

(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2005-530856
(P2005-530856A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005.10.13)

(51) Int.Cl.⁷

C07K 16/28
A61K 39/00
A61K 39/395
A61K 48/00
A61P 9/00

F I

C07K 16/28
A61K 39/00
A61K 39/395
A61K 48/00
A61P 9/00

Z N A
H
A
A
A 61 P 9/00

テーマコード(参考)

2 G O 4 5
4 B O 2 4
4 B O 6 3
4 B O 6 4
4 C O 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-530961 (P2004-530961)	(71) 出願人	504468540 ジョンズ ホブキンス ユニバーシティー スクール オブ メディシン アメリカ合衆国 メリーランド州 ボルチモア 5ス フロアーエヌ. チャールズ ストリート 100
(86) (22) 出願日	平成15年6月23日 (2003.6.23)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月17日 (2005.2.17)	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/019544	(72) 発明者	セント クロワ ブラッド アメリカ合衆国 メリーランド州 カッキースビル #202 ロード バイロン レーン 319
(87) 國際公開番号	W02004/001004		
(87) 國際公開日	平成15年12月31日 (2003.12.31)		
(31) 優先権主張番号	60/390,187		
(32) 優先日	平成14年6月21日 (2002.6.21)		
(33) 優先権主張國	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/458,959		
(32) 優先日	平成15年4月1日 (2003.4.1)		
(33) 優先権主張國	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】膜関連腫瘍内皮マーカー

(57) 【要約】

腫瘍血管形成のより良い理解を得るために、内皮細胞(Ec)を単離し遺伝子発現パターンを評価した。正常および悪性結腸直腸組織に由来するEcの転写産物を非内皮細胞の転写産物と比較したところ、内皮において優先的に発現する170個を超える遺伝子が同定された。正常由来内皮と腫瘍由来内皮を比較することにより、腫瘍関連内皮において特異的に発現が上昇している多くの遺伝子を含む、差次的に発現する遺伝子が明らかになった。この群の代表的な遺伝子で実験したところ、そのほとんどが原発性肺癌、乳癌、脳腫瘍、および胰臓癌、ならびに肝臓の転移性病巣の内皮で同様に発現していることが実証された。これらの結果から、ヒトの腫瘍内皮と正常内皮が分子レベルで異なることが実証される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連(surface-associated)、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連(translocating chain-association)膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスマタロプロティナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；マタロプロティナーゼ14(膜挿入型)；スコチン(scotin)；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテン(calsyntenin)1；溶質運搬体(solute carrier)ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン(hephaestin)；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンス mRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NA DH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ(Notch)相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン(kexin)7型；ホモサピエンス mRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステムリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む、単離された分子。

【請求項 2】

無傷の抗体分子である、請求項1記載の分子。

40

【請求項 3】

单鎖可変領域(ScFv)である、請求項1記載の分子。

40

【請求項 4】

ヒト化抗体である、請求項1記載の分子。

【請求項 5】

ヒト抗体である、請求項1記載の分子。

【請求項 6】

細胞毒性成分に結合している、請求項1記載の分子。

【請求項 7】

治療成分に結合している、請求項1記載の分子。

50

【請求項 8】

検出可能な成分に結合している、請求項1記載の分子。

【請求項 9】

抗腫瘍薬に結合している、請求項1記載の分子。

【請求項 10】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(10
プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリンV(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1 MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む単離された分子の効果的な量を、新血管形成阻害を必要とする対象に投与し、これにより新血管形成(neoangiogenesis)を阻害する段階を含む、新血管形成を阻害する方法。40

【請求項 11】

対象が血管形成化腫瘍を有する、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

対象が多発性囊胞性腎疾患有する、請求項10記載の方法。

【請求項 13】

対象が糖尿病性網膜症を有する、請求項10記載の方法。

【請求項 14】

対象が関節リウマチを有する、請求項10記載の方法。

【請求項 15】

対象が乾癬を有する、請求項10記載の方法。

【請求項16】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチニン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー-26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシテインリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む単離された分子の効果的な量を対象に投与し、これにより結果として腫瘍の増殖を阻害する段階を含む、腫瘍を有する対象の腫瘍増殖を阻害する方法。

【請求項17】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチニン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；イ

10

20

30

40

50

ンテグリン、 11；インターフェロン、 ；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CL ST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、 V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、 4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常 3（G3mマークー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1 MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12（プロスタサイクリン）受容体（IP）；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3（ショウジョウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、 ；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される単離および精製されたヒト膜貫通タンパク質を、試験化合物および該TEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む分子と接触させる段階；

抗体可変領域を含む分子がヒト膜貫通タンパク質に結合する量を測定し、これにより抗体可変領域を含む分子のヒト膜貫通タンパク質への結合を減少させる試験化合物を内皮細胞制御に関与するリガンドとして同定する段階

を含む、内皮細胞制御に関与するリガンドを同定する方法。

【請求項 18】

試験化合物を内皮細胞と接触させる段階、および試験化合物が該細胞の増殖を阻害するかどうかを判定する段階をさらに含む、請求項17記載の方法。

【請求項 19】

内皮細胞が培養物中に存在する、請求項18記載の方法。

【請求項 20】

内皮細胞が哺乳動物中に存在する、請求項18記載の方法。

【請求項 21】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド（A4）前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン 9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14（膜挿入型）；スコチン；ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、 11；インターフェロン、 ；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CL ST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855

10

20

30

40

50

; sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるヒト膜貫通タンパク質を、試験化合物および該ヒト膜貫通タンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む分子と接触させる段階；

抗体可変領域を含む分子が細胞に結合する量を測定する段階；

抗体可変領域を含む分子が細胞に結合する量を減少させる試験化合物を、内皮細胞制御に関与するリガンドとして同定する段階
を含む、内皮細胞制御に関与するリガンドを同定する方法。

【請求項22】

試験化合物が内皮細胞の増殖を阻害するかどうかを判定する段階をさらに含む、請求項21記載の方法。

【請求項23】

内皮細胞が培養物中に存在する、請求項22記載の方法。

【請求項24】

内皮細胞が哺乳動物中に存在する、請求項22記載の方法。

【請求項25】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィプログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6

10

20

30

40

50

；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGI融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるヒト膜貫通タンパク質と試験化合物とを接触させる段階；

試験化合物のヒト膜貫通タンパク質への結合を測定する段階；

タンパク質に結合する試験化合物を、内皮細胞制御に関与するリガンドとして同定する段階

10

を含む、内皮細胞制御に関与するリガンドを同定する方法。

20

【請求項26】

培養において化合物を試験し、内皮細胞の増殖を阻害するかどうかを判定する段階をさらに含む、請求項25記載の方法。

【請求項27】

哺乳動物において化合物を試験し、内皮細胞の増殖を阻害するかどうかを判定する段階をさらに含む、請求項25記載の方法。

【請求項28】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073

30

40

50

タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3（ショウジョウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される、膜貫通ドメインを欠く可溶型ヒト膜貫通タンパク質。

【請求項29】

ヒト膜貫通タンパク質の細胞外ドメインからなる、請求項28記載の可溶型。

【請求項30】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド（A4）前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14（膜挿入型）；スコチン；ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CLST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3（G3mマークー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12（プロスタサイクリン）受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3（ショウジョウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるヒト膜貫通タンパク質の膜貫通ドメインを欠く可溶型を患者に投与し、これにより患者の新血管形成を阻害する段階を含む、新血管形成の阻害を必要とする患者の新血管形成を

10

20

30

40

50

阻害する方法。

【請求項 3 1】

患者が血管形成化腫瘍を有する、請求項30記載の方法。

【請求項 3 2】

患者が多発性囊胞性腎疾患を有する、請求項30記載の方法。

【請求項 3 3】

患者が糖尿病性網膜症を有する、請求項30記載の方法。

【請求項 3 4】

患者が関節リウマチを有する、請求項30記載の方法。

【請求項 3 5】

患者が乾癬を有する、請求項30記載の方法。

【請求項 3 6】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィプログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド（A4）前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14（膜挿入型）；スコチン；ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CLST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3（G3mマークー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUR01MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12（プロスタサイクリン）受容体（IP）；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3（ショウジョウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGI融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む、検出可能な成分に結合している分子を、患者に投与する段階；

患者において検出可能な成分に結合している分子を検出し、これにより患者の新血管形成の部位を同定する段階

を含む、患者の新血管形成の部位を同定する方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 7】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシティンリッチCRELD1からなる群より選択されるタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む分子と患者から採取した体液とを接触させる段階；

この分子と交差反応する体液中の物質を検出する段階であって、ここで交差反応する物質の検出により患者の新血管形成が示唆される段階を含む、患者の新血管形成をスクリーニングする方法。

【請求項 3 8】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケ

10

20

30

40

50

モカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同意；インテグリン、 11；インターフェロン、 ；誘導性タンパク質 (クローンIFI-6-16)；CL ST 11240タンパク質；H因子 (補体) 様；tweety相同意2 (ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同意4 (ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、 V (ビトロネクチン受容体、 ポリペプチド、 抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、 4、 37kDa (コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバー0；免疫グロブリン重鎖定常 3 (G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1 MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12 (プロスタサイクリン) 受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、 ポリペプチド；NADH脱水素酵素 (ユビキノン) 1 サブ複合体、 1、 7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、 ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同意3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2 (赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同意3 (ショウジョウバエ)；リンホトキシン (TNFスーパーファミリー、メンバー3) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4 (メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720 (クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、 ；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数の遺伝子を発現する細胞と試験化合物とを接触させる段階；

該細胞のmRNAまたは該mRNAからコピーしたcDNAもしくはcRNAを、該1つまたは複数の遺伝子のmRNAに相補的な核酸プローブとハイブリダイズすることにより、該1つまたは複数の遺伝子の発現量を測定する段階；

試験化合物により該1つまたは複数の遺伝子の発現が減少した場合、この化合物を腫瘍を治療するための候補薬剤として同定する段階、または試験化合物により該1つまたは複数の遺伝子の発現が増加した場合、この化合物を創傷治癒を促進するための候補薬剤として同定する段階

