピカン3	0.52
NM_130797	DPP6	ジペプチジルペプチダーゼ6	0.52
NM_000746	CHRNA7	コリン作動性受容体、ニコチン性、 α ポリペプチド7	0.51
NM_001756	SERPINA 6	セリン (またはシステイン) プロテイナーゼインヒビター、クレードA (α -1アンチプロテイナーゼ アンチトリプシン)、メンバー6	0.51
NM_001327	CTAG1	癌/精巣抗原1	0.51
NM_003651	CSDA	低温ショックドメインタンパク質A	0.50
NM_005848	IRLB	c-mycプロモーター結合タンパク質	0.50
BC040073	H19	H19、インプリンティングされて母性発現される非翻訳mRNA (imprinted maternally expressed untranslated mRNA)	0.50
NM_002228	JUN	v-jun肉腫ウイルス17癌遺伝子ホモログ (トリ)	0.49
NM_000795	DRD2	ドーパミン受容体D2	0.48
NM_002084	GPX3	グルタチオンペルオキシダーゼ3 (血漿)	0.48

10

20

30

40

NM_002716	PPP2R1B	プロテインホスファターゼ2（以前は2A）、調節性サブユニットA（PR 65）、 β アイソフォーム	0.48
NM_005166	APLP1	アミロイド β （A4）前駆体様タンパク質1	0.48
NM_005911	MAT2A	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼII、 α	0.47
NM_000208	INSR	インスリン受容体	0.47
NM_170736	KCNJ15	カリウム内向き整流チャンネル、サブファミリーJ、メンバー15	0.47
NM_001190	BCAT2	分枝鎖アミノトランスフェラーゼ2、ミトコンドリア	0.47
NM_005336	HDLBP	高密度リポタンパク質結合タンパク質（ビジリン）	0.46
NM_001076	UGT2B15	UDPグリコシルトランスフェラーゼ2ファミリー、ポリペプチドB15	0.46
NM_001152	SLC25A5	溶質運搬体ファミリー25（ミトコンドリア担体；アデニンヌクレオチドトランスロケーター、メンバー5）	0.46
NM_002729	HHEX	造血性に発現されるホメオボックス（hematopoietically expressed homeobox）	0.46
NM_002847	PTPRN2	プロテインチロシンホスファターゼ、受容体型、Nポリペプチド2	0.44
NM_000447	PSEN2	プレセニリン2（アルツハイマー病4）	0.44
NM_152868	KCNJ4	カリウム内向き整流チャンネル、サブファミリーJ、メンバー4	0.44
NM_001759	CCND2	サイクリンD2	0.44
NM_000316	PTHR1	副甲状腺ホルモン受容体1	0.44
NM_001612	ACRV1	先体小胞タンパク質1	0.43
NM_002467	MYC	v-mc骨髄球腫ウイルス癌遺伝子ホモログ（トリ）	0.43
NM_004454	ETV5	ets変異体遺伝子5（ets関連分子）	0.43
NM_002846	PTPRN	プロテインチロシンホスファターゼ、受容体型N	0.43
NM_005622	SAH	SA高血圧関連ホモログ（ラット）	0.42
NM_001989	EVX1	eve、イーブンスキップト（even-skipped）ホメオボックスホモログ1（ショウジョウバエ）	0.42
NM_000166	GJB1	ギャップジャンクションタンパク質、 β 1、32kDa（コネキシン32、シャルコー-マリー-トゥースニューロパチー、X連鎖性）	0.42
NM_014685	HERPUD1	ホモシステイン誘導性、小胞体ストレス誘導性、ユビキチン様ドメインメンバー1	0.42
NM_001735	C5	補体成分5	0.41
NM_005504	BCAT1	分枝鎖アミノトランスフェラーゼ1、サイトゾル性	0.41
NM_006808	SEC61B	Sec61 β サブユニット	0.40
NM_006751	SSFA02	精子特異的抗原2	0.39
NM_005947	MT1B	メタロチオネイン1B（機能的）	0.38
NM_005576	LOXL1	リシロキシナーゼ様1	0.37
NM_005627	SGK	血清/グルココルチコイド調節性キナーゼ	0.36
NM_004683	RGN	レギュカルシン（老化マーカータンパク質-30）	0.36
NM_00918	P4HB	プロコラーゲン-プロリン、2-オキシグルタル酸4-ジオキシゲナーゼ（プロリン4-ヒドロキシラーゼ）、 β ポリペプチド（タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ；甲状腺ホルモン結合タンパク質p55）	0.36
BC044862		マクロファージ刺激性1（肝細胞増殖因子様）、mRNA（cDNAクローンIMAGE：4821945）、見かけ上保たれたイントロンを伴う	0.35
NM_005952	MT1X	メタロチオネイン1X	0.35
NM_000429	MAT1A	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ1、 α	0.35
NM_004010	DMD	ジストロフィン（筋ジストロフィー、デュシェンヌ型およびベッカー型）	0.34
NM_000689	ALDH1A1	アルデヒドデヒドロゲナーゼ1ファミリー、メンバーA1	0.34
NM_002889	RARRES2	レチノイン酸受容体レスポンド（タザロテン誘導性）2	0.33
NM_006280	SSRA	シグナル配列受容体、 δ （トランスロコン関連タンパク質 δ ）	0.33
NM_003819	PABPC4	ポリ（A）結合タンパク質、細胞質性4（誘導性形態）	0.32
NM_000755	CRAT	カルニチンアセチルトランスフェラーゼ	0.32
NM_015684	ATP5S	ATPシンターゼ、H+輸送性、ミトコンドリアF0複合体、サブユニットs（B因子）	0.30
NM_033200	BC002942	仮想的タンパク質BC002942	0.30
BCG986717		転写配列	0.29
NM_148923	CYB5	シトクロムb-5	0.29
NM_000609	CXCL12	ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド12（間質細胞由来因子1）	0.29
NM_001979	EPHX2	エポキシドヒドロラーゼ2、細胞質性	0.28
NM_001332	CTNND2	カテニン（カドヘリン関連タンパク質）、 δ 2（神経ブラコフィリン関連arm反復タンパク質）	0.27
NM_001831	CLU	クラスタリン（補体溶解阻害因子、SP-40、40、硫酸化糖タンパク質2、テストステロン抑制前立腺メッセージ2、アポリポタンパク質J）	0.27
NM_005080	XBP1	X-ボックス結合タンパク質1	0.27
NM_000156	GAMT	グアニジノ酢酸N-メチルトランスフェラーゼ	0.27
NM_182848	CLDN10	クローディン10	0.26
NM_000065	C6	補体成分6	0.26
NM_000128	F11	凝固因子XI（血漿トロンボプラスチン前駆物質）	0.24
NM_003822	MR5A2	核内受容体サブファミリー5、グループA、メンバー2	0.24
NM_006406	PRDX4	ペルオキシレドキシン4	0.21
BM799844	BNIP3	BCL2/アデノウイルスE1B 19kDa相互作用タンパク質3	0.21
NM_018646	TRPV6	一過性受容体電位陽イオンチャンネル、サブファミリーV、メンバー6	0.21
NM_005013	NUCB2	ヌクレオバインディング2	0.21
NM_000624	SERPINA3	セリン（またはシステイン）プロテイナーゼインヒビター、クレードA（ α -1アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン）、メンバー3	0.19
NM_005065	SEL1L	lin-12（C.エレガンス）様のsel-1サプレッサー	0.18
NM_198235	RNASE1	リボヌクレアーゼ、RNアーゼAファミリー、1（脾臓）	0.17
NM_006498	LGALS2	レクチン、ガラクトシド結合性、可溶性、2（ガレクチン2）	0.16
NM_002899	RBP1	レチノール結合タンパク質1、細胞性	0.12
NM_004413	DPEP1	ジペプチダーゼ1（腎臓）	0.12
NM_021603	FXRD2	FXRDドメイン含有イオン輸送調節因子2	0.09
NM_138938	PAP	肺炎関連タンパク質	0.08

10

20

30

40

NM 201553	FGL	フィブリノーゲン様1	0.07
NM 001482	GATM	グリセリンアミジノトランスフェラーゼ (L-アルギニン：グリシン アミジノトランスフェラーゼ)	0.04
NM 033240	ELA2A	エラスターゼ 2 ^a	0.02
NM 000101	CYBA	シトクロムb-245、 α ポリペプチド	0.02

注：アクセッションID「NM_XXXX」は、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、各遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nuccore>)。

【0171】

(表8) 神経膠芽腫細胞においてアップレギュレートされているマイクロRNA

変化倍数	マイクロRNA
アップ 10X	miR-10b, miR-10a, miR-96
アップ 2-10X	miR-182, miR-199b, miR-21, miR124, miR-199a, miR-199-s, miR-199a, miR-106b, miR-15b, miR-188, miR- 148a, miR-104, miR-224, miR-368, miR-23a, miR-210N, miR-183, miR- 25, miR-200cN, miR-373, miR-17-5p, let-7a, miR-16, miR-19b, miR-26a, miR-27a, miR-92, miR-93, miR-320 および miR-20
アップ 1-2 X	miR-143, miR-186, miR-337, miR- 30a-3p, miR-355, miR-324-3p その他

10

20

【0172】

(表9) 神経膠芽腫細胞においてダウンレギュレートされているマイクロRNA

変化倍数	マイクロRNA
ダウン 10X	miR-218, miR-124a, miR-124b, miR- 137, miR-184, miR-129, miR-33, miR- 139, miR-128b, miR-128a, miR-330, miR-133a, miR-203, miR-153, miR- 326, miR-105, miR-338, miR-133b, miR-132, miR-154, miR-29bN
ダウン 2-10X	miR-7N, miR-323, miR-219, miR-328, miR-149, miR-122a, miR-321, miR- 107, miR-190, miR-29cN, miR-95, miR-154, miR-221, miR-299, miR-31, miR-370, miR-331, miR-342, miR-340

30

【0173】

(表10) 神経膠芽腫細胞系から単離されたマイクロベシクル内に含まれるMMP遺伝子

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子の説明	
MMP1	AK097805	ヒト (Homo sapiens) cDNA FLJ40486 fis、クローン TESTI2043866. [AK097805]	
MMP8	NM_002424	ヒトマトリックスメタロペプチダーゼ8 (好中球コラゲナーゼ) (MMP8), mRNA [NM_002424]	
MMP12	NM_002426	ヒトマトリックスメタロペプチダーゼ12 (マクロファージエラスターゼ) (MMP12), mRNA [NM_002426]	
MMP15	NM_002428	ヒトマトリックスメタロペプチダーゼ15 (膜に挿入) (MMP15), mRNA [NM_002428]	
MMP20	NM_004771	ヒトマトリックスメタロペプチダーゼ20 (エナメルシン) (MMP20), mRNA [NM_004771]	
MMP21	NM_147191	ヒトマトリックスメタロペプチダーゼ21 (MMP21), mRNA [NM_147191]	10
MMP24	NM_006690	ヒトマトリックスメタロペプチダーゼ24 (膜に挿入) (MMP24), mRNA [NM_006690]	
MMP26	NM_021801	ヒトマトリックスメタロペプチダーゼ26 (MMP26), mRNA [NM_021801]	
MMP27	NM_022122	ヒトマトリックスメタロペプチダーゼ27 (MMP27), mRNA [NM_022122]	

注：遺伝子記号は、Entrez Geneによって指定されている標準的な記号である (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。アクセッションIDは、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、各遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>)。

20

【 0 1 7 4 】

(表 1 1) 神経膠芽腫において体細胞突然変異を含む遺伝子。出典は、TCGAプロジェクトの結果 (McLendon et al., 2008) による。

Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id
		BCL11A	53335	CHEK2	11200
		BCL11A	53335	CHEK2	11200
		BCL11A	53335	CHEK2	11200
		BCL11A	53335	CHEK2	11200
		BCL11A	53335	CHEK2	11200
		BCL2L13	23786	CHEK2	11200
		BCR	613	CHEK2	11200
		BMPR1A	657	CHEK2	11200
		BRCA1	672	CHEK2	11200
		BRCA2	675	CHEK2	11200
		BRCA2	675	CHEK2	11200
		BRCA2	675	CHI3L2	1117
		BTK	695	CHIC2	26511
		C18orf25	147339	CHL1	10752
		C20orf160	140706	CHL1	10752
		C20orf160	140706	CMTM3	123920
		C22orf24	25775	CNTFR	1271
		C6orf60	79632	COL11A1	1301
		C6orf60	79632	COL1A1	1277
		C9orf72	203228	COL1A1	1277
		CAND1	55832	COL1A1	1277
		CASP9	842	COL1A1	1277
		CAST	831	COL1A2	1278
		CAST	831	COL1A2	1278
		CAST	831	COL3A1	1281
		CBL	867	COL3A1	1281
		CBL	867	COL3A1	1281
		CCR5	1234	COL3A1	1281
		CD46	4179	COL5A1	1289
		CDC123	8872	COL6A2	1292
		CDKL5	6792	COL6A2	1292
		CDKN2A	1029	COL6A2	1292
		CDKN2A	1029	CRLF1	9244
		CDKN2A	1029	CSF3R	1441
		CENPF	1063	CSF3R	1441
		CENPF	1063	CSMD3	114788
		CENTG1	116986	CSMD3	114788
		CENTG1	116986	CSNK1E	1454
		CES3	23491	CTNNB1	1499
		CES3	23491	CTSH	1512
		CHAT	1103	CTSH	1512
		CHAT	1103	CYLD	1540
		CHD5	26038	CYP27B1	1594
		CHEK1	1111	CYP27B1	1594
		CHEK1	1111	CYP3A4	1576
		CHEK1	1111	DCX	1641
		CHEK1	1111	DDIT3	1649
		CHEK2	11200	DDR2	4921
		CHEK2	11200	DDR2	4921
		CHEK2	11200	DDR2	4921
		CHEK2	11200	DES	1674
		CHEK2	11200	DES	1674

Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	
DGKD	8527	EPHA4	2043	FN1	2335	
DGKG	1608	EPHA4	2043	FOXO3	2309	
DHTKD1	55526	EPHA6	285220	FOXO3	2309	
DMBT1	1755	EPHA7	2045	FOXO3	2309	
DMRT3	58524	EPHA7	2045	FRAP1	2475	
DOCK1	1793	EPHA8	2046	FURIN	5045	
DOCK1	1793	EPHA8	2046	FURIN	5045	
DOCK1	1793	EPHB1	2047	FURIN	5045	
DOCK8	81704	ERBB2	2064	GARNL3	84253	
DOCK8	81704	ERBB2	2064	GATA3	2625	10
DPYSL4	10570	ERBB2	2064	GATA3	2625	
DPYSL4	10570	ERBB2	2064	GCLC	2729	
DST	667	ERBB2	2064	GDF10	2662	
DST	667	ERBB2	2064	GLI1	2735	
DST	667	ERBB2	2064	GLI3	2737	
DST	667	ERBB2	2064	GLTSCR2	29997	
DST	667	ERBB2	2064	GNAI1	2770	
DST	667	ERBB2	2064	GNAS	2778	
DST	667	ERBB2	2064	GNAS	2778	
DST	667	ERBB3	2065	GPR78	27201	
DTX3	196403	ESR1	2099	GRIA2	2891	
EGFR	1956	ETNK2	55224	GRLF1	2909	
EGFR	1956	EYA1	2138	GRN	2896	20
EGFR	1956	EYA1	2138	GRN	2896	
EGFR	1956	F13A1	2162	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FBXW7	55294	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FBXW7	55294	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FGFR1	2260	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FGFR1	2260	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FGFR2	2263	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FGFR3	2261	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FKBP9	11328	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FKBP9	11328	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FKBP9	11328	GSTM5	2949	
EGFR	1956	FKBP9	11328	GYPC	2995	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HCK	3055	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HCK	3055	30
EGFR	1956	FKBP9	11328	HELB	92797	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HLA-E	3133	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HS3ST3A1	9955	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HSP90AA1	3320	
EGFR	1956	FKBP9	11328	HSP90AA1	3320	
ELAVL2	1993	FLI1	2313	HSPA8	3312	
EP300	2033	FLI1	2313	HSPA8	3312	
EP300	2033	FLT1	2321	HSPA8	3312	
EP400	57634	FLT4	2324	HSPA8	3312	
EP400	57634	FN1	2335	HSPA8	3312	40
EP400	56734	FN1	2335	HSPA8	3312	
EPHA2	1969	FN1	2335	HSPA8	3312	
EPHA3	2042	FN1	2335	ID3	3399	
EPHA3	2042	FN1	2335	IFITM3	10410	

Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	
IFITM3	10410	LRRN2	10446	NF1	4763	
IFITM3	10410	LTF	4057	NF1	4763	
IFITM3	10410	LTF	4057	NF1	4763	
IFITM3	10410	LYN	4067	NF1	4763	
IFITM3	10410	MAG	4099	NF1	4763	
IFITM3	10410	MAP3K6	9064	NF1	4763	
IL1RL1	9173	MAPK13	5603	NF1	4763	
IL31	386653	MAPK7	5598	NF1	4763	
ILK	3611	MAPK8IP2	23542	NF1	4763	
ING4	51147	MAPK8IP3	23162	NF1	4763	10
ING4	51147	MAPK9	5601	NF1	4763	
ING4	51147	MAPK9	5601	NF1	4763	
INHBE	83729	MARK1	4139	NF1	4763	
IQGAP1	8826	MARK1	4139	NF1	4763	
IRAK3	11213	MDM2	4193	NMBR	4829	
IRS1	3667	MDM4	4194	NMBR	4829	
IRS1	3667	MEOX2	4223	NOS3	4846	
ISL1	3670	MET	4233	NOS3	4846	
ITGAL	3683	MET	4233	NOTCH1	4851	
ITGB2	3689	MET	4233	NOTCH1	4851	
ITGB2	3689	MLH1	4292	NRXN3	9369	
ITGB2	3689	MLH1	4292	NTRK3	4916	
ITGB3	3690	MLH1	4292	NUMA1	4926	20
ITGB3	3690	MLL4	9757	NUP214	8021	
ITGB3	3690	MLL4	9757	ONECUT2	9480	
ITGB3	3690	MLL4	9757	OR5P2	120065	
ITGB3	3690	MLLT7	4303	PAX5	5079	
JAG1	182	MMD2	221938	PDGFRA	5156	
KIAA1632	57724	MN1	4330	PDGFRA	5156	
KIF3B	9371	MSH2	4436	PDGFRA	5156	
KIT	3815	MSH2	4436	PDGFRB	5159	
KIT	3815	MSH6	2956	PDGFRB	5159	
KIT	3815	MSH6	2956	PDK2	5164	
KLF4	9314	MSH6	2956	PDPK1	5170	
KLF4	9314	MSH6	2956	PDZD2	23037	
KLF6	1316	MSI1	4440	PDZD2	23037	30
KLF6	1316	MSI1	4440	PHLPP	23239	
KLK8	11202	MTAP	4507	PI15	51050	
KPNA2	3838	MUSK	4593	PI15	51050	
KPNA2	3838	MYCN	4613	PIK3C2A	5286	
KRAS	3845	MYCN	4613	PIK3C2B	5287	
KSR2	283455	MYLK2	85366	PIK3C2G	5288	
KSR2	283455	MYO3A	53904	PIK3C2G	5288	
KTN1	3895	MYST4	23522	PIK3C2G	5288	
LAMP1	3916	MYST4	23522	PIK3C2G	5288	
LAMP1	3916	MYST4	23522	PIK3C2G	5288	
LAX1	54900	MYST4	23522	PIK3CA	5290	
LCK	3932	NBN	4683	PIK3CA	5290	
LDHA	3939	NDUFA10	4705	PIK3CA	5290	40
LDHA	3939	NEK10	152110	PIK3CA	5290	
LGALS3BP	3959	NELL2	4753	PIK3CA	5290	
LGALS3BP	3959	NF1	4763	PIK3R1	5295	
LGALS3BP	3959	NF1	4763	PIK3R1	5295	

Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	Hugo 遺伝子記号	Entrez_Gene_Id	
PIK3R1	5295	PTEN	5728	SLIT2	9353	
PIK3R1	5295	PTEN	5728	SMAD2	4087	
PIK3R1	5295	PTEN	5728	SMAD4	4089	
PIK3R1	5295	PTEN	5728	SNF1LK2	23235	
PIM1	5292	PTEN	5728	SNF1LK2	23235	
PLAG1	5324	PTEN	5728	SNX13	23161	
PML	5371	PTEN	5728	SOCS1	8651	
PMS2	5395	PTEN	5728	SOX11	6664	
POU2F1	5451	PTEN	5728	SOX11	6664	
PPP2R5D	5528	PTEN	5728	SPARC	6678	
PRKCA	5578	PTEN	5728	SPDEF	25803	10
PRKCA	5578	PTEN	5728	SPN	6693	
PRKCB1	5579	PTEN	5728	SPRED3	399473	
PRKCB1	5579	PTK2B	2185	SRPK2	6733	
PRKCD	5580	PTPN11	5781	ST7	7982	
PRKCD	5580	PTPN11	5781	STAT1	6772	
PRKCD	5580	RADIL	55698	STAT3	6774	
PRKCD	5580	RADIL	55698	STK32B	55351	
PRKCD	5580	RB1	5925	STK36	27148	
PRKCD	5580	RB1	5925	SYP	6855	
PRKCZ	5590	RB1	5925	TAF1	6872	
PRKCZ	5590	RB1	5925	TAF1	6872	
PRKD2	25865	RB1	5925	TAOK3	51347	20
PRKD2	25865	RB1	5925	TAS1R1	80835	
PRKDC	5591	RB1	5925	TBK1	29110	
PRKDC	5591	RB1	5925	TBK1	29110	
PRKDC	5591	RB1	5925	TCF12	6938	
PROX1	5629	RINT1	60561	TCF12	6938	
PSMD13	5719	RIPK4	54101	TCF12	6938	
PSMD13	5719	RNF38	152006	TERT	7015	
PSMD13	5719	ROR2	4920	TERT	7015	
PTCH1	5727	ROR2	4920	TGFBR2	7048	
PTCH1	5727	ROS1	6098	TIMP2	7077	
PTEN	5728	ROS1	6098	TNC	3371	
PTEN	5728	RPN1	6184	TNC	3371	
PTEN	5728	RPS6KA3	6197	TNC	3371	30
PTEN	5728	RTN1	6252	TNFRSF11B	4982	
PTEN	5728	RUNX1T1	862	TNK2	10188	
PTEN	5728	RYR3	6263	TNK2	10188	
PTEN	5728	RYR3	6263	TNK2	10188	
PTEN	5728	SAC	55811	TNK2	10188	
PTEN	5728	SAC	55811	TOP1	7150	
PTEN	5728	SEMA3B	7869	TP53	7157	
PTEN	5728	SERPINA3	12	TP53	7157	
PTEN	5728	SERPINE1	5054	TP53	7157	
PTEN	5728	SHH	6469	TP53	7157	
PTEN	5728	SLC12A6	9990	TP53	7157	
PTEN	5728	SLC12A6	9990	TP53	7157	
PTEN	5728	SLC25A13	10165	TP53	7157	40
PTEN	5728	SLC25A13	10165	TP53	7157	
PTEN	5728	SLC2A2	6514	TP53	7157	
PTEN	5728	SLIT2	9353	TP53	7157	
PTEN	5728	SLIT2	9353	TP53	7157	

注：Hugo遺伝子記号は、HUGO Gene Nomenclature Committeeによって、個々の遺伝子に対して指定されている (<http://www.genenames.org/>)。Entrez_Gene_Idは、Entrez Geneによって個々の遺伝子に対して指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。

（表 1 2）神経膠芽腫において体細胞突然変異を含む遺伝子。出典は、Parsonsらの論文（Parsons et al., 2008）による。

遺伝子記号		アクセッションID	遺伝子記号		アクセッションID
		ADAM29	CCDS3823.1	APOB	CCDS1703.1
		ADAMTS1	NM_006988	APOBEC3G	CCDS13984.1
		ADAMTS13	CCDS6970.1	APRG1	NM_178339
		ADAMTS17	CCDS10383.1	AQP10	CCDS1065.1
		ADAMTS20	NM_175851	AR	CCDS14387.1
		ADAMTS4	CCDS1223.1	ARD1B	ENST00000286794
		ADAMTS8	NM_007037	ARHGAP4	CCDS14736.1
		ADAR	CCDS1071.1	ARHGAP5	NM_001173
		ADARB2	CCDS7058.1	ARHGAP8	CCDS14058.1
		ADCY1	NM_021116	ARHGDIG	CCDS10404.1
		ADCY8	CCDS6363.1	ARHGEF9	NM_015185
		ADRBK2	CCDS13832.1	ARID1A	CCDS285.1
		AGC1	NM_001135	ARL1	NM_001177
		AGL	CCDS759.1	ARNT2	NM_014862
		AGPAT1	CCDS4744.1	ARP10	CCDS13985.1
		AGPS	CCDS2275.1	ARSE	CCDS14122.1
		AGRN	NM_198576	ASB4	CCDS5641.1
		AHDC1	NM_001029882	ASCL4	NM_203436
		AHI1	NM_017651	ASCL5	ENST00000344317
		AIM1L	NM_017977	ASGR1	CCDS11089.1
		AKAP11	CCDS9383.1	ASH1L	CCDS1113.1
		AKAP13	NM_007200	ASIP	CCDS13232.1
		AKAP4	CCDS14329.1	ASTN	CCDS1319.1
		AKAP9	CCDS5622.1	ATAD2B	ENST00000295142
		AKNA	CCDS6805.1	ATP10B	ENST00000327245
		AKR7A2	CCDS194.1	ATP12A	NM_001676
		ALDH18A1	CCDS7443.1	ATP13A1	NM_020410
		ALDH1A2	CCDS10163.1	ATP13A2	CCDS175.1
		ALDH1L1	CCDS3034.1	ATP1A2	CCDS1196.1
		ALDH2	CCDS9155.1	ATP2A1	CCDS10643.1
		ALLC	NM_018436	ATP2A3	CCDS11041.1
		ALOX12	CCDS11084.1	ATP2B1	CCDS9035.1
		ALOXE3	CCDS11130.1	ATP2B2	CCDS2601.1
		ALPI	CCDS2492.1	ATP6V1G3	CCDS1396.1
		ALPK2	CCDS11966.1	ATP7B	NM_000053
		ALPK3	CCDS10333.1	ATP8A1	CCDS3466.1
		ALPL	CCDS217.1	ATP8B1	CCDS11965.1
		ALS2CL	CCDS2743.1	ATRNLI	CCDS7592.1
		ALS2CR12	CCDS2346.1	ATXN1	NM_000332
		AMACO	CCDS7589.1	AUTS2	CCDS5539.1
		AMID	CCDS7297.1	AXIN2	CCDS11662.1
		ANK2	CCDS3702.1	AZI1	NM_001009811
		ANK3	CCDS7258.1	B3Gn-T6	NM_138706
		ANKMY1	CCDS2536.1	BAD	CCDS8065.1
		ANKRD10	CCDS9520.1	BAI2	CCDS346.1
		ANKRD11	NM_013275	BAMBI	CCDS7162.1
		ANKRD12	CCDS11843.1	BAT2D1	CCDS1296.1
		ANKRD15	CCDS6441.1	BAZ1A	CCDS9651.1
		ANKRD28	NM_015199	BCAR3	CCDS745.1
		ANP32D	NM_012404	BCL2L1	CCDS13188.1
		AP3B1	CCDS4041.1	BCL2L12	CCDS12776.1
		APG7L	CCDS2605.1	BCL2L2	CCDS9591.1
		API5	NM_006595	BCL6	CCDS3289.1

