

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-543555

(P2009-543555A)

(43) 公表日 平成21年12月10日(2009.12.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C12Q 1/02 (2006.01)</b>	C12Q 1/02	2G054
<b>C07K 1/22 (2006.01)</b>	C07K 1/22	4B063
<b>G01N 33/53 (2006.01)</b>	G01N 33/53	D 4H045
<b>G01N 21/78 (2006.01)</b>	G01N 33/53	U
	G01N 21/78	C

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 121 頁)

(21) 出願番号 特願2009-519609 (P2009-519609)  
 (86) (22) 出願日 平成19年7月6日 (2007.7.6)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年3月4日 (2009.3.4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/072947  
 (87) 国際公開番号 W02008/008709  
 (87) 国際公開日 平成20年1月17日 (2008.1.17)  
 (31) 優先権主張番号 60/819,990  
 (32) 優先日 平成18年7月11日 (2006.7.11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509009739  
 リーブ・バイオサイエンシーズ・コーポレ  
 ーション  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 303 パロ・アルト アイリス・ウェイ  
 326  
 (74) 代理人 100082072  
 弁理士 清原 義博  
 (72) 発明者 ファイ セン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 303 パロ・アルト アイリス・ウェイ  
 326  
 Fターム(参考) 2G054 AA07 AA08 CA23 CE02 EA03

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質を選択的に濃縮する方法及び関連する応用

## (57) 【要約】

ここでは生体サンプル中に存在するリガンドを選択的に濃縮する方法が提供される。本発明にしたがって、1つ又は複数の受容体担体を用いて、受容体担体の表面上で固定化された受容体と結合可能なリガンドを捕捉する。リガンドと結合した受容体担体は残留サンプルから分離し、リガンドはその後リガンド溶出溶液で溶出することによって、リガンドを含む溶液が結果として生じる。このリガンドを含む溶液はさらに濃縮され、リガンドサンプルをもたらす。ある実施形態において、受容体担体は細胞膜の外葉上に複数の受容体担体を備える。本発明によって獲得されたリガンドサンプルは、例えば、質量分析法とともに2次元ゲル電気泳動法などの公知の技術を介してリガンドプロファイリングに用いられる。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

リガンド分子の混合物を備える 1 以上の特徴的なサンプルの各々のリガンドプロファイリング方法であって、前記方法は

a) 前記特徴的なサンプルの各々を 1 以上の受容体群と接触させる段階を備え、各受容体担体は前記リガンドが結合する複数の受容体を備え、

前記方法はさらに、

b) 非結合リガンド分子を洗浄するとともに前記受容体担体の各群から結合リガンド分子を溶出することにより、別々のリガンド画分をもたらす段階と、

c) 前記リガンド画分を分画することにより、前記特徴的なサンプルの各々に対するリガンド分子の別々のプロファイルをもたらす段階を備えることを特徴とする方法。

10

**【請求項 2】**

リガンド分子の各混合物が未知の特性又は量を有する 1 以上のリガンドを備えることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記 1 以上の受容体担体群が互いに異なる又は異なることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記受容体担体が細胞、細胞の混合物、細胞小器官、複数の受容体を備える小嚢、又は複数の固定化された受容体を備える人工的な生体表面であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

前記細胞又は細胞小器官が生存している又は固定されていることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記細胞が少なくとも 1 つの外因性の受容体を発現することを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記人工的な生体表面が培養ウェル、培養皿、ビーズ、又は基質の表面であることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

30

**【請求項 8】**

前記人工的な生体表面がニトロセルロース、セルロース、デキストラン、ナイロン、金属、プラスチック、ラテックス、アガロース、ガラス、又はシリコン物質からできていることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記受容体が細胞表面ポリペプチド、分泌ポリペプチド、受容体の細胞外ドメイン、核酸、炭水化物、脂質、有機分子又は無機分子であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記リガンド分子がポリペプチド又は非ポリペプチド分子であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

40

**【請求項 11】**

前記サンプルは培養上清、溶解物、又は有機体の体液を備える生体液であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記溶解物が細胞、細菌、ウイルス、又は有機体の組織から獲得されることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記体液が血液、血漿、血清、溶血血液、脊髄液、尿、リンパ液、滑液、唾液、精液、糞便、痰、涙、粘液、羊水、涙液、囊胞液、汗腺分泌液、乳汁、又は胆汁であることを特

50

徴とする請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記サンプルが健常な個人、病気にかかっている個人、又は治療中の個人から獲得されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記リガンド画分を分画する段階が多重リガンド分子を連続して又は同時に検出するとともに定量化する段階を備えることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記リガンド分子の検出及び定量化が質量分析法又は抗体を使用する段階を備えることを特徴とする請求項 1 5 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記リガンド分子が前記受容体担体と接触する前後に標識分子で標識化され、前記標識分子が直接的又は間接的に検出可能であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

1 以上のサンプル中のリガンド分子の前記標識分子が蛍光染料を備えることを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記標識分子がビオチンを備えるとともに、アビジン、ストレプトアビジン、ニュートラアビジン、及びキャプトアビジンからなる群から選択される分子を検出することによって、前記標識分子が検出されることを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

未知の特性又は量を有するリガンドを備えるサンプルから多重リガンドを濃縮するキットであって、前記キットは、

- a) 結合溶液と、
- b) 洗浄溶液と、
- c) 溶出溶液と、
- d) 請求項 1 の方法に従った実験手順の使用説明書を備えることを特徴とするキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は米国特許第 60 / 819, 990 号 (出願日: 2006 年 7 月 11 日) の優先権を主張する。前出願の内容は参照することにより全体として本出願に組み込まれるものとする。

30

【0002】

本発明は基本的にプロテオミクスに関する。より詳細には、本発明は生体サンプルからリガンドタンパク質を選択的に濃縮することに関する。

【背景技術】

【0003】

ヒトゲノム計画の完了を受けて、生物医学の焦点はゲノム配列のハイスループット解析からゲノム配列によりコード化されたタンパク質の機能的及び構造的な研究へと移ってきた。ヒトプロテオームに存在するタンパク質全体の数及びその機能を究明するため、及び様々な器官、組織、生体液、又は細胞型における各タンパク質の発現量を研究するために、様々な取り組みが行われている。プロテオーム研究の重要な目標は、特定のタンパク質の発現及びその修飾をその表現型又は病状と関連付けることである。なぜなら、これらのタンパク質は薬剤のターゲット、又は診断マーカーとして役立つ可能性があるためである。

40

【0004】

無数の 2 次構造及び翻訳後に起こりえる修飾に関連するタンパク質の多様性ゆえに、プロテオーム研究はゲノム研究よりも数段困難である。結果として、遺伝子アレイ技術及びハイスループット解析技術等のゲノム全般の解析道具があるゲノミクスとは違って、プロテオミクス研究は全般的にプロテオーム解析技術の道具を欠いている。プロテオーム研究

50

で用いられる共通した取り組みはいわゆるタンパク質プロファイリングである。該タンパク質プロファイリングでは、タンパク質の混合物を含むサンプルはある解析にかけられ、該解析はタンパク質の1以上の物理的又は生化学的特質に従ってタンパク質の分布情報をもたらす。現在用いられているタンパク質プロファイリング法の実施例は、2次元ゲル電気泳動、液体クロマトグラフィ、及びタンパク質/抗体アレイである。2次元ゲル電気泳動及び液体クロマトグラフィは、混合物中のタンパク質の大きさ及び化学的特質に従ってタンパク質混合物をプロファイルする。一方で、タンパク質/抗体アレイは、アレイ上に点在する抗体とサンプル中の対応するタンパク質との結合を通して、生化学的な機能性に従いタンパク質をプロファイルする。最近では、2次元ゲル電気泳動又は液体クロマトグラフィ法を質量分析法と組み合わせることによって、より強力なタンパク質プロファイリング技術が開発され、分離したタンパク質の同定を可能にしている。それにもかかわらず、これらのプロテオーム方法は分解能の限界により所望の1つのサンプルから3000程度のタンパク質しか発見できない。ヒト血漿及び/又はヒト血清等の複雑な生体サンプル中には、150万以上の特徴的なタンパク質の分子化合物が存在すると推測され(非特許文献1)、1つのサンプル中に存在する個々のタンパク質の相対量は1000億-1200億に至るまで様々である(非特許文献2)。最も重要な生理学的なシグナル分子の多くは一般的には低含量タンパク質の部類に分類されるため、より高含量のタンパク質類の存在が低含量タンパク質の検出を妨げる従来のプロテオミクス方法では低含量タンパク質の研究は非常に困難である。このため、比較的高含量のタンパク質類を排除することによって検出限界を上げるための多くの取り組みがなされてきた。例えば、アフィニティカラムクロマトグラフィは、タンパク質プロファイリング解析の前にヒト血清中に存在するもっとも高含量なタンパク質のうちの6-12のタンパク質を除去するために用いられてきた(非特許文献3)。しかしながら、たとえ12のもっとも豊富なタンパク質の除去が完了しても、血清又は血漿サンプル中のタンパク質のダイナミックレンジがひと桁減少するだけである。アルブミン又は他の高含量タンパク質が減少すると、アルブミン又は他の高含量タンパク質と結合する低含量タンパク質も結果として減少することになる(非特許文献4)。高含量タンパク質の妨げを克服してある程度の成功を収めた他の手法に、細胞下分画、アフィニティ精製、及びタンパク質及びペプチドの生理学的な特質に従ったタンパク質及びペプチドの分画が挙げられる(非特許文献5)。本濃縮方法はインタクト細胞の膜タンパク質をピオチニル化した後にピオチニル化された原形質膜タンパク質を濃縮すること(非特許文献6)、及びリン酸化タンパク質を濃縮すること(非特許文献7)を含む。しかしながら、膜タンパク質(細胞タンパク質全体の1/10)及びリン酸化タンパク質(細胞タンパク質全体の1/10)双方の広がりを考慮すれば、上記技術を用いた濃縮の効率は限定される。したがって、上記現在の手法は、比較的希少な又は低含量タンパク質を効率よくプロファイルする点においてある程度の成功を収めただけに過ぎない。

#### 【0005】

特定の機能のタンパク質を検出する効果的な手段の1つは、機能性に依存した技術を用いてタンパク質を単離させることである。この手法は選択されたタンパク質の機能とは無関係なタンパク質を除去し、一方でその後のプロファイリング研究のために関連するタンパク質を濃縮するものである。この手法で濃縮されたタンパク質のサンプルは、タンパク質の数が劇的に減少したため、従来の方法の分解能の範囲でも容易にプロファイルすることが可能である。一例として、リガンド、受容体、又は他の結合タンパク質として機能するタンパク質はアフィニティ精製によって単離されてきた。公知のリガンド又は公知の受容体のいずれかは対応するタンパク質分子を捕捉する「おとり(bait)」分子として機能する(非特許文献8)。同様に、関連するタンパク質は、リガンド-受容体結合のアフィニティ相互作用スキームで公知のおとり分子と対応する分子との間で結合するとすぐに誘発される生物学的活動に基づいて単離されることもある(非特許文献9)。しかしながら、このタンパク質精製法又はタンパク質濃縮法は、目標とする分子を単離させることに限定される。該目標分子のおとり分子は公知であるとともに、主に1つのリガンド又は受容体の分子は一度に単離される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 6 】

リガンド又は受容体は、組織のコミュニケーションネットワークを備えるため、多細胞組織中では重要な分子である。多くのリガンドが炎症に関連のあるバイオマーカーであると明らかにされてきた。今日まで、市場の50%以上の薬剤がリガンド又は受容体由来であるか、あるいはリガンド又は受容体を標的としている。リガンド又は受容体は主に低含量タンパク質であるため、濃縮を伴わない現在のプロテオミクス方法では見過ごされる傾向にある。

## 【 0 0 0 7 】

【特許文献1】米国特許第60/819,990号

【非特許文献1】Hachy DL and Chaurand P., J. Reprod Immunol. 2004 Aug; 63(1): 61-73 10

【非特許文献2】"U.S. HUPO Symposium Focuses on Proteomics" Genetic Engineering News 25 (7) April 1

【非特許文献3】Lee WC, Anal Biochem. 2004 Jan 1; 324(1):1-10

【非特許文献4】Sahab Z. J. et al. Analytical Biochemistry 2007 June; Shen Y. & J. Liao Genetic Engineering News 2006 May 26 (10): 28

【非特許文献5】Stasykt T, Proteomics. 2004 Dec; 4 (12): 3704-16; Ahmed N, J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005 Feb5; 815(1-2): 39-50

【非特許文献6】Zhang W. et al. Electrophoresis, 2003, 24, 2855-2863

【非特許文献7】Saiful M. et al., Rapid Commun. Mass Spectrom. 2005; 19: 899-909 20

【非特許文献8】Feshchenko EA et al. Oncogene. 2004 Jun 10; 23 (27) : 4690-706. Erratum, et al. Oncogene. 2004 Dec 16; 23(58): 9449

【非特許文献9】Civelli O, et al. FEBS Lett. 1998 Jun 23; 430(1-2): 55-8

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 8 】

したがって、生体サンプルからのリガンド及び受容体等の低含量ながら生物学的に重要なタンパク質を効率よく濃縮する方法を開発するのが望ましい。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 9 】

本発明は複合的なシステム（例えば体液）中に存在する適切な生体分子を1以上の受容体担体を用いることによって選択的に濃縮する方法に関する。各受容体担体は表面上に複数の受容体を備える。受容体担体又は担体は、細胞、下部細胞の細胞小器官、小嚢であってもよい。該小嚢は細胞膜を備え、該細胞膜は複数の受容体又は複数の受容体を備える人工生体表面を備える。本発明の好適な実施形態において、受容体担体又は担体は生細胞である。外部膜と結合した細胞の受容体は生体液サンプル中に存在するリガンドを結合/捕捉することができる。

## 【 0 0 1 0 】

選択的リガンドの濃縮方法は一般的に以下の4つの段階を備える。すなわち、1) 生体サンプルの流体抽出物を十分な時間、受容体担体又は担体に暴露させることで、流体抽出物中に存在する適切なリガンドを受容体担体又は担体の生体表面上で夫々の受容体と結合させる段階と、2) リガンド-受容体の結合後に生体サンプルの流体抽出物中の非結合分子を除去する段階と、3) リガンド溶出溶液を用いて受容体担体又は担体から受容体に結合したリガンドを解離させる段階と、及び、4) 受容体担体から濃縮されたりガンドを含む液体を分離することにより、濃縮されたりガンドのサンプルを作り出す段階である。

## 【 0 0 1 1 】

濃縮リガンドサンプルはリガンドプロファイリングを含む様々な目的に適している。該リガンドはリガンドの濃縮工程前の原サンプル中に存在するとともに、所望の選択された生物学的機能性に関連する。タンパク質プロファイリング又はリガンドプロファイリングは、リガンドの物理的及び生化学的特質に従って、混合物中に存在するリガンドの組成及

30

40

50

び量の観点から混合物の「フィンガープリント (finger-print)」情報をもたらす。濃縮されたりガンドサンプルのプロファイリングは、1次元ゲル又は2次元ゲルの電気泳動法、クロマトグラフィ、質量分析法、又は他の手段を用いて行われることにより、分子量、pI、疎水性/親水性などによってリガンドを分離及び解析する。

【0012】

本発明によると、濃縮されたりガンドサンプルを用いたりガンドプロファイリングには多くの実用的な用途がある。例えば、任意の有機体のリガンドのプロテオームをマッピングすること、個体のメタボロミクスを特徴付けるとともに個体の健康状態を判断すること、人間の病気診断及び予後診断、薬物反応及び薬物スクリーニングのためのバイオマーカーを同定することである。

【0013】

ある実施形態において、サンプル中の多重リガンドを濃縮する方法が提供される。該方法は、a) 複数のリガンド分子を備えるサンプルを複数の受容体担体と接触させる段階を備え、この段階では受容体担体はリガンド分子が結合する複数の受容体を備える。該方法はさらに、b) 洗浄することによって非結合リガンド分子を除去する段階と、及び、c) 結合リガンド分子を受容体担体から溶出することにより、複数のリガンド分子で濃縮された溶液を得る段階を備える。

【0014】

他の実施形態において、1以上の受容体担体のリガンドをプロファイリングする方法が提供される。該方法は、a) 複数のリガンド分子を備えるサンプルを1以上の受容体担体と接触させる段階を備え、該段階では受容体担体はリガンド分子が結合する複数の受容体を備える。該方法はさらに、b) 洗浄することによって非結合リガンド分子を除去する段階と、c) 受容体担体から結合リガンド分子を溶出することにより、リガンド分子の画分を得る段階と、及び、d) リガンド分子の画分を分画することにより、受容体担体の受容体と結合するリガンド分子のプロファイルを得る段階を備える。

【0015】

他の実施形態において、リガンド分子の混合物を備える2以上の特徴的なサンプル間でリガンドのディファレンシャルプロファイリングを行う方法が提供される。該方法は、a) 特徴的なサンプルの各々を受容体担体の別の群と接触させる段階を備え、該段階では各受容体担体はリガンド分子が結合する複数の受容体を備える。該方法はさらに、b) 非結合リガンド分子を洗い流すとともに受容体担体から結合リガンド分子を溶出することにより、別のリガンド画分を得る段階と、c) リガンド画分を分画することにより、受容体担体の受容体と結合するリガンド分子の別々のプロファイルを得る段階と、及び、d) (c) で得られたプロファイルと比較することにより、特徴的なサンプル間でリガンドのディファレンシャルプロファイルを得る段階を備える。

【0016】

他の実施形態において、細胞群のポリペプチドリガンドをプロファイルする方法が提供される。該方法は、a) 複数のポリペプチドリガンドを備えるサンプルを細胞へと接触させる段階を備え、該段階では細胞はポリペプチドリガンドが結合する複数の受容体を備える。該方法はさらに、b) 洗浄することによって非結合分子を除去する段階と、c) 細胞から結合性ポリペプチドリガンドを溶出することにより、ポリペプチドリガンド画分を得る段階と、及び、d) ポリペプチドリガンド画分を分画することにより、細胞の受容体と結合するポリペプチド画分のプロファイルを得る段階を備える。

【0017】

他の実施形態において、ポリペプチドリガンドを備える2以上のサンプル間でポリペプチドリガンドのディファレンシャルプロファイリングを行う方法が提供される。該方法は、a) ポリペプチドリガンドを備える各サンプルを細胞の別の一群と接触させる段階を備え、該段階では細胞の各群はポリペプチドリガンドが結合する複数の受容体を備える。該方法はさらに、b) 非結合分子を洗い流すとともに各細胞群から結合性ポリペプチドリガンドを溶出することにより、別々のポリペプチドリガンド画分を得る段階と、c) ポリペ

10

20

30

40

50

プチドリガンド画分を分画することにより、細胞の受容体と結合するポリペプチドリガンドの別々のプロファイルを得る段階と、及び、d) (c) で得られたプロファイルと比較することにより、ポリペプチドリガンドの特徴的なサンプル間でポリペプチドリガンドのディファレンシャルプロファイルを得る段階を備える。

【0018】

他の実施形態において、未知の特性又は量を有するリガンドを備えるサンプルから多様なリガンドを濃縮するためのキットが提供される。該キットはブロッキング溶液、結合溶液、溶出溶液、及び請求項1の方法に従った実験手順に関する使用説明書を備える。このキットはさらに複数の受容体担体を備え、該複数の受容体担体はリガンドが結合する複数の受容体を備える。

10

【0019】

他の実施形態において、リガンドの同じ混合物を用いて、2以上の特徴的な細胞サンプル間で受容体のディファレンシャルプロファイリングを行う方法が提供される。該方法は、a) リガンドの混合物の一部を細胞サンプルの各々と接触させる段階を備え、該段階では各細胞サンプルはリガンドが結合する複数の受容体を備える。該方法はさらに、b) 非結合リガンドを洗い流すとともに細胞サンプルの各々から結合リガンドを溶離することにより、別のリガンド画分を得る段階と、c) リガンド画分を分画することにより、細胞サンプルの各々の受容体と結合するリガンドの別々のプロファイルを得る段階と、及び、d) (c) で得られたプロファイルと比較することにより、特徴的な細胞サンプル間の受容体のディファレンシャルプロファイルを示すリガンドのディファレンシャルプロファイルを得る段階を備える。

20

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】受容体担体の表面上に受容体分子(R1、R2、R3、R4、R5及びR6)を備える受容体担体を用いて、生体サンプルのなかからリガンド分子を選択的に濃縮する工程の概略図である。

【図2】受容体担体によって生体サンプルからリガンド分子(L1、L2、L3、L4、L5及びL6)を選択的に濃縮する工程の概略図である。

【図3】図3AはNIH3T3及びヒラ細胞によって濃縮された血清サンプル(血清HC)のリガンドのウェスタンブロット法の1次元画像であり、図3Bは4人の多発性骨髄腫患者と1人の健康体の個体におけるリガンドのディファレンシャルプロファイリングのウェスタンブロット法の1次元画像である。

30

【図4】図4Aは2つのヒト血漿サンプルから濃縮されたリガンドを組み合わせた2次元電気泳動ゲルの蛍光像であり、図4Bは、Cy5で標識されたヒト血清とCy3で標識されたヒト血漿の等量の混合物を用いて得られた2次元ゲルの蛍光像である。

【図5】図5Aは図4Aと同じであり、図5Bは2つのサンプルそれぞれで特異的に発現したリガンドを表している。

【図6】1次元のSDS-PAGEのゲル画像であり、同じヒト血漿サンプルの異なるリガンドプロファイルをリガンド濃縮に用いられる受容体単体の機能として示している。

【0021】

40

図1は、受容体担体の表面上に受容体分子(R1、R2、R3、R4、R5及びR6)を備える受容体担体を用いて、生体サンプルのなかからリガンド分子を選択的に濃縮する工程の概略図である。概略図に示されるリガンドの数及び受容体の対応する数は、説明目的のためのものでしかない。リガンド及び受容体の実際数は、細胞システム又は生体サンプル内に存在するリガンド及び受容体の通常の数であってもよい。受容体担体は、ほんの一例として、規則的又は不規則的な球状、規則的又は不規則的なシート状、あるいは規則的又は不規則的な棒形状などの任意の物理的な形状を呈してもかまわない。受容体担体は、受容体担体細胞、細胞小器官、外翻した細胞膜でできた小囊、外翻した細胞小器官膜、又は合成脂質であってもよい。小囊表面は複数の受容体、又は表面を複数の受容体で固定化された人工表面又は人工物体で固定化される。卵型の物体は受容体分子を表す。三日月

50

型の物体はリガンド分子を表し、三角形の物体は非リガンド分子を表す。

【0022】

図2は受容体担体によって生体サンプルからリガンド分子(L1、L2、L3、L4、L5及びL6)を選択的に濃縮する工程の概略図である。該受容体担体は容器(ガラス瓶など)の表面に別の生体サンプルからの受容体分子(R1、R2、R3、R4、R5及びR6)を固定することにより準備される。概略図で示されたリガンドの数及び受容体の対応する数は説明目的のためのものにすぎない。リガンド及び受容体の実際数は生体サンプル中に通常存在する数であってもよい。

卵型の物体は受容体分子を表し、三角形の物体は非受容体分子及び非リガンド分子を表す。三日月型の物体はリガンド分子を表す。

10

【0023】

図3AはNIH3T3及びヒラ細胞によって濃縮された血清サンプル(血清HC)のリガンドのウェスタンブロット法の1次元画像である。図3Bは4人の多発性骨髄腫患者と1人の健康体の個体におけるリガンドのディファレンシャルプロファイリングのウェスタンブロット法の1次元画像で、血清由来のビオチン標識リガンドを特異的に検出することによってもたらされる。

【0024】

図4Aは2つのヒト血漿サンプルから濃縮されたリガンドを組み合わせた2次元電気泳動ゲルの蛍光像で、インタクトヒラ細胞を受容体担体として用いることにより得られる。2つのサンプルからの結合リガンドプロファイルを獲得するために、サンプル#1の濃縮されたリガンドサンプルは蛍光染料Cy3(緑の擬似色)で最小限標識されるとともに、サンプル#2の濃縮されたリガンドサンプルは他の染料Cy5(赤の擬似色)で最小限標識される。2つの標識サンプルは同じ量で結合され、2次元のゲル電気泳動にかけられる。図4Bは、Cy5で標識されたヒト血清とCy3で標識されたヒト血漿の等量の混合物を用いて得られた2次元ゲルの蛍光像である。図4Bは図4Aの引例として用いられ、ヒラ細胞を受容体担体として用いてヒト血漿中のタンパク質の小集団が選択的に濃縮されていることを示している(実施例8を参照)。

20

【0025】

図5Aは図4Aと同じである。図5A中の強調された四角は特徴的な緑と赤の領域を見るために拡大されている。該領域は2つのサンプルそれぞれで特異的に発現したリガンドを表している(図5B)。

30

【0026】

図6は1次元のSDS-PAGEのゲル画像であり、同じヒト血漿サンプルの異なるリガンドプロファイルをリガンド濃縮に用いられる受容体単体の機能として示している。ヒト血漿サンプルは、3つの異なるリガンドサンプル(L<sub>HeLa</sub>、L<sub>MCF7</sub>、及びL<sub>Jurkat</sub>)をそれぞれ得るために、3つの異なる細胞株(ヒラ、MCF7、及びジャーカット)を受容体担体として用いて濃縮された。各リガンドサンプルはその後、1次元のSDS-PAGEにかけられ、レーンL<sub>HeLa</sub>、L<sub>MCF7</sub>、及びL<sub>Jurkat</sub>それぞれで示されるプロファイルを得る。レーンLC<sub>HeLa</sub>、LC<sub>MCF7</sub>、及びLC<sub>Jurkat</sub>は5ミリリットルのPBSで培養後に、ヒラ、MCF7、及びJurkat細胞から溶出されたタンパク質のプロファイルを表す(実施例9を参照)。

40

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明の様々な様態、特性、実施形態の詳細な記載は添付図と関連して提供される。添付図は以下に簡潔に記載されている。図は説明的なもので、必ずしも一定の縮尺で描かれたものではない。図は本発明の様々な様態または特性を説明するもので、全体において又は一部において、本発明の1以上の実施形態又は実施例を説明するものであってもよい。特定の要素又は特性について言及する1つの図で用いられる引用数字、引用文字、及び/又は引用記号は、別の図で用いられ、同様の要素や特性を言及するものであってもよい。

【0028】

50

簡単な要約及び詳細に関して、暗黙のうちに又は明確に別の方法で理解されたり又は記載されたりしない限り、単数形の単語は複数形の単語を包含するとともに、複数形の単語は単数形の単語を包含することを理解されたい。さらに、本記載の任意の所定の要素について、暗黙のうちに又は明確に別の方法で理解されたり又は記載されたりしない限り、その要素に列挙された可能性のある候補又は代替物は、個別に又は互いに任意の組み合わせで一般的に用いられることもあることを理解されたい。さらに、暗黙のうちに又は明確に別の方法で理解されたり又は記載されたりしない限り、上記のような候補又は代替物は単なる例示に過ぎず、限定的なものではないことを理解されたい。また、さらに、暗黙のうちに又は明確に別の方法で理解されたり又は記載されたりしない限り、本発明と関連してここで提供される任意の形状、数字、又は量は概算であるということ、及び数値域は範囲を定義する最小限の数及び最大限の数を含むということを理解されたい。加えて、暗黙のうちに又は明確に別の方法で理解されたり又は記載されたりしない限り、許容された、公開の、又は制約のない任意の言語は、比較的許容された言語から限定的な言語、周知の言語から閉鎖的な言語、制約のない言語から範囲が限定された言語をそれぞれ包含することを理解されたい。ほんの一例として、「備えている」という単語は、「備えている」、「本質的に～からなっている」、及び/又は「～からなっている」という類の言葉を包含することもある。