を含む、腫瘍または創傷を治療するための候補薬剤を同定する方法。

【請求項 3 9】

細胞が内皮細胞である、請求項38記載の方法。

【請求項 4 0】

細胞が、1つまたは複数の遺伝子を発現するための発現構築物をトランスフェクトした組換え宿主細胞である、請求項38記載の方法。

【請求項 4 1】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH : ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同意；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2 (ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同意1 (ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド (A4) 前駆タンパク質 (プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25 (鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同意、脂質不飽和化酵素 (ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン 9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14 (膜挿入型)；スコチン；ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同意；インテグリン、 11；インターフェロン、 ；誘導性タンパク質 (クローンIFI-6-16)；CL ST 11240タンパク質；H因子 (補体) 様；tweety相同意2 (ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同意4 (ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、 V (ビトロネクチン受容体、 ポリペプチド、 抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、 4、 37kDa (コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバー0；免疫グロブリン重鎖定常 3 (G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1 MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12 (プロスタサイクリン) 受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、 ポリペプチド；NADH脱水素酵素 (ユビキノン) 1 サブ複合体、 1、 7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、 ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同意3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2 (赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同意3 (ショウジョウバエ)；リンホトキシン (TNFスーパーファミリー、メンバー3) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4 (メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720 (クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、 ；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数の遺伝子を発現する細胞と試験化合物とを接触させる段階；

10

20

30

40

50

ST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同意体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同意体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3（G3mマークー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラランジン12（プロスタサイクリン）受容体（IP）；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同意体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同意体3（ショウジョウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数のタンパク質を発現する細胞と試験化合物とを接触させる段階；

該細胞内の該1つまたは複数の該タンパク質の量を測定する段階；

試験化合物により該細胞内の1つまたは複数の該タンパク質の量が減少した場合、この化合物を腫瘍を治療するための候補薬剤として同定する段階、または試験化合物により該細胞内の1つまたは複数の該タンパク質の量が増加した場合、この化合物を創傷治癒を処置するための候補薬剤として同定する段階を含む、腫瘍または創傷を治療するための候補薬剤を同定する方法。

【請求項42】

細胞が内皮細胞である、請求項41記載の方法。

30

【請求項43】

細胞が、1つまたは複数のタンパク質をコードする発現構築物をトランスフェクトした組換え宿主細胞である、請求項41記載の方法。

【請求項44】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同意体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同意体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド（A4）前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同意体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14（膜挿入型）；スコチン；ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同意体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CLST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同意体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同意体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質

40

50

、 4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスマRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスマRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数のタンパク質を発現する細胞と試験化合物とを接触させる段階；

該細胞内の該1つまたは複数のタンパク質の活性を測定する段階；

試験化合物により該細胞内の1つまたは複数の該タンパク質の活性が減少した場合、この化合物を腫瘍を治療するための候補薬剤として同定する段階、または試験化合物により該細胞内の1つまたは複数の該タンパク質の活性が増加した場合、この化合物を創傷治癒を処置するための候補薬剤として同定する段階

を含む、腫瘍または創傷を治療するための候補薬剤を同定する方法。

【請求項45】

細胞が内皮細胞である、請求項44記載の方法。

【請求項46】

細胞が、1つまたは複数のタンパク質をコードする発現構築物をトランスフェクトした組換え宿主細胞である、請求項44記載の方法。

【請求項47】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスマRNA全長挿入cDNAクローンEURO1

10

20

30

40

50

MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグランジンI2(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数のタンパク質をコードする発現構築物をトランスフェクトした組換え宿主細胞と試験化合物とを接触させる段階；

該細胞の増殖量を測定する段階；

試験化合物が該細胞の増殖を阻害する場合、この化合物を腫瘍を有する患者を治療するための候補薬剤として同定する段階、または該細胞の増殖を促進する試験化合物を、創傷治癒を促進するための候補薬剤として同定する段階を含む、腫瘍を有する患者を治療するための、または創傷を治療するための候補薬剤を同定する方法。

【請求項48】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグランジンI2(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数のタンパク質をコードする発現構築物をトランスフェクトした組換え宿主細胞と試験化合物とを接触させる段階；

10

20

30

40

50

リカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるタンパク質に特異的に結合する可変領域を含む1つまたは複数の分子と細胞集団とを接触させる段階；

該分子に結合した集団内の細胞を検出する段階；

該1つまたは複数の分子に結合している細胞を内皮細胞として同定する段階を含む、内皮細胞を同定する方法。

10

【請求項49】

1つまたは複数の分子に結合した細胞を、結合しなかった細胞から単離する段階をさらに含む、請求項48記載の方法。

【請求項50】

1つまたは複数の分子が無傷の抗体である、請求項48記載の方法。

【請求項51】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUR01MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニジンI2(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される遺伝子のcDNAまたはmRNAに相補的な1つまたは複数の核酸ハイブリダイゼーションプロ

20

30

40

50

ープと細胞集団のcDNAまたはmRNAとを接触させる段階；

該核酸ハイブリダイゼーションプローブに特異的にハイブリダイズしたcDNAまたはmRNAを検出する段階；

その核酸が該核酸ハイブリダイゼーションプローブに特異的にハイブリダイズした細胞を、内皮細胞として同定する段階を含む、内皮細胞を同定する方法。

【請求項 5 2】

腫瘍を有するまたは腫瘍を発症する危険性を有するヒト対象に、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質、またはTEMタンパク質をコードする核酸を投与し、これによりヒト対象においてTEMタンパク質に対する体液性免疫応答または細胞性免疫応答を上昇させる段階を含む、哺乳動物においてTEMタンパク質に対する免疫応答を誘導する方法。

【請求項 5 3】

免疫応答を増強するために、ヒト対象に免疫アジュvantを投与する段階をさらに含む、請求項52記載の方法。

【請求項 5 4】

内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデ

10

20

30

40

50

カン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマークー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1MAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシテインリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質、またはTEMタンパク質をコードする核酸を創傷を有する対象に投与し、これにより創傷治癒を促進する段階を含む、血管増殖を刺激する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2002年6月21日に提出した仮出願第60/390,187号の利益を主張する。米国政府は、本研究を支援した米国立衛生研究所助成金第CA57345号およびCA43460号の規定に基づき、本発明の一定の権利を有する。

【0002】

発明の技術分野

本発明は、血管形成および抗血管形成の分野に関する。詳細には、腫瘍内皮細胞および正常内皮細胞で特徴的に発現される遺伝子に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

腫瘍が膨張性の増殖をするために血液供給を必要とすることは、現在広く認められている。この認識から、腫瘍の脈管構造が治療標的となる可能性を示すという考えに基づき、腫瘍の血管形成に関する多くの研究が促進された。しかし、腫瘍内皮についてのいくつかの根本的問題は答えがないままである。例えば、腫瘍の血管は同じ組織の正常血管と質的

10

20

30

40

50

に異なるのか？腫瘍内皮と、回復期の創傷または血管形成の他の生理学的もしくは病理学的形態の内皮との関連性はどのようなものであるのか？これらの問題に対する答えは、特異的様式で血管形成を阻害する新しい治療アプローチの可能性に重大な影響を与える。

【0004】

当技術分野では、任意の相違が治療および診断の利益に利用できるように、正常な脈管構造に対する腫瘍の脈管構造を特徴づける必要性が引き続き存在している。

【0005】

遺伝子発現、より正確には遺伝子転写を特徴づけるために用いられ得る1つの技法は、遺伝子発現の連続解析法(Serial Analysis of Gene Expression)(SAGE法)と称される。簡潔に説明すると、SAGEアプローチは、発現される遺伝子に対応する短い所定の配列タグ(SAGEタグ)の単離および解析に基づいた、mRNA転写産物の迅速な量的および質的解析法である。各タグは、転写産物の所定の位置による短いヌクレオチド配列(9~17塩基対長)である。SAGE法では、クローニング反応または增幅反応に固有の偏りを低減するため、タグを二量体化する。(米国特許第5,695,937号を参照されたい)。SAGE法では稀な配列を検出すること、一度に多量の配列を評価すること、およびこれまでに未知の遺伝子を同定するための基礎を提供することが可能であるため、この方法は脈管構造の促進または阻害に関連する遺伝子の特徴づけに特に適している。

【発明の開示】

【0006】

発明の概要

本発明の1つの態様では、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連(surface-associated)、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連(translocating chain-association)膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン(scotin)；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテン(calsyntenin)1；溶質運搬体(solute carrier)ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン(hephaestin)；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグランジンI2(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー-1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ(Notch)相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；

10

20

30

40

50

脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FA P線維芽細胞活性化タンパク質；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む単離された分子を提供する。分子は、例えば無傷の抗体分子、単鎖可変領域(ScFv)、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体であってよい。任意で、分子を細胞毒性成分、治療成分、検出可能な成分、または抗腫瘍薬に結合することができる。

【0007】

10

本発明の別の態様に従い、新血管形成を阻害する方法を提供する。内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド（A4）前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14（膜挿入型）；スコチン；ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CLST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3（G3mマーカー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12（プロスタサイクリン）受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3（ショウジョウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む単離された分子の効果的な量を、それを必要とする対象に投与する。その結果として、新血管形成が阻害される。対象は、例えば血管形成化腫瘍、多発性囊胞性腎疾患、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、または乾癬を有してよい。

【0008】

40

本発明の別の局面は、腫瘍の増殖を阻害する方法である。内向き整流性カリウムチャネ

50

ル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスマタロプロティナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロティナーゼ14(膜挿入型)；スコチソ；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAG E3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質M GC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む単離された分子の効果的な量を、腫瘍を有するヒト対象に投与する。その結果として、腫瘍の増殖が阻害される。

【0009】

本発明の別の局面は、内皮細胞制御に関与するリガンドを同定する方法である。試験化合物を、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスマタロプロティナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロティナーゼ14(膜挿入型)；スコチソ；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一

10

20

30

40

50

過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される単離および精製されたヒト膜貫通タンパク質と接触させる。またこの単離および精製されたヒト膜貫通タンパク質を、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー

トナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサビエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローニングDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む分子と接触させる。抗体可変領域を含む分子のヒト膜貫通タンパク質への結合を測定する。抗体可変領域を含む分子のヒト膜貫通タンパク質への結合を減少させる試験化合物を、内皮細胞制御に関するリガンドとして同定する。培養または哺乳動物において試験化合物をさらに試験して、その化合物の内皮細胞増殖に及ぼす効果を判定することができる。

10

[0 0 1 0]

本発明のさらに別の局面は、内皮細胞制御に関するリガンドを同定する方法である。試験化合物を、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド（A4）前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパー・ファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14（膜挿入型）；スコチン；ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、V11；インターフェロン、；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CLST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3（G3mマーカー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンス mRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグランジン12（プロスタサイクリン）受容体（IP）；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、

ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3（ショウジョウウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるヒト膜貫通タンパク質を含む細胞と接触させる。またこの細胞を、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジ

20

30

40

50

ヨウバエ) ; Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチソ；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、

11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスマRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスマRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む分子と接触させる。抗体可変領域を含む分子の細胞への結合を測定する。抗体可変領域を含む分子の細胞への結合を減少させる試験化合物を、内皮細胞制御に関するリガンドとして同定する。培養または哺乳動物において試験化合物をさらに試験して、その化合物の内皮細胞増殖に及ぼす効果を判定することができる。

【0011】

本発明のさらに別の局面は、内皮細胞制御に関するリガンドを同定する方法である。試験化合物を、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチソ；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タン

10

20

30

40

50

パク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3（G3mマーカー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラランジン12（プロスタサイクリン）受容体（IP）；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1 サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、
10

ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3（ショウジョウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるヒト膜貫通タンパク質と接触させる。試験化合物のヒト膜貫通タンパク質への結合を測定する。タンパク質に結合する試験化合物を、内皮細胞制御に関するリガンドとして同定する。培養または哺乳動物において試験化合物をさらに試験して、その化合物の内皮細胞増殖に及ぼす効果を判定することができる。
20

【0012】

本発明の別の態様は、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド（A4）前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスマタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；マタロプロテイナーゼ14（膜挿入型）；スコチン；ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CLST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3（G3mマーカー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラランジン12（プロスタサイクリン）受容体（IP）；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1 サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B
40

10

20

30

40

50

型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッヂCRELD1からなる群より選択されるヒト膜貫通タンパク質の可溶型である。可溶型は膜貫通ドメインを欠いている。可溶型は、ヒト膜貫通タンパク質の細胞外ドメインから構成され得る。

【0013】

10

本発明により、患者の新血管形成を阻害する方法も提供される。内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグランジンI2(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッヂCRELD1からなる群より選択されるヒト膜貫通タンパク質の可溶型を患者に投与する。その結果として、患者の新血管形成が阻害される。患者は、例えは血管形成化腫瘍、多発性囊胞性腎疾患、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、または乾癬を有してよい。

【0014】

40

本発明のさらに別の局面に従い、患者の新血管形成の部位を同定する方法を提供する。内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NAD

50

H：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スープーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチニン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ピトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KI AA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシティンリッチCRELD1からなる群より選択されるTEMタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む分子を患者に投与する。この分子は検出可能な成分に結合させてある。患者において検出可能な成分を検出し、これにより新血管形成を同定する。

【0015】

本発明のさらに別の態様は、患者の新血管形成をスクリーニングする方法である。患者から採取した体液を、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スープーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチニン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウ

ジョウバエ) ; 一過性の受容器電位 ; 陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスマRNA全長挿入cDNAクローンEURO1IMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラランジン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスマRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるタンパク質の細胞外ドメインに特異的に結合する抗体可変領域を含む分子と接触させる。この分子と交差反応する体液中の物質の検出により、患者の新血管形成が示される。

【0016】

本発明のさらなる態様は、腫瘍を治療するための候補薬剤を同定する方法である。内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスマタロプロティナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロティナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST1240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスマRNA全長挿入cDNAクローンEURO1IMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラランジン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(

10

20

30

40

50

赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシテインリッヂCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数の遺伝子を発現する細胞をそれぞれ、試験化合物と接触させる。該細胞のmRNAと、該1つまたは複数の遺伝子のmRNAに相補的な核酸プローブとをハイブリダイズすることにより、1つまたは複数の遺伝子の発現を測定する。試験化合物により該1つまたは複数の遺伝子の発現が減少した場合に、この化合物を腫瘍を治療するための候補薬剤として同定する。任意で細胞は内皮細胞である。別の方法としてまたは追加として、細胞は、該1つまたは複数の遺伝子の発現構築物をトランスフェクトした組換え宿主細胞である。発現を増加させる試験化合物を、創傷治癒を促進するための候補として同定することができる。

【0017】

本発明のさらに別の態様は、腫瘍を治療するための候補薬剤を同定する方法である。内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカソ2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEURO1IMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KI AA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシテインリッヂCRELD1からなる群より選択される1つま

10

20

30

40

50

たは複数のタンパク質を発現する細胞と試験化合物とを接触させる。該細胞内の該1つまたは複数のタンパク質の量を測定する。試験化合物により該細胞内の1つまたは複数の該タンパク質の量が減少した場合に、その化合物を腫瘍を治療するための候補薬剤として同定する。任意で細胞は内皮細胞である。別の方法としてまたは追加として、細胞は、該1つまたは複数のタンパク質をコードする発現構築物をトランスフェクションした組換え宿主細胞である。あるいは、該細胞内の1つまたは複数の該タンパク質の量を増加させる試験化合物を、創傷治癒を処置するための候補薬剤として同定する。

【0018】

本発明の別の局面に従い、腫瘍を治療するための候補薬剤を同定する方法を提供する。内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST

11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1

サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数のタンパク質を発現する細胞と試験化合物とを接触させる。該細胞内の該1つまたは複数のタンパク質の活性を測定する。試験化合物により該細胞内の1つまたは複数の該タンパク質の活性が減少した場合に、この化合物を腫瘍を治療するための候補薬剤として同定する。任意で細胞は内皮細胞である。別の方法としてまたは追加として、細胞は、該1つまたは複数のタンパク質をコードする発現構築物をトランスフェクトした組換え宿主細胞である。任意で細胞は内皮細胞である。試験化合物が該細胞内の1つまたは複数の該タンパク質の活性を増加させる場合、この化合物を創傷治癒を処置する候補薬剤として同定することができる。

10

20

30

40

50

【0019】

本発明のさらなる局面は、腫瘍を有する患者を治療するための候補薬剤を同定する方法である。試験化合物を、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド

(A4)前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスマタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14（膜挿入型）；スコチン；ケモカイン（C-X-Cモチーフ）リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、V11；インターフェロン、；誘導性タンパク質（クローンIFI-6-16）；CLST 11240タンパク質；H因子（補体）様；tweety相同体2（ショウジョウバエ）；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V（ピトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51）；ギャップ結合タンパク質、V4、37kDa（コネキシン37）；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3（G3mマーカー）；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチニ耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラジン12（プロスタサイクリン）受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素（ユビキノン）1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2（赤血球膜タンパク質バンド3様1）；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー-1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3（ショウジョウバエ）；リンホトキシン（TNFスーパーファミリー、メンバー-3）コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4（メラノーマ関連）；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720（クローンDKFZp686D0720由来）；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択される1つまたは複数のタンパク質をコードする発現構築物とトランスフェクトした組換え宿主細胞とを接触させる。該細胞の増殖を測定する。該細胞の増殖を阻害する試験化合物を、腫瘍を有する患者を治療するための候補薬剤として同定する。該細胞の増加を刺激する試験化合物を、創傷治癒に使用する等の、新血管形成を促進するための候補薬剤として同定する。

【0020】

本発明の別の局面は、内皮細胞を同定する方法である。内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2（ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン）；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1（ショウジョウバエ）；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド (A4)前駆タンパク質（プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病）；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25（鎖移動関連膜タンパク質）；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素（ショウジョウバエ）；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メ

10

20

30

40

50

ラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン 9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、 11；インターフェロン、 ；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、 V(ビトロネクチン受容体、 ポリペプチド、 抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、 4、 37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常 3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3 455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC 15523；プロスタグランジンI2(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、 ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1 サブ複合体、 1、 7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、 ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、 ；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシスティンリッチCRELD1からなる群より選択されるタンパク質に特異的に結合する可変領域を含む1つまたは複数の分子と、細胞集団とを接触させる。該分子に結合した集団内の細胞を検出する。該分子に結合している細胞を内皮細胞として同定する。任意で該分子に結合した細胞を、結合しなかった細胞から単離する。該分子は、例えば無傷の抗体であってもよい。

【0021】

本発明のさらに別の局面は、内皮細胞を同定する方法である。内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン 9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、 11；インターフェロン、 ；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、 V(ビトロネクチン受容体、 ポリペプチド、 抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、 4、 37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常 3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質

10

20

30

40

50

IMAGE3455200；ホモサピエンス mRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシスティンリッチCRELD1からなる群より選択される核酸配列によって同定されるDNA、cDNA、またはmRNAに相補的な1つまたは複数の核酸ハイブリダイゼーションプローブと、細胞集団のcDNAまたはmRNAとを接触させる。該核酸ハイブリダイゼーションプローブに特異的にハイブリダイズしたcDNAまたはmRNAを検出する。そのcDNAまたはmRNAが特異的にハイブリダイズした細胞を、内皮細胞として同定する。

【0022】

本発明の別の態様では、哺乳動物においてTEMタンパク質に対する免疫応答を誘導する方法を提供する。そのような免疫を用いて、体内における腫瘍細胞の伝播を防止、抑止、または阻害することができる。TEMタンパク質またはTEMタンパク質をコードする核酸を、腫瘍を有するまたは腫瘍を発症する危険性を有するヒト対象に投与する。TEMタンパク質は、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)