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
BCOR	CCDS14250.1	C1orf147	NM_001025592	CACNG4	CCDS11667.1
BFSP1	CCDS13126.1	C1orf151	NM_001032363	CADPS	CCDS2898.1
BIN1	CCDS2137.1	C1orf16	CCDS1355.1	CADPS2	NM_017954
BIRC1	CCDS4009.1	C1orf173	NM_001002912	CALM1	CCDS9892.1
BIRC6	NM_016252	C1orf84	NM_015284	CAMSAP1	NM_015447
BMP3	CCDS3588.1	C1QDC1	CCDS8720.1	CAPN12	CCDS12519.1
BMPER	CCDS5442.1	C20orf10	CCDS13352.1	CAPN3	CCDS10084.1
BNC2	CCDS6482.1	C20orf102	CCDS13299.1	CAPN3	CCDS10084.1
BOC	CCDS2971.1	C20orf114	CCDS13218.1	CAPZA3	CCDS8681.1
BPY2IP1	NM_018174	C20orf23	CCDS13122.1	CARD11	CCDS5336.1
BRAF	CCDS5863.1	C20orf78	ENST00000278779	CART1	CCDS9028.1
BRF1	CCDS10001.1	C21orf29	CCDS13712.1	CASC5	NM_170589
BRP44L	CCDS5293.1	C21orf5	CCDS13643.1	CASQ1	CCDS1198.1
BRPF1	CCDS2575.1	C21orf69	NM_058189	CCDC15	NM_025004
BSN	CCDS2800.1	C2orf17	CCDS2434.1	CCNF	CCDS10467.1
BST1	CCDS3416.1	C2orf29	CCDS2050.1	CCNL2	ENST00000321423
BTAF1	CCDS7419.1	C2orf3	CCDS1961.1	CCNYL1	ENST00000339882
BTBD1	CCDS10322.1	C3orf14	CCDS2896.1	CD19	CCDS10644.1
BTBD3	CCDS13113.1	C4orf7	CCDS3537.1	CD84	CCDS1206.1
BTC	CCDS3566.1	C5AR1	NM_001736	CD96	CCDS2958.1
BTBK	CCDS14482.1	C6	CCDS3936.1	CDA08	CCDS10728.1
BTNL2	CCDS4749.1	C6orf103	ENST00000326929	CDC2L6	CCDS5085.1
BTNL9	CCDS4460.1	C6orf150	CCDS4978.1	CDC7	CCDS734.1
BUCS1	CCDS10587.1	C6orf163	NM_001010868	CDCA8	CCDS424.1
C10orf18	ENST00000263123	C6orf165	CCDS5009.1	CDH23	NM_022124
C10orf26	CCDS7540.1	C6orf168	NM_032511	CDH24	CCDS9585.1
C10orf33	CCDS7474.1	C6orf170	NM_152730	CDH26	CCDS13485.1
C10orf47	CCDS7085.1	C6orf21	NM_001003693	CDH5	CCDS10804.1
C10orf64	ENST00000265453	C6orf213	NM_001010852	CDK5	NM_004935
C10orf71	ENST00000323868	C6orf29	CCDS4724.1	CDK6	CCDS5628.1
C10orf80	NM_001008723	C6orf4	CCDS5092.1	CDT1	NM_030928
C10orf81	CCDS7583.1	C6orf68	CCDS5118.1	CDX1	CCDS4304.1
C11orf11	NM_006133	C7orf16	CCDS5436.1	CDYL2	NM_152342
C11ORF4	CCDS8066.1	C8A	CCDS606.1	CEACAM1	CCDS12609.1
C12orf11	CCDS8708.1	C8B	NM_000066	CELSR3	CCDS2775.1
C12orf42	NM_198521	C8orf77	NM_001039382	CENPF	NM_016343
C14orf115	CCDS9830.1	C8ORFK23	NM_001039112	CENTG3	NM_031946
C14orf131	NM_018335	C9orf126	NM_173690	CEP135	NM_025009
C14orf133	CCDS9862.1	C9orf19	CCDS6598.1	Cep164	NM_014956
C14orf145	NM_152446	C9orf5	NM_032012	CEP2	CCDS13255.1
C14orf155	CCDS9679.1	C9orf50	NM_199350	CETP	CCDS10772.1
C14orf159	NM_024952	CA2	CCDS6239.1	CFTR	CCDS5773.1
C14orf31	CCDS9704.1	CAB39	CCDS2478.1	CGI-38	CCDS10835.1
C14orf43	CCDS9819.1	CABIN1	CCDS13823.1	CGI-96	CCDS14036.1
C14orf49	CCDS9935.1	CABP1	CCDS9204.1	CGNL1	CCDS10161.1
C15orf2	CCDS10015.1	CACNA1A	NM_000068	CHAD	CCDS11568.1
C15orf42	ENST00000268138	CACNA1C	NM_000719	CHD4	CCDS8552.1
C16orf9	CCDS10402.1	CACNA1E	NM_000721	CHD5	CCDS57.1
C17orf27	NM_020914	CACNA1H	NM_021098	CHD6	CCDS13317.1
C17orf31	CCDS11016.1	CACNA1I	NM_001003406	CHD9	NM_025134
C18orf25	NM_001008239	CACNA1S	CCDS1407.1	CHDH	CCDS2873.1
C18orf4	CCDS11995.1	CACNA2D3	NM_018398	CHEK1	CCDS8459.1
C19orf29	ENST00000221899	CACNB2	CCDS7125.1	ChGn	CCDS6010.1

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
CHKA	CCDS8178.1	CPB1	NM_001871	DDX1	CCDS1686.1
CHL1	CCDS2556.1	CPN1	CCDS7486.1	DDX31	CCDS6951.1
CHRM2	CCDS5843.1	CPNE2	CCDS10774.1	DDX54	NM_024072
CHRM5	CCDS10031.1	CPNE4	CCDS3072.1	DEFB112	NM_001037498
CHRNA3	CCDS10305.1	CPS1	CCDS2393.1	DEFB125	CCDS12989.1
CHRNA4	CCDS13517.1	CPSF4	CCDS5664.1	DELGEF	CCDS7828.1
CHRNA9	CCDS3459.1	CPT1B	CCDS14098.1	DEPDC5	NM_014662
CHST13	CCDS3039.1	CPT1C	CCDS12779.1	DFNB31	CCDS6806.1
CIDEA	CCDS11856.1	CRA	CCDS942.1	DGCR6	CCDS13753.1
CIDEC	CCDS2587.1	CRAT	CCDS6919.1	DGKD	CCDS2504.1
CIZ1	CCDS6894.1	CREB1	CCDS2374.1	DHPS	CCDS12276.1
CKLFSF5	CCDS9599.1	CRIM2	ENST00000257704	DHX29	NM_019030
CLASP1	NM_015282	CRISPLD1	CCDS6219.1	DIO3	NM_001362
CLASP2	NM_015097	CRR9	CCDS3862.1	DKFZp434I099	CCDS10787.1
CLCN1	CCDS5881.1	CRX	CCDS12706.1	DKFZp547A023	CCDS845.1
CLCN5	CCDS14328.1	CRY2	CCDS7915.1	DKFZp547B1713	CCDS1591.1
CLDN11	CCDS3213.1	CRYAA	CCDS13695.1	DKFZP564B1023	CCDS1403.1
CLEC1A	CCDS8612.1	CSK	CCDS10269.1	DKFZp564I1922	CCDS14124.1
CLEC4E	CCDS8594.1	CSMD1	NM_033225	DKFZp761L1417	CCDS5658.1
CLEC7A	CCDS8613.1	CSN3	CCDS3538.1	DKFZp761N1114	CCDS1455.1
CLIC6	CCDS13638.1	CSNK2A2	CCDS10794.1	DLD	CCDS5749.1
CLN8	CCDS5956.1	CSPG2	CCDS4060.1	DLEC1	ENST00000337335
CLSPN	CCDS396.1	CSPG5	CCDS2757.1	DLGAP2	NM_004745
CLSTN2	CCDS3112.1	CSPG6	NM_005445	DMN	NM_015286
CLTA	CCDS6600.1	CSTF1	CCDS13452.1	DMTF1	CCDS5601.1
CMIP	NM_198390	CTEN	CCDS11368.1	DNAH1	NM_015512
CMYA1	CCDS2683.1	CTNNA2	NM_004389	DNAH10	CCDS9255.1
CMYA4	CCDS11292.1	CTNNA3	CCDS7269.1	DNAH11	NM_003777
CNNM2	CCDS7543.1	CTSW	CCDS8117.1	DNAH3	CCDS10594.1
CNOT1	CCDS10799.1	CUBN	CCDS7113.1	DNAH5	CCDS3882.1
CNOT10	CCDS2655.1	CUGBP1	CCDS7938.1	DNAH8	CCDS4838.1
CNOT7	CCDS6000.1	CUGBP1	CCDS7939.1	DNAH9	CCDS11160.1
CNR2	CCDS245.1	CUL4B	NM_003588	DNAI2	CCDS11697.1
CNTN4	CCDS2558.1	CUTL1	CCDS5721.1	DNCH1	CCDS9966.1
CNTNAP2	CCDS5889.1	CX40.1	CCDS7191.1	DNCL12	CCDS10818.1
COCH	CCDS9640.1	CXCR3	CCDS14416.1	DNHD3	NM_020877
COG5	CCDS5742.1	CXorf17	CCDS14356.1	DNTTIP1	CCDS13369.1
COG5	CCDS5742.1	CXorf20	CCDS14184.1	DOCK4	NM_014705
COH1	CCDS6280.1	CXorf27	ENST00000341016	DOCK8	CCDS6440.1
COL14A1	NM_021110	CXorf37	CCDS14322.1	DOCK9	NM_015296
COL18A1	NM_030582	CXXC5	NM_016463	DOK6	NM_152721
COL23A1	CCDS4436.1	CYBB	CCDS14242.1	DONSON	CCDS13632.1
COL24A1	NM_152890	CYP26C1	CCDS7425.1	DRCTNNB1A	CCDS5377.1
COL3A1	CCDS2297.1	CYP2C19	CCDS7436.1	DRD3	CCDS2978.1
COL4A2	NM_001846	CYP2R1	CCDS7818.1	DRG1	CCDS13897.1
COL4A4	NM_000092	CYP4F12	NM_023944	DSG1	CCDS11896.1
COL4A5	CCDS14543.1	DAB2IP	CCDS6832.1	DSG2	NM_001943
COL5A3	CCDS12222.1	DCBLD2	NM_080927	DSG3	CCDS11898.1
COL6A3	NM_004369	DCC	CCDS11952.1	DSG4	CCDS11897.1
COL6A3	NM_057167	DCT	CCDS9470.1	DSPP	NM_014208
COL8A2	CCDS403.1	DCTN4	CCDS4310.1	DST	CCDS4959.1
COPB	CCDS7815.1	DDB1	NM_001923	DTX1	CCDS9164.1
COQ2	NM_015697	DDR1	CCDS4690.1	DTX4	ENST00000227451

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
DULLARD	CCDS11093.1	EPHA6	ENST00000334709	FLJ12700	CCDS5898.1
DUSP22	CCDS4468.1	EPHA8	CCDS225.1	FLJ13273	CCDS3672.1
DUSP3	CCDS11469.1	EPO	CCDS5705.1	FLJ13576	CCDS5757.1
DYRK3	NM_001004023	ERCC5	NM_000123	FLJ13725	CCDS10840.1
DZIP3	CCDS2952.1	ERF	CCDS12600.1	FLJ13841	CCDS11819.1
E2F4	NM_001950	ERN1	NM_001433	FLJ13941	CCDS40.1
EAF1	CCDS2626.1	ESCO2	NM_001017420	FLJ14397	CCDS1945.1
EBF	CCDS4343.1	ESPNP	ENST00000270691	FLJ16165	NM_001004318
EBF3	NM_001005463	ESR1	CCDS5234.1	FLJ16331	NM_001004326
ECEL1	CCDS2493.1	ESR2	CCDS9762.1	FLJ16478	NM_001004341
ECHDC2	CCDS571.1	ETV1	NM_004956	FLJ20035	NM_017631
ECOP	NM_030796	EVI1	CCDS3205.1	FLJ20097	ENST00000317751
EDD1	NM_015902	EVPL	CCDS11737.1	FLJ20186	CCDS10989.1
EDG3	CCDS6680.1	EXOC6B	ENST00000272427	FLJ20232	CCDS13995.1
EDG8	CCDS12240.1	EXTL1	CCDS271.1	FLJ20272	NM_017735
EEF1A1	ENST00000331523	F13B	CCDS1388.1	FLJ20294	NM_017749
EFCBP1	NM_022351	F2RL1	CCDS4033.1	FLJ20298	CCDS14522.1
EFHC2	NM_025184	F3	CCDS750.1	FLJ21159	CCDS3792.1
EGF	CCDS3689.1	F5	CCDS1281.1	FLJ21963	CCDS9022.1
EGFR	CCDS5514.1	FAD158	CCDS725.1	FLJ22709	CCDS12351.1
EHBP1L1	ENST00000309295	FADS1	CCDS8011.1	FLJ23049	CCDS1309.1
EIF2A	NM_032025	FAM43A	NM_153690	FLJ23447	CCDS12300.1
EIF3S12	CCDS12517.1	FAM46B	CCDS294.1	FLJ23577	ENST00000303168
EIF4G1	CCDS3259.1	FAM47A	NM_203408	FLJ23577	CCDS3910.1
EIF4G2	NM_001418	FAM48A	ENST00000360252	FLJ23790	CCDS6346.1
EME2	NM_001010865	FAM63B	NM_019092	FLJ25715	NM_182570
EML4	CCDS1807.1	FAM78B	NM_001017961	FLJ25801	CCDS3850.1
EMR4	ENST00000359590	FAM92B	NM_198491	FLJ27465	NM_001039843
EN2	CCDS5940.1	FANCA	NM_000135	FLJ30525	CCDS787.1
ENO1	CCDS97.1	FANCD2	CCDS2595.1	FLJ30655	CCDS3740.1
ENPP2	CCDS6329.1	FASN	CCDS11801.1	FLJ30707	CCDS9427.1
ENPP6	CCDS3834.1	FAT	NM_005245	FLJ31438	NM_152385
ENPP7	CCDS11763.1	FBN3	CCDS12196.1	FLJ32796	CCDS1507.1
ENSA	CCDS958.1	FBXO40	NM_016298	FLJ32934	CCDS1082.1
ENST00000294635	ENST00000294635	FBXW7	CCDS3777.1	FLJ33167	CCDS3837.1
ENST00000310882	ENST00000310882	FCGBP	CCDS12546.1	FLJ33387	CCDS9783.1
ENST00000326382	ENST00000326382	FCHSD1	NM_033449	FLJ34512	CCDS10424.1
ENST00000328067	ENST00000328067	FECH	CCDS11964.1	FLJ34658	CCDS3913.1
ENST00000331583	ENST00000331583	FEZ1	NM_005103	FLJ35709	CCDS7767.1
ENST00000334627	ENST00000334627	FGD1	CCDS14359.1	FLJ35728	CCDS1537.1
ENST00000336168	ENST00000336168	FGD4	CCDS8727.1	FLJ36004	CCDS8704.1
ENST00000355177	ENST00000355177	FGF2	NM_002006	FLJ36208	NM_145270
ENST00000355324	ENST00000355324	FGFR3	CCDS3353.1	FLJ36601	CCDS14238.1
ENST00000355607	ENST00000355607	FGIF	CCDS8300.1	FLJ37440	CCDS2095.1
ENST00000357689	ENST00000357689	FIGF	CCDS14166.1	FLJ38964	NM_173527
ENST00000358347	ENST00000358347	FLII	CCDS11192.1	FLJ38973	NM_153689
ENST00000359736	ENST00000359736	FLJ10276	CCDS363.1	FLJ39058	CCDS8489.1
EPB41L2	CCDS5141.1	FLJ10514	CCDS1311.1	FLJ39198	NM_001039769
EPB41L4B	NM_019114	FLJ11088	CCDS8716.1	FLJ39873	CCDS2980.1
EPB49	CCDS6020.1	FLJ11535	CCDS12043.1	FLJ40243	NM_173489
EPC1	CCDS7172.1	FLJ12529	CCDS8006.1	FLJ40342	CCDS11512.1
EPHA2	CCDS169.1	FLJ12644	CCDS12843.1	FLJ40869	CCDS1691.1
EPHA5	CCDS3513.1	FLJ12671	CCDS1153.1	FLJ41170	NM_001004332

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
FLJ41766	ENST00000338573	GBF1	CCDS7533.1	GPS1	CCDS11800.1
FLJ43706	NM_001039774	GCGR	NM_000160	GPS2	NM_032442
FLJ44186	CCDS5854.1	GCM1	CCDS4950.1	GPSM2	CCDS792.1
FLJ44861	CCDS11778.1	GCM2	CCDS4517.1	GPT	CCDS6430.1
FLJ45300	NM_001001681	GCNT3	CCDS10172.1	GRAP2	CCDS13999.1
FLJ45744	CCDS12424.1	GDF3	CCDS8581.1	GRASP	CCDS8817.1
FLJ45964	CCDS2530.1	GEFT	CCDS8947.1	GRCA	CCDS8563.1
FLJ45974	NM_001001707	GFI1B	CCDS6957.1	GREB1	NM_014668
FLJ46072	CCDS6410.1	GFM1	NM_024996	GRIA4	CCDS8333.1
FLJ90650	CCDS4124.1	GGA2	CCDS10611.1	GRIK4	CCDS8433.1
FLT1	CCDS9330.1	GGPS1	CCDS1604.1	GRIN2B	CCDS8662.1
FMN2	NM_020066	GHSR	CCDS3218.1	GRIN3A	CCDS6758.1
FMNL2	NM_001004417	GLMAP1	CCDS5906.1	GRINA	NM_001009184
FN1	CCDS2399.1	GLMAP5	CCDS5907.1	GRM1	CCDS5209.1
FNBP1	NM_015033	GLMAP8	NM_175571	GRM3	CCDS5600.1
FNDC1	NM_032532	GIT2	CCDS9138.1	GSR	NM_000637
FOXA2	CCDS13147.1	GJA4	NM_002060	GSTO2	CCDS7556.1
FOXB1	NM_012182	GJB4	CCDS383.1	GTF2A2	CCDS10173.1
FOXI1	CCDS4372.1	GK	CCDS14225.1	GTF2H4	NM_020442
FOXM1	CCDS8515.1	GLRA1	CCDS4320.1	GTF3C4	CCDS6953.1
FOXR2	NM_198451	GMCL1L	CCDS4433.1	GUCY1A3	NM_000856
FRAS1	NM_025074	GMDS	CCDS4474.1	GUCY1B2	CCDS9426.1
FREM2	NM_207361	GML	CCDS6391.1	GZMH	CCDS9632.1
FRMD3	NM_174938	GNAI2	CCDS2813.1	HAMP	CCDS12454.1
FRMD4B	ENST00000264546	GNAT1	CCDS2812.1	HBB	NM_000519
FRMPD1	CCDS6612.1	GNL2	CCDS421.1	HBXAP	CCDS8253.1
FRMPD4	NM_014728	GNPTG	CCDS10436.1	HCFC2	CCDS9097.1
FSD2	NM_001007122	GNS	CCDS8970.1	HDAC2	NM_001527
FSTL1	CCDS2998.1	GOLGA3	CCDS9281.1	HDAC9	NM_178425
FSTL4	NM_015082	GOLGA4	CCDS2666.1	HDC	CCDS10134.1
FSTL5	CCDS3802.1	GORASP2	NM_015530	HECW2	NM_020760
FUBP1	CCDS583.1	GOT2	CCDS10801.1	HERC1	NM_003922
FUT2	NM_000511	GP6	NM_016363	HERC2	CCDS10021.1
FXYD6	CCDS8387.1	GPBP1	NM_022913	HGSNAT	ENST00000332689
FYCO1	CCDS2734.1	GPI7	CCDS3336.1	HHIP	CCDS3762.1
FZD10	CCDS9267.1	GPR114	CCDS10785.1	HIF3A	CCDS12681.1
FZD3	CCDS6069.1	GPR116	CCDS4919.1	HIP1	NM_005338
FZD6	CCDS6298.1	GPR132	CCDS9997.1	HIVEP1	NM_002114
FZD9	CCDS5548.1	GPR142	CCDS11698.1	HIVEP2	NM_006734
G3BP2	CCDS3571.1	GPR144	NM_182611	HIVEP3	CCDS463.1
GABPA	CCDS13575.1	GPR145	CCDS5044.1	HMG20A	CCDS10295.1
GABRA6	CCDS4356.1	GPR174	CCDS14443.1	HMGCL	CCDS243.1
GABRD	CCDS36.1	GPR37	CCDS5792.1	HMP19	CCDS4391.1
GAD2	CCDS7149.1	GPR37L1	CCDS1420.1	HNT	CCDS8491.1
GALNT13	CCDS2199.1	GPR40	CCDS12458.1	HORMAD1	CCDS967.1
GALNT3	CCDS2226.1	GPR43	CCDS12461.1	HOXA6	CCDS5407.1
GALNT7	CCDS3815.1	GPR61	CCDS801.1	HP	NM_005143
GALNTL1	NM_020692	GPR73L1	CCDS13089.1	HP1BP3	NM_016287
GANAB	CCDS8026.1	GPR74	CCDS3551.1	HPCAL4	CCDS441.1
GAPVD1	NM_015635	GPR78	CCDS3403.1	HRB	CCDS2467.1
GAS6	CCDS9540.1	GPR83	CCDS8297.1	HRBL	CCDS5697.1
GATA4	CCDS5983.1	GPR85	CCDS5758.1	HRG	CCDS3280.1
GATA6	CCDS11872.1	GPRC5C	CCDS11699.1	HS2ST1	CCDS712.1

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
HS2ST1	CCDS711.1	ITPR3	CCDS4783.1	KIAA0863	NM_014913
HSA9761	CCDS3981.1	IVNS1ABP	CCDS1368.1	KIAA0980	NM_025176
HSD17B2	CCDS10936.1	JMJD1A	CCDS1990.1	KIAA1024	NM_015206
HSD17B8	CCDS4769.1	JMJD1B	NM_016604	KIAA1033	NM_015275
HSPA4L	CCDS3734.1	JUNB	CCDS12280.1	KIAA1086	ENST00000262961
HSPC111	NM_016391	K0574_HUMAN	ENST00000261275	KIAA1109	ENST00000264501
HSPG2	NM_005529	KATNAL2	NM_031303	KIAA1223	NM_020337
HTR3C	CCDS3250.1	KBTBD3	CCDS8334.1	KIAA1274	NM_014431
HTR3E	CCDS3251.1	KBTBD4	CCDS7940.1	KIAA1328	NM_020776
HXMA	CCDS10586.1	KCNA4	NM_002233	KIAA1377	NM_020802
HYPB	CCDS2749.1	KCNA7	CCDS12755.1	KIAA1411	NM_020819
IBTK	NM_015525	KCNB2	CCDS6209.1	KIAA1441	CCDS992.1
ICAM3	CCDS12235.1	KCNC4	CCDS821.1	KIAA1467	NM_020853
ICEBERG	NM_021571	KCND2	CCDS5776.1	KIAA1505	NM_020879
IDE	CCDS7421.1	KCNG3	CCDS1809.1	KIAA1524	NM_020890
IDH1	CCDS2381.1	KCNH1	CCDS1496.1	KIAA1576	NM_020927
IFI44	CCDS688.1	KCNH5	CCDS9756.1	KIAA1618	CCDS11772.1
IFIT3	CCDS7402.1	KCNJ15	CCDS13656.1	KIAA1754L	NM_178495
IFNAR1	CCDS13624.1	KCNK1	CCDS1599.1	KIAA1804	CCDS1598.1
IFRD1	NM_001007245	KCNK5	CCDS4841.1	KIAA1862	NM_032534
IGF1	CCDS9091.1	KCNN1	NM_002248	KIAA1909	NM_052909
IGF2	CCDS7728.1	KCNQ3	NM_004519	KIAA1946	NM_177454
IGFBP7	CCDS3512.1	KCNQ4	CCDS456.1	KIAA1967	NM_021174
IGSF1	CCDS14629.1	KCTD7	CCDS5534.1	KIAA2022	NM_001008537
IGSF10	CCDS3160.1	KCTD8	CCDS3467.1	KIAA2026	NM_001017969
IGSF9	CCDS1190.1	KDELR2	CCDS5351.1	KIDINS220	NM_020738
IKBKE	NM_014002	KDR	CCDS3497.1	KIFC2	CCDS6427.1
IL12RB2	CCDS638.1	KEL	NM_000420	KIFC3	CCDS10789.1
IL17B	CCDS4297.1	KIAA0082	CCDS4835.1	KIRREL2	CCDS12479.1
IL17RE	CCDS2589.1	KIAA0101	CCDS10193.1	KIRREL3	NM_032531
IL1F9	CCDS2108.1	KIAA0103	CCDS6309.1	KLHDC5	NM_020782
ILJRL1	CCDS2057.1	KIAA0133	NM_014777	KLHL10	NM_152467
IL3	CCDS4149.1	KIAA0143	NM_015137	KLHL4	CCDS14456.1
ILT7	CCDS12890.1	KIAA0153	CCDS14047.1	KLK9	CCDS12816.1
IMP4	CCDS2160.1	KIAA0317	NM_001039479	KLP1	CCDS12926.1
IMPDH1	NM_183243	KIAA0329	NM_014844	KLRG1	CCDS8599.1
INDO	NM_002164	KIAA0350	NM_015226	KNTC1	NM_014708
INSIG2	CCDS2122.1	KIAA0367	NM_015225	KREMEN2	CCDS10484.1
IPO13	CCDS503.1	KIAA0404	NM_015104	KREMEN2	CCDS10483.1
IPO8	CCDS8719.1	KIAA0406	CCDS13300.1	KRT9	NM_000226
IQGAP2	NM_006633	KIAA0528	NM_014802	KRTAP12-3	NM_198697
IQWD1	CCDS1267.1	KIAA0649	CCDS6988.1	KRTAP20-2	CCDS13604.1
IRS1	CCDS2463.1	KIAA0652	CCDS7921.1	KRTHA4	CCDS11390.1
IRTA2	CCDS1165.1	KIAA0664	NM_015229	KSR1	NM_014238
IRX6	NM_024335	KIAA0672	NM_014859	LICAM	CCDS14733.1
ISL1	NM_002202	KIAA0690	CCDS7457.1	L3MBTL2	CCDS14011.1
ITGA4	NM_000885	KIAA0701	NM_001006947	LACE1	CCDS5067.1
ITGA7	CCDS8888.1	KIAA0703	NM_014861	LACRT	CCDS8883.1
ITGAL	NM_002209	KIAA0748	ENST00000316577	LAMA1	NM_005559
ITGAX	CCDS10711.1	KIAA0759	CCDS9852.1	LAMA3	CCDS11880.1
ITIH5	NM_032817	KIAA0774	NM_001033602	LAMA4	NM_002290
ITLN1	CCDS1211.1	KIAA0802	CCDS11841.1	LAMB3	CCDS1487.1
ITPKB	CCDS1555.1	KIAA0831	NM_014924	LAMP3	CCDS3242.1

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
LAP1B	CCDS1335.1	LOC648272	ENST00000343945	MAN1B1	CCDS7029.1
LARGE	CCDS13912.1	LOC651746	ENST00000296657	MAN2A1	NM_002372
LARP5	NM_015155	LOC651863	ENST00000333744	MAN2B1	NM_000528
LATS1	NM_004690	LOC90379	NM_138353	MAP1B	CCDS4012.1
LATS2	CCDS9294.1	LOC90826	CCDS3771.1	MAP3K11	CCDS8107.1
LAX	CCDS1441.1	LOC92154	NM_138383	MAP3K14	NM_003954
LBP	CCDS13304.1	LOC93349	NM_138402	MAP3K8	CCDS7166.1
LCA10	NM_001039768	LPAL2	ENST00000342479	MAP3K9	NM_033141
LCT	CCDS2178.1	LPHN1	CCDS12307.1	MAP4K4	NM_004834
LDLRAD3	NM_174902	LPHN2	CCDS689.1	MAP7D3	ENST00000218318
LEMD2	CCDS4785.1	LPHN3	NM_015236	MARCO	CCDS2124.1
LENG8	CCDS12894.1	LPIN3	NM_022896	MARK3	NM_002376
LETM1	CCDS3355.1	LPL	CCDS6012.1	MARS	CCDS8942.1
LETMD1	CCDS8806.1	LRAT	CCDS3789.1	MARS2	NM_138395
LIP8	CCDS11126.1	LRCH1	NM_015116	MASS1	NM_032119
LIPM	ENST00000282673	LRFN5	CCDS9678.1	MAST4	ENST00000261569
LMNB1	CCDS4140.1	LRP1	CCDS8932.1	MATN1	CCDS336.1
LMX1A	CCDS1247.1	LRP10	CCDS9578.1	MBD1	CCDS11941.1
LNK	CCDS3492.1	LRP1B	CCDS2182.1	MBNL1	CCDS3163.1
LNK2	CCDS9323.1	LRP2	CCDS2232.1	MCCC1	CCDS3241.1
LOC113655	CCDS6431.1	LRRC16	NM_017640	MCF2L	ENST00000261963
LOC124842	CCDS11283.1	LRRC4	CCDS5799.1	MCFD2	NM_139279
LOC126248	CCDS12429.1	LRRC4B	ENST00000253728	MCM10	CCDS7095.1
LOC131368	CCDS2947.1	LRRC7	CCDS645.1	MCPI1	NM_024596
LOC131873	ENST00000358511	LRR1Q1	NM_032165	MDGA1	NM_153487
LOC134145	NM_199133	LRRK1	NM_024652	MDH2	CCDS5581.1
LOC146562	CCDS10521.1	LRRN1	NM_020873	MEA	CCDS4879.1
LOC158830	NM_001025265	LRRN3	CCDS5754.1	MED12	NM_005120
LOC200312	NM_001017981	LRRN5	CCDS1448.1	MEFV	CCDS10498.1
LOC221955	CCDS5350.1	LTB4R2	CCDS9624.1	MEN1	CCDS8083.1
LOC257106	CCDS1215.1	LTBP1	NM_000627	METTL5	NM_014168
LOC283537	CCDS9332.1	LTBP3	CCDS8103.1	MGAM	NM_004668
LOC284912	CCDS13918.1	LTBP4	NM_003573	MGC16635	CCDS14097.1
LOC284948	CCDS1976.1	LTK	CCDS10077.1	MGC19764	NM_144975
LOC339977	NM_001024611	LUC7L	CCDS10401.1	MGC20419	CCDS562.1
LOC374768	NM_199339	LY6K	CCDS6385.1	MGC20741	CCDS4861.1
LOC387755	NM_001031853	LYNX1	ENST00000317543	MGC21830	CCDS10463.1
LOC387856	NM_001013635	LYPLA1	CCDS6157.1	MGC24039	NM_144973
LOC388595	NM_001013641	LYRIC	CCDS6274.1	MGC2655	CCDS10491.1
LOC388969	NM_001013649	LYST	NM_000081	MGC26598	CCDS9036.1
LOC391123	NM_001013661	LYZL4	CCDS2697.1	MGC26818	CCDS44.1
LOC392617	ENST00000333066	LZTR2	NM_033127	MGC27016	CCDS3790.1
LOC400707	NM_001013673	M160	CCDS8577.1	MGC29814	CCDS11742.1
LOC441136	NM_001013719	MACF1	CCDS435.1	MGC29875	CCDS1493.1
LOC441233	NM_001013724	MAEA	NM_001017405	MGC33367	CCDS10738.1
LOC442213	NM_001013732	MAGEA4	CCDS14702.1	MGC33414	CCDS279.1
LOC494115	NM_001008662	MAGEB10	NM_182506	MGC33486	CCDS8133.1
LOC51058	CCDS476.1	MAGEC1	NM_005462	MGC33889	CCDS14216.1
LOC54103	NM_017439	MAGEH1	CCDS14369.1	MGC34647	CCDS10895.1
LOC54499	CCDS1251.1	MAGI-3	CCDS859.1	MGC35118	CCDS10046.1
LOC550631	NM_001017437	MAK10	CCDS6673.1	MGC35194	CCDS147.1
LOC63928	CCDS10617.1	MALT1	CCDS11967.1	MGC35366	CCDS9057.1
LOC643866	NM_001039771	MAMDC2	CCDS6631.1	MGC39581	CCDS12149.1