10

**【0029】**

本発明の理解を促進するために、様々な用語が本明細書中に記載されるか又は用いられている。これらの様々な用語の対応する記載又は使用は、これらの用語の対応する言語的又は文法的な変化又は形式に基本的に適用されることを理解されたい。本明細書中に記載の概要又は対応する概要の使用又は任意の用語の使用について、その用語が一般的でない又は特有な方法で用いられている際には、適用されない、又は完全には適用されないことがあることも理解されたい。本発明は特定の実施形態の記載を理由に本明細書中で用いられる専門用語又はその記載に限定されるものではないことも同様に理解されたい。さらに、本発明は本明細書中に記載された本発明の実施形態又は記載された本発明の応用例に限定されるものではなく、それ自体は変化することもあるということを理解されたい。

20

**【0030】**

一般的に、「生体表面」という用語は表面又は基質のことについて言及する。該表面又は基質上では、複数の受容体が非共有結合的又は共有結合的のどちらかで固定される又は固定可能であることにより、サンプル中に存在するリガンドと相互作用する。生体表面は壁細胞、細胞膜の外部表面又は内部表面、細胞小器官膜、組織、リポゾーム又はミセルの外部表面など自然のままのものでもよく、又は非生体物質の表面など人工的なものでもかまわない。該非生体物質とは、ウェル、プレート、粒子、ビーズ、ファイバ、基質、多孔質構造、棒、膜、チップ等の物理的な形状であってもよい。該物質は以下からなるリストから選択されても良い。すなわち、セファロース、アガロース、ラテックス、デキストラン、脂質単分子層、脂質二重層、金属、金属酸化物、ガラス、セラミック、クォーツ、プラスチック、シリコン、ポリアクリルアミド、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリマ、コロイド、ポリカーボネート、ポリテトラフルオロエチレン、酸化ケイ素、窒化ケイ素、セルロースアセテート膜、ニトロセルロース膜、ナイロン膜及びポリプロピレン膜、非晶質炭化ケイ素、不定形酸化物、ポリイミド、ポリメタクリル酸メチル、及びシリコンエラストマーなどである。生体表面がリガンド分子を含む又は含むと思われる溶液から、遠心分離、濾過、沈殿、磁場、親和性の獲得といった従来分離方法によって分離可能である限り、生体表面は表面及び基質以外のさらに他の形状であってもよい。生体表面の1つの実施例は生体サンプル中に存在するリガンドと相互作用可能な受容体タンパク質に埋め込まれた細胞膜の外葉である。人工生体表面の1つの実施例はアッセイウェル、アッセイプレート又はアッセイビーズの表面、又はカラム内部の基質で、該カラムは生体サンプル中に存在するリガンドと相互作用可能な固定化タンパク質でコーティングされた物質を含む。

30

40

**【0031】**

50

一般的に、「受容体」という用語は、タンパク質、タンパク質複合体、ペプチド、ペプチド複合体、核酸、代謝産物及び副産物、又は細胞によって与えられた有機分子、又は上記のごとく生体表面に固定されるとともに生体液などの溶液中に存在するリガンドと相互作用可能な有機分子について言及する。例えば、「受容体」は成長因子又はサイトカインのための細胞膜受容体分子であってもよい。「受容体」は細胞外ドメイン、膜受容体分子のリガンド結合ドメインのみを含む切頭した膜受容体分子であってもかまわない。「受容体」はリガンドタンパク質であってもよく、該リガンドタンパク質は溶液中の膜受容体分子の可溶性の細胞外ドメインと結合可能である。さらに、受容体はサンプル中の抗原に対して抗体として機能する膜タンパク質又は膜ペプチドであってもよい。逆に、受容体はサンプル中に存在する抗原に対して抗体として機能する膜タンパク質又はペプチドであってもかまわない。制約のない実施例としてはあるが、多重に固定化されたポリペプチドを有するアフィニティークロマトグラフィの基質、又は可溶性基質に結合した単離細胞膜画分、又はインタクト細胞は、本発明によって包含される受容体を含む表面の実施形態である。

10

20

30

40

50

#### 【0032】

一般的に、「受容体担体」という用語は複数の受容体分子を運搬する物質について言及し、受容体はサンプル中のリガンド分子と相互作用可能である。上記で定めた生体表面は受容体担体の1つの形状である。

#### 【0033】

一般的に、「リガンド」という用語は、準備された又は自然発生するサンプル中に存在するタンパク質、ポリペプチド、ペプチド、核酸、代謝産物及び副産物、有機分子又は無機分子である。例えば、好ましくは実験環境又は工業環境中の公知のポリペプチドの混合物は、自然発生する生体液又は生体物質の抽出物と同様に、「リガンド」の源として本明細書中に包含される。機能的観点から、「リガンド」は、人工的な又は自然発生的な生体表面上の受容体分子の1以上の部位と結合可能な分子である。「リガンド」は、成長因子、サイトカイン、受容体の可溶性の細胞外ドメイン、可溶性ポリペプチド、又は生体表面上に固定された別のポリペプチド又はタンパク質と結合可能な有機体中の他の分子であっても良い。制約のない実施例として、タンパク質、ペプチド、糖類/炭水化物、脂質、ステロイド又はステロイドホルモン、核酸は、本発明によって包含されるリガンドの実施形態である。

#### 【0034】

サンプル中にあるとされる想定上のリガンドをプロファイリングするために、当業者は「受容体」及び「リガンド」という用語が公知の生理的機能を有する又は有さないということを理解するであろう。

#### 【0035】

一般的に、「バイオマーカー」という用語はある特徴又は特徴の組み合わせについて言及するものである。該特徴は通常の生物学的工程、発病過程、又は治療的介入に対する薬理反応として客観的に測定及び評価可能である。

#### 【0036】

「有機体」という用語は単細胞の有機体又は多細胞の有機体について言及し、該多細胞の有機体とは植物種、動物、又はヒトである。動物については、多細胞の有機体とは無脊椎動物又は脊椎動物であってもよい。典型的には、多細胞の有機体は以下からなる群から選択される。すなわち、ウシ、ニワトリ、シチメンチョウ、マウス、アルガリ、ラット、イノシシ（一般的には昆虫、ぜん虫、魚、マウス、ラット、犬、猫、乳牛、山羊、ニワトリ、ブタ）及びヒトである。

#### 【0037】

一般的に、「生体液」という用語は、本発明に記載されたりガンドとして生物学的に関連した分子（タンパク質、ペプチド、核酸、ステロイド又はステロイドホルモン、糖類/又は炭水化物、脂質、他の小さな分子を含むが、これらに限定されるものではない）を含む又は含むと思われるすべての流体について言及するものである。生体液は公知又は未知

の多重リガンドを含む溶液、又は公知又は未知の多重リガンドを含む混合物であってもかまわない。生体液の典型的な実施例は以下から選択される体液を含む。すなわち、血液、血漿、血清、溶血血液、脊髄液、尿、リンパ液、滑液、唾液、精液、糞便、痰、脳脊髄液、涙、粘液、羊水、涙液、囊胞液、汗腺分泌物、胆汁、乳などである。「生体液」の追加的な実施例は、細胞、組織、細菌、又はウイルスから獲得された溶解物と同様に、培養細胞、培養組織、培養細菌、及び培養ウイルスの培地上清を含む。細胞及び組織は上記の任意の単細胞又は多細胞に由来することもある。

**【0038】**

一般的に、「サンプル」という用語はすべての生物学的標本又は生物学的種の誘導体について言及する。該生物学的種の誘導体は本発明に記載のリガンドとして生物学的に関連した分子（タンパク質、ペプチド、核酸、ステロイド、又はステロイドホルモン、糖類、脂質、他の小さな分子を含むが、これらに限定されるわけではない）を含む又は含むと思われる。標本は公知又は未知の多重リガンド、あるいは公知又は未知の多重リガンドを含む混合物を有することもある。標本は生体液；植物、菌類、動物又はヒト由来の組織；細菌、植物、菌類、動物又はヒト由来の細胞；ウイルス及び他の微生物；溶解物；上記生物学的標本の画分又は誘導体；又は、上記の生物学的標本を含む自然発生的な物質（水、土壌、空気など）であってもよい。

10

**【0039】**

一般的に、「分析方法」は、本発明を用いて濃縮されたリガンド分子を同定し、数量化し、識別し、又は特徴付けるために用いられるすべての実験的手法及び手順について言及するものである。分析方法は、ほんの一例として、液体クロマトグラフィ、ガス・クロマトグラフィ、ゲル電気泳動、質量分析法（MS）、濃度測定、比色分析法、分光分析法、磁気エネルギー放射、核磁気共鳴（NMR）、及びこれらの組み合わせを含む。未知の小さな有機分子であるリガンドを分析するために、様々なクロマトグラフィ方法などの分析化学で用いられる従来の方法を用いて、各個別要素を分離するとともに単離し、MS、NMR、元素分析、IR、UV/Visなどの組み合わせによって各個別要素を分析することが可能である。

20

**【0040】**

一般的に、プロテオミクス法とは、本発明を用いて濃縮されたタンパク質及びペプチドを同定し、数量化し、識別し、又は特徴付けるために用いられるすべての実験的手法及び手順について言及するものである。プロテオミクス法の中には、Current Protocols in Protein Sciences, 2007, by John Wiley and Sons, Inc. に記載されているものもある。プロテオミクス法は1次元ゲル電気泳動（1-D GE）及び染色法、2次元ゲル電気泳動（2-D GE）及び染色法、2次元ディファレンスゲル内電気泳動（2-D DIGE）、キャピラリー電気泳動法（CE）、ウェスタンブロット分析、ELISA、タンパク質マイクロアレイ、逆相タンパク質マイクロアレイ、液体クロマトグラフィ、質量分析法、同位体コード・アフィニティー・タグ法（ICAT）、相対及び絶対定量用同重体タグ（iTRAQ）、細胞培養液中のアミノ酸を用いた安定同位体標識法（SILAC）表面増強レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析法（SELDI-TOF）、及びこれらの組み合わせを、ほんの一例として備える。

30

40

**【0041】**

受容体を用いることにより濃縮されたリガンドサンプルを提供するための、生体サンプルから生物学的リガンドを選択的に濃縮する方法が以下に記載される。本発明によれば、濃縮されたサンプルはリガンドのプロファイルに役立つ。該リガンドは元の生体サンプル中に存在するとともに前記担体上の受容体に特有である。リガンドプロファイリングは、先の段落に記載されていたような任意の公知の分析方法又はプロテオミクス法を用いることによって実行される。リガンドプロファイル情報は、ほんの一例として、様々な病気、病期及び病気の進行のバイオマーカ及び薬剤スクリーニングのバイオマーカを同定する多様な用途に用いられる。

**【0042】**

50

リガンド - 受容体の相互作用が多細胞有機体における信号伝達にとって必須であることは周知である。多細胞の有機体にとって、外部信号は1以上のリガンド分子の形状であり、該リガンド分子は有機体全体を通して有機体の体液により運搬される。リガンド又は複数のリガンドが対応する受容体又は複数の受容体を有する標的細胞によって捕捉されると、特徴的な細胞活動が外部信号に反応して行われる。ヒトのような複合的な多細胞有機体では、任意の生理反応又は病的反応は、標的細胞上の各受容体に結合することを通して無数のリガンドによって組織化されやすい。往々にして、これらリガンドは特定の病気又は病変のバイオマーカの特徴として機能する。生体リガンドは、生体液中に存在する担体タンパク質など比較的含有量が豊富な他の共通タンパク質と比較すると、基本的にはごく少量で存在する。したがって、これらリガンドの選択的濃縮及びその後の同定は、細胞の機能及び調節への理解を大いに高めることになる。一例として、関節中にある様々な細胞の滑液中のリガンドを同定することにより、関節炎の新しい治療法及び正確な診断のバイオマーカの考案に新しい重要な情報が生物学者にもたらされることもある。

10

20

30

40

50

#### 【0043】

多くのプロテオミクス技術はハイスルーブット解析の影響を受けやすいため（質量分析法を併用する2次元ゲル電気泳動法など）、生体サンプルから選択的に濃縮した低含量リガンドを上記解析にかけると、リガンドの相対量、及び物理的又は生化学的特性に従って、生体サンプル中に存在する上記リガンドのプロファイルが可能となる。例えば、病態のサンプルと非病態のサンプル間のリガンドプロファイルを比較することにより、治療標的又は診断バイオマーカとして役立つ病気に関連したリガンドを容易に同定する。

#### 【0044】

本発明は1つの又は複数の受容体担体を用いて生体サンプル中に存在する適切なりガンドを選択的に濃縮するための方法を提供し、各受容体担体は表面上に複数の受容体を備える。1つの様態において、この方法は生体液を一定時間、受容体担体又は複数の受容体担体に暴露する段階を備え、これによって生体液中に存在する適切なりガンドが受容体担体又は担体の生体表面上でそれぞれの受容体と結合する。この方法はさらに、リガンド/受容体の結合後に残りの生体液から受容体担体又は担体を除去する段階と、リガンドの溶出溶液を用いて受容体担体又は担体から受容体と結合したリガンドを解離させる段階と、及び、濃縮されたリガンドを含む液体を受容体担体又は担体から分離させることにより、濃縮されたリガンドサンプルを得る段階を備える。

#### 【0045】

受容体担体又は担体はその表面の少なくとも一部が生体表面である物質又は物体であってもよい。受容体担体又は担体は、細胞、細胞小器官、複数の受容体を備える膜を備える小囊、又は複数の受容体を備える生体表面を備える人工的な固形物質であってもかまわない。受容体担体又は担体は液体の吸引又は遠心分離などの任意の公知技術によって液体から容易に分離されてもよい。図1はほんの一例として、本発明のリガンド濃縮工程を例証したものである。

#### 【0046】

本発明のある実施形態において、各受容体担体は公知の特性を有する細胞、公知の組織の特性を有する細胞、又は公知の種の特性を有する細胞である。好ましくは、受容体担体は公知の特性を有する細胞、又は公知の組織の特性を有する細胞である。受容体リガンド分子を結合させることが可能な限り、細胞は生細胞、アポトーシス細胞、又は死細胞、又は固定細胞であってもよい。細胞は原核性又は真核性であってもよい。細胞は、ほんの一例として、動物細胞、植物細胞、細菌体、酵母細胞、又は真菌細胞であってもよい。細胞が動物に由来するものであれば、任意の脊椎動物又は任意の無脊椎動物からの細胞であってもよい。脊椎動物の実施例は、ヒト、マウス、ラット、ブタ、ウシ、サル、ウサギ、ニワトリなどを含むが、これらに限定されるものではない。無脊椎動物の実施例は、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、ぜん虫などを含むが、これらに限定されるものではない。細胞はほんの一例として、ヒーラ、PC3、COS細胞などの接着細胞であってもよく、又はJurkat、HL-60細胞などの懸濁細胞であってもよい。細胞はほんの一

例として、一次細胞タイプ又は不死化細胞タイプに属する。

【0047】

本発明のある実施形態において、各受容体担体は表面上に少なくとも1つの受容体を発現させるよう遺伝子が組み込まれた細胞である。該受容体は細胞の表面上の所望の量に対して自然には発現されない。受容体と結合するリガンドの効率的な濃縮が可能となるほどの、多くの受容体が発現されるわけでもなく、又は十分な量が発現されるわけでもない。細胞表面上にある受容体が外因性で発現することにより、組み換え細胞がリガンドを選択的に濃縮することが可能になる。例えば、ヒラ細胞は通常、ヒト神経成長因子(hNGF)の受容体の表面発現に乏しい(Grob et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1983 Nov 15 80 (22):6819-6823)。結果として、hNGFはヒラ細胞を用いては濃縮することができない。ヒラ細胞表面上で大量のhNGF受容体を発現させるベクターでヒラ細胞を安定的にトランスフェクションすることにより、ヒラ細胞のリガンド濃縮能力はhNGFにも拡大可能である。

10

【0048】

本発明の他の実施形態において、受容体担体は様々な細胞型の混合物である。細胞の各型は表面上で様々な受容体を発現させる。受容体担体として様々な型の細胞をプールすると、1以上の細胞型に存在する十分な量の所望の受容体が1つの生体サンプルの多様なリガンドを濃縮する可能性が高まる。例えば、ヒラ細胞は、血小板由来成長因子(PDGF)を最低限量発現させるとともに上皮細胞増殖因子(EGF)を大量に発現させる。その一方で、NIH3T3細胞はEGF受容体を最低限量発現させるとともにPDGF受容体を大量に発現させる。ヒラ細胞及びNIH3T3細胞の双方を受容体担体としてプールすることにより、EGF及びPDGFは所定の生体サンプルから効率的に濃縮されることが可能である。

20

【0049】

本発明の他の実施形態において、1以上の哺乳類発現ベクター中の複数の受容体遺伝子が細胞に導入されることにより、細胞表面上の対応する受容体が外因性で発現することが可能となる。これにより組み替え遺伝子が各々のリガンドを濃縮することが可能となる。受容体遺伝子は2以上の受容体遺伝子から受容体遺伝子ライブラリまで多岐に渡る。該受容体遺伝子ライブラリはすべてではないにせよほとんどの受容体をエンコードし、そのリガンドは所望である。例えば、ヒラ細胞は通常はヒト神経成長因子(hHGF)の受容体の細胞表面発現に乏しく(Grob et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1983 Nov 15 80 (22):6819-6823)、インターロイキン-6(IL-6、Hess et al. J. Immunology, 2000, 165: 1939-1948)の受容体の細胞表面発現は極めて少ない。hNGF受容体及びIL-6受容体を発現させるベクターでヒラ細胞集団を安定的にトランスフェクションすることにより、ヒラ細胞を濃縮するリガンドの能力はhNGF及びIL-6にも及ぶように拡大可能である。さらに、公知の細胞表面受容体の分画又はすべてを集団で発現させる発現ベクターのライブラリを用いてヒラ細胞又は任意の他の細胞型に該ベクターをトランスフェクションすることによって、リガンドの濃縮能力を拡大することができる。受容体の全体の目録は、Izhar, B., et al. Sci. STKE 2003 (187) の9ページ目、及び、付録Aで見ることができる。

30

40

【0050】

受容体遺伝子はプラスミドベクターに配されたり又はウィルスゲノムに組み込まれたりすることが可能である。受容体遺伝子はレトロウィルス感染症又はレンチウィルス感染症などのトランスフェクションウィルス感染症によって受容体担体として細胞に導入されることが可能である。

【0051】

本発明の他の実施形態において、各受容体担体は細胞小器官の表面上に複数の受容体を備える細胞小器官である。細胞小器官は細胞核、小胞体、ゴルジ体、ミトコンドリア、リソソーム、エンドソーム、ペルオキシソーム、葉緑体、シナプス小胞、クラスリン被覆小胞、メラノソーム、大量の細胞顆粒、又はCurrent Protocols in Cell Biology, 2005 by

50

John Wiley and Sons. に記載の他の任意の細胞小器官であってもよい。標的細胞小器官は、Current Protocols in Cell Biology, 2005 by John Wiley and Sons. に記載の方法に従って又は他のところに単離されてもよい。Sigma (St. Louis, Missouri) 及びBiovision (Mountain View, CA) は特定の細胞小器官を単離させるすぐに使用可能なキットを販売している。異なる細胞からプールされた同じ細胞小器官を用いて濃縮されたりリガンドのスペクトルを増加させることが可能である。

【0052】

本発明の他の実施形態において、各受容体担体は細胞小器官であって、該細胞小器官は細胞小器官の表面上の生体液中に存在する適切なりガンドと結合可能な複数の受容体を備える。受容体の少なくとも一部は細胞に人為的に導入された外因性の発現ベクターから発現する。この実施形態において、細胞小器官は外因性の受容体を発現させるよう遺伝的に組み換えられた細胞から作られ、外因性の受容体の少なくとも一部は細胞小器官の表面上に配される。

10

【0053】

本発明の他の実施形態において、受容体担体は小囊からなる。細胞膜又は細胞小器官膜の内部表面が小囊の外部表面となるように、該小囊の膜は外翻した細胞膜又は外翻した細胞小器官膜でできている。細胞膜又は細胞小器官膜の内部表面上の多くのタンパク質は、細胞膜又は細胞小器官膜の外部表面上で結合するリガンド/受容体によって発生した信号を信号伝達工程中に細胞質又は細胞小器官の内部に伝達することに関与している (Phillips MR, Biochem Soc Trans. 2005 Aug; 33(pt 4): 657-61)。真核細胞または原核細胞の外翻した原形質膜から小囊を作る方法が以下の文献に記載されている。すなわち、van der Meulen JA et al. Biochem Biophys Acta. 1981 May 20; 643(3):601-15; Kinoshita T et al. J Cell Biol. 1979 Sep; 82(3): 688-96; Kalish DI et al. Biochem Biophys Acta. 1978 Jan 4; 506(1): 97-110; Jacobson BS et al. Biochim Biophys Acta. 1978 Jan 4; 506(1): 81-96; Cohen CM et al. J Cell Biol. 1977 Oct; 75(1): 119-34; Lange Y et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Apr; 74(4): 1538-42; Jacobson BS et al. Science. 1977 Jan 21; 195(4275): 302-4; Harford et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981 Mar; 78(3): 1557-61; Hou Y., et al. J Biol Chem. 2000 Jul 7; 275(27): 20280-7; Scarborough GA, Methods Enzymol 1989; 174: 667-76. である。異なる細胞からプールされた同一の外翻した細胞膜又は細胞小器官膜を用いて、濃縮されたりリガンドのスペクトルを増やすことが可能である。

20

30

【0054】

本発明の他の実施形態において、各受容体担体は、外翻した細胞膜又は外翻した細胞小器官膜である。該外翻した細胞膜又は外翻した細胞小器官膜は、外翻した膜の表面上にある生体液中に存在する適切なりガンドと結合可能な複数の受容体を備え、少なくとも1つの受容体が細胞に人為的に導入された外因性発現ベクターから発現される。この実施形態において、外翻された膜は外因性の受容体を発現させるために遺伝的に組み替えられた細胞から作られ、少なくとも1つの外因性の受容体が外翻した膜の表面上に配される。

【0055】

本発明の他の実施形態において、受容体担体は膜を備える人為的に作られた小囊であって、該小囊は複数の受容体を備える。この種の受容体担体は、所望の受容体分子の存在下でリポソームなどの人工的な小囊を作り出す一般的な技術 (Zawada Z. Cell Mol Biol Lett. 2004; 9(4A): 603-15) を用いることによって形成可能である。

40

【0056】

本発明の他の実施形態において、各受容体担体は表面を有する物質又は物体であって、少なくともその一部は生体サンプル中に存在する適切なりガンドと結合可能な複数の受容体で固定化される (図2)。その物質又は物体はタンパク質、ペプチド又は他の受容体分子を固定化可能な任意の物質から作られる。上記のような物質の実施例は、プラスチック、シリコン、ナイロン、金属、紙、アガロース、ラテックス、又はこれらの組み合わせ、又はタンパク質及び他の受容体分子の固定化を促進する機能性表面を有する生体表面と列

50

挙される他の物質を含むが、これらに限定されるものではない。物質又は物体の物理的形狀は、膜、ビーズ、ファイバ、ロッド、基質、多孔性構造体、粒子、チップ、ウェル、小瓶、又は同様の容器などでもかまわない。受容体は濃縮される標的リガンドを含む生体液以外の別の生体サンプルからのものであってもよい。他の生体サンプルはその内部の受容体が固定化に利用できるように処理されてもかまわない。細胞質中に存在するタンパク質などの水溶性のタンパク質はそれぞれの結合パートナーとの相互作用を介して機能性を発揮する。水溶性タンパク質の結合パートナーを単離させるために、水溶性タンパク質が固定化されるか又は適切な物質又は物体上に埋め込まれることにより、本発明の受容体担体が形成される。固定化工程は一般的には受容体の構成を変化させるほど粗すぎるものであってはならず、その場合はリガンド結合に悪影響を与えかねない。他方で、受容体の固定化は十分に堅固で、その結果、結合リガンドが溶出緩衝液で溶出する前に関連性のない分子が洗い流される際、受容体が固定されたままでなければならない。固定化された受容体と物質又は表面下の対象材料との関連性は、非共有結合性相互作用、共有結合、又はその組み合わせに起因する。タンパク質の機能性を保存するタンパク質の固定化方法はよく知られている。上記方法の実施例は、タンパク質の共有結合及びビオチン化タンパク質のストレプトアビジン上での固定 (Ruiz-Taylor et al. PNAS 2001, 98:852-857; Ruiz-Taylor et al. 2001)、活性アミノ基によって官能化された表面へのタンパク質の共有結合 (MacBeath G, Schreiber SL, Science 2000, 289:1760-1763; Zhu H., et al. nat Genet 2000, 26:283-289; Arenkov P et al. Anal Biochem 2000, 278:123-131)、及び反応性アルデヒド基で官能化された表面上での酸化糖タンパク質の共有結合固定化である。リガンド分子の非特異的な吸収作用を最小化又は回避する一方で (Prime KL, et al. Science 1991, 252:1164-1167)、所望のリガンドの固定化を維持するように、物質又は物体の表面を設計する方法も同様に公知である。表面上にタンパク質を共有結合的に又は非共有結合的に固定化する他の実施例は以下の文献で見られる (Prime KL, et al. Science 1991, 252:1164-1167, Kenausis GL, et al. J Phys Chem. B 2000, 104:3298-3309, MacBeath, G. et al., J. Am. Chem. Soc. 1999, 121:7967-7968; Hergenrother, PJ et al. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122:7849-7850; Falsey JR et al. Bioconjugate Chem 2001, 12:346-353; Houseman BT et al. Nat. Biotechnol. 2002, 20:270-274; Macbeath G et al. Science 2000, 289:1760-1763; Zhu H et al. Nat. Genet. 2000, 26:283-289; Wang D et al. Nat. Biocheminol. 2002, 20:275-280; and Sun X et al. Bioconjugate Chem. 2006, 17:52-57)。

#### 【 0 0 5 7 】

ある実施形態において、受容体担体の生体表面上に固定化された受容体は、受容体の細胞外タンパク質又は細胞外ドメインからなる。大部分の受容体の細胞外ドメインはリガンド結合に関与するとともに、通常は水溶液に溶解する。固定化は共有結合又は非共有結合を通して行われる。受容体の細胞外タンパク質及び細胞外ドメインは、細胞表面からタンパク質を放出するプロテアーゼ (トリプシン及び他の適切な酵素など) によって細胞表面のタンパク質を切断することで作られる。例えば、プロテアーゼ T A C E は細胞膜から T N F の細胞外ドメインを特異的に放出するシェダーゼとして作用する。当業者はタンパク質の切断のための1以上の適切なプロテアーゼ又は他の酵素を容易に選択するのである。様々なプロテアーゼが Barret, A. J., Rawling, N.D. & Woessner, J.F. Handbook of Proteolytic Enzyme 2nd Edn (Academic Press, San Diego, 2004、及び、Puente X. et al, Nature Genetics 4:544-558, 2003に記載されている。

#### 【 0 0 5 8 】

好ましくは、受容体の細胞外ドメインはその生体表面と共有的に結合する。上記の方法において、様々な溶出条件を用いることにより、リガンドが結合する受容体の細胞外ドメインからリガンド分子を確実に解離させるとともに、本発明の溶出段階の間、リガンド分子の回復を完了させることが可能である。

#### 【 0 0 5 9 】

受容体の細胞外タンパク質及び細胞外ドメインからなる受容体単体は、1つの細胞株、

又は複数の細胞株、又は1つの型の細胞又は複数の型の細胞からもたらされる。複数の型の細胞からの受容体の細胞外タンパク質又は細胞外ドメインを含むプールされた受容体担体は、受容体をより広範に切断し、したがって、リガンドをより広範に濃縮することが可能である。