10

20

30

40

50

) ; リンホトキシン (TNFスーパーファミリー、メンバー3) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連) ; 脂肪腫HMGIC融合パートナー ; アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質 ; SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1 ; PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型 ; ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来) ; FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子 ; EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるタンパク質である。これにより、ヒト対象においてTEMタンパク質に対する体液性免疫応答または細胞性免疫応答が上昇する。免疫応答を増強するために、免疫アジュvantを用いることができる。

【0023】

本発明の別の態様に従い、TEMタンパク質またはTEMタンパク質をコードする核酸をそれを必要とする対象に提供することにより、血管増殖が刺激される。TEMタンパク質は、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカント2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、；11；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、；ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、；37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、；ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、；ポリペプチド；KI AA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン(TNFスーパーファミリー、メンバー3)コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスmRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；EGF様ドメイン1を有するシステインリッチCRELD1からなる群より選択されるタンパク質である。血管増殖を必要とする対象は、例えば創傷を有する対象である。

【0024】

新血管形成および新血管形成を含むまたは必要とする病理学的過程に関する検出、診断、治療、および薬物スクリーニングのための試薬および方法を伴う技術を提供する本明細書を読むことにより、これらおよび他の態様は当業者に明らかになるであろう。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

発明の詳細な説明

本発明者らは、正常内皮と比較して腫瘍内皮において有意に高レベルで発現し（2倍）、かつ膜タンパク質をコードする76個のヒト遺伝子を同定した。表1を参照されたい。これらの遺伝子のほとんどは、培養で維持した内皮細胞(EC)において発現しないかまたは比較的低レベルで発現していた。興味深いことに、腫瘍内皮遺伝子は、その組織または器官起源にかかわらず、試験したすべての腫瘍で発現していた。ほとんどの腫瘍内皮遺伝子は、黄体および創傷においても発現していた。

【 0 0 2 6 】

正常内皮と腫瘍内皮が多くの内皮細胞特異的マーカーを共有し、高度に関連していることは明白である。腫瘍由来の内皮が同じ種類の正常組織に由来する内皮と質的に異なり、また初代内皮培養物と異なることも、同様に明白である。これらの遺伝子はいくつかの異なる組織種に由来する腫瘍で特徴的に発現し、このことから一般に腫瘍内皮が正常内皮と異なることが実証される。腫瘍内皮において差次的に発現する遺伝子は、黄体形成および創傷治癒等の他の血管形成過程においても発現する。したがって、腫瘍における新たな血管の形成は、本質的に「腫瘍血管形成」というよりもむしろ「新血管形成」とみなす方がより妥当である。この差異は様々な観点から重要であり、他の生理学的または病理学的過程において產生されるシグナルの多くまたは基本的に同じシグナルを用いて、腫瘍が脈管構造を補充するという考え方と一致する。腫瘍が「治癒していない創傷」を表すということは、癌生物学において最も古い考え方の1つである。

【 0 0 2 7 】

配列および文献研究により、TEMタンパク質のファミリー間で行う以下の同定が可能となった。膜貫通領域を含む膜関連TEMタンパク質を同定した。これらには、内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH：ユビキノン酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体；仮想タンパク質MGC5508；シンデカン2(ヘパラン硫酸プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)；仮想タンパク質BC002942；性質不明造血；幹/前駆細胞タンパク質MDS032；FAT腫瘍抑制因子相同体1(ショウジョウバエ)；Gタンパク質共役受容体4；アミロイド(A4)前駆タンパク質(プロテアーゼネキシンII、アルツハイマー病)；腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25(鎖移動関連膜タンパク質)；主要組織適合性複合体、クラスI、A；変性精母細胞相同体、脂質不飽和化酵素(ショウジョウバエ)；マトリックスメタロプロテイナーゼ25；前立腺幹細胞抗原；メラノーマ細胞；接着分子；Gタンパク質共役受容体；プロトカドヘリン9；マトリックス；メタロプロテイナーゼ14(膜挿入型)；スコチン；ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14；マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体；インテグリン、1；インターフェロン、；誘導性タンパク質(クローンIFI-6-16)；CLST 11240タンパク質；H因子(補体)様；tweety相同体2(ショウジョウバエ)；一過性の受容器電位；陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2；仮想タンパク質PR01855；sprouty相同体4(ショウジョウバエ)；アクセサリータンパク質BAP31；インテグリン、V(ビトロネクチン受容体、ポリペプチド、抗原CD51)；ギャップ結合タンパク質、4、37kDa(コネキシン37)；カルシンテニン1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6；配列類似性を有するファミリー3、メンバーC；免疫グロブリン重鎖定常3(G3mマーカー)；ヘファエスチン；仮想タンパク質DKFZp761D0211；シスプラチン耐性関連タンパク質CRR9p；仮想タンパク質IMAGE3455200；ホモサピエンスmRNA全長挿入cDNAクローンEUROIMAGE881791；仮想タンパク質MGC15523；プロスタグラニン12(プロスタサイクリン)受容体(IP)；CD164抗原、シアロムチン；推定Gタンパク質共役受容体GPCR41；DKFZP566H073タンパク質；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；NADH脱水素酵素(ユビキノン)1サブ複合体、1、7.5kDa；CD151抗原；血小板由来増殖因子受容体、ポリペプチド；KIAA0102遺伝子産物；B7相同体3；溶質運搬体ファミリー4、陰イオン交換体、メンバー2(赤血球膜タンパク質バンド3様1)；エンドセリン受容体B型、細胞死に対するディフェンダー-1；膜貫通、前立腺アンドロゲン誘導RNA；ノッチ相同体3(ショウジョウバエ)；リンホトキシン

10

20

30

40

50

(TNFスーパーファミリー、メンバー3) コンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(メラノーマ関連)；脂肪腫HMGIC融合パートナー；アンキリン反復含有タンパク質AKR1に類似した仮想タンパク質；SDR1短鎖脱水素酵素/還元酵素1；PCSK7プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン7型；ホモサピエンスマRNA、cDNA DKFZp686D0720(クローンDKFZp686D0720由来)；FAP線維芽細胞活性化タンパク質、；MCAMメラノーマ細胞接着分子；およびEGF様ドメイン1を有するシスティンリッチCRELD1が含まれる。

【0028】

ECは正常または腫瘍組織内の全細胞の微量な画分のみを表しており、最も高いレベルで発現するそのようなEC転写産物のみが、未分画組織から作製したライプラリーで示されると考えられる。したがって、本研究で説明する遺伝子によって、今後ヒト血管形成の基本的および臨床的研究のための価値ある資源が供給されるはずである。これらの遺伝子のそれぞれに対応する核酸および/またはタンパク質を、表1に示すように、ユニジーン(Unigene)、OMIM、および/またはタンパク質データベースで同定する。

【0029】

本発明による単離および精製された核酸とは、ヒトゲノムにおいて連結している遺伝子に連結していない遺伝子である。さらにこれら核酸は、異なる遺伝子による多数の異なる配列を含む混合物中ライプラリー等には存在しない。しかしこれら核酸は、ベクター配列または天然では隣接していない他の遺伝子の配列等他の遺伝子に連結させてもよい。本明細書で開示するタグは、これらが作製された方法により、SAGEタグを作製するために用いたタギング酵素の最も3'側の制限酵素認識部位の3'側の配列を表す。この場合、タグは、mRNAに対応するcDNA分子内の最も3'側のNlaIII部位の3'側である。タグに相当する核酸は、例えばRNA、cDNA、またはゲノムDNAであってよい。配列データベースと比較することによりそのような相当する核酸を決定して、配列の同一性を決定することができる。配列の比較は、米国国立医学図書館、米国国立生命工学情報センターから利用できるBLAST等の任意の利用可能な技法を用いて行うことができる。タグをゲノムライプラリーまたはcDNAライプラリーに対してハイブリダイゼーションプローブとして使用し、その遺伝子の由来元を同定することもできる。したがって、配列比較もしくはクローニング、またはこれらの方法の組み合わせを用いて、当業者は全長核酸配列を得ることができる。タグに対応する遺伝子は、コード配列または3'非翻訳領域(UTR)の3'末端、タグを作製するために用いた、cDNA内の制限エンドヌクレアーゼの最も3'側の認識部位の3'側に、タグの配列を含むことになる。核酸は、センス鎖を表してもアンチセンス鎖を表してもよい。本明細書で配列特殊性を有する核酸およびタンパク質を開示するが、これらは個々人に由来してよい。ヒト集団内で生じる対立遺伝子変種は、そのような核酸およびタンパク質の範囲内に含まれる。当業者は、対立遺伝子変種を同じ遺伝子またはタンパク質と同定することができる。核酸が特定されれば、当業者は存在するオープンリーディングフレームおよびひいてはオープンリーディングフレームによってコードされるポリペプチドの配列を容易に決定することができ、また当技術分野で周知の技法を用いて、適切な宿主でそのようなタンパク質を発現させることができる。そのようなポリペプチドを含むタンパク質は、天然タンパク質、ヒトまたは他の種に由来する他の遺伝子による外因性配列を含む融合タンパク質、エビトープ化ポリペプチド等であってよい。単離および精製されたタンパク質は細胞内に存在せず、核酸、脂質等の通常の細胞構成成分から分離されている。典型的にタンパク質は、組成物中に主な種類のタンパク質を、例えば存在するタンパク質の50%、60%、70%、80%、90%、さらには95%を超えて含む程度まで精製される。

【0030】

本発明によるタンパク質を用いて、当業者はそのタンパク質に特異的に結合する抗体を容易に作製することができる。そのような抗体は、モノクローナル抗体であってもポリクローナル抗体であってもよい。また、キメラ抗体、ヒト化抗体、または完全なヒト抗体であってもよい。Fab、Fab'、Fab2、Fab'2、および单鎖の可変領域を含む、任意の機能的断片または抗体の誘導体を用いることができる。断片または誘導体が内皮マーカータンパク質への結合特異性を保持する限りは、これを用いることができる。所定の一連の条件下で