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
MGC42174	NM_152383	MYBPC3	NM_000256	NLGN2	CCDS11103.1
MGC4251	CCDS11474.1	MYBPHL	NM_001010985	NLN	CCDS3989.1
MGC4268	CCDS2152.1	MYF6	CCDS9019.1	NM_001080470.1	ENST00000271263
MGC45562	CCDS11371.1	MYH14	NM_024729	NMBR	CCDS5196.1
MGC45780	CCDS6064.1	MYH15	ENST00000273353	NMUR1	CCDS2486.1
MGC47869	CCDS8667.1	MYH3	CCDS11157.1	NNT	CCDS3949.1
MHC2TA	CCDS10544.1	MYH4	CCDS11154.1	NOD3	NM_178844
MIA3	ENST00000320831	MYO15A	NM_016239	NOR1	CCDS409.1
MICAL-L2	CCDS5324.1	MYO18B	NM_032608	NOS3	CCDS5912.1
MINK1	NM_170663	MYO1B	CCDS2311.1	NOTCH1	NM_017617
MIPEP	CCDS9303.1	MYO1D	NM_015194	NOTCH2	CCDS908.1
MIR16	CCDS10578.1	MYO1E	NM_004998	NOTCH3	CCDS12326.1
MKI67	CCDS7659.1	MYO3A	CCDS7148.1	NOTCH4	NM_004557
MLL	NM_005933	MYO3B	NM_138995	NOX4	CCDS8285.1
MLL3	CCDS5931.1	MYO5A	NM_000259	NP_001073909.1	ENST00000327928
MLL4	NM_014727	MYO5C	NM_018728	NP_001073931.1	ENST00000341689
MLLT4	CCDS5303.1	MYO9B	NM_004145	NP_001073940.1	ENST00000292357
MLLT7	NM_005938	MYOCD	CCDS11163.1	NP_001073948.1	ENST00000296794
MME	CCDS3172.1	MYOM1	NM_003803	NP_001073961.1	ENST00000219301
MMP10	CCDS8321.1	MYOM2	CCDS5957.1	NP_001073971.1	ENST00000266524
MMP16	CCDS6246.1	MYR8	NM_015011	NP_001074294.1	ENST00000342607
MOCS1	CCDS4845.1	MYRIP	CCDS2689.1	NPC1L1	CCDS5491.1
MON2	NM_015026	MYST3	CCDS6124.1	NPL	CCDS1350.1
MPDU1	CCDS11115.1	MYT1L	NM_015025	NPLOC4	NM_017921
MPDZ	NM_003829	NAGA	CCDS14030.1	NPPA	CCDS139.1
MPP1	CCDS14762.1	NALP1	NM_014922	NPR3	NM_000908
MPZ	CCDS1229.1	NALP11	CCDS12935.1	NPTXR	NM_014293
MRC2	CCDS11634.1	NALP7	CCDS12912.1	NR_002781.1	ENST00000246203
MRGX1	CCDS7846.1	NAPSB	ENST00000253720	NR2E1	CCDS5063.1
MRPL13	CCDS6332.1	NARG1L	CCDS9379.1	NRAP	CCDS7578.1
MRPL16	CCDS7976.1	NAV1	CCDS1414.1	NRBP2	NM_178564
MRPL37	ENST00000329505	NCBP1	CCDS6728.1	NRK	NM_198465
MRPL44	CCDS2459.1	NCKAP1L	NM_005337	NRP1	CCDS7177.1
MRPL46	CCDS10341.1	NCOA5	CCDS13392.1	NRP2	CCDS2364.1
MRPL55	CCDS1567.1	NCOA6	CCDS13241.1	NRXN2	CCDS8077.1
MRPS5	CCDS2010.1	NDUFA11	CCDS12155.1	NS3TP2	CCDS4136.1
MRPS7	CCDS11718.1	NDUFB2	CCDS5862.1	NT5E	CCDS5002.1
MRV11	NM_006069	NDUFS6	CCDS3866.1	NTN2L	CCDS10469.1
MS4A7	CCDS7985.1	NEB	NM_004543	NTRK3	CCDS10340.1
MSI2	CCDS11596.1	NEIL3	CCDS3828.1	NUAK1	NM_014840
MSL2L1	NM_018133	NEUROG2	CCDS3698.1	NUPI60	NM_015231
MSRB3	CCDS8973.1	NF1	CCDS11264.1	NUPI88	NM_015354
MTA1	NM_004689	NFATC3	CCDS10862.1	NUP205	NM_015135
MTHFD2L	NM_001004346	NFATC4	CCDS9629.1	NUP210L	NM_207308
MTNR1B	CCDS8290.1	NGEF	CCDS2500.1	NUP98	CCDS7746.1
MTP	CCDS3651.1	NHS	CCDS14181.1	NURIT	CCDS9399.1
MTR	CCDS1614.1	NIF3L1BP1	CCDS2900.1	NXF3	CCDS14503.1
MTX2	CCDS2272.1	NIN	NM_182944	NXF5	CCDS14491.1
MUC15	CCDS7859.1	NISCH	NM_007184	NXPH1	NM_152745
MUC16	NM_024690	NKG7	CCDS12830.1	OAS3	NM_006187
MUC5AC	ENST00000349637	NKRF	NM_017544	OBSCN	CCDS1570.1
MUC7	CCDS3541.1	NKX2-5	CCDS4387.1	ODZ2	ENST00000314238
MVP	CCDS10656.1	NLGN1	CCDS3222.1	OLIG2	CCDS13620.1

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
OPRD1	CCDS329.1	OR9Q2	NM_001005283	PDZD7	NM_024895
OPRL1	CCDS13556.1	OSAP	NM_032623	PEG10	ENST00000362013
OR10G3	NM_001005465	OSBPL2	CCDS13494.1	PELP1	NM_014389
OR10G4	NM_001004462	OSBPL5	NM_145638	PENK	CCDS6168.1
OR10H2	CCDS12333.1	OSBPL9	CCDS558.1	PERQ1	NM_022574
OR10P1	NM_206899	OSR2	NM_053001	PEX1	CCDS5627.1
OR10T2	NM_001004475	OSTM1	CCDS5062.1	PEX10	CCDS41.1
OR13J1	NM_001004487	OTOF	CCDS1725.1	PFAS	CCDS11136.1
OR1L8	NM_001004454	OTOG	ENST00000342528	PFKFB3	CCDS7078.1
OR2A12	NM_001004135	OTOR	CCDS13124.1	PGAP1	CCDS2318.1
OR2AG1	NM_001004489	OTUD1	ENST00000298035	PGBD5	CCDS1583.1
OR2AG2	NM_001004490	OVCH1	NM_183378	PHC3	NM_024947
OR2D2	NM_003700	OVOL1	CCDS8112.1	PHEMX	CCDS7733.1
OR2G3	NM_001001914	OXA1L	CCDS9573.1	PHF2	ENST00000298216
OR2L13	CCDS1637.1	p44S10	CCDS2901.1	PHF21A	NM_016621
OR2L2	NM_001004686	PADI2	CCDS177.1	PHIP	CCDS4987.1
OR2S2	CCDS6596.1	PAPLN	NM_173462	PHKA2	CCDS14190.1
OR2T4	NM_001004696	PAPOLG	CCDS1863.1	PHLPP	NM_194449
OR2V2	CCDS4461.1	PAPPA2	NM_020318	PHLPPL	NM_015020
OR2Y1	NM_001001657	PARC	CCDS4890.1	PHOX2B	CCDS3463.1
OR2Z1	NM_001004699	PARP11	CCDS8523.1	PIGN	NM_176787
OR3A1	CCDS11023.1	PAX9	CCDS9662.1	PIGQ	CCDS10411.1
OR4A5	NM_001005272	PCAF	CCDS2634.1	PIGR	CCDS1474.1
OR4L1	NM_001004717	PCDH11X	CCDS14463.1	PIK3C2G	NM_004570
OR4N2	NM_001004723	PCDHA10	NM_031859	PIK3CA	NM_006218
OR4P4	NM_001004124	PCDHA13	CCDS4240.1	PIK3CG	CCDS5739.1
OR52A5	NM_001005160	PCDHB7	CCDS4249.1	PIK3R1	CCDS3993.1
OR52B2	NM_001004052	PCDHGA4	NM_032053	PIK3R4	CCDS3067.1
OR52D1	NM_001005163	PCDHGA9	NM_032089	PIK3R5	CCDS11147.1
OR52E6	NM_001005167	PCDHGB7	NM_032101	PIP5K1A	CCDS990.1
OR52I1	NM_001005169	PCDHGC4	CCDS4260.1	PIP5K3	CCDS2382.1
OR52N4	NM_001005175	PCDHGC4	CCDS4261.1	PISD	CCDS13899.1
OR56A4	NM_001005179	PCDHGC4	CCDS4263.1	PITPNM1	NM_004910
OR56B1	NM_001005180	PCGF2	NM_007144	PITPNM2	CCDS9242.1
OR56B4	NM_001005181	PCNX12	ENST00000344698	PITPNM3	CCDS11076.1
OR5A1	NM_001004728	PCSK2	CCDS13125.1	PIWIL3	NM_001008496
OR5AP2	NM_001002925	PCYOX1	CCDS1902.1	PKD1	NM_000296
OR5AU1	NM_001004731	PDCD10	CCDS3202.1	PKD1L2	NM_182740
OR5B17	ENST00000357377	PDCD11	NM_014976	PKHD1	CCDS4935.1
OR5BF1	NM_001001918	PDE1C	CCDS5437.1	PKHD1L1	NM_177531
OR5D14	NM_001004735	PDE4A	CCDS12238.1	PKIA	CCDS6222.1
OR5K4	NM_001005517	PDE4B	CCDS632.1	PLA1A	CCDS2991.1
OR5M1	ENST00000303005	PDE4C	CCDS12373.1	PLCH2	NM_014638
OR5M8	NM_001005282	PDE4D	NM_006203	PLCXD3	NM_001005473
OR5M9	NM_001004743	PDGFB	CCDS13987.1	PLD2	CCDS11057.1
OR6C74	NM_001005490	PDGFRA	CCDS3495.1	PLEC1	NM_201378
OR6K3	NM_001005327	PDGFRB	CCDS4303.1	PLEKHA4	CCDS12737.1
OR6W1P	ENST00000340373	PDHA2	CCDS3644.1	PLEKHH2	CCDS1812.1
OR7A5	CCDS12318.1	PDHB	CCDS2890.1	PLIN	CCDS10353.1
OR7D4	NM_001005191	PDIA2	NM_006849	PLSCR3	NM_020360
OR8D2	NM_001002918	PDK1	CCDS2250.1	PLXDC2	CCDS7132.1
OR8K3	NM_001005202	PDLIM4	CCDS4152.1	PLXNA3	CCDS14752.1
OR9K2	NM_001005243	PDZD2	NM_178140	PLXNB2	ENST00000359337

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
PLXNC1	CCDS9049.1	PSRC2	NM_144982	Q96CK5_HUMAN	ENST00000273582
PMS1	CCDS2302.1	PTAR1	ENST00000340434	Q96DR3_HUMAN	ENST00000324748
PMS2L4	ENST00000275546	PTCH2	CCDS516.1	Q96FF7_HUMAN	ENST00000269720
PNLIP	CCDS7594.1	PTEN	NM_000314	Q96NE0_HUMAN	ENST00000329922
PNOC	CCDS6066.1	PTGDR	CCDS9707.1	Q96NL2_HUMAN	ENST00000272907
PODXL2	CCDS3044.1	PTGFR	CCDS686.1	Q96PS2_HUMAN	ENST00000326978
POLD1	CCDS12795.1	PTGS2	CCDS1371.1	Q9H030_HUMAN	ENST00000237449
POLE	CCDS9278.1	PTPLA	CCDS7121.1	Q9H6A9_HUMAN	ENST00000309024
POLG2	NM_007215	PTPN23	CCDS2754.1	Q9H800_HUMAN	ENST00000357106
POLM	NM_013284	PTPRF	CCDS489.1	Q9H8D1_HUMAN	ENST00000360549
POLR3B	CCDS9105.1	PTPRK	CCDS5137.1	Q9HAC4_HUMAN	ENST00000206466
POLR3E	CCDS10605.1	PTPRM	CCDS11840.1	Q9P1M5_HUMAN	ENST00000303007
POPDC2	CCDS2992.1	PTPRS	CCDS12139.1	Q9ULE4_HUMAN	ENST00000265018
POR	CCDS5579.1	PTPRU	CCDS334.1	Q9Y6V0-3	ENST00000333891
PORCN	CCDS14296.1	PTX3	CCDS3180.1	QPCT	CCDS1790.1
POT1	CCDS5793.1	PUM1	CCDS338.1	QRICH2	NM_032134
POU1F1	CCDS2919.1	PYGB	CCDS13171.1	QSCN6	CCDS1337.1
POU2F1	CCDS1259.1	Q13034_HUMAN	ENST00000225928	QSER1	NM_024774
POU6F2	NM_007252	Q4VXG5_HUMAN	ENST00000327794	QTRTD1	NM_024638
PPAP2C	CCDS12023.1	Q4VXG5_HUMAN	ENST00000331811	RAB36	CCDS13805.1
PPARA	NM_001001930	Q5JX50_HUMAN	ENST00000325076	RAB3C	CCDS3976.1
PPBP	CCDS3563.1	Q5JYU7_HUMAN	ENST00000333418	RAB3GAP2	NM_012414
PPEF2	NM_006239	Q5T740_HUMAN	ENST00000343319	RAB3IL1	CCDS8014.1
PPIG	CCDS2235.1	Q5W0A0_HUMAN	ENST00000298738	RAC2	CCDS13945.1
PPL	CCDS10526.1	Q68CJ6_HUMAN	ENST00000341513	RAD23A	CCDS12289.1
PPM2C	CCDS6259.1	Q6IEE8_HUMAN	ENST00000354872	RAD51L3	CCDS11287.1
PPP1CC	CCDS9150.1	Q6FK04_HUMAN	ENST00000329214	RAD52	CCDS8507.1
PPP1R12A	NM_002480	Q6RGF6_HUMAN	ENST00000359144	RAFTLIN	NM_015150
PPP1R12C	CCDS12916.1	Q6ZRB0_HUMAN	ENST00000297487	RAI1	CCDS11188.1
PPP2CZ	CCDS855.1	Q6ZSY1_HUMAN	ENST00000320930	RALBP1	CCDS11845.1
PPP2R2C	CCDS3387.1	Q6ZT40_HUMAN	ENST00000296564	RANBP17	NM_022897
PPRC1	CCDS7529.1	Q6ZUG5_HUMAN	ENST00000344062	RANP1	ENST00000333828
PRCC	CCDS1157.1	Q6ZV46_HUMAN	ENST00000341696	RAP140	CCDS2877.1
PRDM16	NM_199454	Q76B61_HUMAN	ENST00000360022	RAPGEF4	NM_007023
PRDM5	CCDS3716.1	Q86U37_HUMAN	ENST00000335192	RAPGEF6	NM_016340
PRELP	CCDS1438.1	Q86XQ1_HUMAN	ENST00000261673	RAPGEFL1	CCDS11363.1
PRIC285	CCDS13527.1	Q86YU6_HUMAN	ENST00000330768	RAPH1	CCDS2359.1
PRKCBP1	CCDS13404.1	Q8IUR1_HUMAN	ENST00000327506	RARSL	CCDS5011.1
PRKCZ	CCDS37.1	Q8N1R6_HUMAN	ENST00000331014	RASGRF1	CCDS10309.1
PRKDC	NM_006904	Q8N646_HUMAN	ENST00000359720	RASGRF2	CCDS4052.1
PRKG2	CCDS3589.1	Q8N800_HUMAN	ENST00000322516	RASL11B	CCDS3490.1
PRKRA	CCDS2279.1	Q8N822_HUMAN	ENST00000317280	RAX	CCDS11972.1
PRO1853	CCDS1788.1	Q8N8C3_HUMAN	ENST00000319889	RB1	NM_000321
PRO1855	CCDS11566.1	Q8N8K0_HUMAN	ENST00000301807	RBM14	CCDS8147.1
PROM1	NM_006017	Q8N9H1_HUMAN	ENST00000359503	RBM19	CCDS9172.1
PROSC	CCDS6096.1	Q8NBEO_HUMAN	ENST00000297801	RBM21	CCDS8021.1
PRPF18	CCDS7100.1	Q8NDH2_HUMAN	ENST00000322527	RBM25	NM_021239
PRR12	ENST00000246798	Q8NGK8_HUMAN	ENST00000334020	RBM27	ENST00000265271
PRSS16	CCDS4623.1	Q8NGL5_HUMAN	ENST00000328673	RBM34	ENST00000362051
PRSS22	CCDS10481.1	Q8NH06_HUMAN	ENST00000324144	RBMS3	NM_001003792
PSF1	NM_021067	Q8NHB0_HUMAN	ENST00000315712	RBP3	CCDS7218.1
PSIP1	CCDS6479.1	Q8TBRI_HUMAN	ENST00000354206	RBPSUH	CCDS3436.1
PSMD8	CCDS12515.1	Q96CH6_HUMAN	ENST00000329920	RC74	NM_018250

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
RCD-8	CCDS10849.1	SARG	CCDS1475.1	SIPAIL2	NM_020808
RDHE2	CCDS6167.1	SARS	CCDS795.1	SIPAIL3	NM_015073
RDS	CCDS4871.1	SASH1	CCDS5212.1	SKIV2L	CCDS4731.1
REG1B	CCDS1963.1	SCHIP1	CCDS3186.1	SKP2	CCDS3915.1
REN	NM_000537	SCN1B	CCDS12441.1	SLC10A4	CCDS3482.1
REPS2	CCDS14180.1	SCN3A	NM_006922	SLC11A1	CCDS2415.1
RET	CCDS7200.1	SCN3B	CCDS8442.1	SLC12A1	CCDS10129.1
RFC2	CCDS5567.1	SCN5A	NM_000335	SLC12A5	CCDS13391.1
RFNG	NM_002917	SCN9A	NM_002977	SLC14A1	CCDS11925.1
RFX3	CCDS6450.1	SCRIB	CCDS6411.1	SLC14A2	CCDS11924.1
RGS22	NM_015668	SCUBE1	CCDS14048.1	SLC16A5	CCDS11713.1
RGSL1	CCDS1346.1	SDC3	NM_014654	SLC1A2	NM_004171
RHOT1	NM_001033568	SDR-O	CCDS8926.1	SLC22A11	CCDS8074.1
RICTOR	NM_152756	SEC24C	CCDS7332.1	SLC22A18	CCDS7740.1
RIMBP2	NM_015347	SELO	NM_031454	SLC22A3	CCDS5277.1
RIMS2	NM_014677	SEMA5A	CCDS3875.1	SLC24A6	NM_024959
RIMS4	CCDS13338.1	SEMA5B	CCDS3019.1	SLC25A13	CCDS5645.1
RIPK4	CCDS13675.1	SEMA7A	CCDS10262.1	SLC26A4	CCDS5746.1
RLBP1	NM_000326	SEN2L	CCDS2611.1	SLC2A1	CCDS477.1
RLTPR	NM_001013838	SENP3	NM_015670	SLC30A1	CCDS1499.1
RNASEH2A	CCDS12282.1	SEPT2	CCDS2548.1	SLC30A5	CCDS3996.1
RNF103	NM_005667	SERPINA12	CCDS9926.1	SLC30A9	CCDS3465.1
RNF127	CCDS14575.1	SERPINA9	NM_175739	SLC35B2	NM_178148
RNF128	CCDS14521.1	SERPINB3	CCDS11987.1	SLC35D3	NM_001008783
RNF19	CCDS6286.1	SERPINB7	CCDS11988.1	SLC35F2	NM_017515
RNF25	CCDS2420.1	SERPINE2	CCDS2460.1	SLC38A1	NM_030674
RNF40	CCDS10691.1	SERPING1	CCDS7962.1	SLC38A4	CCDS8750.1
RNPC2	CCDS13265.1	SET7	CCDS3748.1	SLC38A6	CCDS9751.1
ROBO3	NM_022370	SETDB2	CCDS9417.1	SLC39A2	CCDS9563.1
ROCK1	CCDS11870.1	SEZ6	NM_178860	SLC43A3	CCDS7956.1
ROM1	CCDS8024.1	SEZ6L	CCDS13833.1	SLC4A1	CCDS11481.1
ROS1	CCDS5116.1	SFI1	NM_001007467	SLC4A5	CCDS1936.1
RoXaN	CCDS14013.1	SFMBT2	NM_001029880	SLC4A7	NM_003615
RP1L1	NM_178857	SFRP2	NM_003013	SLC5A5	CCDS12368.1
RPL11	CCDS238.1	SFTPB	CCDS1983.1	SLC5A7	CCDS2074.1
RPS14	CCDS4307.1	SG223_HUMAN	ENST00000330777	SLC7A10	CCDS12431.1
RPS6KA2	CCDS5294.1	SGCZ	CCDS5992.1	SLC7A13	NM_138817
RPS6KB2	NM_003952	SGK2	CCDS13320.1	SLC7A14	NM_020949
RPUSD3	CCDS2586.1	SGPP1	CCDS9760.1	SLC7A6	NM_003983
RRAGD	CCDS5022.1	SGPP2	CCDS2453.1	SLC8A1	CCDS1806.1
RSHL1	CCDS12675.1	SGSH	CCDS11770.1	SLC9A1	CCDS295.1
RSU1	CCDS7112.1	SH3BP1	CCDS13952.1	SLC9A2	CCDS2062.1
RTN1	CCDS9740.1	SH3BP2	NM_003023	SLC9A3R2	NM_004785
RTTN	NM_173630	SH3GL3	CCDS10325.1	SLC9A4	NM_001011552
RUNX1	CCDS13639.1	SHANK2	CCDS8198.1	SLCO1B1	CCDS8685.1
RUNX1T1	CCDS6256.1	SHANK3	ENST00000262795	SLCO2A1	CCDS3084.1
RWDD1	NM_001007464	SHB	NM_003028	SLCO4C1	NM_180991
RYR2	NM_001035	SHE	NM_001010846	SLCO6A1	NM_173488
RYR3	NM_001036	SHMT2	CCDS8934.1	SLIT2	CCDS3426.1
SALL3	CCDS12013.1	SIGLEC11	CCDS12790.1	SLITRK1	CCDS9464.1
SAMD11	ENST00000294573	SIGLEC5	NM_003830	SLITRK5	CCDS9465.1
SAMD9	NM_017654	SIGLEC8	NM_014442	SLITRK6	ENST00000313206
SAPS2	NM_014678	SIM2	CCDS13646.1	SMARCA2	NM_003070

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
SMARCA4	CCDS12253.1	STAP2	CCDS12128.1	TGFBRAP1	CCDS2067.1
SMARCC2	CCDS8907.1	STIM2	CCDS3440.1	TGM1	CCDS9622.1
SMC5L1	CCDS6632.1	STK33	CCDS7789.1	TGM5	NM_004245
SMCR8	CCDS11195.1	STK39	NM_013233	THAP9	CCDS3598.1
SMF_HUMAN	ENST00000261804	STRA6	CCDS10261.1	THBS1	NM_003246
SN	CCDS13060.1	STS	CCDS14127.1	THEA	CCDS592.1
SNED1	ENST00000310397	STS-1	NM_032873	THOP1	CCDS12095.1
SNRPA	CCDS12565.1	STX11	CCDS5205.1	THRAP3	ENST00000354618
SNX13	NM_015132	STX12	CCDS310.1	THSD7B	ENST00000272643
SNX27	CCDS1001.1	STXBP2	CCDS12181.1	TIMP2	CCDS11758.1
SNX4	CCDS3032.1	STXBP3	CCDS790.1	TINAG	CCDS4955.1
SOC5	CCDS1830.1	STYK1	CCDS8629.1	TJP3	NM_014428
SOHLH1	NM_001012415	SUCLA2	CCDS9406.1	TLL1	CCDS3811.1
SORCS2	NM_020777	SUCLG2	NM_003848	TLN1	NM_006289
SORCS3	CCDS7558.1	SULT6B1	NM_001032377	TLX3	NM_021025
SORL1	CCDS8436.1	SUNC1	NM_152782	TM4SF14	CCDS7369.1
SOS1	CCDS1802.1	SUSD5	ENST00000309558	TM4SF3	CCDS8999.1
SOSTDC1	CCDS5360.1	SV2B	CCDS10370.1	TM9SF4	CCDS13196.1
SOX13	NM_005686	SWAP70	NM_015055	TMED1	CCDS12249.1
SOX30	CCDS4339.1	SYDE2	ENST00000234668	TMEM131	ENST00000186436
SOX8	CCDS10428.1	SYN2	NM_133625	TMEM132C	ENST00000315208
SP100	CCDS2477.1	SYNE1	CCDS5236.1	TMEM16B	NM_020373
SPACA4	CCDS12725.1	SYNE1	CCDS5237.1	TMEM16C	NM_031418
SPAG1	NM_003114	SYNE2	CCDS9761.1	TMEM16E	NM_213599
SPAG5	NM_006461	SYT15	NM_181519	TMEM16G	NM_001001891
SPAG7	NM_004890	SYT16	NM_031914	TMEM16J	NM_001012302
SPATA1	CCDS697.1	SYT6	CCDS871.1	TMEM38A	CCDS12349.1
SPATA2	CCDS13422.1	TAAR9	ENST00000340640	TMEM46	NM_001007538
SPATC1	CCDS6413.1	TACC2	CCDS7626.1	TMEM63B	NM_018426
Spc25	CCDS2229.1	TACC3	CCDS3352.1	TMEM8	CCDS10407.1
SPEG	ENST00000265327	TAF1L	NM_153809	TMPRSS2	NM_005656
SPEN	CCDS164.1	TAF4B	ENST00000269142	TMPRSS4	NM_019894
SPG3A	CCDS9700.1	TAF6	CCDS5686.1	TNC	CCDS6811.1
SPI1	CCDS7933.1	TANC1	NM_033394	TNFAIP2	CCDS9979.1
SPIN3	NM_001010862	TAOK1	NM_020791	TNFSF18	CCDS1305.1
SPIRE2	NM_032451	TARBP2	CCDS8861.1	TNFSF4	CCDS1306.1
SPN	CCDS10650.1	TAS1R2	CCDS187.1	TNFSF9	CCDS12169.1
SPOCK3	NM_016950	TAS2R3	CCDS5867.1	TNIP1	NM_006058
SPON2	CCDS3347.1	TBC1D20	CCDS13002.1	TNIP2	CCDS3362.1
SPRED2	NM_181784	TBC1D4	NM_014832	TNK1	NM_003985
SPTB	NM_001024858	TBCD	NM_001033052	TNMD	CCDS14469.1
SPTBN1	NM_178313	TBX20	CCDS5445.1	TNN	NM_022093
SPTBN2	CCDS8150.1	TBX22	CCDS14445.1	TNPO1	CCDS4016.1
SPTBN4	CCDS12559.1	TCF7L1	CCDS1971.1	TNR	CCDS1318.1
SPTBN5	NM_016642	TCF8	CCDS7169.1	TNRC15	NM_015575
SREBF2	CCDS14023.1	TCHH	ENST00000290632	TNRC4	CCDS1002.1
SRGAP1	CCDS8967.1	TCN2	CCDS13881.1	TNRC6C	NM_018996
SRPK2	CCDS5735.1	TDRD5	CCDS1332.1	TOE1	CCDS521.1
SRRM2	NM_016333	TDRD9	CCDS9987.1	TOP2A	NM_001067
SSFA2	CCDS2284.1	TEAD2	CCDS12761.1	TOR1A	CCDS6930.1
ST14	CCDS8487.1	TEPP	CCDS10790.1	TOSO	CCDS1473.1
ST8SIA4	CCDS4091.1	TERF2IP	NM_018975	TP53	CCDS11118.1
STAB1	NM_015136	TFE3	CCDS14315.1	TPH2	NM_173353