#### 【0060】

他の実施形態において、受容体担体は、可溶性の分泌タンパク質、又は従来リガンドポリペプチドと呼ばれたものからなる。可溶性の分泌タンパク質は成長因子、サイトカイン、及びケモカイン（付録B参照）を有する。特定の受容体の細胞外ドメインは細胞シェダーゼによって細胞膜から放出され、生体液中に至る。さらに、受容体の細胞外ドメインは様々な他の自然な生理学的、病理学、生態学的事象（例えば、アポトーシス、壊死、腫瘍の成長、及び転移）によって生体液中に放出される。生体液中の受容体の細胞外ドメインは対応するリガンドと結合し、したがって細胞外ドメインは対応する固定化されたりリガンドによって濃縮可能である。この種の受容体担体を用いることによって、初期の診断で見出すために、癌細胞から血清又は他の生体液に脱離した受容体の細胞外ドメインを濃縮することが可能である。固定化に用いられる分泌タンパク質は自然発生的な完全な又は部分的なリガンドポリペプチドであって、該リガンドポリペプチドは受容体又はその混合物と結合可能である。あるいは、固定化に用いられる分泌タンパク質は、人為的に生成された完全な又は部分的なリガンドポリペプチドであって、該リガンドポリペプチドは受容体又はその混合物と結合可能である。細胞幅の可溶性の分泌タンパク質を作るために、まず、ポリA RNAを分泌タンパク質が翻訳される標的細胞の膜結合型リボソームから単離させる。細胞分泌タンパク質は試験管内翻訳を行うことによって獲得可能であり、該試験管内翻訳には分泌タンパク質用に濃縮された獲得済みのポリA RNAを用いる。上記のような方法は、Diehn M. et al, Nature Genetics 2000, 25:58-62 に記載されている。分泌タンパク質はリガンドポリペプチド又は受容体であってもよい。しかしながら、受容体分子は水溶液に溶けにくい傾向がある。したがって、試験管内翻訳の後に可溶性の分泌タンパク質を獲得することによって、標的細胞からリガンドポリペプチドが獲得され、受容体担体に由来する生体表面上での固定化がさらに促進されることになる。

10

20

#### 【0061】

本発明のさらなる他の実施形態において、受容体担体は中空ファイバ、ゲル、又は組織などの多孔質物質などの基質に固定されている。固定された受容体担体は適切なサンプル中に存在する各々のリガンドと相互に作用することが可能である。本発明の好適な実施形態において、固定された受容体担体は組織基質内の細胞であり、該組織は固定されることもあれば固定されないこともある。この組織が本発明の目的にかなうためには、この組織は、細胞膜又は組織基質と緩く結合した任意の細胞外を自由に流動するタンパク質又は細胞外タンパク質を除去する又は固定する処置を行う必要がある。この結果、上記タンパク質がその後のリガンド濃縮工程に干渉しないようになる。前処理は組織を適切な緩衝剤で広範囲に洗浄することを含むか又は適切な固化剤で組織を固定させることを含む。組織が1つの器官の場合、洗浄、リガンド分子の運搬、及び溶出には、かん流が用いられることもある。

30

#### 【0062】

本発明の適切なサンプルは一般的にはリガンドを備える又は備えると考えられている均一な溶液である。リガンドは自然の形状、又はビオチン化されるなどの化学修飾された形状、又は安定同位体、放射性同位体、又は蛍光色素などで標識されてもよい。生体サンプルが均質で適切な濃度であれば、そのままでも適している。生体サンプルが適するものとなる前に前処理が施されることもある。典型的なサンプルの前処理とは、サンプルを均質化すること、ろ過、遠心分離などの公知の方法を介してサンプルから任意の不溶性物質を除去すること、及び/又は公知の方法を介して適切に希釈又は濃縮することを含む。例えば、組織サンプルは均質化されたり、膜ろ過されたり、又は不溶性物質を除去するために濃縮されるとともに適切なサンプルを得るために適正に希釈されたりしてもよい。また、血液サンプルは血球を除去するために濃縮されたり、その後、適切なサンプルをもたらす

40

50

適正な希釈が行われたりしてもよい。

【0063】

生体サンプルの典型的な実施例は、血液、血漿、血清、溶血血液、脊髄液、尿、リンパ液、滑液、唾液、精液、羊水、涙液、囊胞液、汗腺分泌液、及び胆汁などの体液を含む。生体サンプルのさらなる実施例は、細胞、細菌、又はウイルスなどの特定の部分又は全体から獲得された培地の浮遊物及び溶解物だけでなく、組織、培養細胞、細菌、及びウイルスを備える。

【0064】

適切なサンプルがもたらされると、該サンプルは複数の受容体担体を有する管内で複数の受容体担体を用いて一定の十分な時間、インキュベートされる。これにより、サンプル中に存在するリガンドが受容体担体上の受容体と結合する。典型的な培養時間は、10分程度から2時間程度である。培養温度は好ましくは4度から37度付近である。生体サンプル中の非リガンドタンパク質が受容体担体の表面に非特異的に結合するのを最小限に抑えるために、BSA又はIgG又は他の公知のタンパク質を適切な量（例えば1-10mg/mL）含むブロッキング溶液を、約4度から37度の温度で30分から2時間程度、受容体担体を用いて任意で培養してもかまわない。ブロッキング溶液はその後受容体担体から除去される。BSA、IgGは関連性のないタンパク質としてさらに導入されるが、BSA、IgGはその公知の特性及び公知の物理的かつ生化学的な特性ゆえに、下流分析中の他のリガンドと容易に区別され得るとともに、相補的な分子（抗BSA、又は抗IgG）によって除去可能である。受容体担体によって濃縮が行われる前の生体サンプル中のリガンド分子を標識化すると、標識分子が不足するので、ブロッキングタンパク質（BSA及びIgG）による下流分析中の干渉が排除される。受容体担体はその後上記の適切なサンプルで培養される。

10

20

【0065】

リガンドがひとたび受容体と十分に結合すると、固体又は半固体から液体を分離させるために用いられる任意の公知の手順を用いて、残りのサンプルはリガンドと接続する受容体担体から分離される。上記方法の実施例は、固体-液体混合物の遠心分離及びバキューム装置を用いた液体段階での吸引を備える。任意で又は好ましくは、分離された受容体担体はさらにPBS緩衝剤又は他の溶液を用いて1度以上洗浄される。該他の溶液は、残った非リガンドタンパク質又は受容体担体と結合する他の成分を除去するためにリガンド/受容体結合を分離するものではない。

30

【0066】

好ましくは、受容体担体は細胞である。より好ましくは、受容体担体は生細胞である。生細胞は表面上に多様な機能的な受容体を有するものと予測され、したがって、適切なサンプル中に存在する生物学的に関連したリガンドの大部分を補足する可能性が高い。様々な方法を用いて生細胞の受容体担体のリガンド結合能力を最大化することが可能である。ある方法では、適切なサンプルで培養する前に細胞を飢餓状態に置く。これによって、細胞培養で用いられる血清中に存在する同様のリガンドの占有に起因して、受容体が適切なサンプル中のリガンドと接近できずに結合できなくなる事態を回避する。好ましくは、細胞は適切なサンプルを用いて培養する前に、無血清培地又は血清の少ない培地で1時間から一晩程度、飢餓状態に置く。好ましくは、受容体担体と適切なサンプルを混合させる前に、細胞の任意の培養地は適切な方法を用いて除去及び洗浄される。接着細胞の場合、培地は吸引によって除去されることもある。懸濁液中の細胞の場合、培地は遠心分離によって除去されることもある。

40

【0067】

生細胞などの受容体担体及び適切なサンプルのインキュベートは、受容体の内在化を最小に留めるために4度程度の低温で行われるのが好ましい（PNAS 89 2854-2858, 1992; Am. J. Physiol. 129, F46-F52）。4度での一般的な時間は10分から2時間程度である。インキュベーションの後、リガンドと結合した細胞は、遠心分離（浮遊状態の細胞の）又は液体段階（接着細胞の）での吸引のどちらかを用いて残余サンプルから分離される。任

50

意で又は好ましくは、分離した細胞はPBS緩衝剤などのほぼ生理学的なpHをした適切な緩衝剤を用いて1度以上洗浄されることにより、受容体担体と結合する残余非リガンドタンパク質を除去する。

【0068】

受容体担体と結合するリガンドは次に、リガンドが溶出した溶液中のリガンド結合した受容体を適温で(4度から37度程度)、十分な時間(5分から30分程度)インキュベートすることによって、受容体から解離する。リガンドと受容体は通常、疎水性相互作用(ファンデルワールス相互作用)、水素結合、静電相互作用、又はこれらの組み合わせなどの物理的相互作用によって結合される。一般的に、物理的相互作用にかかる力が最大になるのは、受容体-リガンド複合体が生理的pH及びイオン強度を有する水性緩衝液中にあるときである。したがって、pH、又はイオン強度、又はその両方が生理的状态から逸脱すると、リガンド-受容体の結合は弱められる。加えて、カオトロープと呼ばれる特定の物質は、受容体とリガンド間の物理的相互作用を弱めるために共通して用いられる。適切な溶出溶液を的確に選択できるかどうかは、リガンドと受容体の相互作用の特質次第である。

10

【0069】

一般的に、本発明に適した溶出溶液は、リガンド構造に化学的に損傷を与えることなくリガンド-受容体の相互作用を弱めることが可能なものである。適切な溶出溶液は受容体担体から受容体を抽出しないほうが好ましい。一般的には、適切な溶出溶液は、生理的pH(pH2.5-3、またはpH9.5-11.5)とは実質的に異なるpHを有する緩衝剤である。さらに一般的には、適切な溶出溶液はカオトロープ剤を備える、pH2.5-3、又はpH9.5-11である。受容体が細胞である場合、150mM程度の塩化ナトリウム等の追加塩も等浸透圧状態で細胞を維持するための溶出溶液の構成要素の1つである。当業者は適切な溶出溶液を容易に導き出すであろう。細胞に基づいた受容体担体の溶出溶液の1つの実施例は、50-100mMのグリシン及び150mMの塩化ナトリウムを備えるpH2.5-3.0の緩衝剤である。この緩衝剤は、タンパク質構造に永久に影響を与えることなく、大部分のタンパク質-タンパク質相互作用を分離する。表1はリガンド溶出溶液の実施例を列挙している。実施例の中には、受容体担体として生細胞からリガンドを溶出するために適したものもある。

20

【0070】

30

【表 1】

リガンド分離のための溶出溶液の一覧表	
溶出条件	溶出溶液（細胞のイオン状態を維持するために、150 mM の塩化ナトリウムを細胞に基づいた受容体担体の溶出溶液に追加する）
低 pH	100mM 塩酸グリシン、pH2.5-3.0 100mM クエン酸、pH3.0
高 pH	50-100mM トリエチルアミン又はトリエタノールアミン、pH11.5 150mM 水酸化アンモニウム、pH10.5 0.1M グリシン-水酸化ナトリウム、pH10.0
イオン強度	5M 塩化リチウム 3.5M 塩化マグネシウム又は塩化カリウム 3.0M 塩化カリウム 2.5M ヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウム 0.2-3.0M チオシアン酸ナトリウム 2.0M 塩化ナトリウムを備える0.1Mのトリス酢酸、pH7.7
カオトロープ効果	2-6M 塩酸グアニジン 2-8M 尿素 1.0M チオシアン酸アンモニウム 1% デオキシコール酸ナトリウム 1% SDS 10% ジオキサソ 50% エチレングリコール、pH8-11.5
低 pH及びイオン強度	50mM 塩酸グリシン

10

20

## 【0071】

受容体からのリガンドの解離に続いて、溶出したリガンドを含む溶出溶液は、ほんの一例として、遠心分離、ピペット操作、吸引などの適切な手段を用いて分離される。使用される溶出溶液が酸性又はアルカリ性のいずれかである場合、リガンドを備える分離した溶出溶液は濃縮アルカリ溶液又は濃縮酸性溶液のいずれかを用いて速やかに中性にしてタンパク質の分解を防ぐ必要がある。例えば、pH 2.5 - 3 の溶出溶液がリガンドの解離に用いられる場合、1 M の pH 8.5 のトリス緩衝液又はヘプス緩衝剤を用いて溶出されたリガンド溶液を中性にする。他方で高塩濃度を備える溶出溶液が用いられる場合、溶出したリガンド溶液は一般的に透析を介して脱塩されることによって、例えばタンパク質の沈殿を防ぐ。必要とあれば、膜ろ過、スピードバック（Speed-Vac）及び凍結乾燥を用いる蒸発、又はタンパク質沈殿など任意の適切な公知の濃縮方法を利用することにより、分離した溶出溶液は少量に濃縮される。

30

40

## 【0072】

受容体が担体と共有結合していない細胞又は細胞小器官などの受容体担体は、溶出段階中に受容体分子又は他のタンパク質、ペプチド分子又は非タンパク質/ペプチド分子を受容体担体から取り除く。このようにして、受容体担体から取り除かれた分子は濃縮されたリガンド分子が存在する溶出したサンプルに不要な異質分子を導入する。生体サンプルから濃縮された分子と、受容体担体から取り除かれた又はブロッキング工程によって導入された異質分子を区別するために、ある手法ではリガンド濃縮と結合する受容体担体にすべての分子を晒す前に、リガンド分子を含む生体サンプル中のすべての分子に標識分子を用いて標識化する。この手法によってリガンド分子を濃縮した後、回復したリガンド分子は上記のプロテオミクス方法及び分析化学方法などの様々な分離方法によって分離可能であ

50

るとともに、標識の存在を検知することにより特異的に同定可能である。受容体担体又はブロッキング溶液から取り除かれた異質分子は標識の存在を欠くために、検出不可能である。

#### 【0073】

標識化された濃縮リガンド分子をプロファイリングするとともに検出する方法では、まず1次元又は2次元電気泳動を通してリガンド分子を分離し、続いてニトロセルロース紙などの基質上にリガンド分子を移動させる。リガンド分子はその後、標識分子に対して相補的な分子によって直接的に（又は間接的に）検出される。

#### 【0074】

標識分子はその相補的な分子によって直接的又は間接的に検出可能な任意の分子である。好ましくは、標識は小さな分子で、該小さな分子のリガンド分子への添加は、受容体担体上でのリガンド分子と受容体分子の結合の妨げにならない。直接的に検出される標識分子の実施例は、フルオレセイン、Alexa fluor dyes、Cy dyesなどの蛍光プローブ、及び、Handbook of Fluorescent Probes, Ninth edition by Richard P. Haugland などに記載される多くの他のプローブを備えるが、これらに限定されるものではない。相補的な分子により間接的に検出される標識分子の実施例は、ビオチン、フルオレセイン、又はジゴキシゲニンあるいはHandbook of Fluorescent Probes, Ninth edition by Richard P. Haugland などに記載される他のハプテンを備えるが、これらに限定されるものではない。ビオチンは商業的に利用され得る相補的な分子のアビジン、ストレプトアビジン、CaptAvidin及びNeutrAvidinによって検出可能である。フルオレセイン及びジゴキシゲニンは、商業的に利用され得る互いに特異的な相補的な分子によって検出可能である。ビオチン及び蛍光色素のような様々な標識のためのリガンド標識方法は、Handbook of Fluorescent Probes, Ninth edition by Richard P. Hauglandなどに記載され、又はMolecular Probes (Eugene, Oregon) 及びPierce (Rockford, IL) などのメーカーによって提供される。

#### 【0075】

標識検出は検出分子を相補的な分子と直接的に結合させることによって行われる。検出分子は、発色基質、化学発光基質又は蛍光基質などの基質を蒸着させることが可能な蛍光分子又は酵素であってもよい。検出分子及び基質は、Handbook of Fluorescent Probes, Ninth edition by Richard P. Hauglandなどに記載されている。その実施例は、アビジン/ストレプトアビジンと結合したCy3（又はCy5）、アビジン/ストレプトアビジンと結合した西洋ワサビペルオキシターゼ（HRP）、アビジン/ストレプトアビジンと結合したアルカリホスホターゼ（AP）、抗FITC抗体と結合したCy3（又はCy5）、抗ジゴキシゲニン抗体と結合したHRP（又はAP）である。相補的な分子も、増幅を行うために、ビオチン又は他のハプテン（フルオレセインあるいはジゴキシゲニン等）のような分子を通して検出分子と間接的に結合可能である。酵素と結合したビオチン又はハプテンに対する抗体と結合した酵素が、その後、アビジン/ストレプトアビジン、アビジン・ハプテン・キメラなどの相補的な分子を検出するために用いられる。増幅を大きくするために、ビオチン及びアビジン/ストレプトアビジン又は他のハプテン（フルオレセイン、ジゴキシゲニン及びこれらの抗体）の多重的な層が構築され、続いて、これらの層が、酵素結合したアビジン/ストレプトアビジン又は酵素結合したビオチン、あるいはハプテン又はハプテンと結合した酵素に対する抗体と結合した酵素によって検出される。

#### 【0076】

検出はその後、基質としての蛍光分子、基質としての発色分子、又は酵素のための基質としての化学発光分子のいずれかから開始される。Ausabel et al., eds., in the Current Protocol of Molecular Biology series of laboratory technique manuals. 1987-1997 Current-Protocols, 1994-1997 John Wiley and Sons, Inc を参照にされたい。今日に至るまで、KPL (Gaithersburg, MD)、Pierce (Rockford, IL) 及び、Amesco (Solon, OH) などの多くの商業的メーカーが、標的分子のピコグラム以下、さらにはフェムトグラムの単位での検出が可能なHRP及びAPの基質を提供している。血清又は血漿サンプル中に存在するもっとも低含量なタンパク質の濃縮が1ミリリットル当たり数ピコグラムで

10

20

30

40

50

あることを考慮すると、理論上は、100 uLの血清サンプル又は血漿サンプルが十分な量の低含量タンパク質に与えられることにより、該低含量タンパク質は大量生産されている基質によって検出される。しかしながら、高含量タンパク質の存在は低含量タンパク質が検出されるのを隠すことになる。本発明による高含量タンパク質の除去は低含量タンパク質が検出される可能性を劇的に高めるものである。というのも、リガンド分子の種類はプロテオームよりもずっと少なく、ほとんどの場合、低含量タンパク質に属するからである。

#### 【0077】

濃縮されたりガンドサンプルは様々な用途に適している。そのような目的の1つは、特に所望のリガンドの分離である。この場合、濃縮されたりガンドサンプルは予備的な精製段階として機能する。他の目的は濃縮されたりガンドを用いてリガンドをプロファイリングすることである。該リガンドは、リガンド濃縮工程前に元サンプル中に存在するとともに、所望に選択された生理学的機能性に関連する。タンパク質のプロファイリングは、混合物内のタンパク質の含量、完全性、及び修飾状態の観点から見て、タンパク質混合物の「フィンガープリント」情報をもたらす。タンパク質プロファイリングに用いられる技術は、タンパク質の物理的及び生化学的な特徴に共通して基づく。物理的及び生化学的な特徴は分子量、等電点(P I)、及びタンパク質の疎水性/親水性を含むが、これらに限定されるものではない。

#### 【0078】

濃縮されたりガンドサンプルのプロファイリングは、先に記載された分析法及びプロテオーム方法の任意の又は1つの組み合わせによって行われる。所望のリガンドがタンパク質又はペプチドの特性を有している場合、好適なプロファイリング方法は、先に記載のプロテオーム方法(例えば、1次元又は2次元ゲル電気泳動法、クロマトグラフィ、又は分子量、P I、疎水性/親水性、及び/又はCurrent Protocol in Protein Science, 2005 by John Wiley & Sonsに記載された他の方法)の任意又は1つの組み合わせである。好ましくは、プロファイリングは質量分析法とともに2次元ゲル電気泳動法を、及びウェスタンブロット法とともに1次元又は2次元ゲル電気泳動法を用いることにより実施される(図6参照)。他の適切なプロファイリング方法は、Lambert J. et al., Anal. Chem. 2005, 77, 3771-3788 で記載された表面増強レーザ脱離イオン化飛行時間質量分析法(S E L D I - T O F M S)、液体クロマトグラフィ質量分析法(L C / M S)、及びキャピラリー電気泳動法(C E) - M Sである。

#### 【0079】

あるいは、2つのサンプル間又は複数のサンプル間での液体の違いは、2次元ディフュゼンシャルゲル電気泳動法中の2次元の微分を用いることで同定可能である(2 - D D I G E)。この方法において、各濃縮されたりガンドサンプルはまず独自の標識で最小限及び共有結合的に標識化される。標識は独特の放射波長又は励起波長を有する蛍光標識が好ましい。2以上のサンプルからの標識化されたりガンドはその後ともに混合され、2 - D D I G Eによって分離にかけられる。異なる蛍光信号を備えるタンパク質スポットは、識別され、切り出され、消化され、及び最終的には質量分析法により同定される(van den Bergh G, Arckens L. 2004. Curr Opin Biotechnol. 15(1): 38-43; Baker MA et al., 2005. Proteomics. 5(4): 1003-12; Friedman DB et al., Proteomics. 4(3):793-811; Zhou G et al., 2002, Mol Cell Proteomics. 1(2): 117-24)。蛍光標識を直接検出する感度が十分でない場合、標識の信号増幅システムが上記のごとく実行される。しかしながら、異なるサンプルからの濃縮リガンドがともに混合及び分離された場合、各々が1つのサンプルを標識化する異なる標識が必要となる。これらの標識は対応する相補的な分子によってその後検出される。該相補的な分子は夫々特徴的な検出分子で標識化されている。増幅システムはローリング・サークル増幅システムであってもよい(Zhou H et al., Genome Biol. 2004, 5(4): R28)。増幅システムを用いて2次元ゲル上でポリペプチドリガンドを分析するためには、ポリペプチドを2次元ゲルからニトロセルロース/ナイロン膜に移動させるとともに、ウェスタンブロット法によって標識化されたポリペプチドを検出

10

20

30

40

50

するのが好ましい。

【0080】

当業者には容易に想到可能であるように、プロファイリング用途の濃縮されたりガンドサンプルは過剰な受容体又は受容体担体を用いることによって獲得されるのが好ましく、その結果、サンプル中の特定のリガンドの濃縮が利用可能な受容体の数によって制限されなくなる。受容体の量は、上記のごとく発現ベクターを細胞にトランスフェクションすることで大量の受容体を人為的に発現させることによって過剰に作成可能である。受容体担体の量は大量の受容体担体を用いることによって過剰に作る事が可能である。「過剰な状態」をもたらすために必要な受容体担体の量は、異なる量の受容体担体を用いて適切なサンプルを濃縮し、その後濃縮されたサンプルをプロファイリングすることによって決定される。サンプルのリガンドプロファイリングが使用された受容体担体の量とは無関係の場合、使用された受容体担体の量は過剰である。

10

【0081】

あるいは、比較的低濃度のサンプルを用いて、受容体または受容体担体が確実に過剰であるようにしてもよい。例えば、大量のリガンドを含むサンプルを倍数希釈で希釈することも可能である。希釈化の各段階は検査され、受容体の「過剰な状態」をもたらすために必要な希釈係数は、一定数の受容体担体を有するサンプルの希釈物を濃縮して、その後濃縮されたサンプルをプロファイリングすることによって決定される。サンプルのリガンドプロファイリングが使用された希釈係数に比例する場合、受容体担体の量は過剰となる。

20

【0082】

本発明に従って濃縮されたりガンドサンプルを用いたりガンドプロファイリングには、多くの実用的な用途がある。リガンドプロファイリングは、例えば、病的又は非病的な状態、あるいは「感情的な」状態などを含む所定の生理学的状態における任意の有機体のリガンドプロテオームを策定するために用いることも可能である。同じ生体液ながら異なる細胞に基づいた受容体担体から獲得された濃縮リガンドサンプルのリガンドプロファイリングを比較することによって、病気または生理学的機能に関連のある任意の欠落した受容体を容易に同定することができる。

【0083】

本発明のある実施形態において、本発明に従ったリガンドファイリングを用いることによって、特定の病気、病状のリガンドプロファイリングの特徴を示す病態を検出し、又は新しい病気又は病変に関連するバイオマーカあるいは新しい病気の標的を発見する。このような発見は往々にして「ディファレンシャルプロファイリング」と呼ばれる方法を用いる。該ディファレンシャルプロファイリングとは、特定の病気又は病状からの生体サンプルから得られたリガンドプロファイリングを、健康状態など対照群からのリガンドプロファイリングと比較することである。本発明を活用して検出される病態の実施例は、糖尿病、関節炎、コレステロール値の上昇（又は減少）、心臓病又は脳卒中などの循環器疾患、貧血（例えば、鎌状赤血球貧血）、癌、肝臓病（例えば、肝炎）、エイズ、腎臓病、組織破壊（例えば、心筋梗塞）、アルツハイマー病及びパーキンソン病などの神経変性疾患、牛海綿状脳症（BSE）などの感染性海綿状脳症（TSE）、多発性硬化症（MS）、アレルギー、蕁麻疹、アレルギー喘息及び老化などの自己免疫疾患を含むが、これらに限

30

40

【0084】

ある実施形態において、リガンドのディファレンシャルプロファイリングは、アテローム性動脈硬化症患者及び健康な個人からの血清又は血漿を生体サンプルとして、及び、内皮細胞を受容体担体として用いることによって行われる。アテローム性動脈硬化症患者及び健康な個人間で結果として生じたリガンドのディファレンシャルプロファイリングを用いることによって、アテローム性動脈硬化症を回避又は抑制する見込みのある新しい標的を導き出す。さらに、リガンドのディファレンシャルプロファイリングは受容体として平滑筋細胞を用い、健康な個人及び心臓発作前後の心臓発作患者からの血清サンプルのリガンドを比較することによって、心臓発作の早期検出のための新しいバイオマーカを同定す

50

ることが可能である。

【0085】

リガンドのディファレンシャルプロファイリングは同様に肥満の回避及び治療のための新しい食欲抑制分子の同定にも応用可能である。視床下部が満腹制御中枢であることを考慮すれば、したがって、新しい食欲抑制分子を発見する手法の1つは視床下部の細胞を受容体担体として用いて、同じ個人の空腹状態及び満腹状態の血清及び血漿サンプル間のリガンドプロファイリングを比較することである。視床下部のリガンドの量は空腹状態よりも満腹状態時に増加し、該リガンドは食欲抑制分子の候補である。リガンドのディファレンシャルプロファイリングはさらに、受容体として視床下部の細胞を用いて肥満体及び正常体の個人の血清または血漿間で行われることによって、肥満の新しい治療手段として役立つ特異的に発現したリガンドを発見することが可能である。

10

【0086】

リガンドのディファレンシャルプロファイリングを応用して、初期の癌診断マーカを同定することも可能である。多くの癌細胞は制御不能な増殖を維持する自己分泌システムを発症させる。上記のような自己分泌システムにおいて、癌細胞はある増殖因子を分泌する。該増殖因子は通常の細胞には本来存在せず、同じ癌細胞上で受容体を刺激する。つまり、新しく分泌された増殖因子は初期癌の診断バイオマーカとして役立つことになる。このようなバイオマーカは、例えば、癌患者及び健康体な個人間の血清、又は癌細胞を受容体担体として用いて同じ患者の癌手術前後の血清などの生体液のディファレンシャルプロファイリングによって特定可能である。

20

【0087】

ディファレンシャルプロファイリングは同様にオーファン受容体の新規なリガンドを特定することにも応用可能である。これは所望のオーファン受容体のリガンドを含むと思われる生体液を2つの細胞集団（オーファン受容体を発現する細胞と発現しない細胞）の各々と接触させることによって実現され、2つの別々のリガンドプロファイルを得ることができる。細胞を発現するオーファン受容体のリガンドプロファイル中に存在し、オーファン受容体のヌル細胞のリガンドプロファイル中には存在しないリガンドは、オーファン受容体のリガンドである可能性がある。