10

20

30

40

50

抗体と適切な抗原との結合、抗体と無関係な抗原との結合、または抗体と抗原混合物との結合を比較することにより、抗体の結合特異性について試験することができる。抗体が、無関係の抗原または抗原混合物と比較して、適切な抗原に少なくとも2倍、5倍、7倍、好ましくは10倍多く結合する場合、この抗体を特異的であると見なす。

【0031】

そのような部分的ないしは完全なヒト抗体を作製するための技法は当技術分野で周知であり、任意のそのような技法を用いることができる。1つの特に好ましい態様により、ヒト重鎖および軽鎖抗体遺伝子を発現するように操作した遺伝子組換えマウスで、完全なヒト抗体配列を作製することができる。様々なクラスの抗体を產生し得る遺伝子組換えマウスの多くの株が作製されている。所望の抗体を产生する遺伝子導入マウスのB細胞を融合して、所望の抗体を連續して產生するハイブリドーマ細胞株を作製することができる。例えば、Nina D. Russel、Jose R. F. Corvalan、Michael L. Gallo、C. Geoffrey Davis、Liise-Anne Pirofski、Production of Protective Human Antipneumococcal Antibodies by Transgenic Mice with Human Immunoglobulin Loci、Infection and Immunity、2000年4月、1820～1826ページ；Michael L. Gallo、Vladimir E. Ivanov、Aya Jakobovits、およびC. Geoffrey Davis、The human immunoglobulin loci introduced into mice: V (D) and J gene segment usage similar to that of adult humans、European Journal of Immunology 30: 534-540、2000；Larry L. Green、Antibody engineering via genetic engineering of the mouse: XenoMouse strains are a vehicle for the facile generation of therapeutic human monoclonal antibodies、Journal of Immunological Methods 231 11-23、1999；Yang X-D、Corvalan JRF、Wang P、Roy CM-N、およびDavis CG、Fully Human Anti-interleukin-8 Monoclonal Antibodies: Potential Therapeutics for the Treatment of Inflammatory Disease States、Journal of Leukocyte Biology 第66巻、401～410ページ(1999)；Yang X-D、Jia X-C、Corvalan JRF、Wang P、CG Davis、およびJakobovits A、Eradication of Established Tumors by a Fully Human Monoclonal Antibody to the Epidermal Growth Factor Receptor without Concomitant Chemotherapy、Cancer Research 第59巻第6号、1236～1243ページ(1999)；Jakobovits A、Production and selection of antigen-specific fully human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig loci、Advanced Drug Delivery Reviews 第31巻、33～42ページ(1998)；Green LおよびJakobovits A、Regulation of B cell development by variable gene complexity in mice reconstituted with human immunoglobulin yeast artificial chromosomes、J. Exp. Med. 第188巻第3号、483～495ページ(1998)；Jakobovits A、The long-awaited magic bullets: therapeutic human monoclonal antibodies from transgenic mice、Exp. Opin. Invest. Drugs 第7(4)巻、607～614ページ(1998)；Tsuda H、Maynard-Currie K、Reid L、Yoshida T、Edamura K、Maeda N、Smithies O、Jakobovits A、Inactivation of Mouse HPRT locus by a 203-bp retrotransposon insertion and a 55-kb gene-targeted deletion: establishment of new HPRT-Deficient mouse embryonic stem cell lines、Genomics 第42巻、413～421ページ(1997)；Sherman-Gold, R、Monoclonal Antibodies: The Evolution from '80s Magic Bullets To Mature, Mainstream Applications as Clinical Therapeutics、Genetic Engineering News 第17巻第14号 (1997年8月)；Mendez M、Green L、Corvalan J、Jia X-C、Maynard-Currie C、Yang X-d、Gallo M、Louie D、Lee D、Eickson K、Luna J、Roy C、Abderrahim H、Kirschenbaum F、Noguchi M、Smith D、Fukushima A、Hales J、Finer M、Davis C、Zsebo K、Jakobovits A、Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice、Nature Genetics 第15巻、146～156ページ(1997)；Jakobovits A、Mice engineered with human immunoglobulin YACs: A new technology for production of fully human antibodies for autoimmunity therapy、Weir's Handbook of Experimental Immunology, The Integrated Immune System 第IV巻、194.1～194.7ページ(1996)；Jakobovits A、Production of fully human antibodies by transgenic mice、Current Opinion in Biotechnology 第6巻第5号、561～566ページ(1995)；Mendez M、Abderrahim 50

H、Noguchi M、David N、Hardy M、Green L、Tsuda H、Yoast S、Maynard-Currie C、Garza D、Gemmill R、Jakobovits A、Klapholz S、Analysis of the structural integrity of YACs comprising human immunoglobulin genes in yeast and in embryonic stem cells、*Genomics* 第26巻、294～307ページ(1995)；Jakobovits A、YAC Vectors: Humanizing the mouse genome、*Current Biology* 第4巻第8号、761～763ページ(1994)；Arbones M、Ord D、Ley K、Ratech H、Maynard-Curry K、Otten G、Capon D、Tedder T、Lymphocyte homing and leukocyte rolling and migration are impaired in L-selectin-deficient mice、*Immunity* 第1巻第4号、247～260ページ(1994)；Green L、Hardy M、Maynard-Curry K、Tsuda H、Louie D、Mendez M、Abderrahim H、Noguchi M、Smith D、Zeng Yら、Antigen-Specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs、*Nature Genetics* 第7巻第1号、13～21ページ(1994)；Jakobovits A、Moore A、Green L、Vergara G、Maynard-Curry K、Austin H、Klapholz S、Germline transmission and expression of a human-derived yeast artificial chromosome、*Nature* 第362巻第6417号、255～258ページ(1993)；Jakobovits A、Vergara G、Kennedy J、Hales J、McGuinness R、Casentini-Borocz D、Brenner D、Otten G、Analysis of homozygous mutant chimeric mice: deletion of the immunoglobulin heavy-chain joining region blocks B-cell development and antibody production、*Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 第90巻第6号、2551～2555ページ(1993)；Kucherlapatiら、米国特許第6,1075,181号を参照されたい。
10

【0032】

抗体はファージディスプレイ法を用いて作製することもできる。そのような技法を用いて、最初の抗体を単離することもできるし、または特異性もしくは結合特性を改変した変種を作製することもできる。単鎖Fvもまた、そのまま便利に用いることができる。これらは、必要に応じてワクチン接種した遺伝子組換えマウスから作製することができる。抗体は、細胞培養、ファージ、またはウシ、ウサギ、ヤギ、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ヒツジ、イヌ、ネコ、サル、チンパンジー、類人猿を含むがこれらに限定されない様々な動物で產生させることができる。
20

【0033】

放射性元素、発色団、フルオロフォア等の検出可能な成分を用いて、抗体を標識することができる。そのような標識化抗体を、インビオまたは単離した試験試料での診断技法に用いることができる。抗体を、例えば化学療法薬または毒素等の薬剤に結合することも可能である。サイトカイン、リガンド、別の抗体と結合することもできる。抗腫瘍効果を達成するために抗体に結合するのに適した薬剤には、インターロイキン2(IL-2)および腫瘍壞死因子(TNF)等のサイトカイン；アルミニウム(III)テトラスルホン酸フタロシアニン、ヘマトポルフィリン、およびフタロシアニンを含む、光線力学的療法に用いるための光増感剤；ヨウ素-131(¹³¹I)、イットリウム-90(⁹⁰Y)、ビスマス-212(²¹²Bi)、ビスマス-213(²¹³Bi)、テクネチウム-99m(^{99m}Tc)、レニウム-186(¹⁸⁶Re)、およびレニウム-188(¹⁸⁸Re)等の放射性核種；ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、メトレキセート、ダウノマイシン、ネオカルチノスタチン、およびカルボプラチン等の抗生物質；ジフテリア毒素、シュードモナス外毒素A、ブドウ球菌エンテロトキシンA、アブリンA毒素、リシンA(脱グリコシルリシンAおよび天然リシンA)、TGF- β 毒素、チャイニーズコブラ(*naja naja atra*)の細胞毒素、およびゲロニン(gelonin)植物毒素)等の、細菌、植物、および他の毒素；レストリクトシン(restorictocin)(アスペルギルス・レストリクタス(*Aspergillus restrictus*)の產生するリボソーム不活性化タンパク質)、サポリン(サボナリア・オフィシナリス(*Saponaria officinalis*)由来のリボソーム不活性化タンパク質)、およびRNase等の、植物、細菌、および菌類由来のリボソーム不活性化タンパク質；チロシンキナーゼ阻害剤；Iy207702(ニフッ化プリンヌクレオシド)；抗腫瘍薬(例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、毒素をコードするプラスミド、メトレキセート等)を含むリポソーム；ならびにF(ab)等の他の抗体または抗体断片が含まれる。
30
40

【0034】

そのような抗体誘導体は当技術分野で周知であるため、当業者はこれを容易に理解し、作製することができると考えられる。抗体はそれ自体に細胞毒性があつてもよいし、または抗体を用いて体内の特定の部位に細胞毒性薬を送達してもよい。抗体を必要とする個人に、受動免疫として抗体を投与することができる。

【0035】

タンパク質配列による、細胞表面タンパク質および分泌タンパク質の細胞外領域の特徴付けは、シグナル配列、膜貫通ドメイン、および機能ドメインの予測に基づく。抗体は、膜結合性タンパク質、特にそのようなタンパク質の細胞外ドメイン、または分泌タンパク質に特異的に免疫反応性があることが好ましい。そのような標的は、典型的に細胞の内部または核に到達できない抗体に容易に近づくことができる。しかしいくつかの応用では、細胞内タンパク質またはエピトープを対象とした抗体が同様に有用な場合もある。さらに診断目的では、全細胞アッセイよりもむしろ細胞溶解液を用いる場合があるため、細胞内タンパク質またはエピトープも同様に優れた標的となり得る。