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
TPR	NM_003292	UNQ689	CCDS3542.1	ZAN	NM_173059
TPST2	CCDS13839.1	UPK3B	CCDS5588.1	ZBTB16	CCDS8367.1
TRAM1L1	CCDS3707.1	URB1	ENST00000270201	ZBTB24	NM_014797
TRAPPC3	CCDS404.1	USH2A	CCDS1516.1	ZBTB4	CCDS11107.1
TREML2	CCDS4853.1	USP11	CCDS14277.1	ZBTB9	NM_006772
TREML3	ENST00000332842	USP26	CCDS14635.1	ZC3H6	NM_198581
TRIM14	CCDS6734.1	USP8	CCDS10137.1	ZFPM1	NM_153813
TRIM42	CCDS3113.1	VANGL1	CCDS883.1	ZFYVE9	CCDS563.1
TRIM45	CCDS893.1	VCAM1	CCDS773.1	ZIC1	CCDS3136.1
TRIM46	CCDS1097.1	VCIP135	CCDS6192.1	ZIK1	NM_001010879
TRIM55	CCDS6186.1	VCL	CCDS7340.1	ZMAT4	NM_024645
TRIM56	NM_030961	VDP	NM_003715	ZNF10	CCDS9283.1
TRIM58	CCDS1636.1	VDR	CCDS8757.1	ZNF160	CCDS12859.1
TRIO	CCDS3883.1	VGCNLI	CCDS9498.1	ZNF17	NM_006959
TRIOBP	NM_007032	VGLL2	CCDS5115.1	ZNF18	NM_144680
TRIP12	NM_004238	VIPR2	CCDS5950.1	ZNF183L1	CCDS9486.1
TRIP6	CCDS5708.1	VMD2	NM_004183	ZNF189	CCDS6754.1
TRMT5	NM_020810	VN2R1P	ENST00000312652	ZNF25	CCDS7195.1
TRPC4AP	CCDS13246.1	VPS11	NM_021729	ZNF286	CCDS11172.1
TRPC6	CCDS8311.1	VPS13A	CCDS6655.1	ZNF294	NM_015565
TRPM2	CCDS13710.1	VPS24	NM_001005753	ZNF295	CCDS13678.1
TRPM3	CCDS6634.1	VPS41	CCDS5457.1	ZNF30	NM_194325
TRPM4	NM_017636	VPS45A	CCDS944.1	ZNF31	NM_145238
TRPM5	NM_014555	VSIG2	CCDS8452.1	ZNF313	NM_018683
TRPM6	CCDS6647.1	VWF	CCDS8539.1	ZNF318	CCDS4895.1
TRPM7	NM_017672	WBSCR17	CCDS5540.1	ZNF333	CCDS12316.1
TRPV5	CCDS5875.1	WBSCR27	CCDS5561.1	ZNF339	CCDS13132.1
TRRAP	CCDS5659.1	WDFY3	CCDS3609.1	ZNF343	CCDS13028.1
TSAP6	CCDS2125.1	WDR21	CCDS9809.1	ZNF358	NM_018083
TSC2	CCDS10458.1	WDR22	NM_003861	ZNF366	CCDS4015.1
TSCOT	CCDS6786.1	WDR24	CCDS10420.1	ZNF406	NM_001029939
TSGA10	CCDS2037.1	WDR27	NM_182552	ZNF440L	NM_001012753
TTC12	CCDS8360.1	WDR32	CCDS6613.1	ZNF473	NM_015428
TTC18	CCDS7324.1	WDR34	CCDS6906.1	ZNF487	ENST00000315429
TTC6	NM_001007795	WDR42B	ENST00000329763	ZNF496	CCDS1631.1
TTLL2	CCDS5301.1	WDR52	CCDS2972.1	ZNF497	CCDS12977.1
TTLL5	NM_015072	WDR6	CCDS2782.1	ZNF507	NM_014910
TTN	NM_133378	WDR70	NM_018034	ZNF545	CCDS12493.1
TTN	NM_133432	WDTIC1	CCDS296.1	ZNF547	NM_173631
TUBGCP3	CCDS9525.1	WEE1	CCDS7800.1	ZNF558	CCDS12208.1
TUBGCP6	CCDS14087.1	WFS1	CCDS3386.1	ZNF585A	CCDS12499.1
TULP1	CCDS4807.1	WNK1	CCDS8506.1	ZNF628	NM_033113
TXNDC3	CCDS5452.1	WNK2	CCDS6704.1	ZNF67	ENST00000323012
TYR	CCDS8284.1	WN'T9A	NM_003395	ZNF79	CCDS6871.1
UBAP2L	CCDS1063.1	XAB2	NM_020196	ZP2	CCDS10596.1
UBE2G2	CCDS13714.1	XDH	CCDS1775.1	ZSCAN2	CCDS10329.1
UCHL1	CCDS3462.1	XPO1	NM_003400	ZSWIM4	NM_023072
UGCGL2	CCDS9480.1	XPO7	NM_015024	ZW10	CCDS8363.1
UGDH	CCDS3455.1	XR_016172.1	ENST00000355015		
UGT1A6	CCDS2510.1	XR_017335.1	ENST00000314295		
ULK1	CCDS9274.1	YN004_HUMAN	ENST00000281581		
UNQ2446	CCDS10850.1	YTHDC2	CCDS4113.1		
UNQ3030	CCDS3319.1	YWHAH	CCDS13901.1		

注：遺伝子記号は、Entrez Geneによって指定されている標準的な記号である (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。アクセッションID「NM_XXXX」は、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、各遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nuccore>)。アクセッションID「CCDSXXXX」は、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、個々の遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CCDS/>)。アクセッションID「ENSTXXXXXXXXXXXX」は、Ensemblによって、個々の遺伝子に

10

20

30

40

50

対して一意的に指定されている (<http://www.ensembl.org/index.html>)。

【 0 1 7 6 】

(表 1 3) 膀胱癌において体細胞突然変異を含む遺伝子。出典は、Jonesらの論文 (Jones et al., 2008) による。

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID
7h3	CCDS12324.1	ANAPC4	CCDS3434.1	BCAN	CCDS1149.1
AARS	NM_001605	ANK3	CCDS7258.1	BCHE	CCDS3198.1
ABCA1	CCDS6762.1	ANKAR	ENST00000313581	BCL2A1	CCDS10312.1
ABCA12	NM_015657	ANKRD27	NM_032139	Beta4GalNAc-T4	CCDS7694.1
ABCA7	CCDS12055.1	ANKRD6	NM_014942	BMPR2	NM_001204
ABCB5	CCDS5371.1	ANKRD9	CCDS9973.1	BOC	CCDS2971.1
ABCD2	CCDS8734.1	ANXA13	NM_001003954	BPIL3	CCDS13211.1
ABLM2	NM_032432	AOX1	NM_001159	BRCA2	CCDS9344.1
ACACB	NM_001093	AP3B2	NM_004644	BSN	CCDS2800.1
ACD	CCDS10842.1	APC2	CCDS12068.1	BTBD7	NM_001002860
ACE	CCDS11637.1	APG4A	CCDS14538.1	C10orf113	NM_001010896
ACOT9	NM_001033583	APOB	CCDS1703.1	C10orf31	NM_001012713
ACTL7B	CCDS6771.1	APRIN	NM_015032	C10orf93	CCDS7672.1
ADA	CCDS13335.1	APXL2	CCDS4161.1	C10orf99	CCDS7371.1
ADAM11	CCDS11486.1	AQP8	CCDS10626.1	C11orf16	CCDS7794.1
ADAM12	CCDS7653.1	ARFGAP1	CCDS13515.1	C13orf22	CCDS9336.1
ADAM19	CCDS4338.1	ARHGAP10	NM_024605	C13orf25	CCDS9467.1
ADAM21	CCDS9804.1	ARHGAP21	CCDS7144.1	C14orf121	NM_138360
ADAMTS10	CCDS12206.1	ARHGAP28	NM_001010000	C14orf124	NM_020195
ADAMTS15	CCDS8488.1	ARHGEF11	CCDS1162.1	C15orf16	CCDS10026.1
ADAMTS16	NM_139056	ARHGEF7	CCDS9521.1	C15orf41	NM_032499
ADAMTS18	CCDS10926.1	ARHGEF9	NM_015185	C17orf27	NM_020914
ADAMTS2	CCDS4444.1	ARID1A	CCDS285.1	C17orf38	NM_001010855
ADAMTS20	NM_175851	ARMC7	CCDS11714.1	C19orf20	NM_033513
ADAMTS20	NM_025003	ARMCX1	CCDS14487.1	C19orf22	CCDS12048.1
ADAMTS5	CCDS13579.1	ARNT2	NM_014862	C19orf28	NM_174983
ADAMTSL3	CCDS10326.1	ARRDC2	CCDS12370.1	C19orf35	CCDS12087.1
ADCY2	CCDS3872.1	ARSA	CCDS14100.1	C19orf6	CCDS12052.1
ADCY4	CCDS9627.1	ARSI	NM_001012301	C1orf113	NM_024676
ADD2	CCDS1906.1	ARTS-1	CCDS4085.1	C1orf129	NM_025063
ADPRHL2	CCDS402.1	ASB2	CCDS9915.1	C1orf14	NM_030933
AFB3	NM_001025108	ASXL2	NM_018263	C1orf25	CCDS1366.1
AHNAK	NM_024060	ATF2	CCDS2262.1	C1orf45	NM_001025231
AHNAK	NM_001620	ATN1	NM_001940	C1QL2	NM_182528
AHR	CCDS5366.1	ATP10A	NM_024490	C1RL	CCDS8573.1
AICDA	NM_020661	ATP10B	ENST00000327245	C20orf134	NM_001024675
AIM2	CCDS1181.1	ATP10D	CCDS3476.1	C20orf161	CCDS13377.1
AK3	CCDS629.1	ATP11B	NM_014616	C20orf26	NM_015585
AKAP12	CCDS5229.1	ATP1A3	CCDS12594.1	C20orf42	CCDS13098.1
ALDH18A1	CCDS7443.1	ATP1B2	NM_001678	C20orf77	CCDS13301.1
ALDH1A3	CCDS10389.1	ATP2A1	CCDS10643.1	C21orf29	CCDS13712.1
ALDH3A1	CCDS11212.1	ATP2B3	CCDS14722.1	C21orf63	CCDS13614.1
ALDH3B1	NM_000694	ATP6V0A4	CCDS5849.1	C2orf10	CCDS2291.1
ALDH8A1	CCDS5171.1	AZU1	CCDS12044.1	C2orf29	CCDS2050.1
ALG8	CCDS8258.1	B3GALT1	CCDS2227.1	C3	NM_000064
ALMS1	NM_015120	B3GNTL1	NM_001009905	C3orf15	CCDS2994.1
ALOX5	CCDS7212.1	B4GALT7	CCDS4429.1	C3orf18	CCDS2829.1
AMIGO3	NM_198722	BACH2	CCDS5026.1	C4orf9	NM_003703
		BAI1	NM_001702	C6orf103	ENST00000326916
		BAI3	CCDS4968.1	C6orf213	NM_001010852
		BAIAP2L2	NM_025045	C6orf54	CCDS5304.1
		BAIAP3	CCDS10434.1	C6orf60	NM_024581
		BC37295_3	NM_001005850	C7orf27	CCDS5334.1

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
C9orf138	CCDS6487.1	CFHR4	NM_006684	CTAG2	CCDS14759.1	
C9orf39	NM_017738	CGI-09	CCDS13093.1	CTNNA2	NM_004389	
C9orf45	CCDS6850.1	CGN	CCDS999.1	CTNNA3	CCDS7269.1	
C9orf91	CCDS6808.1	CHD1	NM_001270	CTNND2	CCDS3881.1	
C9orf98	CCDS6954.1	CHD5	CCDS57.1	CUBN	CCDS7113.1	
CABLES2	NM_031215	CHD7	NM_017780	CUL4B	NM_003588	
CACNA1A	NM_000068	CHI3L1	CCDS1435.1	CUTL1	CCDS5720.1	
CACNA1E	NM_000721	CHMP1B	NM_020412	CX40.1	CCDS7191.1	
CACNA2D1	CCDS5598.1	CHPPR	CCDS6182.1	CXorf9	CCDS14614.1	
CACNG5	CCDS11666.1	CHST1	CCDS7913.1	CYFIP1	CCDS10009.1	
CAD	CCDS1742.1	CHURC1	NM_145165	CYFIP2	NM_014376	10
CALB1	CCDS6251.1	CIAS1	CCDS1632.1	CYP1A1	CCDS10268.1	
CALCR	CCDS5631.1	CILP	CCDS10203.1	DACH2	CCDS14455.1	
CAMSAP1	NM_015447	CKLFSF4	CCDS10817.1	DAXX	CCDS4776.1	
CAMTA1	NM_015215	CLEC4M	CCDS12187.1	DBT	CCDS767.1	
CAND2	ENST00000295989	CLIPR-59	CCDS12486.1	DCC1	CCDS6330.1	
CAPN12	CCDS12519.1	CLK1	CCDS2331.1	DCHS1	CCDS7771.1	
CARD9	CCDS6997.1	CLSTN2	CCDS3112.1	DCHS2	CCDS3785.1	
CASKIN2	CCDS11723.1	CLUAP1	NM_015041	DCT	CCDS9470.1	
CASP10	CCDS2338.1	CMA5	CCDS8696.1	DDX51	NM_175066	
CAT	CCDS7891.1	CMYA1	CCDS2683.1	DDX58	CCDS6526.1	
CBFA2T2	CCDS13221.1	CMYA3	NM_152381	DEPDC2	CCDS6201.1	
CBLN4	CCDS13448.1	CMYA5	NM_153610	DEPDC5	NM_014662	20
CCDC11	CCDS11940.1	CNGB1	NM_001297	DET1	NM_017996	
CCDC18	NM_206886	CNGB3	CCDS6244.1	DFNB31	CCDS6806.1	
CCKAR	CCDS3438.1	CNTN4	CCDS2558.1	DGKA	CCDS8896.1	
CCL2	CCDS11277.1	CNTN5	NM_014361	DGKD	CCDS2504.1	
CCNB3	CCDS14331.1	CNTN6	CCDS2557.1	DGKK	NM_001013742	
CCNYL3	ENST00000332505	CNTNAP2	CCDS5889.1	DGKZ	CCDS7918.1	
CCR1	CCDS2737.1	CNTNAP4	CCDS10924.1	DHCR24	CCDS600.1	
CCT6A	CCDS5523.1	COBLL1	CCDS2223.1	DHX33	CCDS11072.1	
CCT6B	NM_006584	COCH	CCDS9640.1	DHX8	CCDS11464.1	
CD163	CCDS8578.1	COH1	CCDS6280.1	DICER1	CCDS9931.1	
CD1A	CCDS1174.1	COL11A1	CCDS778.1	DIP2B	NM_173602	
CD200R1	CCDS2969.1	COL14A1	NM_021110	DKFZp313G1735	CCDS4073.1	
CD44	CCDS7897.1	COL17A1	CCDS7554.1	DKFZP434B0335	NM_015395	30
CD6	CCDS7999.1	COL22A1	CCDS6376.1	DKFZP434G1415	CCDS8743.1	
CD79A	CCDS12589.1	COL4A1	CCDS9511.1	DKFZP434L1717	CCDS3805.1	
CD86	CCDS3009.1	COL4A4	NM_000092	DKFZp434O0527	CCDS2430.1	
CDC42BPA	CCDS1558.1	COL5A1	CCDS6982.1	DKFZP564J0863	NM_015459	
CDH1	CCDS10869.1	COL6A3	NM_004369	DKFZp566O084	CCDS11215.1	
CDH10	CCDS3892.1	COLEC12	NM_130386	DKFZP586P0123	NM_015531	
CDH20	CCDS11977.1	CORO2A	CCDS6735.1	DKFZp761A052	CCDS14313.1	
CDH7	CCDS11993.1	CPAMD8	NM_015692	DLC1	CCDS5989.1	
CDKN2A	CCDS6510.1	CPLX2	ENST00000274615	DLEC1	ENST00000337335	
CDSN	NM_001264	CPN1	CCDS7486.1	DLG2	NM_001364	
CEBPZ	CCDS1787.1	CPT1C	CCDS12779.1	DLG3	CCDS14403.1	
CEECAM1	CCDS6901.1	CPZ	CCDS3404.1	DLGAP1	CCDS11836.1	
CEL	NM_001807	CREBBP	CCDS10509.1	DMD	CCDS14228.1	40
CELSR1	CCDS14076.1	CSF2RB	CCDS13936.1	DMP1	CCDS3623.1	
CENTD1	CCDS3441.1	CSMD1	NM_033225	DNA2L	ENST00000358410	
Cep192	NM_032142	CSMD2	CCDS380.1	DNAH11	NM_003777	
CEP290	NM_025114	CSS3	NM_175856	DNAH5	CCDS3882.1	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
DNAH8	CCDS4838.1	EPPK1	NM_031308	FLJ20457	CCDS6774.1	
DNAH9	CCDS11160.1	EPS8L2	NM_022772	FLJ20580	CCDS576.1	
DNAFTP6	NM_015535	ERCC2	NM_000400	FLJ21628	CCDS4440.1	
DNHD2	NM_178504	ERCC4	NM_005236	FLJ21816	NM_024675	
DNM1L	CCDS8728.1	ERCC6	CCDS7230.1	FLJ21986	NM_024913	
DOCK2	CCDS4371.1	EST1B	CCDS1137.1	FLJ23420	CCDS12189.1	
DOT1L	NM_032482	ETS2	CCDS13659.1	FLJ23577	ENST00000303168	
DP58	NM_001004441	ETV6	CCDS8643.1	FLJ23588	CCDS14049.1	
DPP6	NM_130797	EVI1	CCDS3205.1	FLJ25006	CCDS11237.1	
DRD2	CCDS8361.1	EVPL	CCDS11737.1	FLJ25530	CCDS8456.1	
DRD3	CCDS2978.1	EXOC2	NM_018303	FLJ26175	NM_001001668	10
DUOX2	CCDS10117.1	EXOSC8	NM_181503	FLJ31295	CCDS8763.1	
DUSP15	CCDS13193.1	F10	CCDS9530.1	FLJ32110	CCDS5613.1	
DUSP19	CCDS2289.1	F13A1	CCDS4496.1	FLJ32112	CCDS587.1	
DYSF	CCDS1918.1	F8	NM_000132	FLJ32416	CCDS12086.1	
EBF	CCDS4343.1	FAD158	CCDS725.1	FLJ32685	CCDS2645.1	
EBF3	NM_001005463	FADD	CCDS8196.1	FLJ34969	NM_152678	
EDG8	CCDS12240.1	FADS1	CCDS8013.1	FLJ35220	NM_173627	
EFEMP1	CCDS1857.1	FADS2	CCDS8012.1	FLJ35843	CCDS9151.1	
EHMT1	CCDS7050.1	FAM132B	ENST00000344233	FLJ36180	CCDS3851.1	
EIF2AK2	CCDS1786.1	FAM47B	ENST00000329357	FLJ36748	NM_152406	
EIF5	CCDS9980.1	FAM50B	CCDS4487.1	FLJ37396	CCDS5072.1	
EIF5B	NM_015904	FAM53B	CCDS7641.1	FLJ38020	NM_001039775	20
ELA2	CCDS12045.1	FAM54B	NM_019557	FLJ38377	CCDS2164.1	
ELAVL4	CCDS553.1	FAM55C	CCDS2945.1	FLJ39155	CCDS3924.1	
ELN	CCDS5562.1	FAT	NM_005245	FLJ39501	CCDS12331.1	
EME2	NM_001010865	FAT3	ENST00000298047	FLJ39502	CCDS2281.1	
EMILIN1	CCDS1733.1	FAT4	CCDS3732.1	FLJ40235	CCDS12827.1	
EML1	NM_004434	FBN2	NM_001999	FLJ41046	NM_207479	
ENC1	CCDS4021.1	FBN3	CCDS12196.1	FLJ41993	NM_001001694	
ENST00000294635	ENST00000294635	FBXO15	CCDS12002.1	FLJ45231	NM_001039778	
ENST00000298876	ENST00000298876	FBXO3	CCDS7887.1	FLJ45909	CCDS12522.1	
ENST00000309390	ENST00000309390	FBXO41	ENST00000295133	FLJ46072	CCDS6410.1	
ENST00000322493	ENST00000322493	FBXO9	NM_033481	FLJ46365	CCDS6144.1	
ENST00000324303	ENST00000324303	FBXW7	CCDS3777.1	FLJ46481	CCDS3384.1	
ENST00000326382	ENST00000326382	FBXW8	CCDS9182.1	FLJ46536	NM_198483	30
ENST00000326952	ENST00000326952	FGD2	CCDS4829.1	FLJ90805	CCDS12603.1	
ENST00000332477	ENST00000332477	FGD5	NM_152536	FMN2	NM_020066	
ENST00000333971	ENST00000333971	FKRP	CCDS12691.1	FMNL1	CCDS11497.1	
ENST00000334548	ENST00000334548	FKSG44	CCDS8102.1	FMNL3	NM_175736	
ENST00000336168	ENST00000336168	FLJ10324	NM_018059	FMR1	CCDS14682.1	
ENST00000340260	ENST00000340260	FLJ10407	CCDS583.1	FMR2	CCDS14684.1	
ENST00000356555	ENST00000356555	FLJ10521	CCDS182.1	FN1	CCDS2399.1	
ENTH	NM_014666	FLJ10647	CCDS406.1	FOXJ1	NM_001454	
EP300	CCDS14010.1	FLJ12886	NM_019108	FOXP2	CCDS5760.1	
EPB41L1	CCDS13271.1	FLJ14011	CCDS12944.1	FREM1	NM_144966	
EPC2	NM_015630	FLJ14299	CCDS6094.1	FREM2	NM_207361	
EPHA3	CCDS2922.1	FLJ14490	CCDS446.1	FRMPD4	NM_014728	
EPHA7	CCDS5031.1	FLJ14640	NM_032816	FSTL5	CCDS3802.1	40
EPHB1	NM_004441	FLJ20032	CCDS3666.1	FTCD	CCDS13731.1	
EPHB2	CCDS229.1	FLJ20035	NM_017631	FTHL17	CCDS14227.1	
EPHB6	CCDS5873.1	FLJ20244	CCDS12293.1	GABRA1	CCDS4357.1	
EPM2A	CCDS5206.1	FLJ20245	CCDS7041.1	GABRR1	CCDS5019.1	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
GALNT13	CCDS2199.1	HELB	CCDS8976.1	KBTD11	NM_014867	
GALNT4	NM_003774	HELZ	NM_014877	KCNA3	CCDS828.1	
GALNT8	CCDS8533.1	HIP1	NM_005338	KCNA4	NM_002233	
GAS7	CCDS11152.1	HIST1H3A	CCDS4570.1	KCNB1	CCDS13418.1	
GBP3	CCDS717.1	HIST1H4I	CCDS4620.1	KCNB2	CCDS6209.1	
GDF6	NM_001001557	HKR2	CCDS12975.1	KCNC2	CCDS9005.1	
GFAP	CCDS11491.1	HMGCLL1	NM_019036	KCNC3	CCDS12793.1	
GFRA1	CCDS7593.1	HOXC10	CCDS8868.1	KCNJ3	CCDS2200.1	
GH2	CCDS11648.1	HOXC9	CCDS8869.1	KCNK10	CCDS9880.1	
GIMAP7	CCDS5903.1	HOXD4	CCDS2269.1	KCNMA1	CCDS7352.1	
GIA3	CCDS9289.1	HPCAL1	CCDS1671.1	KCNT1	NM_020822	10
GLB1L3	ENST00000299136	HPS5	CCDS7836.1	KCTD15	CCDS12434.1	
GLI1	CCDS8940.1	HRB2	CCDS9012.1	KEAP1	CCDS12239.1	
GLI3	CCDS5465.1	HRPT2	CCDS1382.1	KIAA0082	CCDS4835.1	
GLP1R	CCDS4839.1	HS3ST2	CCDS10606.1	KIAA0317	ENST00000338772	
GLTSCR1	NM_015711	HS3ST5	NM_153612	KIAA0367	NM_015225	
GNAT1	CCDS2812.1	HSGT1	CCDS7321.1	KIAA0372	CCDS4072.1	
GOLGA3	CCDS9281.1	HTR1A	NM_000524	KIAA0590	CCDS10439.1	
GPC2	CCDS5689.1	HYPC	CCDS8789.1	KIAA0774	NM_001033602	
GPR	CCDS10051.1	IER5	CCDS1343.1	KIAA1024	NM_015206	
GPR110	ENST00000326374	IL12RB1	NM_153701	KIAA1086	ENST00000262961	
GPR133	CCDS9272.1	IL17RB	CCDS2874.1	KIAA1102	NM_014988	
GPR151	NM_194251	IL17RC	CCDS2590.1	KIAA1109	ENST00000264501	20
GPR154	CCDS5443.1	IL18R1	CCDS2060.1	KIAA1219	CCDS13305.1	
GPR158	NM_020752	IL2RG	CCDS14406.1	KIAA1543	ENST00000160298	
GPR35	CCDS2541.1	ILK	CCDS7768.1	KIAA1704	CCDS9394.1	
GPR54	CCDS12049.1	IMP5	NM_175882	KIAA1751	ENST00000270720	
GPR73L1	CCDS13089.1	INHBB	CCDS2132.1	KIAA1755	NM_001029864	
GPR82	CCDS14259.1	INO80	CCDS10071.1	KIAA1944	CCDS9266.1	
GPRC5C	CCDS11699.1	INPP5D	NM_001017915	KIAA1957	ENST00000332235	
GPS2	CCDS11100.1	INTS2	NM_020748	KIAA1961	NM_133372	
GPX6	NM_182701	IQGAP1	CCDS10362.1	KIAA2013	ENST00000329923	
GRCA	CCDS8563.1	IRGQ	NM_001007561	KIF21A	NM_017641	
GRHL1	NM_198182	IRS4	CCDS14544.1	KIF25	CCDS5305.1	
GRIA3	CCDS14604.1	IRX1	NM_024337	KIF3A	NM_007054	
GRIK2	CCDS5048.1	ISYNA1	CCDS12379.1	KIN	CCDS7080.1	30
GRIN3A	CCDS6758.1	ITGA11	NM_001004439	KIRREL	CCDS1172.1	
GRIP2	ENST00000273083	ITGA3	CCDS11557.1	KIT	CCDS3496.1	
GRM6	CCDS4442.1	ITGA4	NM_000885	KLF5	CCDS9448.1	
GRM8	CCDS5794.1	ITGA9	CCDS2669.1	KLHDC1	CCDS9692.1	
GSDML	CCDS11354.1	ITGAE	NM_002208	KLHDC4	CCDS10963.1	
GSR	NM_000637	ITGB4BP	CCDS13249.1	KLP1	CCDS12926.1	
GTF3C1	NM_001520	ITIH2	NM_002216	KPNB1	CCDS11513.1	
GTF3C3	CCDS2316.1	ITLN1	CCDS1211.1	KRAS	CCDS8702.1	
GUCA2A	CCDS465.1	ITPR1	NM_002222	KRT13	CCDS11396.1	
GUCY1A2	CCDS8335.1	IXL	NM_017592	KRT9	NM_000226	
H1T2	CCDS8762.1	JAG1	CCDS13112.1	KRTAP11-1	CCDS13608.1	
HAPLN4	CCDS12398.1	JM11	CCDS14316.1	L3MBTL4	CCDS11839.1	
HAS1	CCDS12838.1	JMJD3	ENST00000254846	LAMA1	NM_005559	40
HBXIP	CCDS824.1	JPH3	CCDS10962.1	LAMA4	NM_002290	
HCK	NM_002110	JPH4	CCDS9603.1	LAMA5	NM_005560	
HECW1	CCDS5469.1	K6IRS2	CCDS8833.1	LAMC3	CCDS6938.1	
HECW2	NM_020760	KAL1	CCDS14130.1	LARP	CCDS4328.1	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
LASS3	CCDS10384.1	LRRN3	CCDS5754.1	MORC	CCDS2955.1	
LCT	CCDS2178.1	LRR1M4	NM_024993	MORC2	NM_014941	
LENG8	CCDS12894.1	MAGEE1	CCDS14433.1	MOXD1	CCDS5152.1	
LGI4	CCDS12444.1	MAMDC1	NM_182830	MPHOSPH1	CCDS7407.1	
LGR6	CCDS1424.1	MAN2A1	NM_002372	MPL	CCDS483.1	
LIG3	CCDS11284.1	MAP1A	NM_002373	MPN2	CCDS1563.1	
LIMR	CCDS8780.1	MAP1B	CCDS4012.1	MPO	CCDS11604.1	
LIPH	CCDS3272.1	MAP2	CCDS2384.1	MPZ	CCDS1229.1	
LMOD1	NM_012134	MAP2K6	CCDS11686.1	MRGPRD	ENST00000309106	
LMTK2	CCDS5654.1	MAP4K2	CCDS8082.1	MRGX1	CCDS7846.1	
LMX1A	CCDS1247.1	MAP4K3	CCDS1803.1	MRPL38	CCDS11733.1	10
LOC113179	CCDS12076.1	MAP4K4	ENST00000302217	MRPS7	CCDS11718.1	
LOC113386	NM_138781	MAPKBP1	NM_014994	MSLN	NM_013404	
LOC123872	CCDS10943.1	MAPT	CCDS11499.1	MTF1	NM_005955	
LOC126147	NM_145807	MARLIN1	CCDS3385.1	MTMR12	NM_019061	
LOC128153	CCDS1519.1	MARS	CCDS8942.1	MTMR2	CCDS8305.1	
LOC130951	NM_138804	MASP2	CCDS123.1	MTO1	CCDS4979.1	
LOC131873	ENST00000358511	MASS1	NM_032119	MTR	CCDS1614.1	
LOC163131	NM_001005851	MAST2	NM_015112	MUC1	CCDS1098.1	
LOC167127	CCDS3914.1	MAT2B	CCDS4365.1	MUC15	CCDS7859.1	
LOC222967	ENST00000297186	MBD3	CCDS12072.1	MUC16	NM_024690	
LOC283219	NM_001029859	MCM7	CCDS5683.1	MUC2	NM_002457	
LOC283398	ENST00000342823	MCTP2	NM_018349	MUF1	CCDS533.1	20
LOC284434	NM_001007525	MEGF11	CCDS10213.1	MUMIL1	NM_152423	
LOC339768	CCDS2525.1	MEDIA	CCDS4918.1	MYBL1	ENST00000331406	
LOC340578	NM_001013628	METTL3	NM_019852	MYBPHL	NM_001010985	
LOC342979	ENST00000340790	MGC10731	CCDS171.1	MYCBPAP	NM_032133	
LOC343521	NM_001013632	MGC13125	CCDS8374.1	MYH2	CCDS11156.1	
LOC387720	NM_001013633	MGC15523	CCDS11780.1	MYH3	CCDS11157.1	
LOC388135	NM_001039614	MGC15875	CCDS4434.1	MYH6	CCDS9600.1	
LOC392617	ENST00000333066	MGC20806	CCDS11797.1	MYH9	CCDS13927.1	
LOC399706	NM_001010910	MGC2494	CCDS10423.1	MYLIP	CCDS4536.1	
LOC441136	NM_001013719	MGC26598	CCDS9036.1	MYO10	NM_012334	
LOC441476	NM_001004353	MGC26988	CCDS4335.1	MYO15A	NM_016239	
LOC441722	ENST00000311061	MGC29649	CCDS8033.1	MYO1G	NM_033054	
LOC51334	CCDS4127.1	MGC33407	CCDS12207.1	MYO3A	CCDS7148.1	30
LOC63920	NM_022090	MGC34713	CCDS4070.1	MYO6	NM_004999	
LOC89944	NM_138342	MGC35138	CCDS7701.1	MYO7B	ENST00000272666	
LPAL2	ENST00000342479	MGC35555	CCDS6307.1	MYO9A	CCDS10239.1	
LPHN3	NM_015236	MGC39581	CCDS12149.1	MYOM1	NM_003803	
LPL	CCDS6012.1	MGC4266	CCDS8522.1	MYST3	CCDS6124.1	
LRFN5	CCDS9678.1	MGC50721	CCDS10602.1	NAALAD2	CCDS8288.1	
LRP1	CCDS8932.1	MGC5297	CCDS3873.1	NAALADL2	NM_207015	
LRP1B	CCDS2182.1	MID1	CCDS14138.1	NALP10	CCDS7784.1	
LRP2	CCDS2232.1	MIZF	CCDS8414.1	NALP13	NM_176810	
LRP3	CCDS12430.1	MKL2	NM_014048	NALP14	CCDS7776.1	
LRP5	CCDS8181.1	MLC1	CCDS14083.1	NALP4	CCDS12936.1	
LRRC16	NM_017640	MLL	NM_005933	NAV2	CCDS7850.1	
LRRC18	NM_001006939	MLL2	NM_003482	NAV3	NM_014903	40
LRRC3B	CCDS2644.1	MLL3	CCDS5931.1	NCDN	CCDS392.1	
LRRC4	CCDS5799.1	MLL5	NM_182931	NCK1	CCDS3092.1	
LRRC48	NM_031294	MMP9	CCDS13390.1	NCL	NM_005381	
LRRK2	NM_198578	MOBK12C	CCDS539.1	NCOA2	NM_006540	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID
NEB	NM_004543	OR2W3	NM_001001957	PCDHB2	CCDS4244.1
NEK8	NM_178170	OR4A16	NM_001005274	PCDHB3	CCDS4245.1
NEO1	CCDS10247.1	OR4B1	NM_001005470	PCDHGA1	NM_031993
NFATC3	CCDS10860.1	OR4E2	NM_001001912	PCDHGA11	NM_032091
NFIA	CCDS615.1	OR4L1	NM_001004717	PCDHGA8	NM_014004
NID	CCDS1608.1	OR4X1	NM_001004726	PCDHGC4	CCDS4260.1
NID2	CCDS9706.1	OR51B4	CCDS7757.1	PCNT	NM_006031
NIF3L1BP1	CCDS2900.1	OR51E1	NM_152430	PCNXL2	ENST00000344698
NIPSNAP3B	CCDS6761.1	OR51F2	NM_001004753	PCSK2	CCDS13125.1
NKX2-2	CCDS13145.1	OR52I2	NM_001005170	PCSK6	NM_138321
NLCN1	CCDS3222.1	OR52L1	ENST00000332249	PDE6A	CCDS4299.1
NMUR1	CCDS2486.1	OR5C1	NM_001001923	PDZRN3	NM_015009
NOD3	NM_178844	OR5D13	NM_001001967	PDZRN4	CCDS8739.1
NOL5A	CCDS13030.1	OR5D3P	ENST00000333984	PEG3	CCDS12948.1
NOPE	CCDS10206.1	OR5F1	NM_003697	PER3	CCDS89.1
NOR1	CCDS409.1	OR5J2	NM_001005492	PFAS	CCDS11136.1
NOS1	NM_000620	OR5T1	NM_001004745	PGM5	CCDS6622.1
NOX5	NM_024505	OR6A2	CCDS7772.1	PGR	CCDS8310.1
NP_001035826.1	ENST00000331090	OR6K2	NM_001005279	PHACTR3	CCDS13480.1
NP_001074311.1	ENST00000326096	OR8D2	NM_001002918	PHB2	NM_007273
NPD014	CCDS260.1	OR8H1	NM_001005199	PIA54	CCDS12118.1
NPHP4	NM_015102	OR8K1	NM_001002907	PIGK	CCDS674.1
NPY1R	NM_000909	OR8K5	NM_001004058	PIGT	CCDS13353.1
NRG2	CCDS4217.1	OR9I1	NM_001005211	PIK3CG	CCDS5739.1
NRXN2	CCDS8077.1	OR9K2	NM_001005243	PIK3R2	CCDS12371.1
NRXN3	CCDS9870.1	ORC5L	CCDS5734.1	PIP5K3	CCDS2382.1
NSE1	CCDS1684.1	OSBPL6	CCDS2277.1	PIRMI1	NM_014889
NTF3	CCDS8538.1	OSCAR	CCDS12873.1	PKD1L2	NM_182740
NTRK3	CCDS10340.1	OSMR	CCDS3928.1	PKHD1L1	NM_177531
NUDT5	CCDS7089.1	OSTN	CCDS3299.1	PKIA	CCDS6222.1
ENST00000318605	ENST00000318605	OTOF	CCDS1724.1	PKP2	CCDS8731.1
NUP210	NM_024923	OTP	CCDS4039.1	PLCB2	NM_004573
NURIT	CCDS9399.1	OTX1	CCDS1873.1	PLCB3	CCDS8064.1
NXN	CCDS10998.1	OVCA2	NM_001383	PLCB4	CCDS13104.1
NXPH3	CCDS11550.1	OVCH1	NM_183378	PLEC1	NM_201380
OBSCN	CCDS1570.1	P11	CCDS8754.1	PLEC1	NM_201378
OBSL1	ENST00000265318	PABPC5	CCDS14460.1	PLEK2	CCDS9782.1
OCA2	CCDS10020.1	PACS2	NM_015197	PLEKHA6	CCDS1444.1
ODZ4	ENST00000278550	PADI2	CCDS177.1	PLEKHG2	NM_022835
OGDHL	CCDS7234.1	PALMD	CCDS758.1	PLK5_HUMAN	ENST00000334770
OGFOD2	NM_024623	PAPPA	CCDS6813.1	PLXNA1	NM_032242
OGT	CCDS14414.1	PARP10	NM_032789	PLXNB1	CCDS2765.1
ORI0A3	ENST00000360759	PARP14	NM_017554	PMP22CD	NM_001013743
ORI0K2	NM_001004476	PARP2	NM_005484	PNPLA1	NM_001039725
ORI0P1	NM_206899	PARP9	CCDS3014.1	PODN	CCDS573.1
ORI0R2	NM_001004472	PAX6	NM_000280	PODXL	NM_001018111
ORI0Z1	NM_001004478	PB1	CCDS2859.1	POLR2A	NM_000937
ORI1L1	NM_001001959	PCDH15	CCDS7248.1	POLRMT	CCDS12036.1
ORI3C3	NM_001001961	PCDH17	NM_014459	PON1	CCDS5638.1
ORI3C5	NM_001004482	PCDH18	NM_019035	PPA2	CCDS3667.1
ORIJ2	NM_054107	PCDH9	CCDS9443.1	PPFIA2	NM_003625
OR2AJ1	ENST00000318244	PCDHA13	NM_031864	PPP1CA	CCDS8160.1
OR2T1	NM_030904	PCDHB16	CCDS4251.1	PPP1R15B	CCDS1445.1