【0088】

本発明のディファレンシャルリガンドの他の実施形態において、薬剤スクリーニング方法が提供され、該方法は、1)本発明に従って受容体を用いて薬剤候補が存在しない生体サンプルから濃縮された対照リガンドサンプルを作る段階と、2)段階1のように同じ受容体担体を用いて薬剤候補が存在する生体液から濃縮された標的リガンドサンプルを作る段階と、3)適切なプロファイリング方法を用いて濃縮された対照リガンドサンプルのプロファイルを決する段階と、4)同じプロファイリング方法を用いて濃縮された標的リガンドサンプルのプロファイルを決する段階と、及び、5)上記2つのプロファイルを比較して薬剤候補の効果を評価する段階を備える。

30

【0089】

本発明のディファレンシャルプロファイリングのさらなる他の実施形態において、治療評価効果方法が提供され、該方法は、1)本発明に従って受容体担体を用いて、治療前の患者の生体液から濃縮された対照リガンドサンプルを作る段階と、2)段階1のように同じ受容体担体を用いて、治療後の同じ患者の同じ種類の生体液から濃縮された治療リガンドサンプルを作る段階と、3)適切なプロファイリング方法を用いて濃縮された対照リガンドサンプルのプロファイルを決する段階と、4)同じプロファイリング方法を用いて濃縮された治療リガンドサンプルのプロファイルを決する段階と、及び、5)上記2つのプロファイルを比較するとともに各プロファイルと患者の治療結果との相互関係を示すことによって、治療の効果を評価するバイオマーカを同定する段階を備える。

40

【0090】

本発明のさらなる他の実施形態において、公知のリガンドプロファイルを有する生体液を用いて標的細胞上の受容体をプロファイリングする方法が提供される。この方法におい

50

て、生体液はまず受容体担体として対照細胞を用いてプロファイルされることによって、対照リガンドプロファイルが生成される。該対照リガンドプロファイルは間接的に対照細胞の受容体プロファイルを次々と与える。同じ生体液はその後、受容体担体として標的細胞を用いてプロファイルされる。対照細胞及び標的細胞からのリガンドプロファイルが比較される。標的細胞によってもたらされたリガンドプロファイルから欠落した任意のリガンドは、標的細胞上の対応する受容体が検出できないほどの量であるか、または該受容体が欠けていることを示唆する。逆に、標的細胞によってもたらされたリガンドプロファイルからの追加された任意のリガンドは、標的細胞上の新しい受容体の存在を示唆する。この方法は、対照細胞（健康体の細胞など）の受容体プロファイルと異常細胞又は病態と関連する細胞の受容体プロファイルを比較することによって、病気又は病態の発見に応用される。

10

#### 【0091】

<実施例1 ヒーラ細胞及びNIH3T3細胞を受容体担体として用いるヒト血清サンプルのリガンド濃縮>

10 - cmの培養皿のヒーラ細胞又はNIH3T3細胞の密集単層が血清を含まない10 mLのDMEM培養物でまず洗浄され、その後血清を含まない10 mLのDMEM培養物で再度満たされる。続いて、組織培養インキュベータ内で1時間インキュベートする。インキュベート後、DMEM培養物が除去され、ヒーラ細胞が非常に冷たいPBSでもう一度洗浄される。その後、非常に冷たいPBS又はわずか4度のPBS中の2.5 mg/LのIgG又は2 - 10 mg/mLのBSAでインキュベータにおいて30分間インキュベートされることによって、リガンド濃縮のための「準備された」ヒーラ細胞又はNIH3T3が得られる。上記液体が除去された後、準備された細胞はPBS中で1:20又は1:50に希釈された2 mLのヒト血清を用いてインキュベータで温度4度で30分間培養されることにより、リガンド-受容体結合が可能になる。液体はその後、吸引によってリガンドと結合した細胞から除去される。リガンドと結合した細胞は、残った非結合タンパク質及び非特定結合タンパク質を除去するためにPBSで1 - 3度洗浄される。リガンドと結合した細胞はその後、1.5 mLの溶出緩衝液（50 mLのグリシン、150 mM又は500 mMのNaClの塩化ナトリウム）中において4度で10分間インキュベートされることにより、細胞膜からリガンドを解離させる。リガンドを含む溶出緩衝液はその後ヒーラ細胞又はNIH3T3細胞から除去され、残留ヒーラ細胞又はNIH3T3細胞を廃棄するために遠心分離機にかけられ、HEPESによってpH7.5に中和される。

20

30

#### 【0092】

<実施例2 ヒーラ細胞を受容体担体として用いるEGF濃縮>

実施例1の記載に従って、スパイクした（spiked）組み換えEGFを有する100 µLのヒト血清は、非常に冷たいPBSで2 mLに希釈され（1:20の希釈）、リガンド濃縮の遮断薬としてIgGを用いて準備されたヒーラ細胞に加えられる。血清及び組み換えEGFを含まない非常に冷たい2 mLのPBSが対照として同時に用いられる。500 mMの塩化ナトリウム及び50 mMのグリシンの溶液（pH3.0）がリガンド溶出に用いられる。

40

#### 【0093】

以下のサンプルが濃縮工程中に獲得される。すなわち、1) 血清及びスパイクEGFでインキュベートされたヒーラ細胞からの溶出リガンド（EnriSerumEGF）、2) PBSでインキュベートされたヒーラ細胞からの溶出溶液（対照）、3) ヒーラ細胞（SerumEGF）によるインキュベーション前及びヒーラ細胞による30分のインキュベーション後のスパイクEGF溶液を有する血清の1:20希釈物である（PostSerumEGF）。血清の1:10希釈物は、実験に用いない血清中に存在するEGFの濃度の量を計るために用いられる。上記サンプルの各々からの100 µLの溶液は、ヒトEGF酵素免疫測定法（ELISA）開発キットを用いて各サンプル中に存在するEGFの濃度を定量化するために使用される。各サンプル中のEGFの全体量は、由来する濃度及び各サンプルの全体積に基づいて計算される。各サンプル中の全体のタンパク質の濃度は、Quant-iTタンパク質測定

50

キット (Invitrogen, CA) により定量化される。溶出リガンドサンプル中に存在する I g G の量は、ゲル電気泳動法、その後の L u m i t e i n (Biotium, CA) を用いたタンパク染料によって推定される。回復したリガンドタンパク質の濃度は、全体のタンパク質の濃度から溶出リガンドサンプル中の I g G の濃度を差し引くことにより推定される。リガンドタンパク質の推定濃度は血清由来の溶出リガンドの実際の濃度よりも高くなる。これは、推定値が溶出中のヒーラ細胞から減らされたタンパク質を排除していないためである。したがって、実施の濃縮のフォールド (fold) は、表 2 で報告された値よりも高くなる。

【 0 0 9 4 】

表 2 に示すごとく、ヒーラ細胞の密集平板培地の E G F の回復率は 7 3 % である。濃縮リガンドサンプル中の E G F の割合は 0 . 0 0 1 8 % で、これは全ての回復リガンドタンパク質の総量がわずかに 1 0 μ g に過ぎないと推定されるためである。非濃縮血清中の E G F の割合と比較すると ( 0 . 0 0 0 0 0 4 8 % )、E G F はヒーラ細胞による 1 度の濃縮段階を経て 3 7 5 倍に濃縮されている。

【 0 0 9 5 】

【表 2】

ヒーラ細胞による E G F の濃縮			
サンプル	E G F ( p g )	回復率	濃縮率
血清	5 0	NA	NA
血清 E G F	2 4 0	NA	NA
ポスト血清 E G F	6 0	NA	NA
濃縮血清 E G F	1 7 6	7 3 %	3 7 5
対照	0	NA	NA

【 0 0 9 6 】

< 実施例 3 P D G F a a 濃縮の効率が細胞表面上で多数の P D G F 受容体アルファと関連する >

高い発現量の P D G F 受容体アルファを有する N I H 3 T 3 細胞と、低発現量の P D G F 受容体アルファを有するヒーラ細胞間の P D G F a a の濃縮効率を比較するために、実施例 1 の記載に従って、4 0 0 p g のスパイクした組み換え P D G F を有する 1 0 0 μ L のヒト血清を非常に冷たい P B S で 2 m L に希釈し ( 1 : 2 0 )、リガンドを濃縮するブロッキング工程を経ずに準備されたヒーラ細胞及び N I H 3 T 3 細胞に加える。血清及び組み換え P D G F を持たない非常に冷たい 2 m L の P B S が対照として同時に用いられる。1 5 0 m M の塩化ナトリウム及び 5 0 m M のグリシンの溶液 ( p H 3 . 0 ) がリガンド溶出に用いられる。リガンドの溶出後、ヒーラ細胞及び N I H 3 T 3 細胞から細胞溶解物が作られ、P D G F 受容体アルファの発現量の違いを確認する。

【 0 0 9 7 】

以下のサンプルが獲得される。すなわち、1) 血清及びスパイク P D G F a a によってインキュベートされたヒーラ細胞からの溶出リガンド (EnriSHela)、2) 血清及びスパイク P D G F a a によってインキュベートされた N I H 3 T 3 細胞からの溶出リガンド (EnriNIH3T3)、3) P B S によってインキュベートされたヒーラ細胞から溶出された対照 (ControlHela)、4) P B S によってインキュベートされた N I H 3 T 3 細胞から溶出された対照 (Control NIH3T3) である。上記サンプルは Pall Life Sciences 社 (East Hills, NY) の Microsep 10k Omega を用いた膜ろ過により濃縮され、1 0 0 μ L - 2 0 0 μ L の濃縮サンプルがもたらされる。上記サンプルの各々からの 7 5 μ L の濃縮用液を用いることによって、ヒト/マウスの P D G F - A A 免疫測定キット (R&D Systems, MN) で各サンプル中に存在する P D G F の量を定量化する。血清の 1 : 1 0 希釈物 7 5 μ L は、実験に未使用の血清中に存在する P D G F a a の濃度を定量化するために用いられる。P D G F a a の全体量は各サンプルの濃度及び総量に基づいて計算される。各サンプル中の全タンパク質の濃度は Q u a n t - i T タンパク質測定キット (Invitrogen, CA) によ

て定量化される。このタンパク質の濃度値は、血清由来の濃縮リガンドの実際の濃度より高くなる。これは、濃度値が溶出中のヒーラ細胞又はNIH3T3細胞から脱離したタンパク質を排除していないためである。したがって、実際の濃縮のフォールドは、ここで報告された値よりも高くなる。

【0098】

表3で示されるごとく、PDGF $\alpha\alpha$ の濃縮時において、NIH3T3細胞はヒーラ細胞よりも効率的である。

【0099】

【表3】

ヒーラ細胞及びNIH3T3によるPDGFの濃縮			
サンプル	PDGF (pg)	回復率	濃縮率
血清	250	NA	NA
血清PDGF	650	NA	NA
EnriSHela	36	3%	6
EnriSNIH3T3	80	12%	42
ControlHela	0	NA	NA
ControlNIH3T3	0	NA	NA

10

【0100】

< 実施例4 塩分濃度の増加がヒーラ細胞からのPDGF溶出効率を高める >

PDGF $\alpha\alpha$ の溶出効率を最適化するために、塩分濃度で変化する2つの溶出緩衝液が実施例3で示されたPDGF及びヒーラ細胞システムを用いて検査される。低塩濃度溶出緩衝液は150mMの塩化ナトリウム、50mMのグリシン(pH3.0)を含み、一方で高塩濃度溶出緩衝液は500mMの塩化ナトリウム、50mMのグリシン(pH3.0)を含む。

【0101】

表4に示されるごとく、高塩濃度溶出緩衝液はヒーラ細胞からPDGFを溶出する際、低塩濃度溶出緩衝液よりも効率的である。

30

【0102】

【表4】

塩の影響を受ける溶出溶液			
溶出緩衝液	回復PDGF	回復率	濃縮率
低塩	68 pg	10%	9.6
高塩	92 pg	14%	16

【0103】

< 実施例5 PDGF $\alpha\alpha$ 濃度と回復率の関係 >

濃縮のために用いられるリガンド濃度とリガンドの回復率との関係を調べるために、実施例3に記載の手順に従って、異なるPDGF濃度又は異なるPDGFの総量を有する同じ100 $\mu$ L血清由来の3つのサンプルは、ヒーラ細胞を用いてリガンド濃縮に使用される。これら3つのサンプルは、1) 125pg/mLのPDGFを含む2mLの1:20血清希釈物(サンプル1)、2) 325pg/mLのPDGFを含むスパイクPDGF $\alpha\alpha$ を有する2mLの1:20血清希釈物(サンプル2)、3) 130pg/mLのPDGFを含む325pg/mLのスパイクPDGFを有する5mLの1:50血清希釈物である(サンプル3)。

40

【0104】

サンプル5で示されるごとく、PDGF $\alpha\alpha$ の回復率は濃縮に用いられるPDGF $\alpha\alpha$

50

の濃度に比例し、PDGF $\alpha\alpha$ の総量には無関係である。しかしながら、回復したPDGFの総量は、PDGF $\alpha\alpha$ の濃度及びヒラ細胞に暴露されたPDGF $\alpha\alpha$ の総量に関連している。

【0105】

【表5】

PDGF $\alpha\alpha$ 濃度と回復率の比較				
名称	PDGF濃縮物	PDGFの合計	回復PDGF	回復率
サンプル 1	125pg/ml	250pg	13pg	5.2%
サンプル 2	325pg/ml	650pg	70pg	10.7%
サンプル 3	130pg/ml	650pg	34pg	5.2%

10

【0106】

<実施例6 血清由来のリガンドを特異的に検出するための濃縮前のビオチンによる血清ポリペプチド/タンパク質の標識化>

100マイクロリットル(100 $\mu$ L)のヒト血清が300 $\mu$ LのPBS及び100 $\mu$ Lの0.5M重炭酸ナトリウム(pH8.5)と混合されることによって、約10mg/mLのタンパク質濃度及びpH8.5の血清反応液を誘導する。80マイクロリットルの20mg/mLビオチン-XX-SE(Biotium, Hayward, CA)がその後この血清反応液に滴状加えられ、続いて、室温で1時間軽く揺らす。100マイクロリットルの1.5MのL-リジン(pH8.5)がそのあとに反応を止めるために加えられる。

20

【0107】

ビオチン-標識化された血清溶液は2mLのPBSとの混合前にpHを7-7.5で調節するために120 $\mu$ Lのヘブス(pH7-7.5)で中和されるか(図3A)、又は2mLのPBSで直接混合されるか(図3B)のいずれかであり、上記ビオチン-標識化された血清溶液は、BSA溶液によってブロックされる準備されたヒラ細胞又はNIH3T3細胞に加えられる。ヒラ細胞又はNIH3T3細胞のリガンドはその後、実施例1に従って誘導される。

30

【0108】

それぞれ20マイクロリットルのリガンドサンプルは、トリス緩衝液中のBio-Rad(Hercules, CA)から事前に4-15%の勾配にされたアクリルアミドゲルを用いて、1次元のSDS-PAGE電気泳動法にかけられる。SDS-PAGEは、トリス/グリシン緩衝液(20mMのグリシン、2.5mMのトリス及び0.1%のSDS)をランニング緩衝剤として用いるとともに、一定電流を1時間半の間、35mAにして、Bio-RadからのMini-Protean3ゲル電気泳動システムを行う。電気泳動の後、ゲル上のタンパク質はニトロセルロース紙に転写される。これは、氷上の転写緩衝液(20mMのトリス、150mMのグリシン、20%のメタノール及び0.038%のSDS)中でMini-Proteanの3ウェスタンプロット転写システムに350mAで2時間かけられることによりなされる。

40

【0109】

転写されたタンパク質(プロット)を備えるニトロセルロース紙は、その後、HRP共役ストレプトアビジンで1時間インキュベートされる前に、TBS-T(10mMでpH8.0のトリス、150mMの塩化ナトリウム、0.05%のTween-20)中の3%ミルクでブロックされる。TBS-Tで3-5回洗浄された後で、プロットはPerkin Elmer(Waltham, MA)のWestern Lightning Systemを用いて改良され、化学発光シグナルがAmersham Hyperfilm(登録商標)のECL(buckinghamshire, UK)によって獲得される。

【0110】

<実施例7 ヒト血清サンプルにおける特異的リガンドプロファイリング>

4人の多発性骨髄腫患者(患者#1-4)及び1人の健康な個人(血清HC)がビオチ

50

ンにより標識化されるとともに、受容体担体としてNIH3T3細胞を用いて実施例6に記載のリガンド濃縮にかけられた。図3Bに示されたごとく、多発性骨髄腫患者のビオチン標識化されたリガンドのプロファイルは、健康体の個人のプロファイルと比較して、「X」の位置に移動した上昇したタンパク質量を共有する。

#### 【0111】

<実施例8 2次元電気泳動法を用いる2つのヒト血漿サンプルのリガンドのディファレンシャルプロファイリング>

リガンドサンプルL#1及びL#2は、5mLの1:50ヒト血漿希釈剤(サンプル#1又はサンプル#2)及び、実施例1に従って阻害剤として2mg/mLのBSAを備える10-cmの培養皿中の受容体担体としてのヒーラ細胞の密集単層の各々から獲得される。該リガンドサンプルL#1及びL#2の各々は、トリクロロ酢酸(TCA)によってタンパク質沈澱を起こしやすい。L#1のタンパク質沈澱は10µLの2次元の溶解緩衝液(30mMでpH8.8のトリス-HCL、7Mの尿素、2Mのチオ尿素及び4%のCHAPS)で再懸濁され、その後、試薬メーカーから提供されたCydyeの標識化の手順に従って、GE Healthcare(Piscataway, NJ)のCy3で最小限に標識化される。L#2のタンパク質沈澱は同様に10µLの2次元の溶解緩衝液で再懸濁されるが、メーカーの推奨する手順に従って、同じくGE HealthcareのCy5を用いて標識化されてもよい。

#### 【0112】

等電点電気泳動法(IEF)の次元に関して、Cy3及びCy5標識化されたサンプルの総量は等体積で混合され、続いて20µLの2X2次元サンプル緩衝液(IEF用の8Mの尿素、130mMのDTT、4%のw/v CHAPS及び2%のv/v Pharmalyte(登録商標)が3-10)が獲得される。その結果生じる混合タンパク懸濁液は、120µLのDestreak溶液(7M尿素、2Mチオ尿素、4%のCHAPS、1%のw/v プロモフェノール・ブルー、GE Healthcare(カタログナンバー:17-6003-19)の100mMのDestreak試薬、及び2%のPharmalyte)及び、100µLの再水和緩衝液(8Mの尿素、4%のCHAPS、1%のw/v プロモフェノール・ブルー、1%のPharmalyte、及び2mg/mLのDTT)によってさらに混合され、総体積が260µLとなる。混合を通して混合物は回転する。浮遊物(250µM)は、GE HealthcareのIPGストリップ(IEF用の13cm、pH3-10リニア)に重層される。IEFは機械メーカーであるGE Healthcareによって推奨される標準条件を用いて、合計して25000ボルト・時間で実行される。

#### 【0113】

IEFの後、IPGストリップは、10mLの平衡緩衝液1(50mMでpH8.8のトリス-HCL、6Mの尿素、30%のv/v グリセロール、2%のSDS、10mg/mLのDTT、及び1%のw/v プロモフェノール・ブルー)を用いて軽く揺らしながら15分間インキュベートする。IPGストリップはその後、10mLの平衡緩衝液2(50mMでpH8.8のトリス-HCL、6Mの尿素、30%のv/v グリセロール、2%のSDS、45mg/mLのヨードアセトアミド、及び1%のw/v プロモフェノール・ブルー)を用いて軽く揺らしながら10分間インキュベートする。IPGストリップはSDSゲル液体緩衝材(192mMグリシン、25mMトリス及び0.1%SDS)で1回洗い流し、その後、9%-12%勾配のSDSゲル(18x16cm、1-mmの厚み)に挿入される。ストリップはその後、0.5%のアガロースシール溶液で覆われる。SDS-PAGE電気泳動法は、プロモフェノール・ブルーがゲルの底部に達するまで16度で行われる。その結果は図4、5及び6で示される。

#### 【0114】

電気泳動後、2次元ゲルは洗浄されるとすぐにGE HealthcareのTyphoon Trioゲルスキャナを用いてスキャンされる。画像はゲルスキャナメーカーによって提供されるImageQuant及びDecyderソフトウェアを用いて解析される。

#### 【0115】

図4で示される如く、受容体担体としてのヒーラ細胞はヒト血漿からの小集団のタンバ

10

20

30

40

50

ク質を効率的に濃縮し、したがって、解析されるタンパク質の複雑性を劇的に減少させる。こうして、受容体としてのヒーラ細胞はサンプル内部の低含量タンパク質を個別に検出する感度を増加させる。図4で示される如く、濃縮プロテインの大部分は低量タンパク質であり、元のヒト血清サンプル中に高含量タンパク質があるため、濃縮工程なしでは検出不可能である。同様に図4で示されるごとく、濃縮タンパク質の大部分は50kdよりも小さく、リガンドタンパク質の特性は低分子量になる傾向があるということを示している。

【0116】

図5はこの濃縮方法の一貫性を示している。これは、異なるヒト血漿サンプルから獲得されたリガンドタンパク質プロファイルがリガンドタンパク質のほとんどと類似するためである。該リガンドタンパク質は等量で存在するものの、圧倒的多数のリガンドタンパク質は発現量によって変化する。このことは、この濃縮方法がバイオマーカの候補範囲を監視用に非常に管理しやすい少数に限定することを示している。

10

【0117】

<実施例9 3つの異なる種類の細胞を受容体として用いるヒト血漿サンプルのリガンド濃縮>

3つの細胞株(ヒーラ、MCF7、及びJurkat)は受容体担体として個別に用いられることによって、ヒト血漿サンプルを濃縮する(血漿3)。結果として生じたりガンドサンプルの1次元ゲル解析は、3つの細胞株膜受容体のプロファイルが異なった結果、サンプル間で異なるリガンドプロファイルを示している(図6)。ヒーラはヒトの子宮頸部腺癌由来の上皮細胞である。MCF7はヒトの乳腺腺癌由来の上皮状細胞である。Jurkatはヒトの白血病T細胞株である。

20

【0118】

ヒーラ細胞又はMCF7細胞を受容体担体として用いたリガンド濃縮は、ブロッキング剤として2mg/mLのBSAを用いて実施例1の手順に従って行うことにより、リガンドサンプル $L_{HeLa}$ 又は $L_{MCF7}$ を得る。任意の溶出リガンドタンパク質が受容体担体のヒーラ細胞又はMCF7細胞由来かどうかを決定するために、同じ細胞が血漿サンプルでのインキュベーションに用いられたのと同じ条件下でPBSによって同様にインキュベートされることによって、結果として対照サンプル $L_{CHELA}$ 又は $L_{CMCF7}$ が生じる。

30

【0119】

Jurkatは懸濁細胞株であるため、細胞株を用いたリガンド濃縮はわずかに修正した手順を用いて実行された。簡潔に言えば、 $2.7 \times 10^7$ のJurkat細胞が2つの10mLの遠心分離管に均に分けられ、その後、遠心分離にかけられる。各遠心分離管中の血清を含むRPMI培地は除去され、続いて血清を含まない10mLのRPMI培地で再び満たす。細胞を含む遠心分離管は組織培養インキュベータ内で1時間インキュベートされる。次にJurkat細胞の両方の管は非常に冷たいPBSで一度洗浄され、その後、4度という非常に冷たいPBS中で5mLの2mg/mLのBSAを用いて揺らしながら30分インキュベートする。Jurkat細胞の両方の遠心分離管を再度沈降させることによりBSA溶液を除去する。管#1のJurkat細胞を非常に冷たいPBS中に希釈された5mLの1:50ヒト血漿3の中で再懸濁する。一方で、管#2中のJurkat細胞は、ブランク対照として非常に冷たいPBS中で再懸濁する。両管はその後、揺らしながら30分間、4度で培養されることによって、血漿希釈液中のリガンドが各々の受容体と結合可能となるか又は細胞膜結合タンパク質(もしあるとすれば)がPBS緩衝液中で解離可能となる。管は再度遠心分離機にかけられ、各管の浮遊物が除去される。次に、各管の細胞は残留非結合タンパク質を除去するため、PBSで一度洗浄される。リガンドを細胞膜から溶出するために、1.5mLの非常に冷たい溶出緩衝液(50mMでpH3.0のグリシン、及び150mMの塩化ナトリウム)が各管に追加され、その結果生じる細胞懸濁液を揺らしながら10分間、4度でインキュベートされる。管#1中のリガンドを含む溶出緩衝液及び管#2中の溶出溶液はその後、遠心分離によりJurkat細胞から各々回収されるとともに、Microsep 10K

40

50

Omega (Pall Life Science, New York) を用いて 50 - 100  $\mu$ L の体積に濃縮される。この結果、リガンドサンプル L<sub>Jurkat</sub> 及び Jurkat 細胞対照サンプル LC<sub>Jurkat</sub> の各々が生じる。

【0120】

10 マイクロリットル (10  $\mu$ L) の 3 つのリガンドサンプル、L<sub>HeLa</sub>、L<sub>MCF7</sub>、及び、L<sub>Jurkat</sub> が、各々の 3 つの対照溶液 LC<sub>HeLa</sub>、LC<sub>MCF7</sub>、及び LC<sub>Jurkat</sub> (10  $\mu$ L) とともに実施例 6 に記載の 1 次元 SDS - PAGE にかける。

【0121】

図 6 に示すとおり、異なる受容体担体を有する同じヒト血漿サンプルから濃縮されたりリガンドサンプルは、異なるリガンドプロファイルを示しており、各種の細胞の異なる膜受容体プロファイルを示唆している。L<sub>Jurkat</sub> のリガンドタンパク質のプロファイルは、L<sub>HeLa</sub> 及び L<sub>MCF7</sub> のリガンドタンパク質のプロファイルと大きく異なる。一方で、L<sub>HeLa</sub> 及び L<sub>MCF7</sub> のリガンドタンパク質のプロファイルは互いに似ている。これは、ヒラ細胞及び MCF7 細胞の形態及び機能が同一であること、及び Jurkat 細胞との関連性が薄いことにより説明される。LC<sub>HeLa</sub> 及び LC<sub>MCF7</sub> のレーンではタンパク質結合がないため、LC<sub>HeLa</sub> 及び LC<sub>MCF7</sub> 上で示されるすべてのタンパク質はヒト血漿由来である一方で、LC<sub>Jurkat</sub> のレーン上で示されるように、わずか 30 kD より大きい程度のタンパク質だけが元々はヒト血漿であると考えられている。

10

20

【0122】

タンパク質を選択的に濃縮する方法が本明細書中に記載されてきた。上記方法は生体サンプル中に存在する高濃縮で機能的に重要なリガンドを含むリガンドサンプルを提供する。このように提供されるリガンドサンプルを、例えば、関心のある 1 以上のリガンドのさらなる単離、又は質量分析法とともに 2 次元ゲル電気泳動法を用いたりリガンドプロファイリングに使用してもかまわない。上記リガンドプロファイリングには多くの用途があり、例えば、病気の診断、生原体の検出、及び薬剤スクリーニングに用いられる。

【0123】

本発明が適用可能な様々な改良及び工程は、本発明が対象としている当業者にとっては明細書を再考すればすぐに容易に理解できるものである。様々な引用文献、公開公報、米国又は海外の仮特許及び非特許出願、及び / 又は米国又は海外の特許が本明細書中で確認されているが、その各々は参照することにより、全体として本発明に組み込まれるものである。本発明は当然のことながら、いかなる特定の理解、信念、理論、根本的な前提、及び / 又は実施例あるいは机上の例とも結びつくものではないものの、本発明の様々な様態及び特性は、理解、信念、理論、根本的な前提、及び / 又は実施例あるいは机上の例に関して説明又は記載されている。本発明の様々な様態及び特性は、本明細書に記載の様々な実施形態及び実施例に関連して記載されているものの、当然のことながら本発明は付加された請求項の全範囲内で保護を受ける権利を有する。