【0036】

コンピュータープログラムを用いて、配列が既知であるタンパク質の細胞外ドメインを同定することができる。そのようなプログラムには、SMARTソフトウェア (Schultzら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 5857-5864、1998) およびPfamソフトウェア (Batemanら、Nucleic acids Res. 28: 263-266、2000)、ならびにPSORTIIが含まれる。典型的に、そのようなプログラムにより膜貫通ドメインが同定される。細胞外ドメインは、膜貫通ドメインのすぐ近傍に同定される。細胞外領域およびシグナル切断部位の予測は概算にすぎない。+または-5残基の誤差がある可能性がある。シグナル配列は、3つの異なる方法 (Nielsenら、Protein Engineering 10: 1-6、1997、Jaglaら、Bioinformatics 16: 245-250、2000、Nakai, KおよびHorton, P.、Trends in Biochem. Sci. 24:34-35、1999) を用いて、より正確を期して予測することができる。同様に、膜貫通(TM)ドメインも複数の予測法により同定することができる。(Pasquierら、Protein Eng. 12:381-385、1999、Sonhammerら、In Proc. of Sixth Int. Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology、175~182ページ、Ed J. Glasgow、T. Littlejohn、F. Major、R. Lathrop、D. Sankoff、およびC. Sensen Menlo Park、CA: AAAI Press、1998、Kleinら、Biochim. Biophys. Acta、815:468、1985、NakaiおよびKanehisa、Genomics、14: 897-911、1992)。あいまいな場合には、十分に特徴づけされたタンパク質における機能ドメインの位置をガイドとして使用し、細胞内局在性を指定する。

【0037】

新規タンパク質の推定機能または推定機能ドメインは、BLAST検索により同定したデータベースの相同領域から (Altschulら、Nucleic Acid Res. 25: 3389-3402、1997)、および/またはPfam (Batemanら、Nucleic Acids Res. 27:260-262、1999)、BLOCKS (Henikoffら、Nucl. Acids Res. 28:228-230、2000)、およびSMART (Pontingら、Nucleic Acid Res. 27, 229-232、1999) 等の保存ドメインデータベースから推測することができる。単一膜貫通ドメインタンパク質では、細胞外ドメインは膜貫通ドメインに隣接した領域を含む（外から内またはI型クラス）。複数膜貫通ドメインタンパク質では、細胞外ドメインは2つの隣接したドメインの間の領域も含む（内から外および外から内）。N末端領域が細胞質側であるII型膜貫通ドメインタンパク質では、膜貫通ドメインに続く領域が一般に細胞外である。一方、分泌タンパク質は膜貫通タンパク質をもたず、そのため全タンパク質を細胞外と見なす。

【0038】

標準的な技法を用いて、膜結合性タンパク質を操作して膜貫通ドメインを除去し、リガンドに結合し得る細胞外部分を残すことができる。膜貫通受容体タンパク質のそのような可溶型を用いて、リガンドに対する結合において天然型と競合させることができる。したがってそのような可溶型は阻害剤として働き、臨床的に抗血管形成薬として、天然リガンドを定量するための診断手段として、およびTEM:リガンド複合体の活性を調節または模倣する小分子を同定するアッセイにおいて用いることができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 9 】

あるいは、内皮マーカー自身をワクチンとして使用し、ワクチン接種した動物またはヒトの免疫応答を亢進することができる。そのような用途には、タンパク質、または関心対象の細胞内、細胞外、または分泌TEMに相当するそのようなタンパク質の免疫原性断片を、対象に投与する。免疫原は、精製標品としてまたは適切に発現する細胞により提供することができる。投与は、免疫原の送達により直接的であっても、または対象において関心対象の免疫原の発現をもたらす条件下で免疫原をコードする核酸を送達することにより間接的であってもよい。関心対象のTEMは、腫瘍内皮細胞の精製集団または腫瘍内皮細胞と樹上細胞の融合細胞の集団等の発現細胞により送達してもよい。関心対象のTEMをコードする核酸は、ウイルスもしくは非ウイルス送達ベクター、または媒体で送達することができる。関心対象のヒトTEMをコードする非ヒト配列または他の哺乳動物相同体を用いて、ヒト対象において所望の免疫応答を誘導することができる。本発明のTEMのいくつかについては、文献から、または十分に当技術分野の技術の範囲内にある技法を用いて、マウス、ラット、または他のオーソロジック配列を得ることができる。

10

【 0 0 4 0 】

内皮細胞特異的として本明細書に開示するマーカーを用いて、内皮細胞を同定することができる。これらには、本明細書で同定した76個のヒトマーカー、すなわち腫瘍内皮マーカーが含まれる。そのようなマーカーに特異的な抗体を用いて、抗体をいくつかの内皮細胞を含む細胞集団と接触させることにより、そのような細胞を同定することができる。抗体と交差反応する物質の存在により、特定の細胞が内皮として同定される。同様に、交差反応性物質の存在について細胞の溶解液を試験することもできる。免疫プロット法、放射性免疫測定法、ELISA法、免疫沈降法、および免疫組織化学法を含む、交差反応性物質を検出する任意の公知の型式または技法を用いることができる。さらに、これらのマーカーに対する核酸プローブを用いて、内皮細胞を同定することも可能である。ノーザンプロット法、RT-PCR法、マイクロアレイハイブリダイゼーション法、およびインサイチューハイブリダイゼーション法を含む、任意のハイブリダイゼーション技法を用いることができる。

20

【 0 0 4 1 】

1つまたは複数のTEMを含むと考えられる細胞を試験し、診断目的で腫瘍内皮細胞を同定することができる。対象の組織および体液の両方を試験することができる。例えば、患者の血液を細胞内TEM、膜結合性TEMの証拠について、および分泌TEMについて試験することができる。細胞内および/または膜結合性TEMは、これらの因子の高レベルでの発現および/またはTEMを発現する細胞の溶解による結果として体液中に存在する可能性がある。

30

【 0 0 4 2 】

本発明の内皮マーカーに対する抗体を用いて、様々な種類の内皮細胞の集団を作製することもできる。蛍光活性化セルソーティングを含むがこれに限定されない当技術分野で公知の任意の技法に従い、抗体を用いて細胞集団を精製することができる。そのような技法により、正常、腫瘍、または全内皮細胞であろうとなかろうと、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%、さらには99%が所望の内皮細胞の種類である集団を単離することが可能となる。抗体を用いて、そのような集団をポジティブ選択することもネガティブ選択することもできる。内皮細胞集団により、少なくとも1個、5個、10個、15個、20個、または25個の適切なマーカーが発現されていることがほしい。

40

【 0 0 4 3 】

本明細書に記載するように作製した内皮細胞集団を薬剤をスクリーニングするために使用し、腫瘍脈管構造の増殖の阻害により腫瘍の増殖を阻害するのに適した薬剤を同定することができる。

【 0 0 4 4 】

本明細書に記載するように作製した内皮細胞集団を候補薬剤をスクリーニングするために使用し、腫瘍もしくは他の望ましくない脈管構造の増殖を阻害するような内皮細胞の増

50

殖の阻害により腫瘍の増殖を阻害する等の、血管形成の調節に適した候補薬を同定することができ、あるいは内皮細胞の増殖を促進し、ひいては新たなもしくはさらなる大血管もしくは微小血管系の増殖を促進するために使用することができる。

【0045】

内皮細胞の増殖の阻害は、すでに存在する脈管構造の退行、または対照系と比較して処理した系での新たな血管形成の発達の遅延もしくは欠如を意味する。内皮細胞の増殖を促進することにより、新たな脈管構造の発達（新血管形成）またはさらなる脈管構造の発達（血管再生）に影響を及ぼすことができる。所与の候補薬剤の血管形成および/または抗血管形成特性を試験するための様々なモデルスクリーニング系が利用できる。典型的な試験は、増殖、遊走、分化等の内皮細胞応答、および/または所与の候補薬剤の細胞内相互作用を測定するアッセイを含む。そのような試験により、試験刺激のシグナルおよび効果を研究することができる。いくつかの一般的スクリーニング法には、ヘパラナーゼ（heparanase）の阻害、マトリゲルにおける内皮管の形成、内皮細胞の搔爬に誘導された運動性、血小板由来増殖因子によって駆動される血管平滑筋細胞の増殖の測定、およびラット大動脈輪アッセイ（1つの細胞種のみよりもむしろ毛細管形成の利点が提供される）が含まれる。

【0046】

腫瘍内皮細胞および/または正常内皮細胞の増殖を模倣または調節、阻害または促進する能力について、薬剤をスクリーニングすることができる。腫瘍内皮増殖を阻害するが正常内皮増殖または生存を阻害しない能力について、薬剤をスクリーニングすることができる。同様に、正常内皮集団または腫瘍内皮集団等のヒト細胞集団を試験物質と接触させ、腫瘍内皮マーカーの発現を測定することができる。腫瘍内皮マーカー（TEM）の発現を減少させる試験物質が、血管形成および腫瘍の増殖を阻害するための候補である。TEMの活性が公知である場合、その活性を増減させる能力について薬剤をスクリーニングすることができる。

【0047】

細胞表面に見出されるTEM受容体に結合し得る薬剤候補を同定することができる。いくつかの用途には、TEM受容体を天然リガンドから遮断し得る薬剤候補を同定することが望ましい。いくつかの用途には、TEM受容体に結合し得る薬剤候補の同定を、治療薬または診断薬を送達する手段として用いることができる。他の用途には、天然リガンドの活性を模倣し得る薬剤候補を同定することが望ましい。このように、膜貫通TEM受容体:リガンド複合体の結合を操作することにより、内皮細胞のさらなる発達、故に血管形成を促進または阻害することが可能である。

【0048】

任意の簡便な方法に従い、発現をモニターすることができる。タンパク質またはmRNAをモニターすることができる。ELISA法、SAGE法、マイクロアレイハイブリダイゼーション法、ウェスタンプロット法を含むがこれらに限定されない、特定の遺伝子の発現をモニターするための当技術分野で公知の任意の技法を用いることができる。単一マーカーの発現の変化を、潜在的な血管形成促進薬、抗血管形成薬、または抗腫瘍薬としての有意な効果の判定基準として用いることができる。しかし、少なくとも5個、10個、15個、または20個の関連マーカー（腫瘍または正常内皮マーカー）の発現を調節し得る試験物質をスクリーニングすることが望ましいと考えられる。薬剤スクリーニングとして、TEMタンパク質活性の阻害を用いることもできる。この目的に、ヒトおよびマウスのTEMを用いることができる。