10

20

30

40

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
PPP1R3A	CCDS5759.1	Q96M18_HUMAN	ENST00000335239	RODH	CCDS8925.1	
PPP2R1A	CCDS12849.1	Q96MJ2_HUMAN	ENST00000327832	RP1	CCDS6160.1	
PPP2R3A	CCDS3087.1	Q96QE0_HUMAN	ENST00000301647	RPGRIP1	NM_020366	
PPP2R4	CCDS6920.1	Q96RX8_HUMAN	ENST00000301719	RREB1	NM_001003699	
PPP5C	CCDS12684.1	Q96S27_HUMAN	ENST00000301682	RIL1	ENST00000331067	
PRDM10	CCDS8484.1	Q9H557_HUMAN	ENST00000237253	RTTN	NM_173630	
PRDM5	CCDS3716.1	Q9H5F0_HUMAN	ENST00000360484	RUNX1T1	CCDS6256.1	
PRDM9	NM_020227	Q9H8A7_HUMAN	ENST00000053084	RYR1	NM_000540	
PRELP	CCDS1438.1	Q9HA39_HUMAN	ENST00000329980	RYR2	NM_001035	
PREX1	CCDS13410.1	Q9HCM3_HUMAN	ENST00000242365	SACS	CCDS9300.1	
PRG-3	CCDS6751.1	Q9NSI0_HUMAN	ENST00000328881	SARS2	NM_017827	10
PRKACG	CCDS6625.1	Q9NT86_HUMAN	ENST00000314272	SART3	CCDS9117.1	
PRKCG	CCDS12867.1	Q9P169_HUMAN	ENST00000342338	SBIF	CCDS1840.1	
PRKD1	CCDS9637.1	Q9P193_HUMAN	ENST00000359406	SCAP2	CCDS5400.1	
ProSAPiP1	CCDS13049.1	Q9P1M5_HUMAN	ENST00000303007	SCFD2	NM_152540	
PRR12	ENST00000246798	Q9Y6V0-3	ENST00000333891	SCGN	CCDS4561.1	
PRSS23	CCDS8278.1	QRICH2	NM_032134	SCN11A	NM_014139	
PSMD3	CCDS11356.1	RAB6B	CCDS3082.1	SCN2A2	NM_021007	
PSME4	NM_014614	RAD9B	CCDS9148.1	SCN4A	NM_000334	
PTCHD2	ENST00000294484	RAG1	CCDS7902.1	SCN5A	NM_000335	
PTCHD3	NM_001034842	RAG2	CCDS7903.1	SCN5A	NM_198056	
PTF1A	CCDS7143.1	RaLP	CCDS10130.1	SCN7A	NM_002976	
PTGER3	CCDS652.1	RANBP2	CCDS2079.1	SCNM1	CCDS987.1	20
PTN	CCDS5844.1	RARB	CCDS2642.1	SCNN1B	CCDS10609.1	
PTPN12	CCDS5592.1	RARRES2	CCDS5902.1	SCNN1G	CCDS10608.1	
PTPRK	CCDS5137.1	RASEF	ENST00000330861	SCRIB	CCDS6411.1	
PTPRZ1	NM_002851	RASGRP3	NM_170672	SDPR	CCDS2313.1	
PUM1	CCDS338.1	RASGRP4	NM_170603	SDS	CCDS9169.1	
PWP2H	NM_005049	RASIP1	CCDS12731.1	SEC14L3	CCDS13877.1	
PXDN	ENST00000252804	RASSF6	CCDS3558.1	SEMA4D	CCDS6685.1	
PXDNL	NM_144651	RBAF600	CCDS189.1	SEMA5B	CCDS3019.1	
PYHIN1	CCDS1178.1	RBBP6	CCDS10621.1	SENP1	NM_014554	
Q08AG5_HUMAN	ENST00000334213	RBM27	ENST00000265271	SESN2	CCDS321.1	
Q5JX50_HUMAN	ENST00000325076	RC74	NM_018250	SEZ6L	CCDS13833.1	
Q5SYT8_HUMAN	ENST00000279434	RCHY1	CCDS3567.1	SF3A1	CCDS13875.1	
Q6ZMX6_HUMAN	ENST00000269197	RDH8	CCDS12223.1	SF3B1	NM_012433	30
Q6ZT40_HUMAN	ENST00000296564	RELN	NM_005045	SFRS12	CCDS3991.1	
Q7Z2Q7_HUMAN	ENST00000334994	RENP	CCDS14738.1	SFRS16	CCDS12652.1	
Q7Z7L8_HUMAN	ENST00000339446	REPIN1	NM_013400	SGEF	NM_015595	
Q8N2V9_HUMAN	ENST00000324414	RFX1	CCDS12301.1	SH2D1B	NM_053282	
Q8N5S4_HUMAN	ENST00000326474	RFX3	CCDS6449.1	SH3GL3	CCDS10325.1	
Q8N6V7_HUMAN	ENST00000324928	RFXDC1	CCDS5113.1	SH3TC1	CCDS3399.1	
Q8N800_HUMAN	ENST00000322516	RGS11	CCDS10403.1	SHANK2	CCDS8198.1	
Q8N9F6_HUMAN	ENST00000317122	RGS17	CCDS5244.1	SHKBP1	CCDS12560.1	
Q8N9G5_HUMAN	ENST00000313957	RHBDF1	NM_022450	SI	CCDS3196.1	
Q8N9S5_HUMAN	ENST00000329388	RHOT2	CCDS10417.1	SIDT1	CCDS2974.1	
Q8N9V7_HUMAN	ENST00000309765	RIC3	CCDS7788.1	SIGLEC11	CCDS12790.1	
Q8N9Z1_HUMAN	ENST00000326413	RIMBP2	NM_015347	SIPA1L2	NM_020808	
Q8NCK2_HUMAN	ENST00000325720	RIMS1	NM_014989	SIX2	CCDS1822.1	40
Q8NGP7_HUMAN	ENST00000341231	RIMS2	NM_014677	SKD3	CCDS8215.1	
Q8NH06_HUMAN	ENST00000324144	RLF	CCDS448.1	SLC14A1	CCDS11925.1	
Q8NH08_HUMAN	ENST00000327198	RNF175	NM_173662	SLC17A1	CCDS4565.1	
Q96GK3_HUMAN	ENST00000315264	RNUT1	CCDS10281.1	SLC17A7	CCDS12764.1	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
SLC1A6	CCDS12321.1	STAC	CCDS2662.1	TM9SF4	CCDS13196.1	
SLC22A15	NM_018420	STAC2	CCDS11335.1	TMCC2	NM_014858	
SLC22A7	CCDS4893.1	STAMBP	CCDS1929.1	TMEFF2	CCDS2314.1	
SLC25A26	CCDS2905.1	STARD13	CCDS9348.1	TMEM132B	NM_052907	
SLC28A3	CCDS6670.1	STARD8	CCDS14390.1	TMEM16A	NM_018043	
SLC2A1	CCDS477.1	STAT4	CCDS2310.1	TMEM16C	NM_031418	
SLC2A3	CCDS8586.1	STIM1	CCDS7749.1	TMEM16G	NM_001001891	
SLC2A5	CCDS99.1	STK10	NM_005990	TMEM63B	NM_018426	
SLC33A1	CCDS3173.1	STK23	NM_014370	TMEM8	CCDS10407.1	
SLC39A10	NM_020342	STK33	CCDS7789.1	TMEPAI	CCDS13462.1	
SLC39A6	NM_012319	STMN4	CCDS6055.1	TMPO	CCDS9064.1	10
SLC45A1	ENST00000289877	STN2	CCDS9875.1	TMPRSS13	NM_032046	
SLC4A10	NM_022058	SULF1	CCDS6204.1	TNF	CCDS4702.1	
SLC4A8	CCDS8814.1	SULF2	CCDS13408.1	TNFRSF8	CCDS144.1	
SLC4A9	NM_031467	SV2A	CCDS940.1	TNK1	NM_003985	
SLC6A15	CCDS9026.1	SYNE1	CCDS5236.1	TNNI3	NM_000363	
SLC6A17	NM_001010898	SYNE1	CCDS5237.1	TNR	CCDS1318.1	
SLC6A2	CCDS10754.1	SYNE2	CCDS9761.1	TOR3A	CCDS1329.1	
SLC6A3	CCDS3863.1	SYN	CCDS14321.1	TP53	CCDS11118.1	
SLC9A5	NM_004594	SYT1	CCDS9017.1	TP53BP1	CCDS10096.1	
SLCO1A2	CCDS8686.1	SYT6	CCDS871.1	TPO	CCDS1642.1	
SLCO1B1	CCDS8685.1	SYT7	NM_004200	TREH	NM_007180	
SLCO1C1	CCDS8683.1	T	CCDS5290.1	TRERF1	CCDS4867.1	20
SLCO4C1	NM_180991	TAF1B	NM_005680	TRIM37	NM_001005207	
SLITRK2	CCDS14680.1	TAFIL	NM_153809	TRIM58	CCDS1636.1	
SLITRK3	CCDS3197.1	TAF4	NM_003185	TRPM1	CCDS10024.1	
SLITRK5	CCDS9465.1	TAS2R41	NM_176883	TRPM2	CCDS13710.1	
SMAD3	CCDS10222.1	TATDN2	NM_014760	TRPM3	CCDS6634.1	
SMAD4	CCDS11950.1	TBC1D14	CCDS3394.1	TSC2	CCDS10458.1	
SMARCA4	CCDS12253.1	TBX15	NM_152380	TSP-NY	CCDS9237.1	
SMOC1	CCDS9798.1	TBX18	ENST00000330469	TSTA3	CCDS6408.1	
SMTN	CCDS13886.1	TBX5	CCDS9173.1	TTBK2	NM_173500	
SN	CCDS13060.1	TBX6	CCDS10670.1	TTC12	CCDS8360.1	
SNCAIP	CCDS4131.1	TCEB3B	CCDS11932.1	TTC21B	NM_024753	
SNRPC	NM_003093	TCFL1	CCDS989.1	TTC24	ENST00000340086	
SNX16	CCDS6234.1	TDRD7	CCDS6725.1	TTF1	CCDS6948.1	30
SNX26	CCDS12477.1	TENC1	CCDS8842.1	TTK	CCDS4993.1	
SORL1	CCDS8436.1	TESSP2	NM_182702	TTN	NM_133378	
SOX3	CCDS14669.1	TEX14	NM_198393	TTN	NM_133437	
SP8	CCDS5372.1	TFCP2L1	CCDS2134.1	TUBB3	CCDS10988.1	
SPAP1	CCDS1168.1	TFF2	CCDS13684.1	TXNDC6	CCDS3099.1	
SPATA13	ENST00000360220	TFPI2	CCDS5632.1	UBE1L	CCDS2805.1	
SPINLW1	CCDS13359.1	TFR2	NM_003227	UBE2M	CCDS12987.1	
SPTAN1	CCDS6905.1	TFSM1_HUMAN	ENST00000314720	UBQLN4	CCDS1127.1	
SPTBN2	CCDS8150.1	TG	NM_003235	UBR2	CCDS4870.1	
SR140_HUMAN	ENST00000319822	TGFBR2	CCDS2648.1	UBXD7	ENST00000296328	
SRCRB4D	CCDS5585.1	TGIF2	CCDS13278.1	UCP3	CCDS8229.1	
SRRM2	NM_016333	THNSL1	CCDS7147.1	ULBP1	CCDS5223.1	
SST	CCDS3288.1	THSD7B	ENST00000272643	UNC13C	ENST00000260323	40
ST6GAL2	CCDS2073.1	TIMELESS	CCDS8918.1	USP20	NM_001008563	
ST6GALNAC5	CCDS673.1	TJP1	NM_175610	USP31	CCDS10607.1	
ST8SIA5	CCDS11930.1	TLL2	CCDS7449.1	USP38	CCDS3758.1	
STAB1	NM_015136	TM7SF4	CCDS6301.1	USP42	NM_032172	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
UTRN	NM_007124	ZNF423	NM_015069	
VDAC2	CCDS7348.1	ZNF443	NM_005815	
VGCNL1	CCDS9498.1	ZNF451	CCDS4960.1	
VIM	CCDS7120.1	ZNF507	NM_014910	
VIT	NM_053276	ZNF537	CCDS12421.1	
VLDLR	CCDS6446.1	ZNF560	CCDS12214.1	
VMD2L1	NM_017682	ZNF614	CCDS12847.1	
VPS13A	CCDS6655.1	ZNF638	CCDS1917.1	
VPS13D	NM_018156	ZNF645	CCDS14205.1	
VPS16	CCDS13036.1	ZNF648	ENST00000339948	10
VPS39	CCDS10083.1	ZNF682	NM_033196	
VSIG1	CCDS14535.1	ZYG11B	NM_024646	
VWF	CCDS8539.1			
WASF3	CCDS9318.1			
WBSCR14	CCDS5553.1			
WBSCR17	CCDS5540.1			
WDR1	NM_005112			
WDR17	CCDS3825.1			
WDR27	NM_182552			
WDR42B	ENST00000329763			
WDR44	CCDS14572.1			
WHSC1	CCDS3357.1			20
WIRE	CCDS11364.1			
WNT9A	NM_003395			
WRNIP1	CCDS4475.1			
XKR4	NM_052898			
XPNPPEP1	CCDS7560.1			
XPO7	NM_015024			
XR_017918.1	ENST00000258651			
XYLT2	CCDS11563.1			
YLPM1	ENST00000238571			
YN002_HUMAN	ENST00000334389			
ZAN	NM_173059			
ZBTB24	NM_014797			30
ZBTB33	CCDS14596.1			
ZBTB7	CCDS12119.1			
ZC3H12B	NM_001010888			
ZC3HDC7	CCDS10550.1			
ZDHHC4	CCDS5352.1			
ZFHX1B	CCDS2186.1			
ZFP36	CCDS12534.1			
ZHX3	CCDS13315.1			
ZIM3	NM_052882			
ZMAT4	NM_024645			
ZNF133	CCDS13134.1			
ZNF136	NM_003437			40
ZNF148	CCDS3031.1			
ZNF238	CCDS1623.1			
ZNF253	ENST00000327867			
ZNF31	NM_145238			
ZNF333	CCDS12316.1			
ZNF334	NM_199441			
ZNF365	CCDS7264.1			

注：遺伝子記号は、Entrez Geneによって指定されている標準的な記号である (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。アクセッションID「NM_XXXX」は、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、各遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>)。アクセッ

ションID「CCDSXXXX」は、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、個々の遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CCDS/>)。アクセッションID「ENSTXXXXXXXXXX」は、Ensemblによって、個々の遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ensembl.org/index.html>)。

【0177】

(表14) 乳癌において体細胞突然変異を含む遺伝子。出典は、Woodらの論文 (Wood et al., 2007) による。

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
		APIM1	NM_032493.2	BLR1	NM_001716.2
		AP3B2	NM_004644	BMP1	NM_006129.2
		APBB1	NM_145689	BOC	NM_033254.2
		APC2	NM_005883.1	BRCA1	NM_007296.1
		APCS	NM_001639.2	BRCA2	NM_000059.1
遺伝子記号	アクセッションID	APOC4	NM_001646.1	BSPRY	NM_017688
ABCA12	NM_173076	APOL1	NM_145343.1	C10orf30	NM_152751.1
ABCA3	NM_001089.1	APPL	NM_012096.1	C10orf38	NM_001010924
ABCA4	NM_000350.1	APXL	NM_001649.2	C10orf39	NM_194303.1
ABCB10	NM_012089.1	AQP8	NM_001169.2	C10orf45	NM_031453.2
ABCB6	NM_005689.1	ARC	NM_015193	C10orf54	NM_022153
ABCB8	NM_007188.2	ARFGAP3	NM_014570.3	C10orf56	NM_153367.1
ABL2	NM_007314	ARFGEF2	NM_006420.1	C10orf64	NM_173524
ABLM1	NM_002313.4	ARFRP1	NM_003224.2	C11orf37	NM_001007543
ABP1	NM_001091	ARHGAP11A	NM_014783.2	C11orf9	NM_013279
ACADM	NM_000016.2	ARHGAP25	NM_001007231	C13orf24	NM_006346
ACO2	NM_001098.2	ARHGEF4	NM_015320.2	C14orf100	NM_016475
ACY1	NM_000666.1	ARID1B	NM_017519.1	C14orf101	NM_017799.2
ADAM12	NM_003474.2	ARRB1	NM_020251	C14orf121	NM_138360
ADAMTS16	NM_139056	ARRDC3	NM_020801	C14orf155	NM_032135.2
ADAMTS19	NM_133638.1	ARV1	NM_022786.1	C14orf161	NM_024764
ADAR	NM_001111.2	ASB11	NM_080873.1	C14orf21	NM_174913.1
ADH1B	NM_000668	ASGR1	NM_001671.2	C14orf29	NM_181814.1
ADHFE1	NM_144650.1	ASL	NM_000048.2	C14orf46	NM_001024674
ADRA1A	NM_033302.1	ASTN2	NM_014010.3	C17orf47	NM_001038704
AEGP	NM_206920.1	ATCAY	NM_033064	C17orf64	NM_181707
AGBL4	NM_032785	ATF2	NM_001880.2	C18orf19	NM_152352.1
AGC1	NM_001135	ATN1	NM_001940	C19orf28	NM_174983
AGRN	NM_198576	ATP10A	NM_024490	C19orf6	NM_033420.2
AHRR	NM_020731	ATP12A	NM_001676	C1orf190	NM_001013615
AHSA2	NM_152392.1	ATP2A3	NM_174955.1	C1orf2	NM_006589.2
AIM1	NM_001624	ATP6AP1	NM_001183	C1QB	NM_000491.2
AKAP6	NM_004274.3	ATP6V0B	NM_004047.2	C20orf103	NM_012261.2
AKAP8	NM_005858.2	ATP8B1	NM_005603.1	C20orf121	NM_024331.2
AKAP9	NM_005751.3	ATP8B4	NM_024837	C20orf161	NM_033421.2
ALCAM	NM_001627	ATRN	NM_139321.1	C20orf177	NM_022106.1
ALMS1	NM_015120	ATXN2	NM_002973	C20orf23	NM_024704.3
ALS2	NM_020919	AVPI1	NM_021732.1	C20orf44	NM_018244.3
ALS2CL	NM_147129.2	AVPR2	NM_000054.2	C22orf19	NM_003678.3
ALS2CR12	NM_139163.1	B3GALNT2	NM_152490.1	C4orf14	NM_032313.2
ALS2CR19	NM_152526	B3GALT4	NM_003782	C5orf14	NM_024715.2
AMFR	NM_001144.3	BAI1	NM_001702	C6orf102	NM_145027.3
AMIGO1	NM_020703	BAP1	NM_004656.2	C6orf145	NM_183373.2
AMOTL1	NM_130847	BAT2	NM_080686.1	C6orf174	NM_001012279
AMPD2	NM_139156.1	BAT3	NM_080703.1	C6orf204	NM_206921.1
AMPD2	NM_004037.5	BAZ1A	NM_013448.2	C6orf21	NM_001003693
ANAPC5	NM_016237.3	BAZ1B	NM_032408.1	C6orf213	NM_001010852
ANK1	NM_020476.1	BC002942	NM_033200.1	C6orf31	NM_030651.2
ANK2	NM_001148.2	BCAR1	NM_014567.2	C7orf11	NM_138701.1
ANKRD28	NM_015199	BCCIP	NM_016567.2	C9orf126	NM_173690
ANKRD29	NM_173505.1	BCL11A	NM_018014.2	C9orf37	NM_032937
ANKRD30A	NM_052997.1	BCORL1	NM_021946.2	C9orf67	NM_032728.2
ANKRD5	NM_198798.1	BGN	NM_001711.3	CACNA1B	NM_000718