30

【0124】

(付録 A)

40

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A	ADMR	受容体 アドレノメデュリン受容体
ファミリー 7TM A	GPBAR1	受容体 Gタンパク質共役胆汁酸受容体 BG37
ファミリー 7TM A	GPR139	受容体 Gタンパク質共役型受容体 139
ファミリー 7TM A	GPR151	受容体 Gタンパク質共役型受容体 151
ファミリー 7TM A	GPR160	受容体 Gタンパク質共役型受容体 160
ファミリー 7TM A	GPR175	受容体 GPR175
ファミリー 7TM A	GPR30	受容体 Gタンパク質共役型受容体 30
ファミリー 7TM A	GPR62	受容体 Gタンパク質共役型受容体 62
ファミリー 7TM A	GPR88	受容体 Gタンパク質共役型受容体 88
ファミリー 7TM A	NPSR1	受容体 GPR154 アイソフォームA

10

20

【 0 1 2 5 】

( 付録 A の 続 き - 1 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A	NPSR1	受容体 GPR154 アイソフォームB
ファミリー 7TM A	P2RY8	受容体 プリン作動性受容体 P2Y, Gタンパク質共役型, 8
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRA1A	受容体 アルファ-1A-アドレナリン様受容体, アイソフォーム2
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRA1B	受容体 アルファ-1B-アドレナリン様受容体
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRA1D	受容体 アルファ-1D-アドレナリン様受容体
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRA2A	受容体 アルファ-2A-アドレナリン様受容体
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRA2B	受容体 アルファ-2B-アドレナリン様受容体
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRA2C	受容体 アドレナリン様, アルファ-2C受容体
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRB1	受容体 ベータ-1-アドレナリン様受容体
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRB2	受容体 アドレナリン様, ベータ-2-, 受容体, 表面
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	ADRB3	受容体 アドレナリン様, ベータ-3-, 受容体
ファミリー 7TM A アミン誘導体 アドレナリン様	GPR161	受容体 Gタンパク質共役型 受容体 161
ファミリー 7TM A アミン誘導体 コリン様/ムスカリン様	CHRM1	受容体 コリン様受容体, ムスカリン様 1
ファミリー 7TM A アミン誘導体 コリン様/ムスカリン様	CHRM2	受容体 コリン様受容体, ムスカリン様 2
ファミリー 7TM A アミン誘導体 コリン様/ムスカリン様	CHRM3	受容体 コリン様受容体, ムスカリン様 3

10

20

30

【 0 1 2 6 】

( 付録 A の 続 き - 2 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 コリン様/ムスカリン様	CHRM4	受容体 コリン様受容体, ムスカリン 様 4
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 コリン様/ムスカリン様	CHRM5	受容体 コリン様受容体, ムスカリン 様 5
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ドーパミン	DRD1	受容体 ドーパミン受容体 D1
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ドーパミン	DRD2	受容体 ドーパミン受容体 D2 アイソ フォーム (ロング)
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ドーパミン	DRD3	受容体 ドーパミン受容体 D3, アイソ フォーム a
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ドーパミン	DRD4	受容体 ドーパミン受容体 D4
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ドーパミン	DRD5	受容体 ドーパミン受容体 D5
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ヒスタミン	GPR52	受容体 Gタンパク質共役型受容体 52
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ヒスタミン	HRH1	受容体 ヒスタミン受容体 H1
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ヒスタミン	HRH2	受容体 ヒスタミン受容体 H2
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ヒスタミン	HRH3	受容体 ヒスタミン受容体 H3
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 ヒスタミン	HRH4	受容体 ヒスタミンH4 受容体
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 メラトニン	GPR50	受容体 Gタンパク質共役型受容体 50
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 メラトニン	MTNR1A	受容体 メラトニン受容体 1A
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 メラトニン	MTNR1B	受容体 メラトニン受容体 1B

10

20

30

【 0 1 2 7 】

( 付録 A の 続 き - 3 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 他のアミン誘導体	GPR84	受容体 GPR84
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	GPR119	受容体 ベータ-2-アドレナリン様受 容体に類似
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	GPR26	受容体 Gタンパク質共役型受容体 26
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	GPR78	受容体 Gタンパク質共役型受容体 78
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR1A	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 1A
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR1B	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 1B
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR1D	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 1D
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR1E	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 1E
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR1F	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 1F
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR2A	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 2A
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR2B	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 2B
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR2C	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 2C
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR3A	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 3A
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR3B	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 3B
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR3C	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 3, ファミリー メンバー C

10

20

30

【 0 1 2 8 】

( 付録 A の続き - 4 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR3E	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 3E アイソフォーム a
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR4	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 4
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR5A	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 5A
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR5B	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 5B
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR6	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 6
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 セロトニン	HTR7	受容体 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン) 受容体 7, アイソフォーム d
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 トレース	LOC442259	受容体 LOC442259
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 トレース	TAAR1	受容体 トレースアミン受容体 1
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 トレース	TAAR2	受容体 Gタンパク質共役型受容体 58
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 トレース	TAAR3	受容体 トレースアミン結合受容体 3
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 トレース	TAAR5	受容体 推定上の神経伝達物質の受容体
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 トレース	TAAR6	受容体 トレースアミン受容体 4 (TA4) 遺伝子、完全cds
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 トレース	TAAR8	受容体 Gタンパク質共役型受容体 102
ファミリー 7TM A アミン誘 導体 トレース	TAAR9	受容体 トレースアミン受容体 3
ファミリー 7TM A 光線 オブ シン	RGR	受容体 網膜のGタンパク質共役型受容体

10

20

30

【 0 1 2 9 】

( 付録 A の 続 き - 5 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A 脂質	GPR63	受容体 Gタンパク質共役型受容体 63
ファミリー 7TM A 脂質 システイニルロイコトリエン/EBV-誘導/血小板活性化因子	CYSLTR1	受容体 システイニル ロイコトリエン受容体 1
ファミリー 7TM A 脂質 システイニルロイコトリエン/EBV-誘導/血小板活性化因子	CYSLTR2	受容体 システイニル ロイコトリエン CysLT2 受容体
ファミリー 7TM A 脂質 システイニルロイコトリエン/EBV-誘導/血小板活性化因子	EBI2	受容体 EBV-誘導 Gタンパク質共役型受容体 2
ファミリー 7TM A 脂質 システイニルロイコトリエン/EBV-誘導/血小板活性化因子	GPR135	受容体 推定上の白血球血小板活性化因子受容体と類似
ファミリー 7TM A 脂質 システイニルロイコトリエン/EBV-誘導/血小板活性化因子	GPR171	受容体 GPR171
ファミリー 7TM A 脂質 システイニルロイコトリエン/EBV-誘導/血小板活性化因子	GPR34	受容体 Gタンパク質共役型受容体 34
ファミリー 7TM A 脂質 システイニルロイコトリエン/EBV-誘導/血小板活性化因子	PTAFR	受容体 血小板活性化因子受容体
ファミリー 7TM A 脂質 脂肪酸	FFAR1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 40

10

20

30

【 0 1 3 0 】

( 付録 A の 続 き - 6 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A 脂質 脂肪酸	FFAR2	受容体 Gタンパク質共役型受容体 43
ファミリー 7TM A 脂質 脂肪酸	FFAR3	受容体 Gタンパク質共役型受容体 41
ファミリー 7TM A 脂質 脂肪酸	GPR12	受容体 Gタンパク質共役型受容体 12
ファミリー 7TM A 脂質 脂肪酸	GPR120	受容体 Gタンパク質共役型受容体 120
ファミリー 7TM A 脂質 脂肪酸	GPR3	受容体 Gタンパク質共役型受容体 3
ファミリー 7TM A 脂質 脂肪酸	GPR42	受容体 Gタンパク質共役型受容体 42
ファミリー 7TM A 脂質 脂肪酸	GPR6	受容体 Gタンパク質共役型受容体 6
ファミリー 7TM A 脂質 ロイコトリエン_B4	LTB4R	受容体 ロイコトリエン B4 受容体
ファミリー 7TM A 脂質 ロイコトリエン_B4	LTB4R2	受容体 ロイコトリエン B4 受容体 2
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	CNR1	受容体 中枢カンナビノイド受容体, アイソフォーム a
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	CNR2	受容体 カンナビノイド受容体 2 (マクロファージ)
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	EDG1	受容体 有望なGタンパク質共役型受容体 EDG-1
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	EDG2	受容体 リゾホスファチジン酸受容体 Edg-2

10

20

30

【 0 1 3 1 】

( 付 録 A の 続 き - 7 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	EDG3	受容体 リゾスフィンゴ脂質受容体
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	EDG4	受容体 リゾホスファチジン酸受容体 Edg-4
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	EDG5	受容体 内皮分化遺伝子 5
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	EDG6	受容体 内皮細胞の分化, Gタンパク質共役型受容体 6 前駆物質
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	EDG7	受容体 リゾホスファチジン酸受容体 Edg-7
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	EDG8	受容体 スフィンゴシン 1-リン酸受容体 Edg-8
ファミリー 7TM A 脂質 リゾスフィンゴ脂質/リゾホスファチジン酸/EDG	GPR45	受容体 Gタンパク質共役型受容体 45
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	PTGDR	受容体 プロスタグランジン D2 受容体 (DP)
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	PTGER1	受容体 プロスタグランジン E 受容体 1 (サブタイプ EP1), 42kDa
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	PTGER2	受容体 プロスタグランジン E 受容体 2 (サブタイプ EP2), 53kDa

10

20

30

【 0 1 3 2 】

( 付録 A の 続 き - 8 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	PTGER3	受容体 プロスタグランジン E 受容体 3 (サブタイプ EP3)
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	PTGER4	受容体 プロスタグランジン E 受容体 4 (サブタイプ EP4)
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	PTGFR	受容体 プロスタグランジン F 受容体 (FP)
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	PTGIR	受容体 プロスタグランジン I2 (プロスタサイクリン) 受容体 (IP)
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	TBXA1R	受容体 トロンボキサン A1 受容体
ファミリー 7TM A 脂質 プロスタノイド/プロスタグランジン/トロンボキサン/プロスタサイクリン	TBXA2R	受容体 トロンボキサン A2 受容体
ファミリー 7TM A MAS関連	MASに関連する Gタンパク質共役型受容体 MRGF	受容体 MASに関連するGタンパク質共役型受容体 MRGF
ファミリー 7TM A MAS関連	MRGPRE	受容体 MrgE Gタンパク質共役型受容体に類似
ファミリー 7TM A MAS関連	MRGPRX1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 MRGX1

10

20

30

【 0 1 3 3 】

( 付 録 A の 続 き - 9 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A MAS関連	MRGPRX2	受容体 Gタンパク質共役型受容体 MRGX2
ファミリー 7TM A MAS関連	MRGPRX3	受容体 Gタンパク質共役型受容体 MRGX3
ファミリー 7TM A MAS関連	MRGPRX4	受容体 Gタンパク質共役型受容体 MRGX4
ファミリー 7TM A ヌクレオチド アデノシン	ADORA1	受容体 アデノシンA1 受容体
ファミリー 7TM A ヌクレオチド アデノシン	ADORA2A	受容体 アデノシンA2a 受容体
ファミリー 7TM A ヌクレオチド アデノシン	ADORA2B	受容体 アデノシンA2b 受容体
ファミリー 7TM A ヌクレオチド アデノシン	ADORA2L1	受容体 アデノシンA2 受容体様 1
ファミリー 7TM A ヌクレオチド アデノシン	ADORA3	受容体 アデノシンA3 受容体
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	GPR17	受容体 Gタンパク質共役型受容体 17
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	GPR174	受容体 推定上のプリン作動性受容体 FKSG79
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	GPR18	受容体 Gタンパク質共役型受容体 18
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	GPR20	受容体 Gタンパク質共役型受容体 20
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	GPR23	受容体 GPR23

10

20

30

【 0 1 3 4 】

( 付録 A の続き - 1 0 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	GPR55	受容体 Gタンパク質共役型受容体 55
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	GPR87	受容体 Gタンパク質共役型受容体 87
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	GPR92	受容体 推定上のGタンパク質共役型受容体 92
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	OXGR1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 80
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	P2RY1	受容体 プリン作動性受容体 P2Y1
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	P2RY10	受容体 推定上の プリン作動性受容体 P2Y10
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	P2RY11	受容体 プリン作動性受容体 P2Y, Gタンパク質共役型, 11
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	P2RY12	受容体 プリン作動性受容体 P2Y, Gタンパク質共役型, 12
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	P2RY13	受容体 Gタンパク質共役型受容体 86
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	P2RY2	受容体 プリン作動性受容体 P2Y, Gタンパク質共役型, 2
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	P2RY4	受容体 ピリミジン作動性受容体 P2Y4

10

20

30

【 0 1 3 5 】

( 付録 A の 続 き - 1 1 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	P2RY6	受容体 ピリミジン作動性受容体 P2Y, Gタンパク質共役型, 6
ファミリー 7TM A ヌクレオチド プリン作動性の/ウリジン	SUCNR1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 91
ファミリー 7TM A ヌクレオチド UDP-グルコース	GPR22	受容体 Gタンパク質共役型受容体 22
ファミリー 7TM A ヌクレオチド UDP-グルコース	P2RY14	受容体 Gタンパク質共役型受容体 105
ファミリー 7TM A OGR1/GPR4	GPR132	受容体 Gタンパク質共役型受容体 G2A
ファミリー 7TM A OGR1/GPR4	GPR4	受容体 Gタンパク質共役型受容体 4
ファミリー 7TM A OGR1/GPR4	GPR65	受容体 Gタンパク質共役型受容体 65
ファミリー 7TM A OGR1/GPR4	GPR68	受容体 Gタンパク質共役型受容体 68
ファミリー 7TM A オーファン	GPR101	受容体 Gタンパク質共役型受容体 101
ファミリー 7TM A オーファン	GPR146	受容体 Gタンパク質共役型受容体 146
ファミリー 7TM A オーファン	GPR148	受容体 GPR148
ファミリー 7TM A オーファン	GPR152	受容体 Gタンパク質共役型受容体 152
ファミリー 7TM A オーファン	GPR21	受容体 Gタンパク質共役型受容体 21
ファミリー 7TM A オーファン	GPR61	受容体 Gタンパク質共役型受容体 61
ファミリー 7TM A オーファン	P2RY5	受容体 プリン作動性受容体 P2Y, Gタンパク質共役型, 5
ファミリー 7TM A ポリペプチド	DARC	受容体 ダッフィ (Duffy) 血液型

10

20

30

【 0 1 3 6 】

( 付 録 A の 続 き - 1 2 )

40

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド	GPR150	受容体 Gタンパク質共役型受容体 150
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	AGTR1	受容体 アンジオテンシン II 受容体, タイプ 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	AGTR2	受容体 アンジオテンシン II 受容体, タイプ 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	AGTRL1	受容体 アンジオテンシン II 受容体様 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	BDKRB1	受容体 ブラジキニン 受容体 B1
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	BDKRB2	受容体 ブラジキニン 受容体 B2
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	GPR142	受容体 Gタンパク質共役型受容体 142
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	GPR15	受容体 Gタンパク質共役型受容体 15
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	GPR25	受容体 Gタンパク質共役型受容体 25
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	RXFP3	受容体 Gタンパク質共役型受容体 SALPR
ファミリー 7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	RXFP4	受容体 リラキシン 3 受容体 2

10

20

30

【 0 1 3 7 】

( 付録 A の続き - 1 3 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	AMFR	受容体 自己分泌型運動因子受容体 アイスフォーム a
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	BLR1	受容体 バーキットリンパ腫 受容体 1 アイソフォーム 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	C5AR1	受容体 補体成分 5 受容体 1 (C5a リガンド)
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR1	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR10	受容体 CC ケモカイン 受容体 10
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR2	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 2, アイソフォーム A
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR3	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 3
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR4	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 4
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR5	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 5
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR6	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 6

10

20

30

【 0 1 3 8 】

( 付 録 A の 続 き - 1 4 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR7	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 7
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR8	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 8
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCR9	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体 9 アイソフォーム A
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCRL1	受容体 オーフアン 7回膜貫通型 受容体, ケモカイン関連
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CCRL2	受容体 ケモカイン (C-C モチーフ) 受容体様 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CMKLR1	受容体 ケモカイン様受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CMKOR1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 RDC 1 ホモログと類似
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CX3CR1	受容体 ケモカイン (C-X3-C モチーフ) 受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CXCR3	受容体 ケモカイン (C-X-C モチーフ) 受容体 3
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CXCR4	受容体 ケモカイン (C-X-C モチーフ) 受容体 4
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	CXCR6	受容体 Gタンパク質共役型受容体 TYM STR

10

20

30

【 0 1 3 9 】

( 付録 A の 続 き - 1 5 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	GPR1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	GPR109A	受容体 Gタンパク質共役型受容体 109A
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	GPR109B	受容体 Gタンパク質共役型受容体 109B
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	GPR31	受容体 Gタンパク質共役型受容体 31
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	GPR35	受容体 Gタンパク質共役型受容体 35
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	GPR44	受容体 GPR44
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	GPR77	受容体 Gタンパク質共役型受容体 C5L2
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	GPR81	受容体 Gタンパク質共役型受容体 81
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	IL8RA	受容体 インターロイキン 8 受容体, アルファ
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	IL8RB	受容体 インターロイキン 8 受容体, ベータ
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	OXER1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 TG1019

10

20

30

【 0 1 4 0 】

( 付 録 A の 続 き - 1 6 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ケモカイン/インターロイキン	XCR1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 5
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	BRS3	受容体 ボンベジン様受容体 3
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	CCKAR	受容体 コレシストキニン A 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	CCKBR	受容体 コレシストキニン B 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	EDNRA	受容体 エンドセリン 受容体 タイプ A
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	EDNRB	受容体 エンドセリン 受容体 タイプ B, アイソフォーム 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	GPR37	受容体 GPR37
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	GPR37L1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 37 様 1

10

20

【 0 1 4 1 】

( 付 録 A の 続 き - 1 7 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	GRPR	受容体 ガストリン放出ペプチド 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド エンドセリン/CCK/ガストリン放出ペプチド	NMBR	受容体 ニューロメジン B 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ホルミル	C3AR1	受容体 補体成分 3a 受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ホルミル	FPR1	受容体 ホルミルペプチド 受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ホルミル	FPRL1	受容体 ホルミルペプチド受容体様 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ホルミル	FPRL2	受容体 ホルミルペプチド受容体様 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド ホルミル	GPR32	受容体 Gタンパク質共役型受容体 32
ファミリー 7TM A ポリペプチド ガラニン/キスペプチン/ウロテンシン	GALR1	受容体 ガラニン受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ガラニン/キスペプチン/ウロテンシン	GALR2	受容体 ガラニン受容体 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド ガラニン/キスペプチン/ウロテンシン	GALR3	受容体 ガラニン受容体 3
ファミリー 7TM A ポリペプチド ガラニン/キスペプチン/ウロテンシン	KISS1R	受容体 GPR54
ファミリー 7TM A ポリペプチド ガラニン/キスペプチン/ウロテンシン	UTS2R	受容体 GPR14

10

20

30

【 0 1 4 2 】

( 付録 A の続き - 1 8 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ゴナドトロピン放出	GNRHR	受容体 ギナドトロピン放出ホルモン受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ゴナドトロピン放出	GNRHR2	受容体 ギナドトロピン放出ホルモン(タイプ 2) 受容体 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	FSHR	受容体 卵胞刺激ホルモン受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	LGR4	受容体 Gタンパク質共役型受容体 48
ファミリー 7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	LGR5	受容体 Gタンパク質共役型受容体 49
ファミリー 7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	LGR6	受容体 ロイシン豊富な反復を含む Gタンパク質共役型受容体 6
ファミリー 7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	LHCGR	受容体 黄体ホルモン/胎盤性性腺刺激ホルモン受容体前駆物質
ファミリー 7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	RXFP1	受容体 ロイシン豊富な反復を含む Gタンパク質共役型受容体 7
ファミリー 7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	RXFP2	受容体 ロイシン豊富な反復を含む Gタンパク質共役型受容体 8
ファミリー 7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	TSHR	受容体 甲状腺刺激ホルモン受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド MCHR	GPR141	受容体 ケモカイン受容体と類似

10

20

30

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド MCHR	GPR82	受容体 Gタンパク質共役型受容体 82
ファミリー 7TM A ポリペプチド MCHR	MCHR1	受容体 MCHR1
ファミリー 7TM A ポリペプチド MCHR	MCHR2	受容体 MCHR2
ファミリー 7TM A ポリペプチド メラノコルチン/ACTH/MSH	MC1R	受容体 メラノコルチン 1 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド メラノコルチン/ACTH/MSH	MC2R	受容体 メラノコルチン 2 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド メラノコルチン/ACTH/MSH	MC3R	受容体 メラノコルチン 3 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド メラノコルチン/ACTH/MSH	MC4R	受容体 メラノコルチン 4 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド メラノコルチン/ACTH/MSH	MC5R	受容体 メラノコルチン 5 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ニューロメジン U/ニューロテンシン/グレリン/甲状腺刺激ホルモン放出	GHSR	受容体 成長ホルモン分泌促進受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ニューロメジン U/ニューロテンシン/グレリン/甲状腺刺激ホルモン放出	GPR39	受容体 Gタンパク質共役型受容体 39

10

20

30

【 0 1 4 3 】

( 付録 A の続き - 2 0 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ニューロメジン U/ニューロテンシン/グレリン/甲状腺刺激ホルモン放出	MLNR	受容体 Gタンパク質共役型受容体 38
ファミリー 7TM A ポリペプチド ニューロメジン U/ニューロテンシン/グレリン/甲状腺刺激ホルモン放出	NMUR1	受容体 ニューロメジン U 受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ニューロメジン U/ニューロテンシン/グレリン/甲状腺刺激ホルモン放出	NMUR2	受容体 ニューロメジン U 受容体 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド ニューロメジン U/ニューロテンシン/グレリン/甲状腺刺激ホルモン放出	NTSR1	受容体 ニューロテンシン 受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ニューロメジン U/ニューロテンシン/グレリン/甲状腺刺激ホルモン放出	NTSR2	受容体 ニューロテンシン 受容体 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド ニューロメジン U/ニューロテンシン/グレリン/甲状腺刺激ホルモン放出	TRHR	受容体 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン 受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	GPR176	受容体 Gタンパク質共役型受容体 176
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	GPR19	受容体 Gタンパク質共役型受容体 19

10

20

30

【 0 1 4 4 】

( 付 録 A の 続 き - 2 1 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	GPR83	受容体 Gタンパク質共役型受容体 83
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	HCRTR1	受容体 オレキシン受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	HCRTR2	受容体 オレキシン受容体 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	NPFFR1	受容体 GPR147
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	NPFFR2	受容体 GPR74
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	NPY1R	受容体 神経ペプチドY受容体 Y1
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	NPY2R	受容体 神経ペプチドY受容体 Y2
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	NPY5R	受容体 神経ペプチドY受容体 Y5

10

20

30

【 0 1 4 5 】

( 付録 A の 続 き - 2 2 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	NPY6R	受容体 切頭した膵臓ポリペプチド受容体 PP2
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	PPYR1	受容体 膵臓ポリペプチド 受容体 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	PRLHR	受容体 Gタンパク質共役型受容体 10
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	PROKR1	受容体 Gタンパク質共役型受容体 73
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	PROKR2	受容体 Gタンパク質共役型受容体 73 様 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	TACR1	受容体 タキキニン 受容体 1 アイソフォーム ロング
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	TACR2	受容体 タキキニン 受容体 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド 神経ペプチドY-タキキニン-オレキシン-膵臓-ペプチド	TACR3	受容体 タキキニン 受容体 3
ファミリー 7TM A ポリペプチド プロテナーゼ活性化/トロンビン	F2R	受容体 凝固因子 II (トロンビン) 受容体

10

20

30

40

【 0 1 4 6 】

( 付 録 A の 続 き - 2 3 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド プロテナーゼ活性化/トロンビン	F2RL1	受容体 凝固因子 II (トロンビン) 受容体様 1 前駆物質
ファミリー 7TM A ポリペプチド プロテナーゼ活性化/トロンビン	F2RL2	受容体 凝固因子 II (トロンビン) 受容体様 2前駆物質
ファミリー 7TM A ポリペプチド プロテナーゼ活性化/トロンビン	F2RL3	受容体 凝固因子 II (トロンビン) 受容体様 3
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	デルタ型オピオイド受容体 (DOR-1)	受容体 デルタ型オピオイド受容体 (DOR-1)
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	NPBWR1	受容体 GPR7
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	NPBWR2	受容体 Gタンパク質共役型受容体 8
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	OPRK1	受容体 オピオイド受容体, カップ 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	OPRL1	受容体 オピエート受容体様 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	OPRM1	受容体 オピオイド受容体, ミュー 1
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	SSTR1	受容体 ソマトスタチン受容体 1

10

20

30

【 0 1 4 7 】

( 付 録 A の 続 き - 2 4 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	SSTR2	受容体 ソマトスタチン受容体 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	SSTR3	受容体 ソマトスタチン受容体 3
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	SSTR4	受容体 ソマトスタチン受容体 4
ファミリー 7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	SSTR5	受容体 ソマトスタチン受容体 5
ファミリー 7TM A ポリペプチド SREB	GPR173	受容体 Gタンパク質共役型受容体 173
ファミリー 7TM A ポリペプチド SREB	GPR27	受容体 Gタンパク質共役型受容体 27
ファミリー 7TM A ポリペプチド SREB	GPR85	受容体 Gタンパク質共役型受容体 85
ファミリー 7TM A ポリペプチド バソプレシン/オキシトシン	AVPR1A	受容体 アルギニンバソプレシン 受容体 1A
ファミリー 7TM A ポリペプチド バソプレシン/オキシトシン	AVPR1B	受容体 アルギニンバソプレシン 受容体 1B
ファミリー 7TM A ポリペプチド バソプレシン/オキシトシン	AVPR2	受容体 アルギニンバソプレシン 受容体 2
ファミリー 7TM A ポリペプチド バソプレシン/オキシトシン	OXTR	受容体 オキシトシン受容体
ファミリー 7TM B	GPR123	受容体 Gタンパク質共役型受容体 123

10

20

30

【 0 1 4 8 】

( 付録 A の 続 き - 2 5 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM B	GPR128	受容体 Gタンパク質共役型受容体 128
ファミリー 7TM B	GPR133	受容体 GPR133
ファミリー 7TM B	GPR143	受容体 Gタンパク質共役型受容体 143
ファミリー 7TM B	GPR144	受容体 Gタンパク質共役型受容体 144
ファミリー 7TM B	GPR97	受容体 GPR97
ファミリー 7TM B オーファン	GPR110	受容体 Gタンパク質共役型受容体 110 アイソフォーム 1
ファミリー 7TM B オーファン CD97	CELSR1	受容体 カドヘリン EGF LAG 7回通過 受容体 1
ファミリー 7TM B オーファン CD97	CELSR2	受容体 カドヘリン EGF LAG 7回通過 G型 受容体 2
ファミリー 7TM B オーファン CD97	CELSR3	受容体 カドヘリン EGF LAG 7回通過 G型 受容体 3
ファミリー 7TM B オーファン CD97	EMR1	受容体 egf 様モジュールを含む, ムチン様 ホルモン受容体様 配列 1
ファミリー 7TM B オーファン CD97	EMR2	受容体 egf 様モジュールを含む, ムチン様 ホルモン 受容体様配列 2 アイソフォーム a
ファミリー 7TM B オーファン CD97	EMR3	受容体 egf 様モジュールを含む ムチン様 受容体 3 アイソフォーム a
ファミリー 7TM B オーファン CD97	EMR4	受容体 EMR4
ファミリー 7TM B オーファン CD97	GPR98	受容体 非常に大きな Gタンパク質共役型 受容体 1
ファミリー 7TM B オーファン GPR110/111/113/115/116	GPR111	受容体 Gタンパク質共役型受容体 111
ファミリー 7TM B オーファン GPR110/111/113/115/116	GPR113	受容体 Gタンパク質共役型受容体 113