【0049】

スクリーニングする試験物質は、任意の供給源に由来してよい。試験物質は、天然物ライブラリー、コンピナトリアル化学ライブラリー、組換えライブラリーによって作製される生物産物等であってよい。試験物質の供給源は、本発明に重要ではない。本発明により、以前に他のスクリーニング図式で見落とされた可能性のある化合物および組成物をスクリーニングする手段が提供される。本発明のマーカーの核酸およびこれに相当するコード

10

20

30

40

50

されるタンパク質を、様々な様式で治療に用いることができる。例えば創傷治癒のためにまたは遮断した血管を回避するために、TEMを用いて脈管構造の増殖を促進することができる。当技術分野で公知の任意の手段により、核酸およびコードされるタンパク質を投与することができる。そのような方法には、リポソーム、ナノ粒子(nanosphere)、ウイルスベクター、ポリカチオンを含む非ウイルスベクター等が含まれる。適切なウイルスベクターには、アデノウイルス、レトロウイルス、およびシンドビスウイルスが含まれる。投与様式は、非経口、静脈内、筋肉内、腹腔内、局所的、鼻腔内、直腸内、および気管支内等を含む、当技術分野で公知の任意の方法であってよい。

【0050】

治療上の利点のため、TEMの特異的生物学的アンタゴニストを用いることができる。例えば、抗体、TEMに特異的なT細胞、TEMのアンチセンス、およびTEMに特異的なリボザイムを用いて、腫瘍または他の異常なもしくは望ましくない脈管構造の増殖を制限、阻害、縮小、および/または減少させることができる。これらの種類のアンタゴニストに関して当技術分野で一般的に公知のように、そのようなアンタゴニスを投与することができる。抗血管形成薬および薬剤を用いて、腫瘍増殖を阻害すること、ならびに糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、多発性嚢胞性腎疾患(PKD)、およびその病態に血管形成を必要とする他の疾患を治療することができる。

【0051】

同時係属出願第09/918,715号の開示は、明確に本明細書に組み入れられる。

【0052】

上記の開示は、本発明を一般に説明したものである。本明細書に開示する参考文献はすべて、明確に参照として組み入れられる。以下の具体的な実施例を参照することによってより完全な理解が得られるが、実施例は説明のためのみに本明細書に提供するものであり、本発明の範囲を限定することを意図していない。

【0053】

実施例1

結腸直腸癌の脈管構造の視覚化

腫瘍血管形成の問題に取り組むため、この癌の高発生率、比較的遅い増殖、および抗腫瘍薬への抵抗性に基づき、ヒト結腸直腸癌の内皮を選択した。グリア芽腫等のある種のあまり一般的でない腫瘍種は高度に血管化されており、抗血管形成療法の優れた標的と見なされるが、ヒト結腸直腸癌および他の一般的な固形腫瘍種の増殖に関する血管形成の重要性はあまり実証されていない。

【0054】

まず、マーカーとしてフォンーウィルブランド因子(vWF)を用いて、結腸直腸癌の血管を染色することから始めた。この試験により、6つの結腸直腸腫瘍のそれぞれにおいて、腫瘍実質の至るところに高密度の血管が示された。興味深いことにこれらの解析により、内皮は周囲に明らかな壊死細胞の輪を伴う生細胞の血管周囲カフに囲まれている場合が多いことから、腫瘍の増殖へのこれら血管の重要性も実証された。これらの予備研究によって結腸腫瘍が血管形成依存性であることが示唆されたが、結腸癌の血管と正常結腸の血管を識別する信頼できるマーカーは現在のところ不足している。そのようなマーカーが存在するかどうかを決定する1つの方法は、正常組織および腫瘍組織に由来する内皮の遺伝子発現プロファイルを解析することによる。

【0055】

実施例2

内皮細胞の精製

腫瘍内皮および正常内皮における遺伝子発現の全体的系統的解析は、少なくとも3つの実験的障害により妨げられていた。第一に、内皮は、血管壁成分、間質細胞、および腫瘍細胞からなる複雑な組織にからんでおり、解析するにはECを精製する高度に選択的な手段が必要である。第二に、全体的な遺伝子発現プロファイルを規定する技法が最近まで利用できなかった。第三に、腫瘍内のわずかな画分のみが内皮であり、比較的少ない細胞から

10

20

30

40

50

全体的な発現プロファイルを解析するのに適した方法の開発が要求される。

【0056】

第一の障害を克服するため、この目的に一般に用いられる内皮マーカーであるCD31を用いて、まず分散したヒト結腸直腸組織からECを精製することを試みた。その結果実質的にECは濃縮されたが、おそらくマクロファージによるCD31の発現が原因で造血細胞が標品に混入していた。したがって、最近記載されたECのマーカーであるP1H12を用いて、ヒト組織からECを精製する新しい方法を開発した。CD31とは異なり、P1H12は腫瘍および正常結腸直腸粘膜のECに特異的に発現していた。さらに、公知の細胞表面内皮マーカー（例えば、VE-カドヘリン、CD31、およびCD34）のパネルと共に正常および癌結腸を免疫蛍光染色したところ、P1H12は微小血管を含むすべての血管を染色する点で独特であることが示された。P1H12を用いた選択に加えて、細胞表面タンパク質を破壊することなく隣接物からのECの分離を最適化する、および抗体の混合物を用いてポジティブおよびネガティブアフィニティー精製する必要があった。正常結腸直腸粘膜および結腸直腸癌から精製したECは、RT-PCR法および次の遺伝子発現解析（以下を参照のこと）から判断して、本質的に上皮細胞および造血細胞を含んでいなかった。

10

【0057】

実施例3

腫瘍および正常内皮細胞発現パターンの比較

残りの障害を克服するため、改良した遺伝子発現の連続解析(SAGE)技法を使用した。SAGE法では、個々のmRNA転写産物をその3'末端近傍の特定の位置に由来する14塩基対のタグと関連づける。それぞれのタグの存在量により、研究するmRNA集団内に存在する転写産物レベルの定量的測定が提供される。SAGE法は発現した遺伝子の既存のデータベースに依存せず、したがって遺伝子発現プロファイルの公平な見解が得られる。これらの細胞による転写産物は現存しているESTデータベースで十分に示される可能性は低いため、組織のわずかな画分のみを構成する細胞を解析する上でこの特徴は特に重要である。本発明者らは、少数の精製したECに用いることができるようSAGE手順を適合化した。結腸直腸癌の精製したECによる約100,000タグのライブラリー、および同じ患者による正常直腸粘膜のECによる同様のライブラリーを作製した。これらの約193,000個のタグは、32,500個を超える独特的な転写産物に相当する。造血マーカー、上皮マーカー、および内皮マーカーの発現パターンを試験することにより、標品の精度を確認した。

20

【0058】

実施例4

腫瘍内皮 対 正常内皮

次に、正常または腫瘍組織に由来する内皮で差別的に発現する転写産物を同定することを試みた。腫瘍血管において2倍またはそれ以上高いレベルで発現する、膜貫通タンパク質をコードする47個のタグを同定した。腫瘍内皮において高レベルで発現するこれらの転写産物は、診断および治療目的で今後有用となる可能性が高い。

30

【0059】

参考文献および注記

引用した各参考文献の開示は、明確に本明細書に組み入れられる。

40

1. J. Folkman, in *Cancer Medicine* J. Holland, Bast Jr, RC, Morton DL, Frei III, E, Kufe, DW, Weichselbaum, RR, Ed. (Williams & Wilkins, Baltimore, 1997) pp. 181.
2. R. S. Kerbel, *Carcinogenesis* 21, 505 (2000).
3. P. Wesseling, D. J. Ruiter, P. C. Burger, *J Neurooncol* 32, 253 (1997).
4. Q. G. Dong, et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17, 1599 (1997).
5. P. W. Hewett, J. C. Murray, *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 32, 462 (1996). 10
6. M. A. Hull, P. W. Hewett, J. L. Brough, C. J. Hawkey, *Gastroenterology* 111, 1230
(1996).
7. G. Haraldsen, et al., *Gut* 37, 225 (1995).
8. 元のEC単離手順は、抗P1H12の代わりに抗CD31抗体を用いて分散した細胞を染色する点、ならびにCD64およびCD14に対する磁気ビーズをネガティブ選択に含めない点以外は、図2Bに示す手順と同様である。これらの2つのEC標品から120,000個のSAGEタグを作製した後、SAGEデータを慎重に解析した結果、内皮特異的マーカーに加えていくつかのマクロファージ特異的マーカーもまた存在することが示された。 20
9. A. Solovey, et al., *N Engl J Med* 337, 1584 (1997).
10. V. E. Velculescu, L. Zhang, B. Vogelstein, K. W. Kinzler, *Science* 270, 484-487
(1995).
11. 必要な出発材料の最低限の量を細胞約5千万個から細胞約5万個（すなわち約1,000分の1）に減らすため、本発明者らおよび他の研究者ら(38)は元のSAGE手順にいくつかの改良点を導入した。本発明者らの「マイクロSAGE」手順の詳細版は、依頼に応じて本発明者らから入手できる。 30
12. 正常および腫瘍に由来するECそれぞれから96,694個および96,588個のSAGEタグを解析し、50,298個の独特的なタグが示された。32,703個の独特的な転写産物という保守的な見積もりは、現在のデータセットまたはヒトranscriptomeで以前に同定された134,000個の転写産物で2回以上観察されたタグを考慮することにより導き出した(39)。
13. 内皮特異的転写産物を同定するため、各群で解析したタグの数を100,000に標準化した。本発明者らの解析を、培養での非内皮細胞株よりもECで少なくとも20倍高いレベルで発現し、非内皮細胞株および造血画分（約57,000タグ）(41)において100,000個の転写産物当たり5コピー未満存在する転写産物に限定した。非内皮細胞株は、結腸癌、乳癌、肺癌、および膵臓癌を含む全部で14の異なる癌細胞株、ならびに1つの非形質転換ケラチノサイト細胞株、2つの腎臓上皮細胞株、および正常単球に由来する、 1.8×10^6 タグからなる。PEMの完全なリストは、www.sagenet.org/angio/table1.htmで入手できる。 40

14. M. Tucci, et al., *J Endocrinol* 157, 13 (1998).
15. T. Oono, et al., *J Invest Dermatol* 100, 329 (1993).
16. K. Motamed, *Int J Biochem Cell Biol* 31, 1363 (1999).
17. N. Bardin, et al., *Tissue Antigens* 48, 531 (1996).
18. D. M. Bradham, A. Igarashi, R. L. Potter, G. R. Grotendorst, *J Cell Biol* 114, 1285 (1991).