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	
CACNA1F	NM_005183	COL11A1	NM_001854.2	DIP2B	NM_173602	
CACNA1G	NM_198385	COL12A1	NM_004370	DKFZP564B1023	NM_031306.1	
CACNA1H	NM_021098	COL19A1	NM_001858.3	DKFZP564J102	NM_001006655	
CACNA1I	NM_001003406	COL4A4	NM_000092	DKFZp761I2123	NM_031449	
CACNA2D3	NM_018398	COL7A1	NM_000094.2	DKFZp779B1540	NM_001010903	
CAMTA1	NM_015215	COMMMD7	NM_053041	DKK3	NM_015881.4	
CAPN11	NM_007058	COPG	NM_016128	DLEC1	NM_007335.1	
CBFB	NM_001755.2	COQ9	NM_020312	DMD	NM_004006.1	
CCDC16	NM_052857	CPA3	NM_001870.1	DNAH17	NM_003727	
CCDC18	NM_206886	CPAMD8	NM_015692	DNAH5	NM_001369.1	
CCDC66	NM_001012506	CPEB1	NM_030594	DNAH9	NM_001372.2	10
CD2	NM_001767.2	CPS1	NM_001875.2	DNAJA3	NM_005147.3	
CD74	NM_001025159	CPSF3	NM_016207.2	DNAJA5	NM_194283.1	
CD97	NM_001784	CROCC	NM_014675	DNAJC10	NM_018981	
CDC27	NM_001256.2	CRR9	NM_030782.2	DNAJC13	NM_015268	
CDH10	NM_006727.2	CRSP2	NM_004229.2	DNASE1L3	NM_004944.1	
CDH20	NM_031891.2	CRTC1	NM_025021	DNM2	NM_004945	
CDH8	NM_001796.2	CRX	NM_000554.2	DNM3	NM_015569	
CDKL2	NM_003948.2	CRYAA	NM_000394.2	DOCK1	NM_001380	
CDON	NM_016952.2	CSEN	NM_013434.3	DPAGT1	NM_001382.2	
CDS1	NM_001263.2	CSMD1	NM_033225	DPAGT1	NM_203316.1	
CENPE	NM_001813	CSMD3	NM_198123.1	DPP10	NM_020868	
CENTB1	NM_014716.2	CSNK1D	NM_001893.3	DPP6	NM_130797	20
CENTD3	NM_022481.4	CSPP1	NM_024790	DPYD	NM_000110	
CENTG1	NM_014770.2	CST4	NM_001899.2	DRIM	NM_014503.1	
CEP290	NM_025114	CTF8	NM_001039690	DSCR6	NM_018962.1	
CFHL5	NM_030787.1	CTNNA1	NM_001903	DSG2	NM_001943	
CFL2	NM_138638.1	CTNNA2	NM_004389	DTNA	NM_032978.4	
CGI-14	NM_015944.2	CTNND1	NM_001331	DTX3L	NM_138287.2	
CGI-37	NM_016101.2	CUBN	NM_001081.2	DUOX1	NM_017434	
CHD1	NM_001270	CUTC	NM_015960.1	DVL3	NM_004423.3	
CHD5	NM_015557.1	CUTL1	NM_001913.2	DYSF	NM_003494.2	
CHD7	NM_017780	CUTL2	NM_015267	ECT2	NM_018098.4	
CHD8	NM_020920	CYP1A1	NM_000499.2	EDEM1	NM_014674	
CHD9	NM_025134	CYP1A2	NM_000761	EDNRA	NM_001957.1	
CHRNA1	NM_000751.1	CYP26A1	NM_000783.2	EEF1G	NM_001404	30
CIC	NM_015125.2	CYP2D6	NM_000106	EGFL6	NM_015507.2	
CLCA2	NM_006536.3	CYP4A22	NM_001010969	EHBP1	NM_015252.2	
CLCN1	NM_000083.1	DACH1	NM_080759	EHMT1	NM_024757.3	
CLCN3	NM_001829	DAZAP1	NM_018959.2	EIF4A2	NM_001967.2	
CLEC6A	NM_001007033	DBN1	NM_004395.2	EIF4B	NM_001417	
CLSPN	NM_022111.2	DC2	NM_021227.2	EIF5	NM_183004.3	
CLUAP1	NM_015041	DDO	NM_003649.2	ELA1	NM_001971.3	
CMYA1	NM_194293.2	DDX10	NM_004398.2	ELAVL3	NM_001420	
CMYA4	NM_173167.1	DDX18	NM_006773.3	ENPEP	NM_001977.2	
CNGA2	NM_005140.1	DDX3X	NM_024005.1	EOMES	NM_005442.2	
CNGB1	NM_001297	DEFB128	NM_001037732	EP400	NM_015409	
CNNM4	NM_020184.2	DENND2A	NM_015689	EPC2	NM_015630	
CNTN3	NM_020872	DGKB	NM_004080	ERCC3	NM_000122.1	40
CNTN5	NM_014361	DGKE	NM_003647.1	ERCC6	NM_000124.1	
CNTN6	NM_014461.2	DGKG	NM_001346.1	EREG	NM_001432.1	
COG3	NM_031431.2	DHX32	NM_018180.2	ETV5	NM_004454	
COH1	NM_017890.3	DIP	NM_015124	EVI2A	NM_001003927	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
EVI5	NM_005665	FLJ34521	NM_001039787	GOLGA7	NM_016099	
EXOC2	NM_018303	FLJ36180	NM_178556.3	GOLGB1	NM_004487.1	
EXOC5	NM_006544	FLJ36748	NM_152406	GOLPH4	NM_014498.2	
EXOSC3	NM_016042	FLJ40342	NM_152347.3	GORASP2	NM_015530	
FAAH	NM_001441.1	FLJ40869	NM_182625.2	GP5	NM_004488.1	
FABP4	NM_001442.1	FLJ41821	NM_001001697	GPC1	NM_002081.1	
FAM44A	NM_148894.1	FLJ45455	NM_207386	GPC2	NM_152742.1	
FAM47B	NM_152631.1	FLJ46321	NM_001001670	GPHB5	NM_145171	
FAM80B	NM_020734	FLJ46354	NM_198547.1	GNMB	NM_002510.1	
FANCA	NM_000135	FLJ46481	NM_207405.1	GPR115	NM_153838.1	
FANCM	NM_020937	FLJ90579	NM_173591.1	GPR45	NM_007227.3	10
FARP1	NM_005766.1	FLNA	NM_001456	GPR7	NM_005285.1	
FBXO40	NM_016298	FLNB	NM_001457.1	GPR81	NM_032554.2	
FBXO8	NM_012180.1	FLNC	NM_001458	GRIK2	NM_021956.2	
FBXW11	NM_012300	FMNL3	NM_175736	GRIK3	NM_000831.2	
FCHO1	NM_015122	FMOD	NM_002023	GRIN2C	NM_000835	
FCMD	NM_006731.1	FN1	NM_002026.2	GRIN2D	NM_000836.1	
FCRH3	NM_052939.2	FNDC3B	NM_022763.2	GRIPAP1	NM_207672	
FEM1C	NM_020177.2	FOLR2	NM_000803.2	GRM6	NM_000843.2	
FER1L3	NM_133337	FOXP2	NM_014491.1	GSDML	NM_018530.1	
FGD3	NM_033086	FOXP4	NM_138457.1	GSN	NM_000177.3	
FGD6	NM_018351	FREM1	NM_144966	GTF2A1	NM_015859.2	
FGFR2	NM_022970.1	FRMPD1	NM_014907.1	GTF3C1	NM_001520	
FHOD1	NM_013241.1	FUCA1	NM_000147.2	GUCY2F	NM_001522.1	20
FHOD3	NM_025135	FUS	NM_004960.1	HADHB	NM_000183.1	
FLG2	NM_001014342	FXR1	NM_005087.1	HCN3	NM_020897.1	
FLJ10241	NM_018035	G3BP2	NM_203505.1	HDAC4	NM_006037.2	
FLJ10292	NM_018048.2	G6PC	NM_000151.1	HDAC7A	NM_015401.1	
FLJ10324	NM_018059	GA17	NM_006360.2	HDLBP	NM_203346.1	
FLJ10458	NM_018096.2	GAB1	NM_002039.2	HEBP1	NM_015987	
FLJ10726	NM_018195.2	GABRA4	NM_000809.2	HEL308	NM_133636.1	
FLJ10874	NM_018252.1	GABRP	NM_014211.1	HIST1H4L	NM_003546.2	
FLJ13089	NM_024953.2	GALK2	NM_001001556	HIST2H2AB	NM_175065.2	
FLJ13231	NM_023073	GALNT17	NM_001034845	HK3	NM_002115.1	
FLJ13479	NM_024706.3	GALNT5	NM_014568.1	HLCS	NM_000411.4	
FLJ13868	NM_022744.1	GALNTL2	NM_054110	HM13	NM_030789.2	
FLJ14503	NM_152780.2	GARNL1	NM_194301	HMG2L1	NM_001003681	30
FLJ14624	NM_032813.1	GDF6	NM_001001557	HOMER2	NM_199331	
FLJ16331	NM_001004326	GGA1	NM_013365.2	HOOK1	NM_015888.3	
FLJ20152	NM_019000	GGA3	NM_014001.2	HOOK2	NM_013312	
FLJ20184	NM_017700.1	GIMAP1	NM_130759.2	HOOK3	NM_032410.2	
FLJ20422	NM_017814.1	GIMAP8	NM_175571	HOXA3	NM_153631.1	
FLJ20584	NM_017891.2	GIOT-1	NM_153257	HOXA4	NM_002141.2	
FLJ20604	NM_017897.1	GIPC3	NM_133261	HS3ST4	NM_006040	
FLJ21839	NM_021831.3	GJA8	NM_005267	HSD11B1	NM_181755.1	
FLJ21945	NM_025203.1	GJB1	NM_000166.2	HSD17B8	NM_014234.3	
FLJ23584	NM_024588	GKN1	NM_019617.2	HSN1	NM_199324.1	
FLJ25955	NM_178821.1	GLG1	NM_012201	HSPA14	NM_016299.1	
FLJ31413	NM_152557.3	GLI1	NM_005269.1	HSPA1B	NM_005346	
FLJ32115	NM_152321.1	GLT25D2	NM_015101.1	HSPC049	NM_014149	40
FLJ32363	NM_198566.1	GMCL1L	NM_022471.2	HTF9C	NM_182984.2	
FLJ32440	NM_173685.1	GNB1L	NM_053004.1	HUMCYT2A	NM_015848.1	
FLJ32830	NM_152781.1	GNPAT	NM_014236.1	HUWE1	NM_031407	

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	
ICAM5	NM_003259.2	KIAA1324	NM_020775.2	LOC652968	NM_001037666	
IFNA2	NM_000605.2	KIAA1377	NM_020802	LOC88523	NM_033111	
IFNB1	NM_002176.1	KIAA1414	NM_019024	LOC90529	NM_178122.2	
IKBKAP	NM_003640.2	KIAA1632	NM_020964.1	LOC91461	NM_138370	
IKBKB	NM_001556.1	KIAA1797	NM_017794	LOXL2	NM_002318	
IL1RAPL2	NM_017416.1	KIAA1826	NM_032424	LPO	NM_006151	
IL7R	NM_002185.2	KIAA1914	NM_001001936	LRBA	NM_006726.1	
INA	NM_032727.2	KIAA1946	NM_177454	LRRC16	NM_017640	
INHBE	NM_031479.3	KIBRA	NM_015238.1	LRRC4	NM_022143.3	
IPLA2(GAMMA)	NM_015723	KIF14	NM_014875	LRRC43	NM_152759	
IPO7	NM_006391	KIR2DS4	NM_012314.2	LRRC7	NM_020794.1	10
IQSEC2	NM_015075	KLHL10	NM_152467	LRRFIP1	NM_004735.1	
IRF8	NM_002163.1	KLHL15	NM_030624	LUZP5	NM_017760	
IRS4	NM_003604.1	KLK15	NM_017509.2	LYST	NM_000081	
IRTA2	NM_031281.1	KPNA5	NM_002269.2	LYST	NM_001005736	
ITGA9	NM_002207.1	KRTAP10-8	NM_198695.1	LZTS2	NM_032429.1	
ITGAE	NM_002208	KRTAP20-1	NM_181615.1	MACF1	NM_012090.3	
ITGAL	NM_002209	KTN1	NM_182926.1	MAGEA1	NM_004988.3	
ITGB2	NM_000211.1	LAMA1	NM_005559	MAGEA4	NM_002362.3	
ITPR1	NM_002222	LAMA2	NM_000426.2	MAGEB10	NM_182506	
ITR	NM_180989.3	LAMA4	NM_002290	MAGEC2	NM_016249.2	
JARID1B	NM_006618	LAMB4	NM_007356	MAGED2	NM_201222.1	
JMJD1A	NM_018433.3	LAP1B	NM_015602.2	MAGEE1	NM_020932.1	
JMJD1C	NM_004241	LDHB	NM_002300.3	MAGI1	NM_173515.1	20
JUP	NM_021991.1	LEPREL1	NM_018192.2	MANEA	NM_024641.2	
KCNA5	NM_002234.2	LGALS2	NM_006498.1	MAOA	NM_000240.2	
KCNC2	NM_139136.2	LHCGR	NM_000233.1	MAP1A	NM_002373	
KCNJ1	NM_000220.2	LIP8	NM_053051.1	MAP3K6	NM_004672.3	
KCNJ15	NM_170737.1	LIPE	NM_005357.2	MAPK13	NM_002754.3	
KCNQ3	NM_004519	LLGL1	NM_004140	MAPKBP1	NM_014994	
KEAP1	NM_203500.1	LMO6	NM_006150.3	MASP1	NM_001879	
KIAA0100	NM_014680	LOC112703	NM_138411	MAZ	NM_002383	
KIAA0143	NM_015137	LOC113179	NM_138422.1	MCAM	NM_006500	
KIAA0256	NM_014701	LOC113828	NM_138435.1	MCART1	NM_033412.1	
KIAA0284	NM_015005	LOC123876	NM_001010845	MCF2L2	NM_015078.2	
KIAA0367	NM_015225	LOC126248	NM_173479.2	MCOLN1	NM_020533.1	
KIAA0427	NM_014772.1	LOC200420	NM_145300	MDC1	NM_014641	30
KIAA0467	NM_015284	LOC220929	NM_182755.1	MED12	NM_005120	
KIAA0513	NM_014732	LOC253012	NM_198151.1	MEF2C	NM_002397	
KIAA0528	NM_014802	LOC255374	NM_203397	MFAP5	NM_003480.2	
KIAA0664	NM_015229	LOC283849	NM_178516.2	MGC11332	NM_032718.2	
KIAA0672	NM_014859	LOC339123	NM_001005920	MGC17299	NM_144626.1	
KIAA0676	NM_015043.3	LOC339745	NM_001001664	MGC21688	NM_144635.3	
KIAA0703	NM_014861	LOC340156	NM_001012418	MGC24047	NM_178840.2	
KIAA0774	NM_001033602	LOC374955	NM_198546.1	MGC27019	NM_144705.2	
KIAA0789	NM_014653	LOC388595	NM_001013641	MGC33212	NM_152773	
KIAA0863	NM_014913	LOC388915	NM_001010902	MGC33370	NM_173807.2	
KIAA0913	NM_015037	LOC389151	NM_001013650	MGC33657	NM_001029996	
KIAA0934	NM_014974.1	LOC389549	NM_001024613	MGC34837	NM_152377.1	
KIAA0999	NM_025164.3	LOC440925	NM_001013712	MGC42174	NM_152383	40
KIAA1012	NM_014939.2	LOC440944	NM_001013713	MGC5297	NM_024091.2	
KIAA1117	NM_015018.2	LOC441070	NM_001013715	MIA2	NM_054024.3	
KIAA1161	NM_020702	LOC646870	NM_001039790	MICAL1	NM_022765.2	

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	
MICAL-L1	NM_033386.1	NF1	NM_000267.1	OSBP2	NM_030758	
MKLN1	NM_013255	NF2	NM_000268.2	OSBPL11	NM_022776.3	
MLL4	NM_014727	NFASC	NM_015090	OTC	NM_000531.3	
MLLT2	NM_005935.1	NFIX	NM_002501	OTOF	NM_194323.1	
MMP10	NM_002425.1	NFKB1	NM_003998.2	P15RS	NM_018170.2	
MMP15	NM_002428.2	NFKBIA	NM_020529.1	PADI3	NM_016233.1	
MOGAT1	NM_058165	NFKBIE	NM_004556	PADI6	NM_207421	
MOSPD1	NM_019556.1	NFYC	NM_014223.2	PANX2	NM_052839.2	
MPFL	NM_001025190	NGLY1	NM_018297	PAPPA2	NM_020318	
MRE11A	NM_005590.2	NHS	NM_198270.2	PARP1	NM_001618.2	
MSI1	NM_002442.2	NID2	NM_007361.2	PCDH19	NM_020766	10
MTA1	NM_004689	NIPBL	NM_133433.2	PCDH20	NM_022843.2	
MTAC2D1	NM_152332.2	NOD27	NM_032206.2	PCDH8	NM_002590.2	
MTL5	NM_004923.2	NOS2A	NM_000625.3	PCDHA10	NM_031859	
MTMR3	NM_021090.2	NOTCH1	NM_017617	PCDHA11	NM_031861	
MTMR8	NM_017677.2	NOTCH4	NM_004557	PCDHA5	NM_031501	
MUC16	NM_024690	NOX5	NM_024505	PCDHB15	NM_018935.2	
MUC2	NM_002457	NRCAM	NM_005010.2	PCDHGA1	NM_031993	
MUF1	NM_006369.3	NRK	NM_198465	PCDHGA3	NM_032011	
MULK	NM_018238.2	NRXN3	NM_004796.3	PCDHGA6	NM_032086	
MYBPC2	NM_004533	NUFIP2	NM_020772	PCDHGB1	NM_032095	
MYCBP2	NM_015057	NUP133	NM_018230.2	PCDHGB5	NM_032099	
MYH1	NM_005963.2	NUP188	NM_015354	PCM1	NM_006197	20
MYH7B	NM_020884	NUP205	NM_015135	PCNT	NM_006031	
MYH9	NM_002473.2	NUP214	NM_005085.2	PDCD11	NM_014976	
MYLC2PL	NM_138403	NUP98	NM_016320.2	PDCD4	NM_014456.3	
MYO15A	NM_016239	NXN	NM_022463.3	PDCD6	NM_013232.2	
MYO18B	NM_032608	NYD-SP21	NM_032597	PDE2A	NM_002599.1	
MYO1G	NM_033054	OATL1	NM_002536	PDLIM7	NM_005451.3	
MYO7A	NM_000260	OBSCN	NM_052843.1	PDPR	NM_017990	
MYO9B	NM_004145	OCA2	NM_000275.1	PDZD7	NM_024895	
MYOD1	NM_002478.3	ODZ1	NM_014253.1	PDZK2	NM_024791.2	
MYR8	NM_015011	OR10A2	NM_001004460	PDZK4	NM_032512.2	
MYST4	NM_012330.1	OR10H4	NM_001004465	PEBP4	NM_144962	
N4BP2	NM_018177.2	OR12D3	NM_030959.2	PER1	NM_002616.1	
NAG6	NM_022742	OR1J2	NM_054107	PER2	NM_022817.1	30
NALP1	NM_014922	OR1N1	NM_012363.1	PEX14	NM_004565	
NALP14	NM_176822.2	OR1S1	NM_001004458	PFC	NM_002621.1	
NALP8	NM_176811.2	OR2AK2	NM_001004491	PFKFB4	NM_004567.2	
NALP9	NM_176820.2	OR2M4	NM_017504	PGBD3	NM_170753.1	
NAV3	NM_014903	OR2W3	NM_001001957	PHACS	NM_032592.1	
NCAM1	NM_000615	OR2W5	NM_001004698	PHC1	NM_004426.1	
NCB5OR	NM_016230.2	OR4D2	NM_001004707	PHF19	NM_015651	
NCOA6	NM_014071.2	OR52A1	NM_012375	PHF7	NM_016483.4	
NDRG2	NM_201541.1	OR52H1	NM_001005289	PHKB	NM_000293.1	
NDST1	NM_001543	OR56A1	NM_001001917	PIGN	NM_176787	
NDUFA2	NM_002488.2	OR5H1	NM_001005338	PIGS	NM_033198.2	
NDUFA3	NM_004542.1	OR5J2	NM_001005492	PIK3C2G	NM_004570	
NDUFA8	NM_014222.2	OR5M11	NM_001005245	PIK3CA	NM_006218	40
NEB	NM_004543	OR8B12	NM_001005195	PIK3R1	NM_181523.1	
NEDD4	NM_198400.1	OR8D2	NM_001002918	PIK3R4	NM_014602.1	
NEF3	NM_005382.1	OR8I2	NM_001003750	PKD1L1	NM_138295	
NET1	NM_005863.2	OR9Q2	NM_001005283	PKD1L2	NM_052892	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
PKDREJ	NM_006071.1	PTRF	NM_012232.2	SAPS1	NM_014931	
PKHD1L1	NM_177531	PURG	NM_013357.2	SATL1	NM_001012980	
PKN1	NM_213560	PUS1	NM_025215.3	SBNO1	NM_018183.2	
PLA2G4A	NM_024420.1	PUS7	NM_019042	SCARF2	NM_153334.3	
PLB1	NM_153021	RAB41	NM_001032726	SCGB3A2	NM_054023.2	
PLCB1	NM_015192.2	RABEP2	NM_024816	SCML1	NM_006746.2	
PLCB2	NM_004573	RAC2	NM_002872.3	SCN2A2	NM_021007	
PLCD3	NM_133373	RAI17	NM_020338.1	SCN3A	NM_006922	
PLCG1	NM_002660.2	RANBP1	NM_002882.2	SCNN1B	NM_000336.1	
PLD2	NM_002663.2	RANBP3	NM_007321	SCP2	NM_002979.2	
PLEKHA8	NM_032639.2	RANBP3	NM_007322	SEC31L1	NM_014933.2	10
PLEKHG2	NM_022835	RAP1GA1	NM_002885.1	SEMA3A	NM_006080.1	
PLOD1	NM_000302.2	RAPH1	NM_213589.1	SEMA4B	NM_198925	
PLS3	NM_005032.3	RARG	NM_000966.3	SEMA4G	NM_017893.2	
PLXNB1	NM_002673.3	RASAL2	NM_170692.1	SEMA5B	NM_018987.1	
PNCK	NM_198452.1	RASGRF2	NM_006909.1	SEMA6D	NM_153616	
PNLIPRP1	NM_006229.1	RASL10B	NM_033315.2	SEMA7A	NM_003612.1	
PNPLA1	NM_001039725	RBAF600	NM_020765.1	SEPHS2	NM_012248	
PODXL	NM_001018111	RBM25	NM_021239	SERPINB1	NM_030666.2	
POLH	NM_006502.1	RCE1	NM_005133.1	SERPINB11	NM_080475	
POLR2F	NM_021974.2	RFC4	NM_181573.1	SERPINE2	NM_006216.2	
POP1	NM_015029.1	RFX2	NM_000635.2	SF3B1	NM_012433	
POU2F1	NM_002697.2	RG9MTD2	NM_152292.2	SF3B2	NM_006842	
POU4F2	NM_004575	RGL1	NM_015149.2	SFRS1	NM_006924.3	20
PP	NM_021129.2	RGS22	NM_015668	SFRS16	NM_007056.1	
PPAPDC1A	NM_001030059	RHAG	NM_000324.1	SGKL	NM_013257.3	
PPF1BP2	NM_003621	RHD	NM_016124.2	SH2D3A	NM_005490.1	
PPHLN1	NM_201439.1	RIF1	NM_018151.1	SH3RF1	NM_020870	
PPM1E	NM_014906.3	RIMS1	NM_014989	SHCBP1	NM_024745.2	
PPM1F	NM_014634.2	RIMS2	NM_014677	SIGLEC5	NM_003830	
PPP1R12A	NM_002480	RLTPR	NM_001013838	SIPA1L1	NM_015556.1	
PPP1R3A	NM_002711.2	RNF123	NM_022064	SIX4	NM_017420.1	
PRDM13	NM_021620	RNF127	NM_024778.3	SKIP	NM_016532.2	
PRDM4	NM_012406.3	RNF149	NM_173647.2	SKIV2L	NM_006929.3	
PRDX5	NM_012094.3	RNU3IP2	NM_004704.2	SLAMF1	NM_003037.1	
PRKAA1	NM_006251.4	ROBO3	NM_022370	SLC12A3	NM_000339.1	
PRKAA2	NM_006252.2	ROR1	NM_005012.1	SLC16A2	NM_006517.1	30
PRODH	NM_016335.2	RP1L1	NM_178857	SLC17A6	NM_020346.1	
PRPF39	NM_017922.2	RPGRIP1	NM_020366	SLC22A2	NM_003058.2	
PRPF4B	NM_176800.1	RPL3	NM_000967.2	SLC22A9	NM_080866.2	
PRPS1	NM_002764.2	RPRC1	NM_018067	SLC25A30	NM_001010875	
PRPS1L1	NM_175886	RPS26	NM_001029	SLC35A2	NM_005660.1	
PRRG1	NM_000950.1	RPS6KA3	NM_004586.1	SLC35F1	NM_001029858	
PRSS7	NM_002772.1	RPS9	NM_001013.2	SLC38A3	NM_006841	
PSD	NM_002779	RPUSD4	NM_032795.1	SLC39A12	NM_152725.1	
PSME4	NM_014614	RREB1	NM_001003699	SLC4A3	NM_005070.1	
PSPC1	NM_018282	RSN	NM_002956.2	SLC6A3	NM_001044.2	
PSRC2	NM_144982	RTP1	NM_153708.1	SLC6A5	NM_004211.1	
PTD004	NM_013341.2	RTTN	NM_173630	SLC7A7	NM_003982.2	
PTHLH	NM_198964.1	RUFY1	NM_025158.2	SLC8A3	NM_033262.3	40
PTPN14	NM_005401.3	RYR1	NM_000540	SLC8A3	NM_182932.1	
PTPN6	NM_080548	RYR2	NM_001035	SLC9A10	NM_183061	
PTPRC	NM_002838.2	SAMD9	NM_017654	SLC9A2	NM_003048.3	

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	
SLCO2B1	NM_007256.2	TACC2	NM_206862.1	TREML1	NM_178174.2	
SLFN13	NM_144682	TAF1	NM_004606.2	TREML4	NM_198153	
SLICK	NM_198503.2	TAF1B	NM_005680	TRIAD3	NM_207116	
SMARCAL1	NM_014140.2	TA-KRP	NM_032505.1	TRIF	NM_182919.1	
SMC4L1	NM_005496.2	TAS2R13	NM_023920.1	TRIM25	NM_005082.3	
SMC6L1	NM_024624.2	TAX1BP1	NM_006024.4	TRIM29	NM_012101.2	
SMOX	NM_175839.1	TBC1D19	17.1	TRIM36	NM_018700.2	
SN	NM_023068.2	TBC1D2B	NM_015079	TRIOBP	NM_001039141	
SNTG2	NM_018968	TBX1	NM_005992.1	TRIP12	NM_004238	
SNX25	NM_031953	TBXAS1	NM_001061.2	TRPC4	NM_016179.1	
SOHLH1	NM_001012415	TCEAL5	NM_001012979	TRPM5	NM_014555	10
SORBS1	NM_015385.1	TCF1	NM_000545.3	TSN	NM_004622	
SORCS1	NM_052918.2	TCF7L1	NM_031283.1	TTC15	NM_016030.5	
SORL1	NM_003105.3	TCFL1	NM_005997.1	TTC21B	NM_024753	
SOX13	NM_005686	TCP1	NM_030752.1	TTC3	NM_003316.2	
SOX15	NM_006942	TCP10	NM_004610	TTC7A	NM_020458	
SP110	NM_004509.2	TDRD6	NM_001010870	TTN	NM_133378	
SPAG6	NM_012443.2	TECTA	NM_005422.1	TXNDC3	NM_016616.2	
SPATS2	NM_023071	TEK	NM_000459.1	UBE2I	NM_194261.1	
SPCS2	NM_014752	TESK1	NM_006285.1	UBE2O	NM_022066	
SPEN	NM_015001.2	TESK2	NM_007170	UGT1A9	NM_021027.2	
SPG4	NM_014946.3	TEX11	NM_031276	UNQ9356	NM_207410.1	
SPINK5	NM_006846	TFAP2D	NM_172238.1	UQCR	NM_006830.2	
SPO11	NM_012444.2	TG	NM_003235	USP29	NM_020903	20
SPOCD1	NM_144569.3	TGM3	NM_003245	USP34	NM_014709	
SPTA1	NM_003126	THBS3	NM_007112.3	USP54	NM_152586.2	
SPTAN1	NM_003127.1	THG-1	NM_030935.3	UTP14C	NM_021645	
SPTBN1	NM_178313	TIAM2	NM_001010927	UTS2R	NM_018949.1	
SPTLC1	NM_006415.2	TIFA	NM_052864	VAV3	NM_006113.3	
SPY2D1	NM_194285	TIMELESS	NM_003920.1	VEPH1	NM_024621.1	
SREBF2	NM_004599.2	TLL1	NM_012464.3	VGCNL1	NM_052867.1	
SRGAP3	NM_014850.1	TLN1	NM_006289	VWF	NM_000552.2	
SSFA2	NM_006751.3	TLN2	NM_015059	WARS	NM_173701.1	
SSNA1	NM_003731.1	TM4SF7	NM_003271.3	WBP4	NM_007187.3	
ST8SIA3	NM_015879	TMED1	NM_006858.2	WBSCR28	NM_182504	
STAB1	NM_015136	TMEM123	NM_052932	WDR48	NM_020839	
STARD8	NM_014725.2	TMEM132B	NM_052907	WDR53	NM_182627.1	30
STAT1	NM_007315.2	TMEM28	NM_015686	WDR60	NM_018051	
STAT4	NM_003151.2	TMEM37	NM_183240	WDSOF1	NM_015420	
STATIP1	NM_018255.1	TMEM39A	NM_018266.1	WFDC1	NM_021197.2	
STRBP	NM_018387.2	TMEM62	NM_024956	WNK1	NM_018979.1	
STX12	NM_177424.1	TMEM63A	NM_014698	WNT2	NM_003391.1	
STX5A	NM_003164.2	TMPRSS3	NM_024022.1	XAB2	NM_020196	
SULF2	NM_018837.2	TMPRSS6	NM_153609.1	XBP1	NM_005080.2	
SULT6B1	NM_001032377	TNFRSF25	NM_003790.2	XDH	NM_000379.2	
SUPT3H	NM_181356	TNS	NM_022648.2	XKR7	NM_001011718	
SURF1	NM_003172.2	TOP1	NM_003286.2	XPO5	NM_020750	
SUSD3	NM_145006.2	TOP2B	NM_001068	XPO7	NM_015024	
SUV39H2	NM_024670.3	TP53	NM_000546.2	YY2	NM_206923.1	
SYNE2	NM_182914.1	TPM4	NM_003290.1	ZBTB3	NM_024784.2	40
SYT3	NM_032298.1	TPTE	NM_199261.1	ZBTB39	NM_014830	
SYTL2	NM_032943	TRAD	NM_007064.1	ZCCHC14	NM_015144.1	
TAC4	NM_170685	TREM1	NM_018643.2	ZCSL3	NM_181706.3	

遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID	遺伝子記号	アクセッションID
ZDHHC4	NM_018106.2	ZNF142	NM_005081	ZNF281	NM_012482.3
ZFHX4	NM_024721	ZNF161	NM_007146	ZNF318	NM_014345.1
ZFP64	NM_199427.1	ZNF183	NM_006978.1	ZNF37A	NM_001007094
ZFYVE26	NM_015346.2	ZNF22	NM_006963.2	ZNF425	NM_001001661
ZIC3	NM_003413.2	ZNF25	NM_145011.2	ZNF432	NM_014650.2
ZNF10	NM_015394.4	ZNF267	NM_003414	ZNF436	NM_030634.1
ZNF124	NM_003431	ZNF277	NM_021994.1	ZNF529	NM_020951
ZNF532	NM_018181.3				
ZNF541	NM_032255.1	ZNF674	NM_001039891		
ZNF546	NM_178544.2	ZNF694	NM_001012981		
ZNF548	NM_152909	ZNF707	NM_173831		
ZNF569	NM_152484.2	ZNF75A	NM_153028.1		
ZNF644	NM_201269.1	ZNHIT2	NM_014205.2		
ZNF646	NM_014699.2				

10

注：遺伝子記号は、Entrez Geneによって指定されている標準的な記号である (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。アクセッションID「NM_XXXX」は、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、各遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nuccore>)。