10

20

30

【 0 1 4 9 】

( 付 録 A の 続 き - 2 6 )

40

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM B オーファン GPR110/111/113/115/116	GPR115	受容体 Gタンパク質共役型受容体 115
ファミリー 7TM B オーファン  GPR110/111/113/115/116	GPR116	受容体 Gタンパク質共役型受容体 116
ファミリー 7TM B オーファン GPR110/111/113/115/116	Gタンパク質共役型受容体 116 に類似	受容体 Gタンパク質共役型受容体 116 に類似
ファミリー 7TM B オーファン GPR56/114/64/112	GPR112	受容体 Gタンパク質共役型受容体 112
ファミリー 7TM B オーファン GPR56/114/64/112	GPR114	受容体 Gタンパク質共役型受容体 114
ファミリー 7TM B オーファン GPR56/114/64/112	GPR126	受容体 GPR126
ファミリー 7TM B オーファン GPR56/114/64/112	GPR56	受容体 Gタンパク質共役型受容体 56
ファミリー 7TM B オーファン GPR56/114/64/112	GPR64	受容体 Gタンパク質共役型受容体 64
ファミリー 7TM B ポリペプチド	ADCYAP1R1	受容体 タイプ I アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド 受容体前駆物質
ファミリー 7TM B ポリペプチド	CALCR	受容体 カルシトニン受容体
ファミリー 7TM B ポリペプチド	CALCRL	受容体 カルシトニン受容体様
ファミリー 7TM B ポリペプチド	CRHR1	受容体 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン 受容体 1
ファミリー 7TM B ポリペプチド	CRHR2	受容体 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン 受容体 2

10

20

30

【 0 1 5 0 】

( 付 録 A の 続 き - 2 7 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM B ポリペプチド	GCGR	受容体 グルカゴン受容体
ファミリー 7TM B ポリペプチド	GHRHR	受容体 成長ホルモン放出ホルモン受容体
ファミリー 7TM B ポリペプチド	GIPR	受容体 胃抑制ポリペプチド受容体
ファミリー 7TM B ポリペプチド	GLP1R	受容体 グルカゴン様ペプチド 1 受容体
ファミリー 7TM B ポリペプチド	GLP2R	受容体 グルカゴン様ペプチド 2 受容体前駆物質
ファミリー 7TM B ポリペプチド	PTHR1	受容体 副甲状腺ホルモン受容体 1
ファミリー 7TM B ポリペプチド	PTHR2	受容体 副甲状腺ホルモン受容体 2
ファミリー 7TM B ポリペプチド	SCTR	受容体 セクレチン受容体前駆物質
ファミリー 7TM B ポリペプチド	VIPR1	受容体 血管活性腸管ペプチド受容体 1
ファミリー 7TM B ポリペプチド	VIPR2	受容体 血管活性腸管ペプチド受容体 2
ファミリー 7TM C	GPR156	受容体 GPR156
ファミリー 7TM C	TAS1R1	受容体 味覚受容体, タイプ 1, メンバー 1
ファミリー 7TM C	TAS1R2	受容体 味覚受容体, タイプ 1, メンバー 2
ファミリー 7TM C	TAS1R3	受容体 TAS1R3
ファミリー 7TM C アミン誘導体 GABA	GABBR1	受容体 ガンマーアミノ酢酸 (GABA) B 受容体 1 アイソフォーム a 前駆物質
ファミリー 7TM C アミン誘導体 GABA	GABBR2	受容体 Gタンパク質共役型受容体 51
ファミリー 7TM C アミン誘導体 代謝調節型の	GPRC5B	受容体 Gタンパク質共役型受容体, ファミリー C, グループ 5, メンバー B 前駆物質

10

20

30

【 0 1 5 1 】

( 付 録 A の 続 き - 2 8 )

40

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GPRC5C	受容体 Gタンパク質共役型受容体, フ ァミリー C, グループ 5, メンバー C, アイソフォーム b, 前駆物質
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GPRC5D	受容体 Gタンパク質共役型受容体, フ ァミリー C, グループ 5, メンバー D
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GPRC6A	受容体 Gタンパク質共役型受容体, フ ァミリー C, グループ 6, メンバー A
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GRM1	受容体 グルタミン酸受容体, 代謝調 節型の 1
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GRM2	受容体 グルタミン酸受容体, 代謝調 節型の 2 前駆物質
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GRM3	受容体 グルタミン酸受容体, 代謝調 節型の 3 前駆物質
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GRM4	受容体 グルタミン酸受容体, 代謝調 節型の 4
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GRM5	受容体 グルタミン酸受容体, 代謝調 節型の 5
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GRM6	受容体 グルタミン酸受容体, 代謝調 節型の 6 前駆物質
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GRM7	受容体 グルタミン酸受容体, 代謝調 節型の 7
ファミリー 7TM C アミン誘 導体 代謝調節型の	GRM8	受容体 グルタミン酸受容体, 代謝調 節型の 8 前駆物質
ファミリー 7TM C イオン カ ルシウム	CASR	受容体 カルシウム感知受容体 (低カ ルシウム尿性高カルシウム血症 1, 重 篤な新生児副甲状腺機能高進症)
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10A4	受容体 嗅覚受容体 10A4 (HP2) (嗅覚 受容体様タンパク質 JCG5)に類似

10

20

30

【 0 1 5 2 】

( 付 録 A の 続 き - 2 9 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10A5	受容体 嗅覚受容体 10A5 (HP3) (嗅覚受容体様タンパク質 JCG6)に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10A7	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10AD1	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10G8	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10G9	受容体 嗅覚受容体 MOR223-1に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10H1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 10, サブファミリー H, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10H2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 10, サブファミリー H, メンバー 2
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10H3	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 10, サブファミリー H, メンバー 3
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10H4	受容体 嗅覚受容体 10H3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10J1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 10, サブファミリー J, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10J5	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10Q1	受容体 嗅覚受容体 MOR266-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10S1	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10T2	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10X1	受容体 嗅覚受容体 MOR267-7 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR10Z1	受容体 嗅覚受容体 MOR267-6 に類似

10

20

30

【 0 1 5 3 】

( 付 録 A の 続 き - 3 0 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR11A1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 11, サブファミリー A, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR11H6	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR11M1P	受容体 嗅覚受容体 MOR122-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR12D2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 12, サブファミリー D, メンバー 2
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR12D3	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 12, サブファミリー D, メンバー 3
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR13C3	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR13C4	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR13C5	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR13C9	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1A1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー A, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1A2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー A, メンバー 2
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1D2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー D, メンバー 2
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1D4	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー D, メンバー 4
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1E1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー E, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1E2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー E, メンバー 2
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1F1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー F, メンバー 1

10

20

30

【 0 1 5 4 】

( 付録 A の 続 き - 3 1 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1F2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー F, メンバー 1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1G1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 1, サブファミリー G, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1I1	受容体 嗅覚受容体 1I1 (嗅覚受容体 19-20) (OR19-20) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1L8	受容体 嗅覚受容体 MOR138-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1M1	受容体 嗅覚受容体 MOR132-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1S1	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR1S2	受容体 嗅覚受容体 MOR127-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2A15P	受容体 嗅覚受容体 MOR261-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2A4	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー A, メンバー 4
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2AG1	受容体 嗅覚受容体 2AG1 (HT3) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2AI1P	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2AP1	受容体 嗅覚受容体 MOR115-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2B11	受容体 嗅覚受容体 MOR256-14 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2B2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー B, メンバー 2
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2C1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー C, メンバー 1

10

20

30

【 0 1 5 5 】

( 付 録 A の 続 き - 3 2 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2C3	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2D2	受容体 嗅覚受容体 2D2 (嗅覚受容体 11-610) (OR11-610) (HB2) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2D3	受容体 B5 嗅覚受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2F1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー F, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2H1	受容体 嗅覚受容体 2H1 (Hs6M1-16) (嗅覚受容体6-2) (OR6-2) (OLFR42A-900 4 に類似)
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2H2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー H, メンバー 3
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2M5	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2S2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー S, メンバー 2
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2T10	受容体 嗅覚受容体 MOR275-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2T12	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2T34	受容体 嗅覚受容体 MOR275-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2T4	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2W1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー W, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR2Y1	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR3A1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 3, サブファミリー A, メンバー 1

10

20

30

【 0 1 5 6 】

( 付 録 A の 続 き - 3 3 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR3A3	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 3, サブファミリー A, メンバー 3
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4C12	受容体 嗅覚受容体 MOR232-9 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4C50P	受容体 7回膜貫通型ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4D2	受容体 嗅覚受容体 4D2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4F29	受容体 嗅覚受容体 4F3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4K14	受容体 7回膜貫通型ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4L1	受容体 嗅覚受容体 MOR247-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4S1	受容体 嗅覚受容体 MOR226-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4S2	受容体 7回膜貫通型ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR4X2	受容体 嗅覚受容体 MOR228-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR51A7	受容体 7回膜貫通型ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR51B2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 51, サブファミリー B, メンバー 2
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR51B4	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 51, サブファミリー B, メンバー 4
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR51E2	受容体 前立腺特異的 Gタンパク質共役型受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR51F1	受容体 嗅覚受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR51L1	受容体 嗅覚受容体 MOR7-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR51N1P	受容体 7回膜貫通型ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR51S1	受容体 嗅覚受容体 MOR21-1 に類似

10

20

30

【 0 1 5 7 】

( 付録 A の 続 き - 3 4 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR52A1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 52, サブファミリー A, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR52B2	受容体 嗅覚受容体 52B2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR52P2P	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR52R1	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR52W1	受容体 嗅覚受容体 MOR36-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR52Z1P	受容体 匂い分子受容体 HOR3ベータ2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR56B4	受容体 嗅覚受容体 MOR40-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5A2	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5AR1	受容体 嗅覚受容体 MOR180-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5AT1	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5AV1P	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5B21	受容体 嗅覚受容体 MOR202-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5BF1	受容体 嗅覚受容体 MOR220-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5D18	受容体 匂い分子受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5I1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 5, サブファミリー I, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5L1	受容体 嗅覚受容体 MOR174-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5M3	受容体 7回膜貫通型ヘリックス受容体に類似

10

20

30

【 0 1 5 8 】

( 付 録 A の 続 き - 3 5 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5M8	受容体 7回膜貫通型ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5P2	受容体 嗅覚受容体様タンパク質 JCG3
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5P3	受容体 嗅覚受容体様タンパク質 JCG1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5R1	受容体 嗅覚受容体 MOR185-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5T2	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR5V1	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 5, サブファミリー V, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6A2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 6, サブファミリー A, メンバー 1
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6C6	受容体 嗅覚受容体 MOR110-6 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6K4P	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6K6	受容体 嗅覚受容体 MOR105-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6N1	受容体 嗅覚受容体 MOR105-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6P1	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6Q1	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6T1	受容体 嗅覚受容体 C6 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR6W1P	受容体 嗅覚受容体 sdolf
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR7A17	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 7, サブファミリー A, メンバー 17
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR7A5	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 7, サブファミリー C, メンバー 1

10

20

30

【 0 1 5 9 】

( 付 録 A の 続 き - 3 6 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR7C2	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 7, サブファミリー C, メンバー 3
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR7D2	受容体 嗅覚受容体 7A10 (OST027) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR7D4	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR7E5P	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR8B12	受容体 嗅覚受容体 MOR161-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR8B4	受容体 嗅覚受容体 8B4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR8B8	受容体 嗅覚受容体 8B8 (嗅覚受容体 TPCR85) (嗅覚様受容体 JCG8) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR8H1	受容体 嗅覚受容体 MOR206-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR8I2	受容体 嗅覚受容体 MOR207-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR8K3	受容体 嗅覚受容体 MOR188-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR8K5	受容体 嗅覚受容体 MOR185-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR9G4	受容体 嗅覚受容体 MOR213-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR9I1	受容体 嗅覚受容体 MOR211-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OR9K1P	受容体 7回膜貫通型 ヘリックス受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	B6嗅覚受容体に類似	受容体 B6 嗅覚受容体 に類似

10

20

30

【 0 1 6 0 】

( 付 録 A の 続 き - 3 7 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	匂い分子受容体 HOR3ベータ1 に類似	受容体 匂い分子受容体 HOR3ベータ1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	匂い分子受容体 MOR10 に類似	受容体 匂い分子受容体 MOR10 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	OL1 受容体に類似	受容体 OL1 受容体に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体に類似	受容体 嗅覚受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体に類似	受容体 嗅覚受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体に類似	受容体 嗅覚受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体に類似	受容体 嗅覚受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体に類似	受容体 嗅覚受容体 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 17-210 に類似	受容体 嗅覚受容体 17-210 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 2B3 (嗅覚受容体 6-4) (OR6-4) (Hs6M1-1) に類似	受容体 嗅覚受容体 2B3 (嗅覚受容体 6-4) (OR6-4) (Hs6M1-1) に類似

10

20

30

【 0 1 6 1 】

( 付 録 A の 続 き - 3 8 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 2F2 (嗅覚受容体 7-1) (OR7-1) に類似	受容体 嗅覚受容体 2F2 (嗅覚受容体 7-1) (OR7-1) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 2J3 (嗅覚受容体 6-6) (OR6-6) (Hs6M1-3) に類似	受容体 嗅覚受容体 2J3 (嗅覚受容体 6-6) (OR6-6) (Hs6M1-3) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 2T1 (嗅覚受容体 1-25) (OR1-25) に類似	受容体 嗅覚受容体 2T1 (嗅覚受容体 1-25) (OR1-25) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 2T1 (嗅覚受容体 1-25) (OR1-25) に類似	受容体 嗅覚受容体 2T1 (嗅覚受容体 1-25) (OR1-25) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 37a に類似	受容体 嗅覚受容体 37a に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 4F3 に類似	受容体 嗅覚受容体 4F3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 52E6 に類似	受容体 嗅覚受容体 52E6 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 52E6 に類似	受容体 嗅覚受容体 52E6 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 5B16 に類似	受容体 嗅覚受容体 5B16 に類似

10

20

30

【 0 1 6 2 】

( 付 録 A の 続 き - 3 9 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 5F1 (嗅覚受容体 11-10) (OR11-10) に類似	受容体 嗅覚受容体 5F1 (嗅覚受容体 11-10) (OR11-10) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 5F1 (嗅覚受容体 11-10) (OR11-10) に類似	受容体 嗅覚受容体 5F1 (嗅覚受容体 11-10) (OR11-10) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 5U1 (Hs6M1-28) に類似	受容体 嗅覚受容体 5U1 (Hs6M1-28) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 6B1 (嗅覚受容体 7-3) (OR7-3) に類似	受容体 嗅覚受容体 6B1 (嗅覚受容体 7-3) (OR7-3) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 71 に類似	受容体 嗅覚受容体 71 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 7A10 (OST027) に類似	受容体 嗅覚受容体 7A10 (OST027) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 8D1 (嗅覚受容体様タンパク質JCG9) (OST004) に類似	受容体 嗅覚受容体 8D1 (嗅覚受容体様タンパク質JCG9) (OST004) に類似

10

20

30

【 0 1 6 3 】

( 付 録 A の 続 き - 4 0 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 8D2 (嗅覚受容体様タンパク質JCG2) に類似	受容体 嗅覚受容体 8D2 (嗅覚受容体様タンパク質JCG2) に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR10-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR10-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR10-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR10-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR103-10 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR103-10 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR104-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR104-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR105-5P に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR105-5P に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR106-12 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR106-12 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR109-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR109-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR110-6 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR110-6 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR111-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR111-1 に類似

10

20

30

【 0 1 6 4 】

( 付 録 A の 続 き - 4 1 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR111-4 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR111-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR112-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR112-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR112-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR112-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR113-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR113-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR118-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR118-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR120-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR120-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR14-10 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR14-10 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR14-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR14-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR14-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR14-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR145-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR145-2 に類似

10

20

30

【 0 1 6 5 】

( 付 録 A の 続 き - 4 2 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR14-9 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR14-9 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR16-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR16-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR167-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR167-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR174-10 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR174-10 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR176-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR176-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR183-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR183-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR183-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR183-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR183-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR183-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR185-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR185-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR185-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR185-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR185-4 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR185-4 に類似

10

20

30

【 0 1 6 6 】

( 付録 A の 続 き - 4 3 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR185-5 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR185-5 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR187-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR187-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR194-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR194-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR196-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR196-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR196-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR196-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR196-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR196-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR196-4 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR196-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR196-4 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR196-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR199-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR199-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR201-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR201-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR203-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR203-2 に類似

10

20

30

【 0 1 6 7 】

( 付録 A の 続 き - 4 4 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR203-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR203-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR204-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR204-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR205-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR205-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR206-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR206-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR206-4 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR206-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR209-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR209-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR210-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR210-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR212-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR212-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR212-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR212-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR212-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR212-3 に類似

10

20

30

【 0 1 6 8 】

( 付 録 A の 続 き - 4 5 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR213-6 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR213-6 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR214-4 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR214-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR215-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR215-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR215-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR215-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR223-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR223-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR223-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR223-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR227-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR227-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR232-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR232-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR232-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR232-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR233-18 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR233-18 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR237-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR237-2 に類似

10

20

30

【 0 1 6 9 】

( 付録 A の 続 き - 4 6 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR239-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR239-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR239-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR239-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR239-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR239-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR239-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR239-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR239-5 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR239-5 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR239-6 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR239-6 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR241-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR241-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR245-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR245-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR245-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR245-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR245-5 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR245-5 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR245-8 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR245-8 に類似

10

20

30

【 0 1 7 0 】

( 付 録 A の 続 き - 4 7 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR246-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR246-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR246-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR246-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR246-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR246-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR247-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR247-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR25-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR25-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR256-12 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR256-12 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR256-12 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR256-12 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR256-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR256-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR256-8 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR256-8 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR261-11 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR261-11 に類似

10

20

30

【 0 1 7 1 】

( 付 録 A の 続 き - 4 8 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR261-11 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR261-11 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR261-13 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR261-13 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR261-4 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR261-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR262-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR262-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR262-7 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR262-7 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR265-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR265-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR266-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR266-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR266-4 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR266-4 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR267-16 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR267-16 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR267-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR267-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR267-8 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR267-8 に類似

10

20

30

【 0 1 7 2 】

( 付録 A の続き - 4 9 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR270-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR270-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR276-2 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR276-2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR28-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR28-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR282-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR282-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR31-7 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR31-7 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR32-3 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR32-3 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR32-5 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR32-5 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR34-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR34-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR34-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR34-1 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体 MOR8-1 に類似	受容体 嗅覚受容体 MOR8-1 に類似

10

20

30

【 0 1 7 3 】

( 付 録 A の 続 き - 5 0 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー J, メンバー 2 に類似	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 2, サブファミリー J, メンバー 2 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	嗅覚受容体, ファミリー 7, サブファミリー A, メンバー 17 に類似	受容体 嗅覚受容体, ファミリー 7, サブファミリー A, メンバー 17 に類似
ファミリー 7TM D 嗅覚	7回膜貫通型ヘリックス受容体 に類似	受容体 7回膜貫通型ヘリックス受容体 に類似
ファミリー 7TM 他の7TM	GPR107	受容体 Gタンパク質共役型受容体 107
ファミリー 7TM 他の7TM	GPR108	受容体 Gタンパク質共役型受容体 108
ファミリー 7TM 他の7TM	GPR155	受容体 Gタンパク質共役型受容体 155
ファミリー 7TM 他の7TM	GPR75	受容体 GPR75
ファミリー 7TM 他の7TM	GPR89A	受容体 Gタンパク質共役型受容体 89
ファミリー 7TM 他の7TM MPR-ADQ	ADIPOR1	受容体 アディポネクチン受容体タンパク質 1
ファミリー 7TM 他の7TM MPR-ADQ	ADIPOR2	受容体 アディポネクチン受容体タンパク質 2
ファミリー 7TM 他の7TM MPR-ADQ	PAQR3	受容体 プロゲスチン及び脂肪Q 受容体 ファミリー メンバー III
ファミリー 7TM 他の7TM MPR-ADQ	PAQR5	受容体 プロゲスチン及び脂肪Q 受容体 ファミリー メンバー V

10

20

30

【 0 1 7 4 】

( 付 録 A の 続 き - 5 1 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー 7TM 他の7TM MPR-ADQ	PAQR6	受容体 プロゲスチン及び脂肪Q 受容体ファミリーメンバー VI
ファミリー 7TM 他の7TM MPR-ADQ	PAQR7	受容体 膜プロゲスチン受容体 アルファ
ファミリー 7TM 他の7TM MPR-ADQ	PAQR9	受容体 プロゲスチン及び脂肪Q 受容体ファミリーメンバー IX
ファミリー 7TM 他の7TM MPR-ADQ	推定上の膜ステロイド受容体	受容体 推定上の膜ステロイド受容体
ファミリー サイトカイン1R	CSF1R	受容体 マクロファージコロニー刺激因子 I 受容体前駆物質
ファミリー サイトカイン1R	EPOR	受容体 エリスロポエチン受容体前駆物質
ファミリー サイトカイン1R	IL12RB1	受容体 インターロイキン-12 受容体ベータ-1 鎖
ファミリー サイトカイン1R	IL23R	受容体 インターロイキン 23 受容体
ファミリー サイトカイン1R	IL7R	受容体 インターロイキン 7 受容体
ファミリー サイトカイン1R	MPL	受容体 骨髄増殖性白血病ウイルスの癌遺伝子
ファミリー サイトカイン1R CICYTR	CNTFR	受容体 毛様体神経栄養因子 受容体アルファ 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R CICYTR	CRLF1	受容体 クラス I サイトカイン 受容体
ファミリー サイトカイン1R CICYTR	IL11RA	受容体 インターロイキン 11 受容体, アルファ アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R CICYTR	IL6R	受容体 インターロイキン-6 受容体前駆物質
ファミリー サイトカイン1R GHR	CSF2RB	受容体 サイトカイン 受容体共通したベータ 鎖 前駆物質

10

20

30

【 0 1 7 5 】

( 付 録 A の 続 き - 5 2 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー サイトカイン1R  GHR	GHR	受容体 成長ホルモン受容体 [前駆物質]
ファミリー サイトカイン1R  GHR	LEPR	受容体 レプチン受容体
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL18R1	受容体 インターロイキン 18 受容体 1 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL18RAP	受容体 インターロイキン-18 受容体 アクセサリタンパク質様
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL1R1	受容体 インターロイキン-1 受容体, タイプ I 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL1R2	受容体 インターロイキン 1 受容体, タイプII 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL1RAP	受容体 インターロイキン 1 受容体 アクセサリタンパク質 アイソフォーム 1
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL1RAPL1	受容体 インターロイキン 1 受容体 アクセサリタンパク質様 1
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL1RAPL2	受容体 X結合インターロイキン-1 受 容体 アクセサリタンパク質様 2
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL1RL1	受容体 インターロイキン 1 受容体様 1 アイソフォーム 1 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL1RL1	受容体 インターロイキン 1 受容体様 1 アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R  IL-1RL2	IL1RL1	受容体 インターロイキン 1 受容体様 1 アイソフォーム 3 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R  IL-21R	IL21R	受容体 インターロイキン 21 受容体
ファミリー サイトカイン1R  IL-21R	IL2RB	受容体 インターロイキン 2 受容体, ベータ
ファミリー サイトカイン1R  IL-21R	IL9R	受容体 インターロイキン-9 受容体 [ 前駆物質]
ファミリー サイトカイン1R  IL2RA	IL15RA	受容体 インターロイキン 15 受容体, アルファ

10

20

30

【 0 1 7 6 】

( 付 録 A の 続 き - 5 3 )

40

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー サイトカイン1R IL2RA	IL2RA	受容体 インターロイキン 2 受容体, アルファ
ファミリー サイトカイン1R IL2RG	CSF2RA	受容体 顆粒-マクロファージコロニー 刺激因子 受容体 アルファ 鎖
ファミリー サイトカイン1R IL2RG	IL13RA1	受容体 インターロイキン-13 受容体 アルファ-1 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R IL2RG	IL13RA2	受容体 インターロイキン-13 受容体 アルファ-2 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R IL2RG	IL2RG	受容体 インターロイキン 2 受容体, ガンマ (重篤な複合免疫不全)
ファミリー サイトカイン1R IL2RG	IL3RA	受容体 A40266 インターロイキン-3 受容体 アルファ 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R IL2RG	IL5RA	受容体 インターロイキン-5 受容体 アルファ 鎖 [前駆物質]
ファミリー サイトカイン1R OSMR	CSF3R	受容体 コロニー刺激因子 3 受容体 アイソフォーム a 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R OSMR	IL12RB2	受容体 インターロイキン-12 受容体 ベータ-2 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン1R OSMR	IL31RA	受容体 gp130様単球受容体
ファミリー サイトカイン1R OSMR	IL6ST	受容体 膜糖タンパク質 gp130 前駆物 質
ファミリー サイトカイン1R OSMR	LIFR	受容体 白血病抑制因子 受容体前駆物 質
ファミリー サイトカイン1R OSMR	OSMR	受容体 オンコスタンチン-M特異的 受容体 ベータ サブユニット
ファミリー サイトカイン1R PRLR	PRLR	受容体 プロラクチン受容体 ロングフ ォーム 前駆物質, 肝癌細胞 及び 乳癌 細胞

10

20

30

【 0 1 7 7 】

( 付 録 A の 続 き - 5 4 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー サイトカイン1R PRLR	プロラクチン 受容体 ショ ートフォーム S1a 前駆物質 ，乳癌細胞 T -47D	受容体 プロラクチン受容体 ショ ート フォーム S1a 前駆物質，乳癌細胞 T-4 7D
ファミリー サイトカイン2R	IFNAR1	受容体 インターフェロン-アルファ/ ベータ 受容体 アルファ 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン2R	IFNAR2	受容体 インターフェロン-アルファ/ ベータ 受容体 ベータ 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン2R	IFNGR1	受容体 インターフェロン-ガンマ 受 容体 アルファ 鎖 [前駆物質]
ファミリー サイトカイン2R	IFNGR2	受容体 インターフェロン-ガンマ 受 容体 ベータ 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン2R	IL10RA	受容体 インターロイキン-10 受容体 アルファ 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン2R	IL10RB	受容体 インターロイキン-10 受容体 ベータ 鎖 前駆物質
ファミリー サイトカイン2R	IL20RA	受容体 インターロイキン 20 受容体 アルファ，アイソフォーム 1
ファミリー サイトカイン2R	IL20RB	受容体 インターロイキン 20 受容体 ベータ
ファミリー サイトカイン2R	IL22RA1	受容体 インターロイキン 22 受容体， アルファ 1
ファミリー サイトカイン2R	IL22RA2	受容体 溶解性 サイトカイン クラス II 受容体，ロング アイソフォーム [前 駆物質]
ファミリー サイトカイン2R	IL28RA	受容体 インターロイキン-28 受容体

10

20

30

【 0 1 7 8 】

( 付 録 A の 続 き - 5 5 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー アンカーGPI	GFRA1	受容体 GDNF ファミリー 受容体 アルファ 1 アイソフォーム a プレプロタンパク質
ファミリー アンカーGPI	GFRA2	受容体 GDNF ファミリー 受容体 アルファ 2
ファミリー アンカーGPI	GFRA3	受容体 GDNF ファミリー 受容体 アルファ 3
ファミリー アンカーGPI	GFRA4	受容体 GDNF ファミリー 受容体 アルファ 4 アイソフォーム a 前駆物質
ファミリー GuaCyc	GUCY2C	受容体 耐熱性エンテロトキシン 受容体前駆物質
ファミリー GuaCyc	NPR1	受容体 心房性ナトリウム利尿ペプチド 受容体 A 前駆物質
ファミリー GuaCyc	NPR2	受容体 心房性ナトリウム利尿ペプチド 受容体 B 前駆物質
ファミリー GuaCyc	NPR3	受容体 心房性ナトリウム利尿ペプチド クリアランス受容体前駆物質
ファミリー GuaCyc	グアニル酸シクラーゼ受容体Gに類似	受容体 グアニル酸シクラーゼ受容体Gに類似
ファミリー IL-17 受容体s	IL17RA	受容体 インターロイキン 17 受容体
ファミリー IL-17 受容体s	IL17RB	受容体 インターロイキン 17 受容体 B
ファミリー IL-17 受容体s	IL17RB	受容体 インターロイキン 17 受容体 B
ファミリー IL-17 受容体s	IL17RC	受容体 インターロイキン 17 受容体 C
ファミリー インテグリン	ITGA2	受容体 インテグリン, アルファ 2
ファミリー インテグリン IT AB	ITGA5	受容体 インテグリン アルファ-5 前駆物質

10

20

30

【 0 1 7 9 】

( 付録 A の続き - 5 6 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー インテグリン IT AB	ITGAV	受容体 インテグリン, アルファ V (ビトロネクチン受容体, アルファ ポリペプチド, 抗原 CD51)
ファミリー インテグリン IT AM	ITGAM	受容体 インテグリン, アルファ M
ファミリー インテグリン IT B-4	ITGB1	受容体 インテグリン ベータ-1 前駆物質
ファミリー インテグリン IT B-4	ITGB3	受容体 インテグリン ベータ 鎖, ベータ 3 前駆物質
ファミリー LDLLRP	LDLR	受容体 低密度リポタンパク質 受容体前駆物質
ファミリー LDLLRP	LRP1	受容体 低密度リポタンパク質 受容体関連タンパク質 1 前駆物質
ファミリー LDLLRP	LRP10	受容体 低密度リポタンパク質 受容体関連タンパク質 10
ファミリー LDLLRP	LRP11	受容体 低密度リポタンパク質 受容体関連タンパク質 11
ファミリー LDLLRP	LRP2	受容体 低密度リポタンパク質 受容体関連タンパク質 2 前駆物質
ファミリー LDLLRP	LRP3	受容体 低密度リポタンパク質 受容体関連タンパク質 3
ファミリー LDLLRP	LRP5	受容体 低密度リポタンパク質 受容体関連タンパク質 5
ファミリー LDLLRP	LRP6	受容体 LDL 受容体関連タンパク質 6
ファミリー LDLLRP	LRP8	受容体 低密度リポタンパク質 受容体関連タンパク質 8, アポリポタンパク質 e 受容体
ファミリー LDLLRP	SORL1	受容体 ソルチリン関連受容体, L(DLRクラス) 反復を含む
ファミリー LDLLRP	VLDLR	受容体 超低密度リポタンパク質 受容体前駆物質

10

20

30

【 0 1 8 0 】

( 付 録 A の 続 き - 5 7 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー ネットリン ネットリン1	UNC5A	受容体 ネットリン 受容体 KIAA1976 タンパク質
ファミリー ネットリン ネットリン1	UNC5B	受容体 生死のためのネットリン受容体 p53-調節受容体
ファミリー ネットリン ネットリン2	RASSF8	受容体 ネットリン 受容体に類似 unc5 ホモログ
ファミリー ネットリン ネットリン2	UNC5A	受容体 ネットリン 受容体に類似 膜貫通型受容体 Unc5H1 - 断片
ファミリー ネットリン ネットリン2	UNC5C	受容体 ネットリン 受容体膜貫通型受容体 UNC5C
ファミリー ネットリン ネットリン2	UNC5D	受容体 ネットリン 受容体 仮説上のタンパク質 KIAA1777
ファミリー ニューレキシン	CNTNAP1	受容体 コンタクチン関連タンパク質 1
ファミリー その他	ARTS-1	受容体 アミノペプチターゼ制御因子を分断するタイプ 1 腫瘍壊死因子受容体
ファミリー その他	ATP6AP2	受容体 レニン 受容体
ファミリー その他	CD300LB	受容体 骨髄系細胞 5 上で発現する誘発 受容体
ファミリー その他	CD36	受容体 CD36 抗原 (I 型コラーゲン受容体, トロンボスポンジン 受容体)
ファミリー その他	FCGR3A	受容体 Fc IgG 破片, 低親和性 IIIa, 受容体 (CD16a)
ファミリー その他	FCGR3B	受容体 Fc IgG 破片, 低親和性 IIIb, 受容体 (CD16b)
ファミリー その他	HMMR	受容体 ヒアルロン酸媒介運動性 受容体 (RHAMM)
ファミリー その他	LANCL1	受容体 LanC ランチビオティック・シンテターゼ構成要素C様 1 (細菌性)

10

20

30

【 0 1 8 1 】

( 付 録 A の 続 き - 5 8 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー その他	NGFRAP1	受容体 神経成長因子受容体(TNFRSF16)関連タンパク質 1 アイソフォーム a
ファミリー その他	OGFR	受容体 オピオイド成長因子受容体
ファミリー その他	OPRS1	受容体 オピオイド受容体, シグマ1 アイソフォーム 1
ファミリー その他	PLAUR	受容体 プラスミノージェン活性化因子, ウロキナーゼ 受容体
ファミリー その他	PROCR	受容体 タンパク質C 受容体, 内皮 (E PCR)
ファミリー その他	RELL1	受容体 RELL1
ファミリー その他	RTN4R	受容体 網状 4 受容体 [前駆物質]
ファミリー その他	SCARF1	受容体 スカベンジャー 受容体クラス F, メンバー 1 アイソフォーム 1
ファミリー その他	SEZ6L2	受容体 I型 膜貫通型受容体 (発作関連の タンパク質)
ファミリー その他	SORT1	受容体 ソルチリン 1
ファミリー その他	TGFBR3	受容体 形質転換増殖因子, ベータ 受容体 III (ベータグリカン, 300kDa)
ファミリー その他	TREM1	受容体 誘発受容体 TREM1
ファミリー その他	TREM2	受容体 骨髄系細胞 2 上で発現した誘発受容体
ファミリー その他 葉酸	FOLR1	受容体 葉酸受容体 1
ファミリー その他 葉酸	FOLR2	受容体 葉酸受容体 2
ファミリー その他 葉酸	FOLR3	受容体 葉酸受容体 3
ファミリー その他 免疫細胞-R Nat細胞毒性トリガー	NCR1	受容体 細胞毒性トリガー受容体 1
ファミリー その他 免疫細胞-R Nat細胞毒性トリガー	NCR2	受容体 細胞毒性トリガー受容体 2

10

20

30

【 0 1 8 2 】

( 付 録 A の 続 き - 5 9 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー その他 免疫細胞 -R Nat細胞毒性トリガー	NCR3	受容体 細胞毒性トリガー受容体 3
ファミリー その他 免疫細胞 -R ネクチン	PVR	受容体 ポリオウィルス受容体
ファミリー その他 免疫細胞 -R ネクチン	PVRL1	受容体 ポリオウィルス受容体関連 1 (ヘルペスウィルス侵入介在物質 C; ネクチン) アイソフォーム 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R ネクチン	PVRL2	受容体 ポリオウィルス受容体関連 2 (ヘルペスウィルス侵入介在物質 B)
ファミリー その他 免疫細胞 -R ネクチン	PVRL3	受容体 ポリオウィルス受容体関連 3
ファミリー その他 免疫細胞 -R ネクチン	PVRL4	受容体 ポリオウィルス受容体関連 4
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DL1	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DL1 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DL2	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DL2 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DL3	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DL3 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DL4	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DL4 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DS1	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DS1 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DS2	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DS2 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DS3	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DS3 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DS4	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DS4 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR2DS5	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 2DS5 前駆物質

10

20

30

【 0 1 8 3 】

( 付 録 A の 続 き - 6 0 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR3DL1	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 3DL1 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR3DL2	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 3DL2 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞 I G様R	KIR3DS1	受容体 キラー細胞免疫グロブリン様 受容体 3DS1 前駆物質
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRA1	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー A, メンバー 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRC1	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー C, メンバー 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRC2	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー C, メンバー 2
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRC3	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー C, メンバー 3
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRC4	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー C, メンバー 4
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRD1	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー D, メンバー 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRE1	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 ファミリー E メンバー 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRG1	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー G, メンバー 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRH1	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー H, メンバー 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRI1	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー I, メンバー 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R NK細胞レクチン様R	KLRK1	受容体 キラー細胞レクチン様受容体 サブファミリー K, メンバー 1
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞	CD3G	受容体 T細胞 表面糖タンパク質CD3 ガンマ 鎖 前駆物質

10

20

30

【 0 1 8 4 】

( 付 録 A の 続 き - 6 1 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 アルファ	T細胞 受容 体 アルファ 鎖	受容体 T細胞 受容体 アルファ 鎖
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ベータ	T細胞 受容 体 ベータ 座 に類似	受容体 T細胞 受容体 ベータ 座 に 類似
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ベータ	T細胞 受容 体 ベータ 鎖	受容体 T細胞 受容体 ベータ 鎖
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ベータ	T細胞 受容 体 ベータ 2 鎖	受容体 T細胞 受容体 ベータ 2 鎖
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ベータ	T細胞 受容 体 ベータ 鎖	受容体 T細胞 受容体 ベータ 鎖
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 デルタ	TRDD3	受容体 T細胞受容体デルタ多様性 3
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ガンマ	T細胞 受容 体ガンマ鎖可 変g4	受容体 T細胞受容体ガンマ鎖可変 g4
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ガンマ	T細胞 受容 体 g2	受容体 T細胞受容体 g2
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ガンマ	T細胞 受容 体ガンマ鎖前 駆物質 g3	受容体 T細胞受容体 ガンマ鎖前駆物 質 g3
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ガンマ	T細胞 受容 体 ガンマ 鎖 前駆物質 g5	受容体 T細胞 受容体 ガンマ 鎖 前 駆物質 g5
ファミリー その他 免疫細胞 -R T細胞 ガンマ	TRG@	受容体 T細胞 抗原 受容体, ガンマ サブユニット

10

20

30

【 0 1 8 5 】

( 付 録 A の 続 き - 6 2 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー その他 白血球Ig様R	白血球免疫グロブリン様の受容体 9	受容体 白血球免疫グロブリン様の受容体 9
ファミリー その他 白血球Ig様R	LILRA1	受容体 白血球免疫グロブリン様の受容体, サブファミリー A, メンバー 1
ファミリー その他 白血球Ig様R	LILRA3	受容体 白血球免疫グロブリン様の受容体, サブファミリー A, メンバー 3
ファミリー その他 白血球Ig様R	LILRB1	受容体 白血球免疫グロブリン様の受容体, サブファミリー B, メンバー 1
ファミリー その他 白血球Ig様R	LILRB2	受容体 白血球免疫グロブリン様の受容体, サブファミリー B, メンバー 2
ファミリー その他 白血球Ig様R	LILRB3	受容体 白血球免疫グロブリン様の受容体, サブファミリー B, メンバー 3
ファミリー その他 白血球Ig様R	LILRB4	受容体 白血球免疫グロブリン様の受容体, サブファミリー B, メンバー 4
ファミリー その他 白血球Ig様R	LILRB5	受容体 白血球免疫グロブリン様の受容体, サブファミリー B, メンバー 5
ファミリー その他 Misc	KREMEN1	受容体 クリングルを含む膜貫通型タンパク質 1
ファミリー その他 Misc	KREMEN2	受容体 クリングルを含む膜貫通型タンパク質前駆物質
ファミリー その他 Misc	PTDSR	受容体 ホスファチジルセリン受容体ベータ
ファミリー その他 ニューロピリン	NRP1	受容体 ニューロピリン 1

10

20

30

【 0 1 8 6 】

( 付 録 A の 続 き - 6 3 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー その他 ニューロピリン	NRP2	受容体 ニューロピリン 2
ファミリー その他 食作用	CD93	受容体 補体成分 C1q 受容体 [前駆物質]
ファミリー その他 RAMP	RAMP1	受容体 受容体 活性修飾タンパク質 1
ファミリー その他 RAMP	RAMP2	受容体 受容体 活性修飾タンパク質 2
ファミリー その他 RAMP	RAMP3	受容体 受容体 活性修飾タンパク質 3
ファミリー その他 スカベンジャー	SCARB1	受容体 スカベンジャー受容体 クラス B, メンバー 1
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	ASGR1	受容体 アシアロ糖タンパク質受容体 1
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	ASGR2	受容体 アシアロ糖タンパク質受容体 2
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	CLEC1B	受容体 C-型レクチン様受容体-2
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	CLEC2D	受容体 レクチン様NK 細胞受容体 LLT 1
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	COLEC12	受容体 コレクチン サブファミリー メンバー 12 アイソフォーム I
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	FCER2	受容体 低親和性免疫グロブリン イプシロン FC 受容体
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	KLRF1	受容体 レクチン様受容体 F1
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	LLR-G1	受容体 キラー細胞レクチン様の受容体 サブファミリー Gに類似
ファミリー その他 スカベンジャー c-レクチン含有	OLR1	受容体 レクチン様酸化LDL受容体
ファミリー その他 スカベンジャー マンノース	IGF2R	受容体 インスリン様増殖因子 2 受容体

10

20

30

【 0 1 8 7 】

( 付 録 A の 続 き - 6 4 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー その他 スカベンジャー マンノース	MRC1	受容体 マクロファージ マンノース受容体前駆物質
ファミリー その他 スカベンジャー マンノース	MRC2	受容体 ウロキナーゼ 受容体会合タンパク質UPARAP
ファミリー その他 スカベンジャー マンノース	PLA2R1	受容体 180 kDa 膜貫通型 PLA2 受容体
ファミリー その他 セレクチン	SELL	受容体 セレクチン L
ファミリー その他 トランスフェリン	TFR2	受容体 トランスフェリン 受容体 2
ファミリー その他 トランスフェリン	TFRC	受容体 トランスフェリン 受容体
ファミリー プレキシシン	PLXNC1	受容体 プレキシシンC1
ファミリー ロボ (Roundabout)	ROBO3	受容体 ロボ (roundabout) , 軸索誘導受容体, ホモログ 3 (ショウジョウバエ)
ファミリー RPTP	PTPRA	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ, A アイソフォーム 1 前駆物質
ファミリー RPTP	PTPRD	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ, D アイソフォーム 1 前駆物質
ファミリー RPTP	PTPRE	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ, E アイソフォーム 1 前駆物質
ファミリー RPTP	PTPRF	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ F アイソフォーム 2
ファミリー RPTP	PTPRS	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ, S

10

20

30

【 0 1 8 8 】

( 付 録 A の 続 き - 6 5 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー RPTP RPTPETA	PTPRH	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ, H 前駆物質
ファミリー RPTP RPTPETA	PTPRO	受容体 受容体タイプ タンパク質チロシンホスファターゼ 0, アイソフォーム b 前駆物質
ファミリー RPTP RPTPOIC	PTPRN	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ様N前駆物質 SMART
ファミリー RPTP RPTPOIC	PTPRN2	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ, N ポリペプチド 2, アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー RPTP RPTPOIC	PTPRO	受容体 受容体タイプ タンパク質チロシンホスファターゼ 0, アイソフォーム c 前駆物質
ファミリー RPTP RPTPOIC	PTPRS	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ, S
ファミリー RPTP RPTPUI5	PTPRF	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ, 受容体タイプ, F, アイソフォーム 1
ファミリー RPTP RPTPUI5	PTPRU	受容体 タンパク質チロシンホスファターゼ
ファミリー RTK	ALK	受容体 ALK チロシンキナーゼ 受容体前駆物質
ファミリー RTK	LTK	受容体 白血球チロシンキナーゼ 受容体前駆物質
ファミリー RTK	MUSK	受容体 筋肉、骨格の受容体チロシンキナーゼ
ファミリー RTK	RET	受容体 癌原遺伝子チロシン-タンパク質キナーゼ 受容体 ret 前駆物質
ファミリー RTK	TEK	受容体 アンジオポエチン 1 受容体前駆物質

10

20

30

【 0 1 8 9 】

( 付録 A の続き - 6 6 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー RTK	TIE1	受容体 チロシン-タンパク質キナーゼ 受容体 Tie-1 前駆物質
ファミリー RTK DDR	DDR1	受容体 上皮ジスコイジンドメイン 受容体 1 前駆物質
ファミリー RTK DDR	DDR2	受容体 ジスコイジンドメイン 受容体 2 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHA1	受容体 エフリンタイプ-A 受容体 1 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHA2	受容体 エフリンタイプ-A 受容体 2 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHA3	受容体 エフリンタイプ-A 受容体 3 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHA4	受容体 エフリンタイプ-A 受容体 4 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHA5	受容体 エフリンタイプ-A 受容体 5 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHA6	受容体 エフリン 受容体 EphA6
ファミリー RTK エフリン	EPHA7	受容体 エフリンタイプ-A 受容体 7 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHB1	受容体 エフリンタイプ-B 受容体 1 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHB2	受容体 エフリンタイプ-B 受容体 2 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHB3	受容体 エフリンタイプ-B 受容体 3 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	EPHB4	受容体 エフリン 受容体 EphB4
ファミリー RTK エフリン	EPHB6	受容体 エフリンタイプ-B 受容体 6 前駆物質
ファミリー RTK エフリン	Eph受容体A6に類似	受容体 Eph 受容体 A6に類似
ファミリー RTK ERBB/EGF	EGFR	受容体 上皮細胞増殖因子受容体前駆物質

10

20

30

【 0 1 9 0 】

( 付 録 A の 続 き - 6 7 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー RTK ERBB/EGF	ERBB2	受容体 受容体 タンパク質-チロシン キナーゼ erbB-2 前駆物質
ファミリー RTK ERBB/EGF	ERBB3	受容体 受容体 タンパク質-チロシン キナーゼ erbB-3 前駆物質
ファミリー RTK ERBB/EGF	ERBB4	受容体 受容体 タンパク質-チロシン キナーゼ erbB-4 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 1 アイソフォーム 1 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 1 アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 1 アイソフォーム 3 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 1 アイソフォーム 8 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 4 アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 5 アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 6 アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 7 アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 9 アイソフォーム 2 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR1	受容体 ヘパリン結合成長因子 受容体
ファミリー RTK FGR	FGFR2	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 2
ファミリー RTK FGR	FGFR3	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 3 前駆物質
ファミリー RTK FGR	FGFR4	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体 4 前駆物質

10

20

30

【 0 1 9 1 】

( 付録 A の 続 き - 6 8 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー RTK FGR	FGFRL1	受容体 線維芽細胞増殖因子 受容体様 1
ファミリー RTK インスリン-R	IGF1R	受容体 インスリン様成長因子 I 受容体前駆物質
ファミリー RTK インスリン-R	INSR	受容体 インスリン 受容体前駆物質
ファミリー RTK インスリン-R	INSRR	受容体 インスリン 受容体関連タンパク質 前駆物質
ファミリー RTK MET	MET	受容体 肝細胞増殖因子 受容体 [前駆物質]
ファミリー RTK MET	MST1R	受容体 マクロファージ-刺激タンパク質 受容体前駆物質
ファミリー RTK NGFR/NTR/TRK	NTRK1	受容体 神経栄養チロシンキナーゼ, 受容体, タイプ 1
ファミリー RTK NGFR/NTR/TRK	NTRK2	受容体 神経栄養チロシンキナーゼ, 受容体, タイプ 2
ファミリー RTK NGFR/NTR/TRK	NTRK3	受容体 TRKCタンパク質
ファミリー RTK ROR	ROR1	受容体 チロシン-タンパク質キナーゼ 膜貫通型受容体 ROR1 前駆物質
ファミリー RTK ROR	ROR2	受容体 チロシン-タンパク質キナーゼ 膜貫通型受容体 ROR2 前駆物質
ファミリー RTK TYR/MER/UFO	AXL	受容体 チロシン-タンパク質キナーゼ 受容体 UFO 前駆物質
ファミリー RTK TYR/MER/UFO	MERTK	受容体 癌原遺伝子チロシン-タンパク質キナーゼ MER 前駆物質
ファミリー RTK TYR/MER/UFO	TYRO3	受容体 チロシン-タンパク質キナーゼ 受容体 TYRO3 前駆物質
ファミリー RTK VEGF/PDGF	FLT1	受容体 血管内皮増殖因子受容体 1 前駆物質

10

20

30

【 0 1 9 2 】

( 付 録 A の 続 き - 6 9 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー RTK VEGF/PDGF	FLT3	受容体 FL サイトカイン受容体前駆物質
ファミリー RTK VEGF/PDGF	FLT4	受容体 血管内皮増殖因子受容体 3 前駆物質
ファミリー RTK VEGF/PDGF	KDR	受容体 血管内皮増殖因子受容体 2 前駆物質
ファミリー RTK VEGF/PDGF	KIT	受容体 肥満/ 幹細胞増殖因子受容体前駆物質
ファミリー RTK VEGF/PDGF	PDGFRA	受容体 アルファ 血小板由来増殖因子受容体前駆物質
ファミリー RTK VEGF/PDGF	PDGFRB	受容体 ベータ 血小板由来増殖因子受容体前駆物質
ファミリー SerThrK ALK	ACVR1	受容体 アクチビン受容体タイプ I
ファミリー SerThrK ALK	ACVR1B	受容体 セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ 受容体 R2
ファミリー SerThrK ALK	ACVR1C	受容体 アクチビン受容体様キナーゼ 7
ファミリー SerThrK ALK	ACVRL1	受容体 セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ 受容体 R3 前駆物質
ファミリー SerThrK ALK	BMPR1A	受容体 骨形成タンパク質 受容体タイプ IA 前駆物質
ファミリー SerThrK ALK	BMPR1B	受容体 骨形成タンパク質 受容体タイプ IB 前駆物質
ファミリー SerThrK ALK	TGFBR1	受容体 TGF-ベータ 受容体タイプ I 前駆物質
ファミリー SerThrK タイプ 2 受容体	ACVR2A	受容体 アクチビン受容体タイプ II 前駆物質
ファミリー SerThrK タイプ 2 受容体	ACVR2B	受容体 アクチビン受容体タイプ IIB
ファミリー SerThrK タイプ 2 受容体	AMHR2	受容体 抗ミューラー管ホルモンタイプ II 受容体前駆物質

10

20

30

【 0 1 9 3 】

( 付録 A の続き - 7 0 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー SerThrK タイプ 2 受容体	BMPR2	受容体 骨形成タンパク質 受容体タイプ II 前駆物質
ファミリー SerThrK タイプ 2 受容体	TGFBR2	受容体 TGF-ベータ受容体タイプ II 前駆物質
ファミリー テトラスパニン	RDS	受容体 ペリフェリン
ファミリー TNFNGF	EDAR	受容体 腫瘍壊死因子 受容体 スーパーファミリー メンバー EDAR
ファミリー TNFNGF	LTBR	受容体 リンホトキシン ベータ受容体
ファミリー TNFNGF	TNFRSF12A	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー Fn14
ファミリー TNFNGF	TNFRSF19L	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 19L
ファミリー TNFNGF	TNFRSF1B	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 1B
ファミリー TNFNGF	TNFRSF22	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー, メンバー 22
ファミリー TNFNGF	TRAF2	受容体 TNF 受容体関連因子 2
ファミリー TNFNGF	TRAF3	受容体 TNF 受容体関連因子 3
ファミリー TNFNGF	TRAF5	受容体 TNF 受容体関連因子 5
ファミリー TNFNGF T13C	TNFRSF13C	受容体 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー メンバー 13C
ファミリー TNFNGF T13C	TNFRSF17	受容体 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー メンバー 17 (B-細胞成熟タンパク質)
ファミリー TNFNGF TNR4	CD40	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 5 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR4	FAS	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 6 前駆物質

10

20

30

【 0 1 9 4 】

( 付 録 A の 続 き - 7 1 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー TNFNGF TNR4	TNFRSF14	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー, メンバー 14 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR4	TNFRSF4	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 4 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR4	TNFRSF7	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー, メンバー 7 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR8	TNFRSF11A	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 11A 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR8	TNFRSF11B	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 11B 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR8	TNFRSF21	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 21 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR8	TNFRSF6B	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 6B 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR8	TNFRSF8	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 8 前駆物質
ファミリー TNFNGF TNR9	TNFRSF13B	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 13B
ファミリー TNFNGF TNR9	TNFRSF9	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 9 前駆物質
ファミリー TNFNGF TR12	TNFRSF1A	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 1A 前駆物質

10

20

30

【 0 1 9 5 】

( 付 録 A の 続 き - 7 2 )

受容体ファミリー	遺伝子	受容体
ファミリー TNFNGF TR12	TNFRSF25	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 12 [前駆物質]
ファミリー TNFNGF TR16	EDA2R	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー XEDAR
ファミリー TNFNGF TR16	NGFR	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 16 前駆物質
ファミリー TNFNGF TR16	TNFRSF18	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー, メンバー 18
ファミリー TNFNGF TR16	TNFRSF19	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 19 前駆物質
ファミリー TNFNGF TRAIL	TNFRSF10A	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 10A 前駆物質
ファミリー TNFNGF TRAIL	TNFRSF10B	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 10B 前駆物質
ファミリー TNFNGF TRAIL	TNFRSF10C	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 10C 前駆物質
ファミリー TNFNGF TRAIL	TNFRSF10D	受容体 腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリー メンバー 10D 前駆物質
ファミリー Tol1 TIL	TLR1	受容体 トール様受容体 1 前駆物質
ファミリー Tol1 TIL	TLR10	受容体 トール様受容体 10 前駆物質
ファミリー Tol1 TIL	TLR2	受容体 トール様受容体 2 前駆物質
ファミリー Tol1 TIL	TLR4	受容体 トール様受容体 4 前駆物質

10

20

30

【 0 1 9 6 】

( 付録 A の 続 き - 7 3 )

ファミリー To11 TIL	TLR6	受容体 トール様受容体 6 前駆物質
ファミリー To11 TLR9	TLR3	受容体 トール様受容体 3 前駆物質
ファミリー To11 TLR9	TLR5	受容体 トール様受容体 5 前駆物質
ファミリー To11 TLR9	TLR7	受容体 トール様受容体 7 前駆物質
ファミリー To11 TLR9	TLR8	受容体 トール様受容体 8 前駆物質
ファミリー To11 TLR9	TLR9	受容体 トール様受容体 9 前駆物質

10

## 【 0 1 9 7 】

( 付 録 B )

リガンド ファミリー	遺伝子	リガンド
7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	APLN	リガンド アペリン 13
7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	APLN	リガンド アペリン-28
7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	APLN	リガンド アペリン-31
7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	APLN	リガンド アペリン-36
7TM A ポリペプチド アペリン/アンジオテンシン/ブラジキニン	KNG1	リガンド ブラジキニン
7TM A ポリペプチド ゴナドトロピン放出	GNRH1	リガンド ゴナドトロピン放出 ホルモン 1