【0178】

(表15) 結腸直腸癌において体細胞突然変異を含む遺伝子。出典は、Woodらの論文 (Wood et al., 2007) による。

20

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
ABCA1	NM_005502.2	ANKRD26	NM_014915	
ABCA6	NM_080284.2	APBB2	NM_173075	
ABCB1	NM_000927.3	APC	NM_000038.2	
ABCB11	NM_003742	APG5L	NM_004849.1	
ABCB5	NM_178559.3	API5	NM_006595	
ABCC5	NM_005688	APIN	NM_017855.2	
ABCD4	NM_005050.1	APOB	NM_000384.1	
ABI3BP	NM_015429	APOB48R	NM_182804	
ACACA	NM_198839.1	AQR	NM_014691	
ACIN1	NM_014977.1	ARAF	NM_001654	
ACSL4	NM_022977.1	ARFGEF1	NM_006421.2	
ACSL5	NM_016234.3	ARHGEF1	NM_199002.1	
AD026	NM_020683.5	ARHGEF10	NM_014629	
ADAM19	NM_033274.1	ARHGEF9	NM_015185	
ADAM29	NM_014269.2	ARR3	NM_004312.1	
ADAM33	NM_025220.2	ASCC3L1	NM_014014.2	
ADAM8	NM_001109	ASE-1	NM_012099.1	
ADAMTS1	NM_006988	ATAD1	NM_032810.2	
ADAMTS15	NM_139055.1	ATP11A	NM_032189	
ADAMTS18	NM_199355.1	ATP11C	NM_173694.2	
ADAMTS20	NM_025003	ATP12A	NM_001676	
ADAMTS20	NM_175851	ATP13A1	NM_020410	
ADAMTSL3	NM_207517.1	ATP13A5	NM_198505	
ADARB2	NM_018702.1	ATP13A5	NM_198505	
ADCY8	NM_001115.1	ATP6V1E1	NM_001696.2	
ADCY9	NM_001116	ATP8A2	NM_016529	
ADD3	NM_016824.2	ATP8B4	NM_024837	
ADORA1	NM_000674.1	AVPR1B	NM_000707	
AFMID	NM_001010982	AZI1	NM_001009811	
AGTPBP1	NM_015239.1	BCAP29	NM_001008405	
AIM1	NM_001624	BCAS2	NM_005872.1	
AKAP12	NM_005100.2	BCL11B	NM_022898.1	
AKAP3	NM_006422.2	BCL9	NM_004326	
AKAP6	NM_004274.3	BICD1	NM_001714.1	
AKAP9	NM_005751.3	BMP6	NM_001718.2	
ALDH1L1	NM_012190.2	BMPR2	NM_001204	
ALG9	NM_024740	BPIL1	NM_025227.1	
ALK	NM_004304	BRAF	NM_004333.2	
ALS2CR11	NM_152525.3	BRF1	NM_001519.2	
ALS2CR8	NM_024744	BRUNOL6	NM_052840.2	
AMACO	NM_198496.1	BTBD4	NM_025224.1	
AMOTL2	NM_016201	BTF3L4	NM_152265	
AMPD1	NM_000036.1	C10orf137	NM_015608.2	
AMPD3	NM_000480.1	C10orf28	NM_014472	
ANAPC4	NM_013367.2	C10orf64	NM_173524	
ANK2	NM_001148.2	C10orf72	NM_144984.1	
ANKFN1	NM_153228	C12orf11	NM_018164.1	
ANKRD11	NM_013275	C13orf7	NM_024546	
		C14orf115	NM_018228.1	
		C15orf2	NM_018958.1	
		C17orf27	NM_020914	
		C17orf46	NM_152343	
		C17orf49	NM_174893	
		C18orf4	NM_032160.1	
		C1QR1	NM_012072.2	
		C20orf23	NM_024704.3	
		C21orf18	NM_017438.1	
		C21orf29	NM_144991.2	
		C21orf88	NM_153754	
		C2orf10	NM_194250.1	
		C2orf16	NM_032266	
		C2orf33	NM_020194.4	
		C4BPA	NM_000715.2	
		C4orf15	NM_024511	10
		C6orf191	NM_001010876	
		C6orf29	NM_025257.1	
		C8B	NM_000066	
		C9orf21	NM_153698	
		Cab45	NM_016547.1	
		CACNA1A	NM_000068	
		CACNA1B	NM_000718	
		CACNA2D3	NM_018398	
		CACNB1	NM_199247.1	
		CACNB2	NM_201596.1	
		CAD	NM_004341.3	
		CAPN10	NM_023086.1	20
		CAPN13	NM_144575	
		CAPN6	NM_014289.2	
		CARD12	NM_021209	
		CBFA2T3	NM_005187.4	
		CCAR1	NM_018237.2	
		CCNB3	NM_033031.1	
		CD109	NM_133493.1	
		CD248	NM_020404.2	
		CD99L2	NM_134445.1	
		CDC14A	NM_003672.2	
		CDH13	NM_001257	
		CDH18	NM_004934.2	
		CDH23	NM_022124	30
		CDH6	NM_004932.2	
		CDKL5	NM_003159.1	
		CDO1	NM_001801.1	
		CDS1	NM_001263.2	
		CEACAM20	NM_198444	
		CENPF	NM_016343	
		CENPH	NM_022909.3	
		CENTB1	NM_014716.2	
		CENTB2	NM_012287	
		CENTD3	NM_022481.4	
		CGI-14	NM_015944.2	
		CHD7	NM_017780	
		CHD8	NM_020920	40
		CHL1	NM_006614.2	
		CHR415SYT	NM_001014372	
		CHST8	NM_022467.3	
		CINP	NM_032630.2	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
CIR	NM_004882.3	DMD	NM_004021.1	FBXL2	NM_012157.2	
CLIC2	NM_001289.3	DMD	NM_004006.1	FBXO30	NM_032145.3	
CLSTN2	NM_022131.1	DMRTA1	NM_022160.1	FBXW7	NM_033632.1	
CLSTN3	NM_014718.2	DNAH1	NM_015512	FCN1	NM_002003.2	
CMKOR1	NM_020311.1	DNAH11	NM_003777	FCN2	NM_004108.1	
CNCSR2	NM_014927.2	DNAH3	NM_017539.1	FERD3L	NM_152898.2	
CNOT6L	NM_144571	DNAH8	NM_001371.1	FGF13	NM_033642.1	
CNTN1	NM_001843.2	DNAJC10	NM_018981	FGF14	NM_175929.1	
CNTN4	NM_175613.1	DNAJC6	NM_014787	FHOD3	NM_025135	
COL12A1	NM_004370	DNALI1	NM_003462.3	FIGN	NM_018086.1	10
COL3A1	NM_000090.2	DNAPTP6	NM_015535	FLJ10241	NM_018035	
COL4A6	NM_001847.1	DNASE1L3	NM_004944.1	FLJ10404	NM_019057	
CORO1B	NM_020441.1	DPEP1	NM_004413.1	FLJ10490	NM_018111	
CORO2B	NM_006091.1	DPPI10	NM_020868	FLJ10521	NM_018125.2	
CPAMD8	NM_015692	DPYSL2	NM_001386.3	FLJ10560	NM_018138.1	
CPE	NM_001873.1	DSCAML1	NM_020693.2	FLJ10665	NM_018173.1	
CPO	NM_173077.1	DSTN	NM_006870.2	FLJ10996	NM_019044.2	
CRB1	NM_201253.1	DTNB	NM_183361	FLJ11000	NM_018295.1	
CRNKL1	NM_016652	DUSP21	NM_022076.2	FLJ12770	NM_032174.3	
CSDA	NM_003651.3	DUX4C	NM_001023569	FLJ13305	NM_032180	
CSE1L	NM_001316.2	EDA	NM_001399.3	FLJ14803	NM_032842	
CSMD1	NM_033225	EDD1	NM_015902	FLJ16171	NM_001004348	
CSMD3	NM_198123.1	EFS	NM_005864.2	FLJ16542	NM_001004301	20
CSNK1A1L	NM_145203.2	EIF2S2	NM_003908.2	FLJ20294	NM_017749	
CTCFL	NM_080618.2	EIF4G1	NM_198241.1	FLJ20729	NM_017953.2	
CTEN	NM_032865.3	EML1	NM_004434	FLJ21019	NM_024927.3	
CTNNA1	NM_001903	EML2	NM_012155.1	FLJ21986	NM_024913	
CTNND2	NM_001332.2	EN1	NM_001426.2	FLJ22679	NM_032227.1	
CTSH	NM_004390.2	ENPP2	NM_006209.2	FLJ25477	NM_199138.1	
CUBN	NM_001081.2	EPHA3	NM_005233.3	FLJ32252	NM_182510	
CUTL1	NM_001913.2	EPHA4	NM_004438.3	FLJ32312	NM_144709.1	
CX40.1	NM_153368.1	EPHA7	NM_004440.2	FLJ33534	NM_182586.1	
CXorf53	NM_024332	EPHB1	NM_004441	FLJ34633	NM_152365.1	
CYP4F8	NM_007253	EPHB6	NM_004445.1	FLJ34922	NM_152270.2	
DACT1	NM_016651.4	ERCC6	NM_000124.1	FLJ35834	NM_178827.3	
DBC1	NM_014618.1	ESSPL	NM_183375	FLJ36119	NM_153254.1	30
DCC	NM_005215.1	ETAA16	NM_019002.2	FLJ38964	NM_173527	
DCHS1	NM_003737.1	ETFDH	NM_004453.1	FLJ40142	NM_207435.1	
DDEFL1	NM_017707.2	EVC2	NM_147127.2	FLJ42418	NM_001001695	
DDHD2	NM_015214	EVL	NM_016337.1	FLJ43339	NM_207380.1	
DDI1	NM_001001711	EYA4	NM_004100.2	FLJ43980	NM_001004299	
DDIT3	NM_004083.3	EZH2	NM_004456.3	FLJ44653	NM_001001678	
DDN	NM_015086	F5	NM_000130.2	FLJ45273	NM_198461.1	
DDX53	NM_182699	F8	NM_000132	FLJ46082	NM_207417.1	
DEFA4	NM_001925.1	FAM102B	NM_001010883	FLJ46154	NM_198462.1	
DEFB111	NM_001037497	FAM19A5	NM_015381	FLNC	NM_001458	
DENND1C	NM_024898	FAM26A	NM_182494	FMN2	NM_020066	
DEPDC2	NM_024870.2	FAM3A	NM_021806	FN1	NM_002026.2	40
DGCR2	NM_005137	FAM40A	NM_033088	FNDC1	NM_032532	
DHRS2	NM_005794.2	FANCG	NM_004629.1	FOLH1	NM_004476.1	
DJ167A19.1	NM_018982.3	FAT	NM_005245	FRAS1	NM_025074	
DKFZp761I2123	NM_031449	FBN1	NM_000138	FRAS1	NM_032863	
DLG3	NM_021120.1	FBN2	NM_001999	FRMPD2	NM_152428.2	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
FRMPD4	NM_014728	HS3ST4	NM_006040	KRTAP10-8	NM_198695.1	
FRY	NM_023037	HSPG2	NM_005529	KSR2	NM_173598	
FSTL5	NM_020116.2	HTR3C	NM_130770.2	LAMA1	NM_005559	
FZD4	NM_012193.2	HTR5A	NM_024012.1	LAMA4	NM_002290	
GAB4	NM_001037814	HUWE1	NM_031407	LAMB3	NM_000228.1	
GABPB2	NM_016654.2	IDH1	NM_005896.2	LAMB4	NM_007356	
GABRA6	NM_000811.1	IGFBP3	NM_000598.2	LAMC1	NM_002293.2	
GALGT2	NM_153446.1	IGSF22	NM_173588	LAS1L	NM_031206.2	
GALNS	NM_000512.2	IGSF9	NM_020789.2	LCN10	NM_001001712	
GDAP1L1	NM_024034.3	IK	NM_006083	LCN9	NM_001001676	10
GFII	NM_005263	IL6ST	NM_002184.2	LDB1	NM_003893.3	
GFIIIB	NM_004188.2	IQSEC3	NM_015232	LDLRAD1	NM_001010978	
GHRHR	NM_000823.1	IREM2	NM_181449.1	LEF1	NM_016269.2	
GJA8	NM_005267	IRS2	NM_003749.2	LGR6	NM_021636.1	
GLB1	NM_000404	IRS4	NM_003604.1	LIFR	NM_002310.2	
GLI3	NM_000168.2	ISLR	NM_201526.1	LIG1	NM_000234.1	
GLIPR1	NM_006851.1	ITGAE	NM_002208	LIG3	NM_013975.1	
GMCL1L	NM_022471.2	ITGB3	NM_000212.2	LILRB1	NM_006669	
GNAS	NM_000516.3	ITPR1	NM_002222	LMNB2	NM_032737.2	
GNRH1	NM_000825	K6IRS3	NM_175068.2	LMO7	NM_005358.3	
GPBP1	NM_022913	KCNA10	NM_005549.2	LOC122258	NM_145248.2	
GPR112	NM_153834	KCNB2	NM_004770.2	LOC126147	NM_145807	
GPR124	NM_032777.6	KCNC4	NM_004978.2	LOC129531	NM_138798.1	20
GPR158	NM_020752	KCND3	NM_004980.3	LOC157697	NM_207332.1	
GPR50	NM_004224	KCNH4	NM_012285.1	LOC167127	NM_174914.2	
GPR8	NM_005286.2	KCNQ5	NM_019842.2	LOC223075	NM_194300.1	
GPR87	NM_023915.2	KCNT1	NM_020822	LOC388199	NM_001013638	
GPX1	NM_000581	KCTD16	NM_020768	LOC91807	NM_182493.1	
GRID1	NM_017551	KDR	NM_002253.1	LPIN1	NM_145693.1	
GRID2	NM_001510.1	KIAA0182	NM_014615.1	LPPR2	NM_022737.1	
GRIK1	NM_175611	KIAA0367	NM_015225	LRCH4	NM_002319	
GRIK3	NM_000831.2	KIAA0415	NM_014855	LRP1	NM_002332.1	
GRM1	NM_000838.2	KIAA0528	NM_014802	LRP2	NM_004525.1	
GTF2B	NM_001514.2	KIAA0555	NM_014790.3	LRRC4	NM_022143.3	
GUCY1A2	NM_000855.1	KIAA0556	NM_015202	LRRN6D	NM_001004432	
HAPIP	NM_003947.1	KIAA0789	NM_014653	LRTM2	NM_001039029	30
HAPLN1	NM_001884.2	KIAA0934	NM_014974.1	LSP1	NM_001013253	
HAT1	NM_003642.1	KIAA1078	NM_203459.1	LZTS2	NM_032429.1	
HBXIP	NM_006402.2	KIAA1185	NM_020710.1	MAMDC1	NM_182830	
HCAP-G	NM_022346.2	KIAA1285	NM_015694	MAN2A2	NM_006122	
HDC	NM_002112.1	KIAA1409	NM_020818.1	MAP1B	NM_005909.2	
HECTD1	NM_015382	KIAA1468	NM_020854.2	MAP2	NM_002374.2	
HIC1	NM_006497	KIAA1529	NM_020893	MAP2K7	NM_145185	
HIST1H1B	NM_005322.2	KIAA1727	NM_033393	MAPK8IP2	NM_012324	
HIST1H1E	NM_005321.2	KIAA1875	NM_032529	MARLIN1	NM_144720.2	
HIST1H2BM	NM_003521.2	KIAA2022	NM_001008537	MAST1	NM_014975	
HIVEP1	NM_002114	KIF13A	NM_022113	MCF2L2	NM_015078.2	
HIVEP3	NM_024503.1	KL	NM_004795.2	MCM3AP	NM_003906.3	40
HK3	NM_002115.1	KLF5	NM_001730.2	MCP	NM_172350.1	
HOXC9	NM_006897.1	KLRF1	NM_016523	MCRS1	NM_006337.3	
HPS3	NM_032383.3	KRAS	NM_004985.3	MED12L	NM_053002	
HR	NM_005144.2	KRT20	NM_019010.1	MEF2C	NM_002397	
HRH1	NM_000861.2	KRTAP10-2	NM_198693	MEGF6	NM_001409	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
MET	NM_000245	NID	NM_002508.1	PDZD2	NM_178140	
MFN1	NM_033540.2	NLGN4X	NM_181332.1	PDZRN3	NM_015009	
MGC13125	NM_032725.2	NODAL	NM_018055.3	PDZRN4	NM_013377.2	
MGC15730	NM_032880.2	NOS3	NM_000603.2	PEBP4	NM_144962	
MGC16943	NM_080663.1	NR3C2	NM_000901.1	PEG3	NM_006210.1	
MGC20470	NM_145053	NTNG1	NM_014917	PER1	NM_002616.1	
MGC26733	NM_144992	NUP210	NM_024923	PERQ1	NM_022574	
MGC29671	NM_182538.3	NUP210L	NM_207308	PEX5L	NM_016559.1	
MGC32124	NM_144611.2	OBSCN	NM_052843.1	PF6	NM_206996.1	
MGC33407	NM_178525.2	ODZ1	NM_014253.1	PHIP	NM_017934.4	10
MGC33846	NM_175885	OLFM2	NM_058164.1	PHKB	NM_000293.1	
MGC39325	NM_147189.1	OMA1	NM_145243.2	PIGO	NM_032634.2	
MGC39545	NM_203452.1	OR10G3	NM_001005465	PIK3CA	NM_006218	
MGC48628	NM_207491	OR13F1	NM_001004485	PIK3R5	NM_014308.1	
MGC52022	NM_198563.1	OR1E2	NM_003554.1	PKHD1	NM_138694.2	
MGC52282	NM_178453.2	OR2T33	NM_001004695	PKHD1L1	NM_177531	
MGC5242	NM_024033.1	OR2T34	NM_001001821	PKNOX1	NM_004571.3	
MGC8685	NM_178012.3	OR4A16	NM_001005274	PLA2G4B	NM_005090	
MKRN3	NM_005664.1	OR4K14	NM_001004712	PLA2G4D	NM_178034	
MLF2	NM_005439.1	OR51E1	NM_152430	PLB1	NM_153021	
MLL3	NM_170606.1	OR51T1	NM_001004759	PLCG2	NM_002661	
MMP11	NM_005940.2	OR5H6	NM_001005479	PLEC1	NM_201378	
MMP2	NM_004530.1	OR5J2	NM_001005492	PLXND1	NM_015103	20
MMRN2	NM_024756.1	OR5K1	NM_001004736	PNLIPRP2	NM_005396	
MN1	NM_002430	OR6C1	NM_001005182	PNMA3	NM_013364	
MPO	NM_000250.1	OR6C6	NM_001005493	PNPLA1	NM_001039725	
MPP3	NM_001932	OR6C75	NM_001005497	PPM1F	NM_014634.2	
MRGPRE	NM_001039165	OR8K3	NM_001005202	PPP1R12A	NM_002480	
MRPL23	NM_021134	OSBP	NM_002556.2	PQBP1	NM_005710.1	
MS4A5	NM_023945.2	OSBPL5	NM_020896	PQLC1	NM_025078.3	
MTHFD1L	NM_015440.3	OSBPL5	NM_145638	PRDM9	NM_020227	
MUC1	NM_002456.3	OTOP2	NM_178160.1	PRF1	NM_005041.3	
MUC16	NM_024690	OVCH1	NM_183378	PRG2	NM_002728.4	
MYADML	NM_207329.1	OVGP1	NM_002557.2	PRIMA1	NM_178013.1	
MYO18B	NM_032608	OXCT1	NM_000436.2	PRKCE	NM_005400.2	
MYO1B	NM_012223.2	P2RX7	NM_002562.4	PRKCZ	NM_002744.2	30
MYO1D	NM_015194	P2RY14	NM_014879.2	PRKD1	NM_002742.1	
MYO5C	NM_018728	PAK6	NM_020168.3	PRKDC	NM_006904	
MYOHD1	NM_001033579	PANK4	NM_018216.1	PRNPIP	NM_024066	
MYR8	NM_015011	PAOX	NM_207128.1	PRO0149	NM_014117.2	
NALP7	NM_139176.2	PARP8	NM_024615.2	PROL1	NM_021225	
NALP8	NM_176811.2	PBEF1	NM_005746.1	PROS1	NM_000313.1	
NAV3	NM_014903	PBX4	NM_025245.1	PRPS1	NM_002764.2	
NBEA	NM_015678	PBXIP1	NM_020524.2	PRSS1	NM_002769.2	
NCDN	NM_014284.1	PCDH11X	NM_032968.2	PRTG	NM_173814	
NCR1	NM_004829.3	PCDHA9	NM_014005	PSMA2	NM_002787.3	
NDST3	NM_004784.1	PCDHGA7	NM_032087	PSMC5	NM_002805.4	
NDUFA1	NM_004541.2	PCDHGB4	NM_032098	PTEN	NM_000314	40
NEB	NM_004543	PCP4	NM_006198	PTPRD	NM_130391.1	
NELL1	NM_006157.2	PCSK2	NM_002594.2	PTPRH	NM_002842	
NEUGRIN	NM_016645.1	PDE11A	NM_016953	PTPRN2	NM_002847.2	
NF1	NM_000267.1	PDGFD	NM_033135.2	PTPRS	NM_130853.1	
NFATC1	NM_006162.3	PDILT	NM_174924.1	PTPRU	NM_005704.2	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID	
PTPRZ1	NM_002851	SDCBP2	NM_080489.2	SUHW4	NM_001002843	
PZP	NM_002864.1	SDK1	NM_152744	SYNE1	NM_182961.1	
QKI	NM_006775.1	SEC24B	NM_006323	SYNPO	NM_007286.3	
RAB38	NM_022337.1	SEC8L1	NM_021807.2	SYT9	NM_175733.2	
RAB5C	NM_201434.1	SEMA3D	NM_152754	SYTL2	NM_206927	
RABEP1	NM_004703	SERPINA3	NM_001085	T3JAM	NM_025228.1	
RALGDS	NM_006266.2	SETBP1	NM_015559.1	TAF1L	NM_153809	
RAPGEF4	NM_007023	SEZ6	NM_178860	TAF2	NM_003184	
RARB	NM_000965.2	SF3A1	NM_005877.3	TAIP-2	NM_024969.2	
RASAL2	NM_170692.1	SFMBT2	NM_001029880	TA-KRP	NM_032505.1	10
RASGRF2	NM_006909.1	SFRS6	NM_006275.4	TBC1D2B	NM_015079	
RASGRP1	NM_005739	SGEF	NM_015595	TBX1	NM_005992.1	
RASSF2	NM_170774.1	SH3TC1	NM_018986.2	TBX15	NM_152380	
RASSF4	NM_032023.3	SHANK1	NM_016148.1	TBX22	NM_016954.2	
RAVER2	NM_018211	SHQ1	NM_018130	TCEB3B	NM_016427.2	
RB1CC1	NM_014781	SIGLEC7	NM_014385.1	TCERG1L	NM_174937.1	
RBM10	NM_005676.3	SKIP	NM_030623	TCF3	NM_003200.1	
RBP3	NM_002900.1	SKIV2L	NM_006929.3	TCF7L2	NM_030756.1	
RCN1	NM_002901.1	SLB	NM_015662.1	TCFL5	NM_006602.2	
RDH13	NM_138412	SLC11A2	NM_000617.1	TCOF1	NM_000356.1	
RELN	NM_005045	SLC12A5	NM_020708.3	TFEC	NM_012252.1	
RET	NM_020975.2	SLC12A7	NM_006598	TFG	NM_006070.3	
REV3L	NM_002912.1	SLC1A7	NM_006671.3	TGFBR2	NM_003242.3	20
RFC4	NM_181573.1	SLC22A15	NM_018420	TGM2	NM_004613.2	
RHEB	NM_005614.2	SLC22A9	NM_080866.2	TGM3	NM_003245	
RHPN1	NM_052924	SLC26A10	NM_133489.1	THAP9	NM_024672.2	
RIC3	NM_024557.2	SLC29A1	NM_004955.1	THRAP1	NM_005121	
RIMBP2	NM_015347	SLC33A1	NM_004733.2	TIAM1	NM_003253.1	
RIMS2	NM_014677	SLC37A4	NM_001467	TLR8	NM_138636.2	
RNF182	NM_152737.1	SLC39A7	NM_006979	TLR9	NM_017442.2	
RNF31	NM_017999	SLC4A9	NM_031467	TM7SF4	NM_030788.2	
RNPEPL1	NM_018226.2	SLCO1A2	NM_134431.1	TMEM132B	NM_052907	
ROBO1	NM_002941	SLCO1B3	NM_019844.1	TMEM16B	NM_020373	
ROBO2	NM_002942	SLITRK4	NM_173078.2	TMPRSS4	NM_019894	
RORA	NM_002943.2	SLITRK6	NM_032229	TNFRSF9	NM_001561.4	30
RPA3	NM_002947.2	SMAD2	NM_005901.2	TNN	NM_022093	
RPAP1	NM_015540.2	SMAD3	NM_005902.2	TNNI3K	NM_015978.1	
RPL6	NM_000970.2	SMAD4	NM_005359.3	TOP2A	NM_001067	
RPS6KB1	NM_003161.1	SMTN	NM_006932.3	TP53	NM_000546.2	
RREB1	NM_001003699	SNRPB2	NM_198220.1	TP53BP1	NM_005657.1	
RTN4	NM_207521.1	SNTG2	NM_018968	TPX2	NM_012112.4	
RUNX1T1	NM_175634.1	SNX5	NM_152227.1	TREX2	NM_080701	
RYR2	NM_001035	SNX8	NM_013321.1	TRIM3	NM_033278.2	
SACS	NM_014363.3	SOCS6	NM_004232.2	TRIM71	NM_001039111	
SALL2	NM_005407	SORL1	NM_003105.3	TRMT5	NM_020810	
SALL3	NM_171999.1	SPOCK3	NM_016950	TSKS	NM_021733.1	
SCN10A	NM_006514	SPTBN2	NM_006946.1	TSN	NM_004622	
SCN1A	NM_006920	ST8SIA4	NM_005668.3	TSP-NY	NM_032573.3	40
SCN3B	NM_018400.2	STAB1	NM_015136	TSPYL5	NM_033512	
SCN7A	NM_002976	STAM	NM_003473.2	TTID	NM_006790.1	
SCNN1B	NM_000336.1	STK32C	NM_173575.2	TTLL3	NM_015644.1	
SCNN1G	NM_001039.2	STMN4	NM_030795.2	TTN	NM_133378	
SDBCAG84	NM_015966.2	STX17	NM_017919.1	TTYH2	NM_032646	

遺伝子記号	アクセッション ID	遺伝子記号	アクセッション ID
TXLNB	NM_153235	ZNF624	NM_020787.1
TYSND1	NM_173555	ZNF659	NM_024697.1
UBE3C	NM_014671	ZNF714	NM_182515
UGDH	NM_003359.1	ZNHIT1	NM_006349.2
UHRF2	NM_152896.1	ZNRF4	NM_181710
UNC13B	NM_006377.2	ZSCAN5	NM_024303.1
UNC84B	NM_015374.1	ZZZ3	NM_015534.3
UNQ689	NM_212557.1		
UQCRC2	NM_003366.1		
USP28	NM_020886		
USP32	NM_032582		
USP52	NM_014871.2		
UTP14C	NM_021645		
UTX	NM_021140.1		
VEST1	NM_052958.1		
VIM	NM_003380.1		
VPS13A	NM_033305.1		
WAC	NM_016628.2		
WDR19	NM_025132		
WDR49	NM_178824.3		
WNK1	NM_018979.1		
WNT16	NM_016087.2		
WNT8B	NM_003393.2		
WRN	NM_000553.2		
XKR3	NM_175878		
XPO4	NM_022459		
XRCC1	NM_006297.1		
YEATS2	NM_018023		
ZAN	NM_173059		
ZBTB8	NM_144621.2		
ZD52F10	NM_033317.2		
ZDHHIC7	NM_017740.1		
ZFHX1B	NM_014795.2		
ZFHX4	NM_024721		
ZFPM2	NM_012082		
ZNF155	NM_198089.1		
ZNF217	NM_006526.2		
ZNF232	NM_014519.2		
ZNF235	NM_004234		
ZNF262	NM_005095.2		
ZNF291	NM_020843		
ZNF43	NM_003423.1		
ZNF435	NM_025231.1		
ZNF442	NM_030824.1		
ZNF471	NM_020813.1		
ZNF480	NM_144684.1		
ZNF521	NM_015461		
ZNF536	NM_014717		
ZNF540	NM_152606.2		
ZNF560	NM_152476.1		
ZNF568	NM_198539		
ZNF572	NM_152412.1		
ZNF582	NM_144690		

10

20

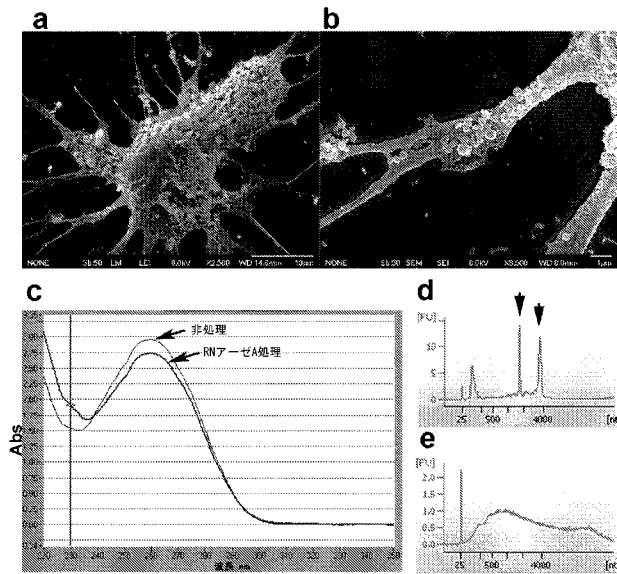
30

40

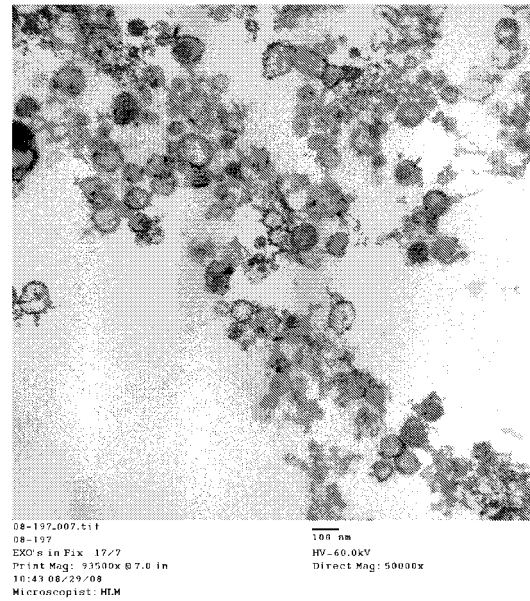
注：遺伝子記号は、Entrez Geneによって指定されている標準的な記号である (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>)。アクセッションID「NM_XXXX」は、National Center for Biotechnology information (NCBI) によって、各遺伝子に対して一意的に指定されている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>)。