20

30

## 【 0 1 9 8 】

( 付 録 B の 続 き - 1 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	INSL3	リガンド インスリン様 3
7TM A ポリペプチド LGR (糖タンパク質ホルモン, リラキシン様)	INSL6	リガンド インスリン様 6
7TM A ポリペプチド プロキネチシン	PROK1	リガンド プロキネチシン 1
7TM A ポリペプチド プロテナーゼ活性化/トロンビン	F2	リガンド 凝固因子 II (トロンビン)
7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	NPB	リガンド 神経ペプチド B
7TM A ポリペプチド ソマトスタチン&OPRL	NPW	リガンド 神経ペプチド W
7TM B オーファン CD97	CD55	リガンド 補体分解促進因子
7TM B ポリペプチド	CRH	リガンド 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
7TM B ポリペプチド	GHRH	リガンド 成長ホルモン放出ホルモン
ADAMs	ADAM17	リガンド ADAMドメイン 17 (腫瘍壊死因子, アルファ, 変換酵素)
アンジオポエチン	ANGPTL4	リガンド アンジオポエチン様 4
ケモカイン	CX3CL1	リガンド ケモカイン (C-X3-Cモチーフ) リガンド 1
ケモカイン	XCL1	リガンド ケモカイン (Cモチーフ) リガンド 1
ケモカイン CCL	CCL1	リガンド ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド 1
ケモカイン CCL	CCL11	リガンド ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド 11

10

20

30

【 0 1 9 9 】

( 付録 B の続き - 2 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
ケモカイン CCL	CCL12	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 12
ケモカイン CCL	CCL13	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 13
ケモカイン CCL	CCL14	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 14
ケモカイン CCL	CCL15	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 15
ケモカイン CCL	CCL16	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 16
ケモカイン CCL	CCL17	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 17
ケモカイン CCL	CCL18	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 18 (肺疾患活性調整)
ケモカイン CCL	CCL19	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 19
ケモカイン CCL	CCL20	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 20
ケモカイン CCL	CCL21	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 21
ケモカイン CCL	CCL22	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 22
ケモカイン CCL	CCL23	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 23
ケモカイン CCL	CCL24	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 24
ケモカイン CCL	CCL25	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 25
ケモカイン CCL	CCL26	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) ) リガンド 26
ケモカイン CCL	CCL27	リガンド ケモカイン, Cc モチーフ, リガンド 27

10

20

30

【 0 2 0 0 】

( 付 録 B の 続 き - 3 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
ケモカイン CCL	CCL28	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 28
ケモカイン CCL	CCL3	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 3
ケモカイン CCL	CCL4	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 4
ケモカイン CCL	CCL5	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 5
ケモカイン CCL	CCL6	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 6
ケモカイン CCL	CCL7	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 7
ケモカイン CCL	CCL8	リガンド ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 8
ケモカイン CXCL	CCL2	リガンド 低誘導サイトカイン A2
ケモカイン CXCL	CXCL1	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 1 (メラノーマ増殖刺激活性, アルファ)
ケモカイン CXCL	CXCL10	リガンド ケモカイン, Cxc モチーフ, リガンド 10
ケモカイン CXCL	CXCL11	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 11
ケモカイン CXCL	CXCL12	リガンド ケモカイン, Cxc モチーフ, リガンド 12, アイソフォーム 1
ケモカイン CXCL	CXCL12	リガンド ケモカイン, Cxc モチーフ, リガンド 12, アイソフォーム 2
ケモカイン CXCL	CXCL13	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 13 (B-細胞化学誘引物質)

10

20

30

【 0 2 0 1 】

( 付 録 B の 続 き - 4 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
ケモカイン CXCL	CXCL14	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 14
ケモカイン CXCL	CXCL15	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 15
ケモカイン CXCL	CXCL16	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 16
ケモカイン CXCL	CXCL2	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 2
ケモカイン CXCL	CXCL3	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 3
ケモカイン CXCL	CXCL5	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 5
ケモカイン CXCL	CXCL6	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 6 (顆粒走化性タンパク質 2)
ケモカイン CXCL	CXCL9	リガンド ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 9
ケモカイン CXCL	IL8	リガンド インターロイキン 8
ケモカイン CXCL	PF4	リガンド 血小板因子 4 (ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 4)
ケモカイン CXCL	PPBP	リガンド プロ血小板塩基性タンパク質 (ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 7)
補体	CFH	リガンド 補体因子 H
シスチンKnotPL GDNF	GDNF	リガンド グリア細胞由来 神経栄養因子
シスチンKnotPL GDNF	ARTN	リガンド アルテミン
シスチンKnotPL GDNF	PSPN	リガンド パーセフィン
シスチンKnotPL GDNF	NRTN	リガンド ニュールツリン
シスチンKnotPL PDGF	FIGF	リガンド c-fos 誘導性増殖因子 (血管内皮増殖因子 D)

10

20

30

【 0 2 0 2 】

( 付録 B の 続 き - 5 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
シスチンKnotPL PDGF	PDGFA	リガンド 血小板由来増殖因子 アルファポリペプチド
シスチンKnotPL PDGF	PDGFB	リガンド 血小板由来増殖因子, ベータポリペプチド
シスチンKnotPL PDGF	PDGFC	リガンド 血小板由来増殖因子 C
シスチンKnotPL PDGF	PDGFD	リガンド 血小板由来増殖因子 D
シスチンKnotPL PDGF	VEGF	リガンド 血管内皮増殖因子
シスチンKnotPL PDGF	VEGFC	リガンド 血管内皮増殖因子 C
シスチンKnotPL スリット様	スリット1	リガンド スリットホモログ 1 (ショウジョウバエ)
シスチンKnotPL スリット様	スリット3	リガンド スリットホモログ 3
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	AMH	リガンド 抗ミュラー管ホルモン
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP15	リガンド 骨形成タンパク質 15
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP2	リガンド 骨形成タンパク質 2
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP3	リガンド 骨形成タンパク質 3
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP4	リガンド 骨形成タンパク質 4
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP5	リガンド 骨形成タンパク質 5
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP6	リガンド 骨形成タンパク質 6
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP7	リガンド 骨形成タンパク質 7
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP8	リガンド 骨形成タンパク質 8
シスチンKnotPL TGF-ベータFamL	BMP9	リガンド 骨形成タンパク質 9

10

20

30

【 0 2 0 3 】

( 付録 B の 続 き - 6 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	BMP10	リガンド 骨形成タンパク質 10
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	BMP11	リガンド 骨形成タンパク質 11
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF1	リガンド 増殖分化因子 1
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF10	リガンド 増殖分化因子 10
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF11	リガンド 増殖分化因子 11
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF15	リガンド 増殖分化因子 15
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF2	リガンド 増殖分化因子 2
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF3	リガンド 増殖分化因子 3
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF5	リガンド 増殖分化因子 5 (軟骨由来 形態形成タンパク質-1)
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF6	リガンド 増殖分化因子 6
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF7	リガンド 増殖分化因子 7
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF8	リガンド 増殖分化因子 8
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	GDF9	リガンド 増殖分化因子 9
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	Nodal	リガンド 結節型
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	INHA	リガンド インヒビン, アルファ
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	INHBA	リガンド インヒビン, ベータ A
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	INHBB	リガンド インヒビン, ベータ B

10

20

30

【 0 2 0 4 】

( 付 録 B の 続 き - 7 )

40

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	INHBC	リガンド インヒビン, ベータ C
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	TGFB1	リガンド 形質転換増殖因子, ベータ -1
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	TGFB2	リガンド 形質転換増殖因子, ベータ 2
シスチンKnotPL TGF-ベータ FamL	TGFB3	リガンド 形質転換増殖因子, ベータ 3
サイトカイン1R	CNTF	リガンド 毛様体神経栄養因子
EGFfamL	AREG	リガンド アンフィレギュリン (シュ ワン細胞由来成長因子)
EGFfamL	EGF	リガンド 上皮細胞増殖因子
EGFfamL	HBEGF	リガンド ヘパリン結合 EGF様成長因 子
EGFfamL	TDGF1	リガンド 奇形腫由来成長因子 1
EGFfamL	TGFA	リガンド 形質転換増殖因子, アルフ ア
エフリンL	EFNB1	リガンド エフリン B1
FGF	FGF1	リガンド 線維芽細胞増殖因子 1 (酸 性) アイソフォーム 3 前駆物質
FGF	FGF10	リガンド 線維芽細胞増殖因子 10
FGF	FGF11	リガンド 線維芽細胞増殖因子 11
FGF	FGF12	リガンド 線維芽細胞増殖因子 12
FGF	FGF13	リガンド 線維芽細胞増殖因子 13
FGF	FGF14	リガンド 線維芽細胞増殖因子 14
FGF	FGF16	リガンド 線維芽細胞増殖因子 16
FGF	FGF17	リガンド 線維芽細胞増殖因子 17
FGF	FGF18	リガンド 線維芽細胞増殖因子 18
FGF	FGF19	リガンド 線維芽細胞増殖因子 19
FGF	FGF2	リガンド 線維芽細胞増殖因子 2
FGF	FGF20	リガンド 線維芽細胞増殖因子 20

10

20

30

【 0 2 0 5 】

( 付 録 B の 続 き - 8 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
FGF	FGF21	リガンド 線維芽細胞増殖因子 21
FGF	FGF22	リガンド 線維芽細胞増殖因子 22
FGF	FGF23	リガンド 線維芽細胞増殖因子 23
FGF	FGF3	リガンド 線維芽細胞増殖因子 3 前 駆物質
FGF	FGF4	リガンド 線維芽細胞増殖因子 4 前 駆物質
FGF	FGF5	リガンド 線維芽細胞増殖因子 5
FGF	FGF6	リガンド 線維芽細胞増殖因子 6
FGF	FGF7	リガンド 線維芽細胞増殖因子 7 前 駆物質
FGF	FGF8	リガンド 線維芽細胞増殖因子 8
FGF	FGF9	リガンド 線維芽細胞増殖因子 9 前 駆物質
InsFamL	IGF1	リガンド インスリン様成長因子 I
InsFamL	IGF2	リガンド インスリン様成長因子 2 (ソマトメジン A)
インターロイキン リガンド	IL10	リガンド インターロイキン 10
インターロイキン リガンド	IL11	リガンド インターロイキン 11
インターロイキン リガンド	IL12A	リガンド インターロイキン 12A (ナチュラルキラー細胞 刺激因子 1, 細胞毒性リンパ球成熟因子 1, p35)
インターロイキン リガンド	IL12B	リガンド インターロイキン 12B (ナチュラルキラー細胞 刺激因子 2, 細胞毒性リンパ球成熟因子 2, p40)
インターロイキン リガンド	IL13	リガンド インターロイキン 13

10

20

30

【 0 2 0 6 】

( 付録 B の 続 き - 9 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
インターロイキン リガンド	IL15	リガンド インターロイキン 15
インターロイキン リガンド	IL17A	リガンド インターロイキン 17
インターロイキン リガンド	IL17B	リガンド インターロイキン 17B
インターロイキン リガンド	IL18	リガンド インターロイキン 18
インターロイキン リガンド	IL19	リガンド インターロイキン 19
インターロイキン リガンド	IL1A	リガンド インターロイキン 1-アルファ
インターロイキン リガンド	IL1B	リガンド インターロイキン 1-ベータ
インターロイキン リガンド	IL2	リガンド インターロイキン 2
インターロイキン リガンド	IL20	リガンド インターロイキン 20
インターロイキン リガンド	IL21	リガンド インターロイキン 21
インターロイキン リガンド	IL22	リガンド インターロイキン 22
インターロイキン リガンド	IL23A	リガンド インターロイキン 23, アルファ サブユニット p19
インターロイキン リガンド	IL24	リガンド インターロイキン 24
インターロイキン リガンド	IL25	リガンド インターロイキン 25
インターロイキン リガンド	IL28A	リガンド インターロイキン 28A (インターフェロン, ラムダ 2)
インターロイキン リガンド	IL28B	リガンド インターロイキン 28B (インターフェロン, ラムダ 3)

10

20

30

【 0 2 0 7 】

( 付 録 B の 続 き - 1 0 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
インターロイキン リガンド	IL29	リガンド インターロイキン 29 (インターフェロン, ラムダ 1)
インターロイキン リガンド	IL3	リガンド インターロイキン 3 (コロンニ刺激因子, 多型)
インターロイキン リガンド	IL31	リガンド インターロイキン 31
インターロイキン リガンド	IL4	リガンド インターロイキン 4
インターロイキン リガンド	IL5	リガンド インターロイキン 5 (コロンニ刺激因子, 好酸球)
インターロイキン リガンド	IL6	リガンド インターロイキン 6
インターロイキン リガンド	IL7	リガンド インターロイキン 7
インターロイキン リガンド	IL9	リガンド インターロイキン 9
リガンド その他	AGGF1	リガンド Gパッチ及び FHAドメイン1を有する血管新生因子
リガンド その他	CLCF1	リガンド カルデオトロフィン様サイトカイン因子1
リガンド その他	CRHBP	リガンド 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン結合タンパク質
リガンド その他	CTGF	リガンド 結合組織成長因子
リガンド その他	CYR61	リガンド システイン豊富な, 血管新生誘導因子, 61
リガンド その他	F13A1	リガンド 因子 XIII, A1 サブユニット
リガンド その他	F7	リガンド 凝固因子 7, 活性化, アイソフォーム B
リガンド その他	F8	リガンド 凝固因子 VIII, 凝血原成分(血友病 A)
リガンド その他	F9	リガンド 血友病 B

10

20

30

【 0 2 0 8 】

( 付 録 B の 続 き - 1 1 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド	
リガンド その他	FLT3LG	リガンド fms関連チロシンキナーゼ 3 リガンド	
リガンド その他	HDGF	リガンド 肝癌細胞由来増殖因子 (高 移動度タンパク質 1様)	
リガンド その他	HGF	リガンド 肝細胞増殖因子	
リガンド その他	IGFALS	リガンド インスリン様成長因子結合 タンパク質, 酸不安定性サブユニット	
リガンド その他	IGFBP1	リガンド インスリン様成長因子結合 タンパク質 1	10
リガンド その他	IGFBP2	リガンド インスリン様成長因子結合 タンパク質 2	
リガンド その他	IPF1	リガンド インスリンプロモーター因 子 1	
リガンド その他	KNG1	リガンド キニノーゲン 1	
リガンド その他	LEFTY2	リガンド 左右決定因子 2	
リガンド その他	LIF	リガンド 白血病抑制因子	
リガンド その他	MDK	リガンド ミッドカイン (神経突起成 長促進因子 2)	20
リガンド その他	MIF	リガンド マクロファージ 遊走阻止 因子	
リガンド その他	MST1	リガンド マクロファージ刺激 1 (肝 細胞増殖因子様)	
リガンド その他	NGFB	リガンド 神経成長因子, ベータ サ ブユニット	
リガンド その他	PBEF1	リガンド 前-B-細胞 コロニー促進因 子 1	
リガンド その他	PROC	リガンド タンパク質C (凝固因子 Va and VIIIaの不活性化剤)	30
リガンド その他	PTN	リガンド プレイオトロフィン (ヘパ リン結合成長因子 8, 神経突起成長促 進因子 1)	

【 0 2 0 9 】

( 付 録 B の 続 き - 1 2 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド	
リガンド その他	SELPLG	リガンド セレクチンPリガンド	
リガンド その他	TFPI	リガンド 組織因子経路阻害剤(リポタンパク質関連 凝固阻止因子)	
リガンド その他	THPO	リガンド トロンボポエチン (骨髄増殖性白血病ウイルスの癌遺伝子 リガンド, 巨核球増殖分化因子 及び発達因子)	
リガンド その他	TITF1	リガンド 甲状腺転写因子 1	10
リガンド その他	VTN	リガンド ビトロネクチン (血清拡散因子, ソマトメジン B, 補体 S-タンパク質)	
リガンド その他	VWF	リガンド フォンウィルブランド因子	
ナトリウム利尿Pept	NPPA	リガンド ナトリウム利尿ペプチド前駆物質 A	
ニューレグリン	NRG1	リガンド ニューレグリン 1	
RTK NGFR/NTR/TRK	BDNF	リガンド 脳由来神経栄養 因子	
RTK VEGF/PDGF	CSF1	リガンド コロニー刺激因子 1	20
RTK VEGF/PDGF	CSF2	リガンド 顆粒-マクロファージコロニー刺激因子	
セリン-システイン_プロテアーゼ_阻害剤	SERPINE2	リガンド セリン (又はシステイン) プロテアーゼ阻害剤, クレードE (ネキシシン, プラスミノーゲン活性化因子阻害剤タイプ 1), メンバー 2	
TNF リガンド TNSF7	TNFSF12	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 12 アイソフォーム 1 前駆物質	
TNF リガンド TNSF7	TNFSF12	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 12 アイソフォーム 2	30

【 0 2 1 0 】

( 付 録 B の 続 き - 1 3 )

リガンドファミリー	遺伝子	リガンド
TNF リガンド TNSF7	TNFSF12-TNFSF13	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 12-メンバー 13
TNF リガンド TNSF7	TNFSF13	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 13
TNF リガンド TNSF7	TNFSF13B	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 13b
TNF リガンド TNSF7	TNFSF18	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 18
TNF リガンド TNSF7	TNFSF4	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 4 (tax-転写活性糖タンパク質 1, 34kDa)
TNF リガンド TNSF7	TNFSF7	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 7
TNFNGF	CD40LG	リガンド CD40 リガンド (TNF スーパーファミリー, メンバー 5, 高-IgM 症候群)
TNFNGF	FASLG	リガンド Fas リガンド
TNFNGF	GMFA	リガンド グリア成熟因子, アルファ
TNFNGF	KITLG	リガンド Kit リガンド
TNFNGF	TNF	リガンド 腫瘍壊死因子 アルファ
TNFNGF	TNFSF10	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 10
TNFNGF	TNFSF11	リガンド 腫瘍壊死因子 リガンド スーパーファミリー, メンバー 11

10

20

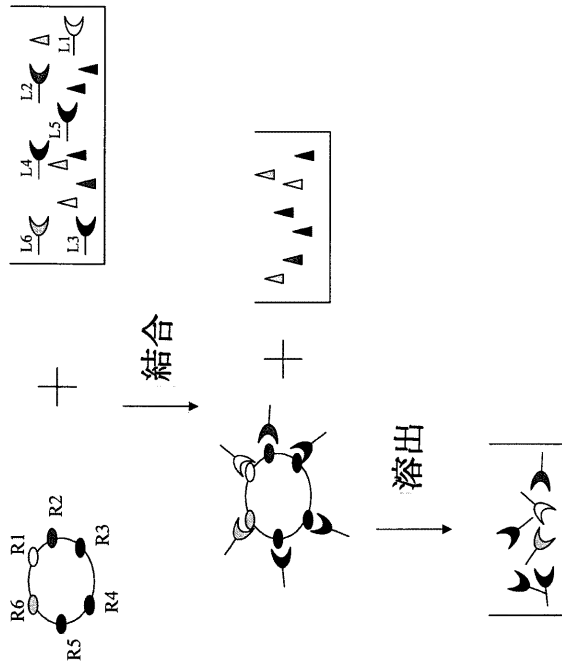
30

【 0 2 1 1 】

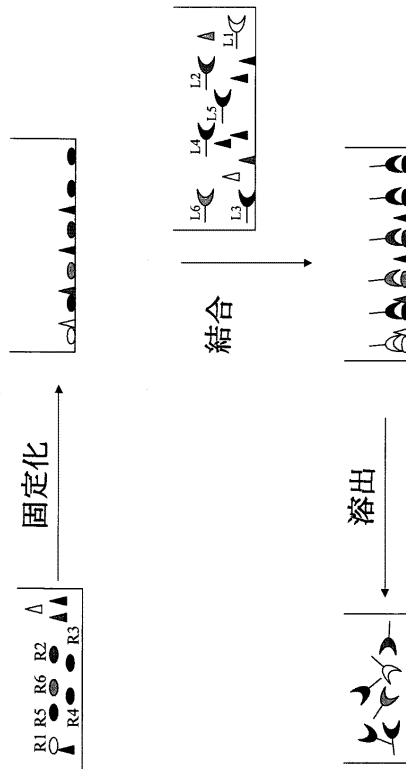
( 付録 B の 続 き - 1 4 )

TNFNGF	TNFSF14	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 14
TNFNGF	TNFSF15	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 15
TNFNGF	TNFSF8	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 8
TNFNGF	TNFSF9	リガンド 腫瘍壊死因子 (リガンド) スーパーファミリー, メンバー 9
VEGFs	PGF	リガンド 胎盤成長因子, 血管内皮増 殖因子関連タンパク質

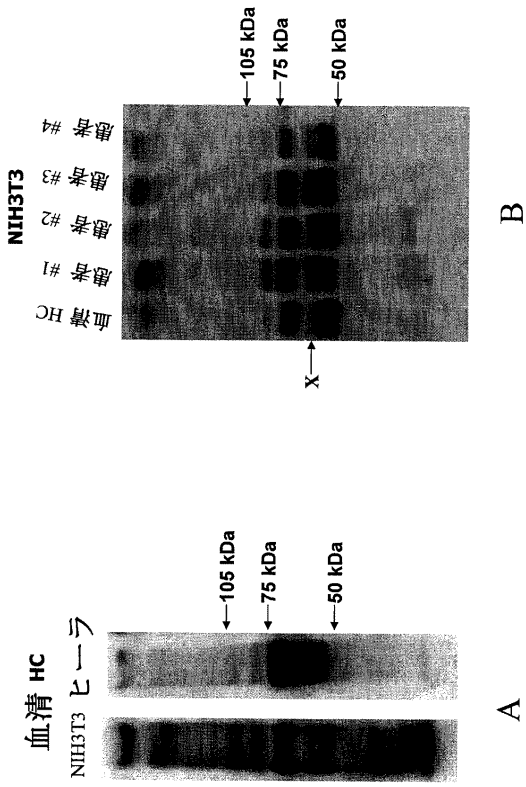
【 図 1 】



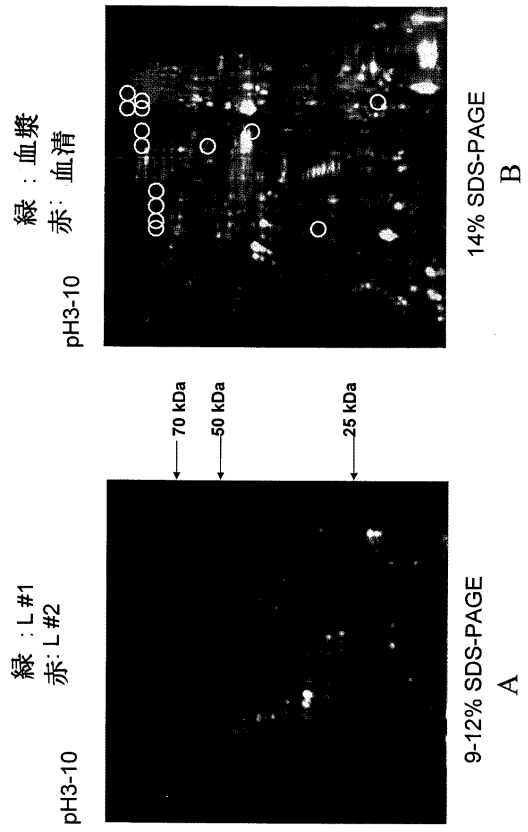
【 図 2 】



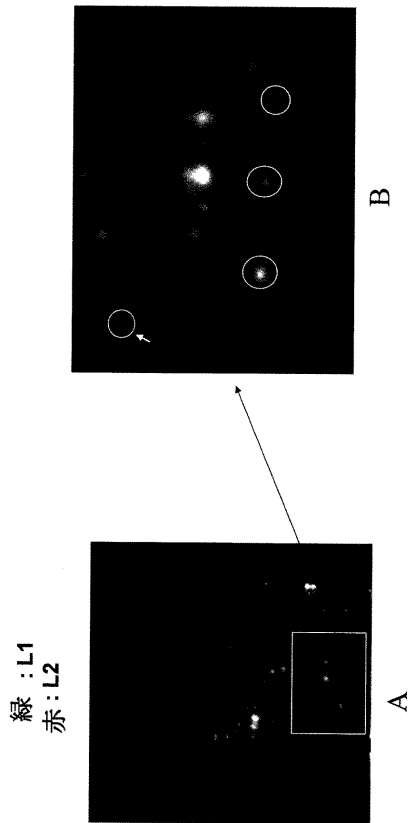
【 図 3 】



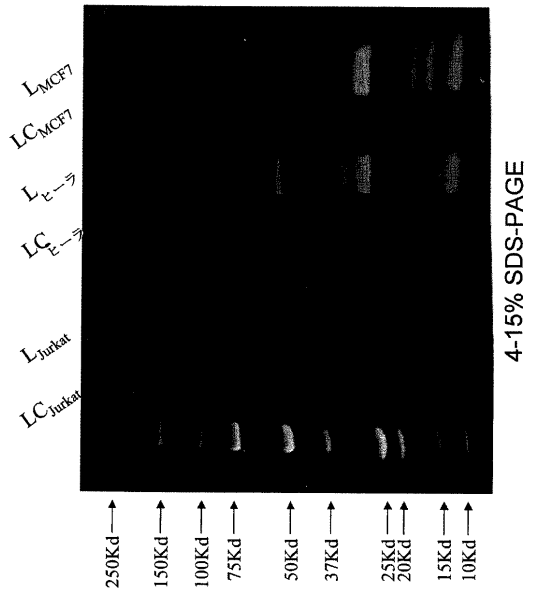
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/72947
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: C07K 14/00( 2006.01),16/00( 2006.01)  USPC: 530/412,350 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 530/412, 350  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN: EMBASE BIOSIS CAPLUS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LIN HH.et al. Method for Selecting and Enriching Cells Expressing Low Affinity Ligands for Cell Surface Receptors. BioTechniques, 2005, Vol 38, No.5, pages 696, 698.	1-100
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 27 August 2008 (27.08.2008)		Date of mailing of the international search report <b>19 SEP 2008</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer /CELINE X. QIAN/ Telephone No. 571-273-8300 <b>Jean Proctor</b> <b>Paralegal Specialist</b>

## フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4B063 QA18 QQ03 QQ06 QQ08 QQ10 QQ15 QQ79 QR48 QR56 QR77  
QR82 QS16 QS33 QX02 QX04  
4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 CA01 CA11 CA40 EA50 GA20

专利名称(译)	选择性富集蛋白质的方法和相关应用		
公开(公告)号	<a href="#">JP2009543555A</a>	公开(公告)日	2009-12-10
申请号	JP2009519609	申请日	2007-07-06
[标]申请(专利权)人(译)	飞跃生物科学公司		
申请(专利权)人(译)	飞跃生物科学公司		
[标]发明人	フィセン		
发明人	フィ セン		
IPC分类号	C12Q1/02 C07K1/22 G01N33/53 G01N21/78		
CPC分类号	G01N33/554 G01N33/6803		
FI分类号	C12Q1/02 C07K1/22 G01N33/53.D G01N33/53.U G01N21/78.C		
F-TERM分类号	2G054/AA07 2G054/AA08 2G054/CA23 2G054/CE02 2G054/EA03 4B063/QA18 4B063/QQ03 4B063/QQ06 4B063/QQ08 4B063/QQ10 4B063/QQ15 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR56 4B063/QR77 4B063/QR82 4B063/QS16 4B063/QS33 4B063/QX02 4B063/QX04 4H045/AA10 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA01 4H045/CA11 4H045/CA40 4H045/EA50 4H045/GA20		
优先权	60/819990 2006-07-11 US		
其他公开文献	JP2009543555A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明提供了选择性富集生物样品中存在的配体的方法。一种或多种受体载体用于捕获能够结合固定在受体载体表面上的受体的配体。将与配体结合的受体载体与剩余样品分离，然后用配体洗脱溶液洗脱配体，得到富集的配体样品。富集的配体样品可以用于进一步分离一种或多种目标配体，或者用于配体分析，例如使用2-D凝胶电泳与质谱联用。这种配体分析可具有许多应用，例如疾病诊断，病原体检测和药物筛选。

【表2】

サンプル	EGF (pg)	回復率	濃縮率
血清	50	NA	NA
血清EGF	240	NA	NA
ポスト血清EGF	60	NA	NA
濃縮血清EGF	176	73%	375
対照	0	NA	NA