50

【図 1 - 1】

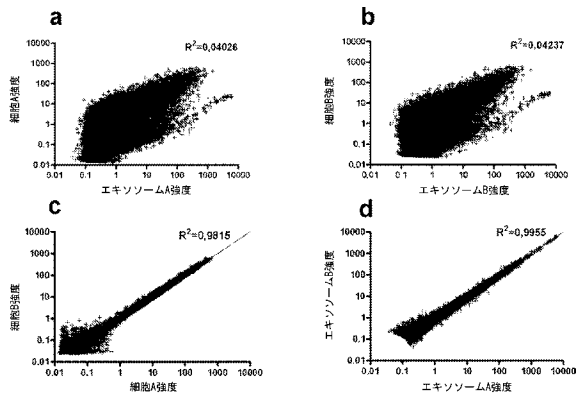


【図 1 - 2】

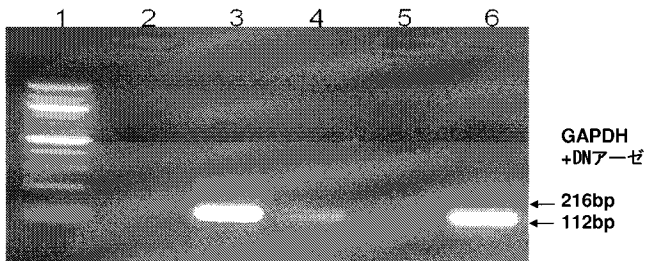


f

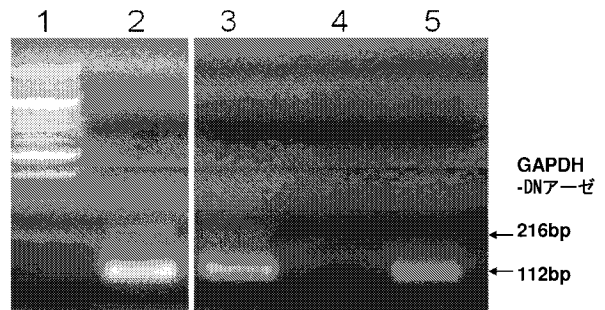
【図 2】



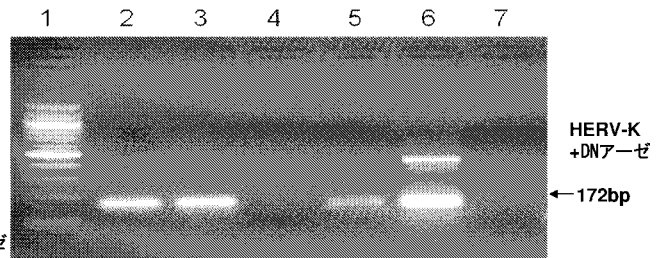
【図 3 a】



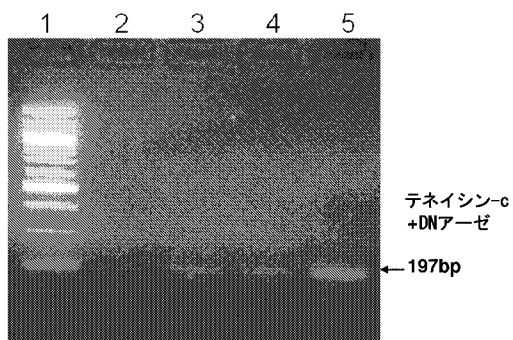
【図 3 b】



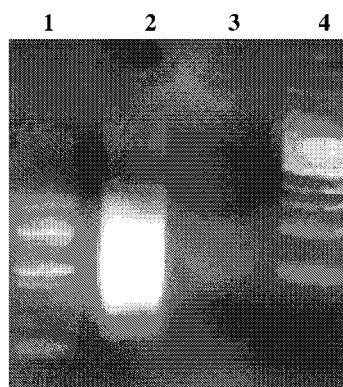
【図 3 c】



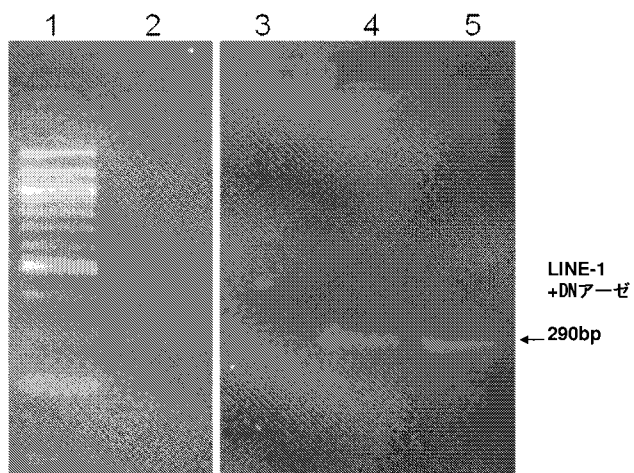
【図 3 d】



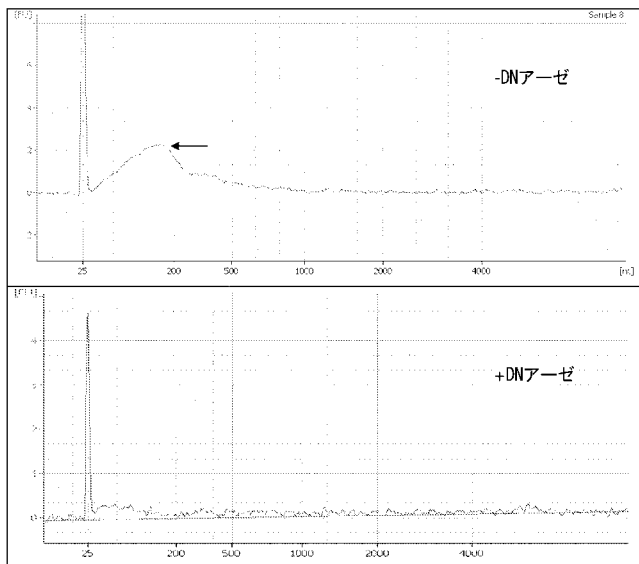
【図 3 f】



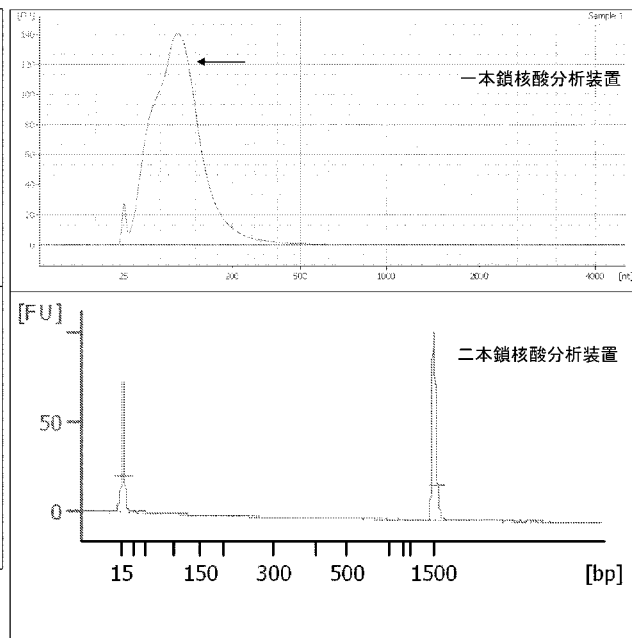
【図 3 e】



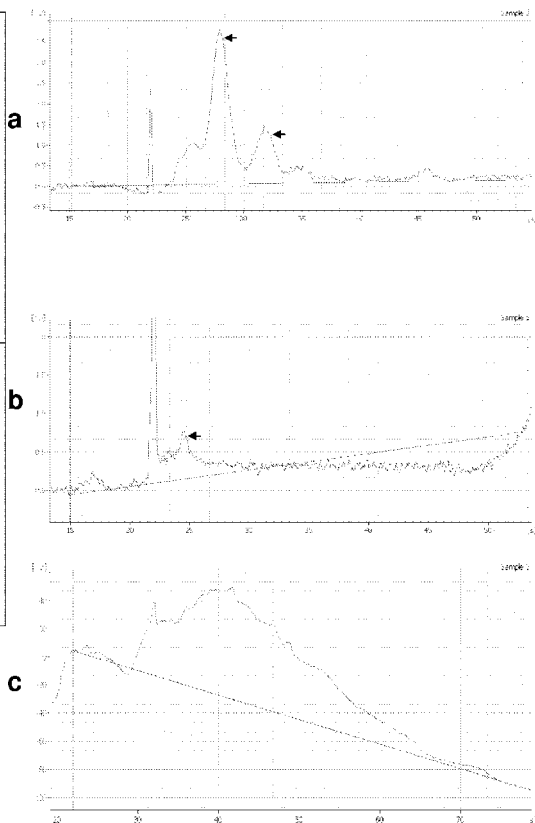
【図 3 g】



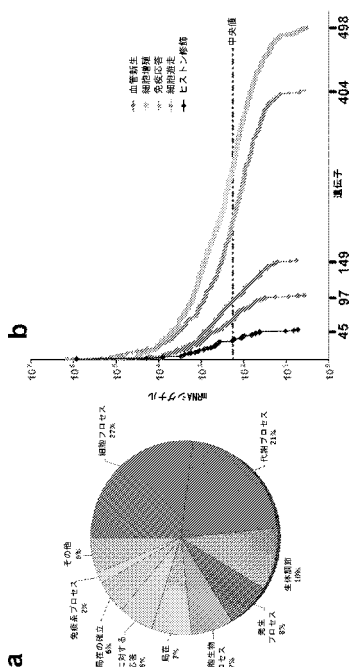
【図 3 h】



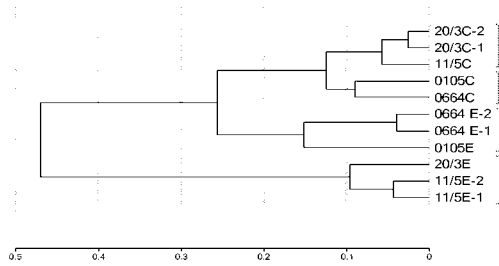
【図 4】



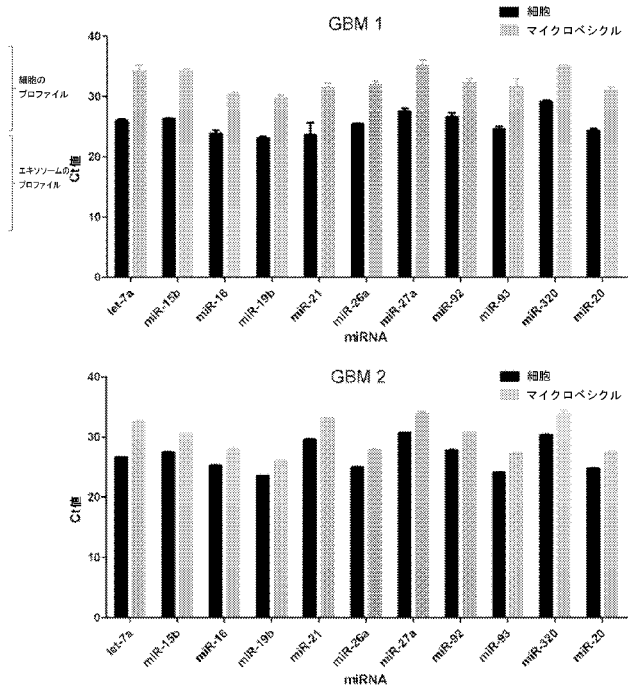
【图 6】



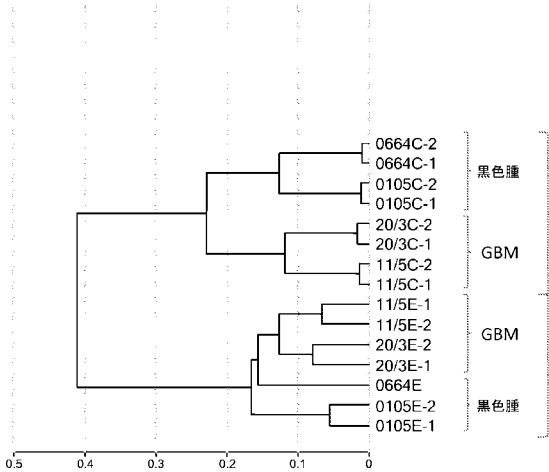
【図 7】



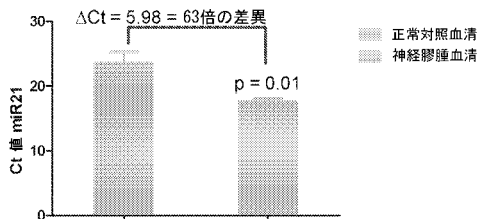
【図 8】



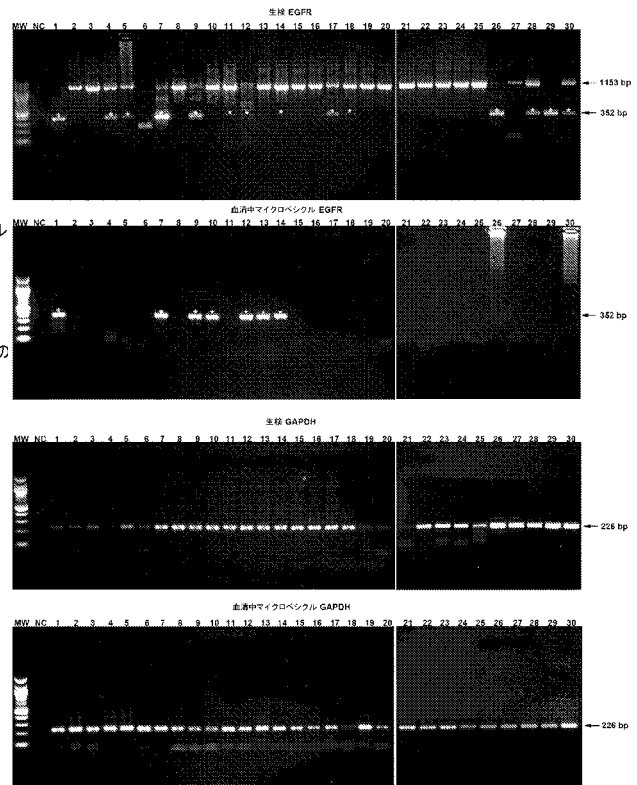
【図 9】



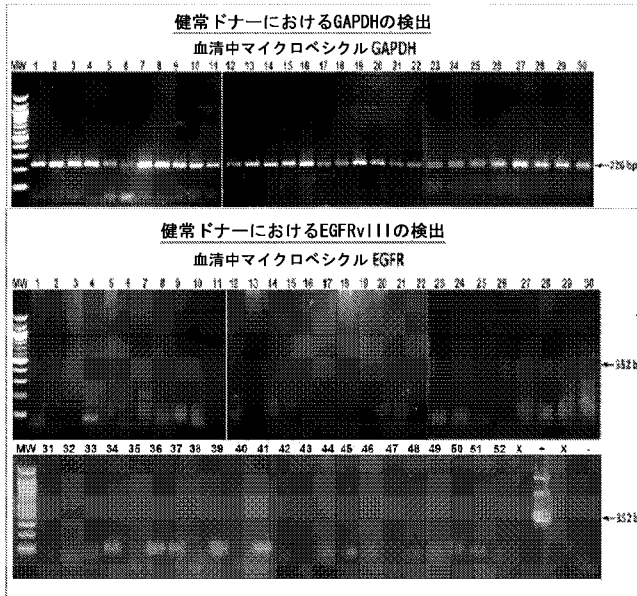
【図 10】



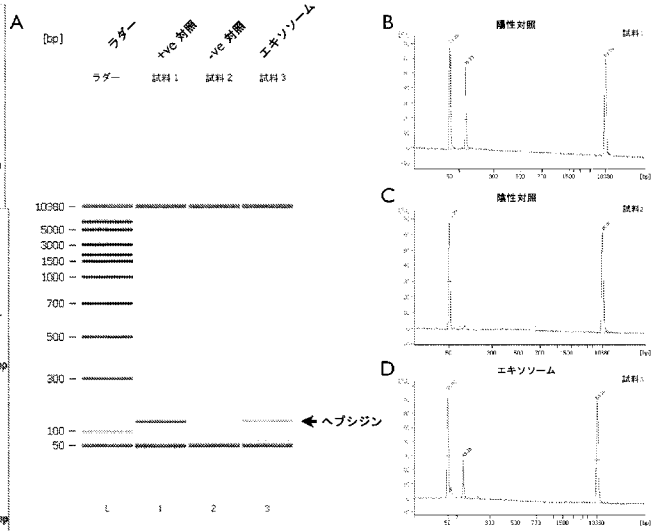
【図 11】



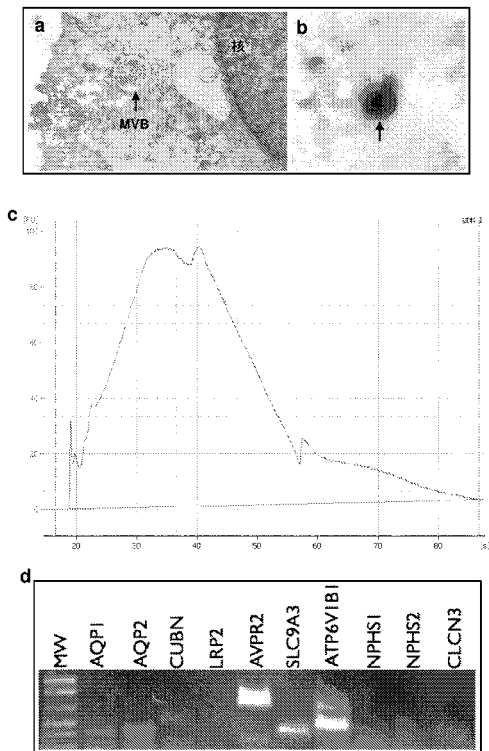
【図 1 2】



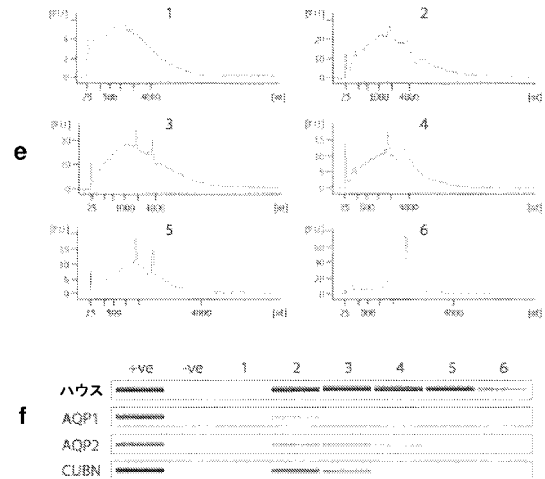
【図 1 3】



【図 1 4 - 1】

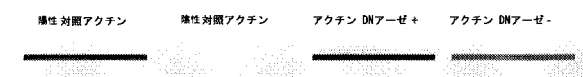


【図 1 4 - 2】

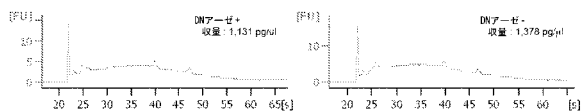


【图 14-3】

g

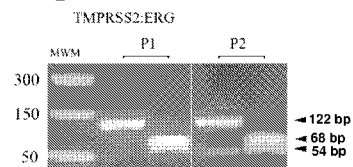


h

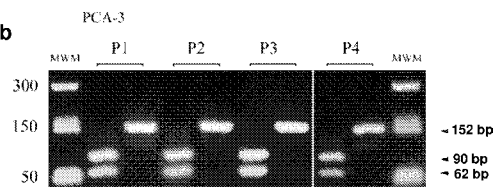


【図 15】

a



b

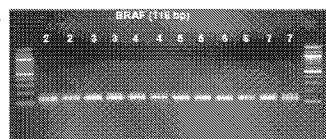


C

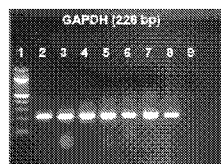
ステージ				前立腺癌のバイオマーカー	
No.	グレード	グリニソン	PSA	TMERG	PCA-3
P1	T3NxM0	9	25	+	+
P2	T2cNxM0	7	24	+	+
P3	T2	6	7.4	-	+
P4	T2	6	3.6	-	+

【図 16】

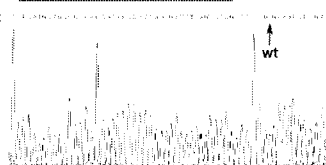
a



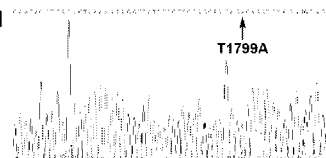
b



C

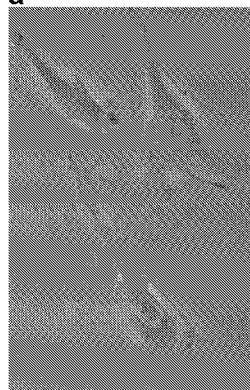


d

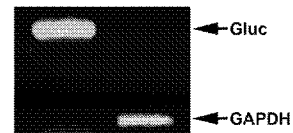


【図 17】

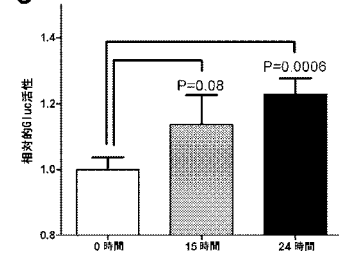
a



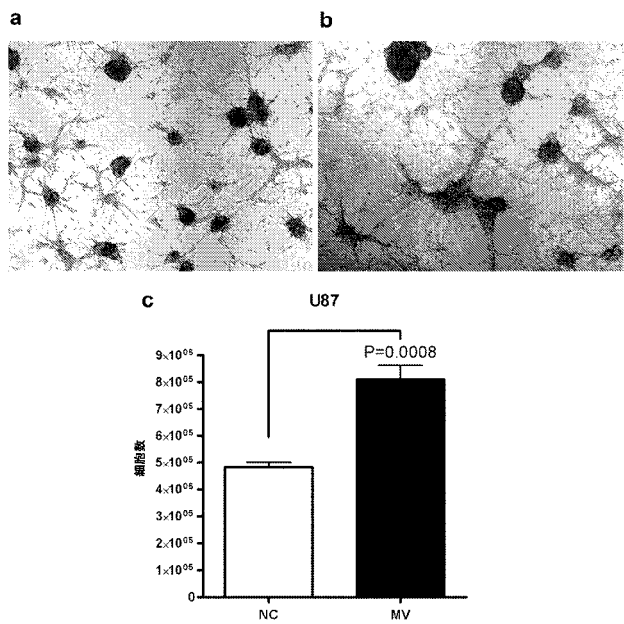
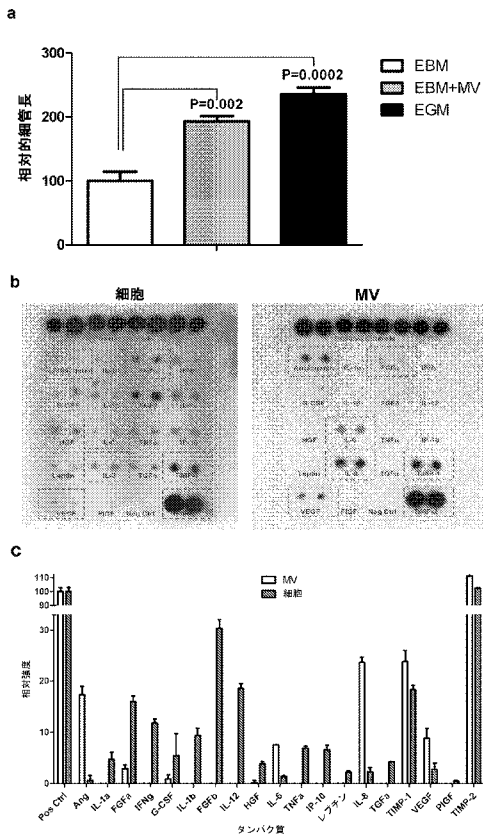
b



C



【図 19】



【配列表】

2015091251000001.app

【手續補正書】

【提出日】平成27年1月23日(2015.1.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における疾患または他の医学的状態の検出を助ける、診断方法であって、以下の段階を含む方法：

(a) 対象由来の生体試料からマイクロベシクル (microvesicle) 画分を単離する段階 ;

(b) マイクロベシクル画分内のバイオマーカーの有無を検出する段階であって、該バイオマーカーが疾患または他の医学的状態と関連している段階。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/04 (2006.01)	C 1 2 Q 1/04	
C 1 2 Q 1/37 (2006.01)	C 1 2 Q 1/37	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	A
(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 渡邊 伸一		
(74)代理人 100114340 弁理士 大関 雅人		
(74)代理人 100114889 弁理士 五十嵐 義弘		
(74)代理人 100121072 弁理士 川本 和弥		
(72)発明者 スコッグ ヨハン カール オロフ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 チャールストン ファースト アベニュー 250 ユニ ット 438		
(72)発明者 ブレークフィールド サンドラ オー. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ニュートン ホーマー ストリート 127		
(72)発明者 ブラウン デニス アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ナティック ウォールナット アベニュー 3		
(72)発明者 ミランダ ケビン シー. アメリカ合衆国 ミズーリ州 セント ルイス リンデル ブールバード 3949 #169		
(72)発明者 ルッソ レイルアタ エム. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 メルローズ オーク グローブ アベニュー 1 アパー トメント 227		

专利名称(译)	微生物在诊断，预后和治疗疾病和病症中的应用		
公开(公告)号	JP2015091251A	公开(公告)日	2015-05-14
申请号	JP2014261849	申请日	2014-12-25
[标]申请(专利权)人(译)	总医院集团		
申请(专利权)人(译)	总医院集团		
[标]发明人	スコッグヨハンカールオロフ ブレイクフィールドサンドラオー ブラウンデニス ミランダケビンシー ルッソレイリアタエム		
发明人	スコッグ ヨハン カール オロフ ブレイクフィールド サンドラ オー. ブラウン デニス ミランダ ケビン シー. ルッソ レイリアタ エム.		
IPC分类号	C12Q1/68 G01N33/48 G01N33/50 G01N37/00 G01N33/53 C12Q1/04 C12Q1/37 C12N15/09		
CPC分类号	C12Q1/6806 C12Q1/6883 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/156 C12Q2600/158 C12Q2600/178 G01N33/68 G01N2800/04 G01N2800/042 G01N2800/245 G01N2800/7028 C12N15/1017 C12Q2600 /112 A61K48/00		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A G01N33/48.S G01N33/50.P G01N37/00.102 G01N33/53.M C12Q1/04 C12Q1/37 C12N15/00.A C07K14/71 C12N15/10.120.P C12N15/10.120.Z C12Q1/68.AZN.A C12Q1/6806.C C12Q1 /6806.Z C12Q1/6883.C C12Q1/6883.Z C12Q1/6886.C C12Q1/6886.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/BA13 2G045/BB05 2G045/BB10 2G045/CA03 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045 /DA14 2G045/FB02 4B024/AA11 4B024/AA12 4B024/AA15 4B024/CA02 4B024/CA11 4B024/DA03 4B024/EA10 4B024/GA11 4B024/HA14 4B024/HA17 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063 /QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ43 4B063/QQ52 4B063/QQ53 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR36 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS02 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX01 4H045 /CA42 4H045/EA50 4H045/GA10 4H045/GA15 4H045/GA22		
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 五十嵐弘		
优先权	61/025536 2008-02-01 US 61/100293 2008-09-26 US		
其他公开文献	JP6322132B2 JP2015091251A5		
外部链接	Espacenet		
摘要(译)			

本发明专利的主题涉及通过检测从受试者的生物样品中分离的微泡中的生物标志物来辅助受试者中的疾病或其他医学病症的诊断，预后，监测和评估的方法。此外，所公开的主题涉及诊断方法，通过确定生物样品中微泡的浓度来监测疾病;通过给予含有所述核酸或蛋白质的微泡，将核酸或蛋白质递送至靶标的方法;通过将无微泡或富含微泡的流体部分引入患者体内来进行体液输注的方法。

			EGFRvIII	EGFRvIII(PP1)	EGFRvIII(PP2)
1	0	3 ml	あり	あり	-
2	0	2 ml	なし	なし	-
3	0	2.5 ml	なし	なし	-
4	0	1 ml	あり	なし	あり
5	0	1 ml	あり	なし	あり
6	0	1 ml	なし	なし	-
7	0	0.6 ml	あり	あり	-
8	0	1 ml	なし	なし	-
9	0	1 ml	あり	あり	-
10	0	1 ml	なし	あり	-
11	0	2 ml	あり	なし	あり
12	0	2 ml	あり	あり	-
13	0	2 ml	なし	あり	-
14	0	2 ml	あり	あり	-
15	0	2 ml	なし	なし	-
16	0	2 ml	なし	なし	-
17	0	1 ml	あり	なし	-
18	0	0.8 ml	あり	なし	-
19	0	1 ml	なし	なし	-
20	0	1 ml	なし	なし	-
21	0	1 ml	なし	なし	-
22	0	1 ml	なし	なし	-
23	0	1 ml	なし	なし	-
24	0	1 ml	なし	なし	-
25	0	1 ml	なし	なし	-
26	14	0.6 ml	あり	なし	あり
27	14	1.2 ml	なし	なし	なし
28	14	0.8 ml	あり	なし	あり
29	14	0.9 ml	あり	なし	なし
30	14	0.6 ml	あり	なし	あり