10

19. K. Akaogi, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 8384 (1996).
20. Y. Muragaki, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 8763 (1995).
21. M. L. Iruela-Arispe, C. A. Diglio, E. H. Sage, *Arterioscler Thromb* 11, 805 (1991).
22. J. P. Girard, T. A. Springer, *Immunity* 2, 113 (1995).
23. E. A. Jaffe, et al., *J Immunol* 143, 3961 (1989).
24. J. P. Girard, et al., *Am J Pathol* 155, 2043 (1999).
25. H. Ohtani, N. Sasano, *J Electron Microsc* 36, 204 (1987).

20

26. 非放射性インサイチューハイブリダイゼーションを行うため、PCRによって500～600 bp産物を増幅することによりおよびT7プロモーターをアンチセンスプライマーに取り込むことにより、ジゴキシゲニン(DIG)標識センスおよびアンチセンスリボプローブを作製した。インピトロ転写は、DIG RNA標識試薬およびT7 RNAポリメラーゼ(Roche, Indianapolis, IN)を用いて行った。凍結組織切片を4%パラホルムアルデヒドで固定し、ペプシンで透過処理し、200 ng/mlリボプローブと共に55℃で一晩インキュベートした。シグナルを増殖させるため、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)ウサギ抗DIG抗体(DAKO, Carpinteria, CA)を用いてビオチン-チラミド(GenPointキット、DAKOによる)の沈着を触媒した。HRPウサギ抗ビオチン(DAKO)、ビオチン-チラミド、次にアルカリホスファターゼ(AP)ウサギ抗ビオチン(DAKO)を添加することにより、さらなる増幅を達成した。AP基質ファストレッドTR/ナフソールAS-MX(Fast Red TR/Napthol AS-MX)(Sigma, St. Louis, MO)を用いてシグナルを検出し、特記しない限りはヘマトキシリンを用いて細胞を対比染色した。プローブを作製するために用いたプライマーのリストを含む詳細な手順は、依頼に応じて本発明者らから入手できる。

30

27. 細胞当たりの転写産物コピーは、平均的な細胞が300,000個の転写産物を含むと想定して算出した。

28. R. S. Warren, H. Yuan, M. R. Mathi, N. A. Gillett, N. Ferrara, *J Clin Invest* 95, 1789 (1995).

40

29. Y. Takahashi, Y. Kitadai, C. D. Bucana, K. R. Cleary, L. M. Ellis, *Cancer Res* 55, 3964 (1995).

30. L. F. Brown, et al., *Cancer Res* 53, 4727 (1993).

31. 内皮特異的転写産物を、培養での非内皮細胞株(13)よりもインビボでのECで少なくとも5倍高いレベルで発現し、非内皮細胞株および造血細胞画分(41)において100,000個の転

50

写産物あたり5コピー以下存在する転写産物と定義した。発現レベルの統計的相違を示す($P<0.05$)転写産物を、次にモンテカルロ解析を用いて以前に記載されるように同定した(40)。次に、正常内皮で優先的に発現する転写産物を、腫瘍内皮よりも正常内皮において少なくとも10倍高いレベルで発現する転写産物と定義した。逆に、腫瘍内皮転写産物は、正常内皮と比較して腫瘍において少なくとも10倍高いとした。差次的に発現する遺伝子の完全なリストに関しては、www.sagenet.org/angio/table2.htmおよびwww.sagenet.org/angio/table3.htmを参照されたい。

- 32. M. Iurlaro, et al., *Eur J Clin Invest* 29, 793 (1999).
- 33. W. S. Lee, et al., *Circ Res* 82, 845 (1998). 10
- 34. J. Niquet, A. Represa, *Brain Res Dev Brain Res* 95, 227 (1996).
- 35. L. Fouser, L. Iruela-Arispe, P. Bornstein, E. H. Sage, *J Biol Chem* 266, 18345
(1991).
- 36. M. L. Iruela-Arispe, P. Hasselaar, H. Sage, *Lab Invest* 64, 174 (1991).
- 37. H. F. Dvorak, *N Engl J Med* 315, 1650 (1986).
- 38. B. Virlon, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 15286 (1999). 20
- 39. V. E. Velculescu, et al., *Nat Genet* 23, 387 (1999).
- 40. L. Zhang, et al., *Science* 276, 1268 (1997).
- 41. ヒト結腸組織は、患者から外科的に切除してから1/2時間以内のものを得た。5 mM DDT、次に10 mM EDTAで処理した後、スライドグラスを用いて、固有層をそのままの状態にして正常組織から上皮細胞のシートをはがした。コラゲナーゼ中37℃で2時間インキュベートした後、細胞を400μm、100μm、50μm、および25μmメッシュに順次通してろ過し、予め形成した30%パーコール勾配で遠心してRBCを沈殿させた。磁気ビーズに非特異的に結合することが認められた上皮細胞(上皮画分)を、BerEP4(Dynal, Lake Success, NY)と結合しているDynabeadsを用いて除去した。次に、抗CD-45、抗CD-14、および抗CD64(Dynal)に結合しているビーズの混合物を用いて、マクロファージおよび他の白血球(造血画分)を除去した。残った細胞をP1H12抗体で染色し、抗マウスIgG結合磁気ビーズを用いて精製し、mRNA溶解緩衝液中で溶解した。詳細な手順は、依頼により本発明者らから入手できる。
30
- 42. H. Sheikh, H. Yarwood, A. Ashworth, C. M. Isacke, *J Cell Sci* 113, 1021-32
(2000). 40

【 0 0 6 0 】

(表1)膜関連腫瘍内皮マーカー

ユニゾーン ID	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM位置	方向	SEQ ID NO
Hs.102308	内向き整流性カリウムチャネル、サブファミリーJ、メンバ-8	600935	いいえ	NP_004973	73-95,156-178	内	
Hs.109225	血管細胞接着分子1	192225	はい	NP_001069	699-721	不明	
Hs.110024	NADH:ユビキノン酸化還元酵素 MLRQ サブユニット相同体		はい	NP_064527	20-42	不明	
Hs.125036	TEM17	606826	はい	NP_065138	425-447	外	
Hs.125359	TEM13, Thy-1 細胞表面抗原	188230	はい	NP_006279	140-161	不明	
Hs.13662	仮想タンパク質 MGC5508		はい	NP_076997	84-106,130-152,159-176,186-205	不明	
Hs.1501	シンデカン2 (ヘパラン硫酸、プロテオグリカン1、細胞表面関連、フィブログリカン)	142460	はい	AAA52701	147-169	不明	
Hs.150540	仮想タンパク質 BC002942		はい	NP_149977	367-389,314-336,79-101,256-278,108-130,401-423,639-661,131-152,13-35,226,248	不明	
Hs.155071	TEM44、仮想タンパク質 ELJ11190		いいえ	NP_060824	121-143,177-199	不明	
Hs.16187	性質不明造血幹細胞タンパク質 MDS032		いいえ	NP_060937	232-254	外	

ユニクーンID	ID	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM位置	方向	SEQ ID NO
Hs.166994	FAT	腫瘍抑制因子 相同体1 (ショウジョウバエ)	600976	はい	NP_005236	4181-4203	不明	
Hs.17170	G	タンパク質共役 受容体4	600551	いいえ	NP_005273	55-77,92-113,20- 42,225-244,183- 205	外	
Hs.17270	TEM9		606823	はい	NP_116166	921-943,764- 786,1041- 1060,878- 900,799- 821,1012-1034	不明	
Hs.177486		アミロイドβ(A4) 前駆タンパク質 (プロテアーゼネキシンII アルツハイマー病)	104760	はい	NP_000475	701-723	不明	
Hs.180338		腫瘍壞死因子受容体 スーパーファミリー、 以前はメンバー12、 現在はメンバー25 (鎖移動関連タンパク 質)	603366	はい	NP_683869	200-222	内	9, 10
Hs.181244		主要組織適合性遺伝子 複合体、クラスI,A	142800	はい	NP_002107	305-327	外	
Hs.185973		変性病母細胞相同体、 脂質不飽和醇素 (ショウジョウバエ)		はい	NP_003667	43-61,160-177	不明	
Hs.195727	TEM1	エンドオジグリソ (endostatin)	606064	はい	NP_065137	686-708	不明	
Hs.198265		マトリックス メタロプロテイナーゼ 25		はい	NP_071913	541-562	不明	
Hs.20166		前立腺幹細胞抗原	602470	はい	NP_005663	100-122	不明	
Hs.211579		メラノーマ細胞接着分子	155735	はい	NP_006491	560-582	外	

ユニゾーンID	機能	OMIMID	シグナル配列	TM位置	方向	SEQ ID NO
Hs.23016	Gタンパク質共役受容体		はい	47-69,297-319,82-104,214-236,119-140,160-182,255-277	外	3,4
Hs.23119	プロトカドベリンβ 9	606335	はい	NP_061992 689-711,13-35	内	
Hs.2399	マトリックスメタプロテイナーゼ14 (膜挿入型)	600754	はい	NP_004986 540-562	不明	
Hs.24220	スコチン	607290	はい	NP_057563 110-132	外	
Hs.24395	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド14	604186	いいえ	NP_004878 31-Oct	外	
Hs.251385	マウスレトロウイルス組み込み部位1相同体	604673	いいえ	NP_569056 830-852	不明	
Hs.256297	インテグリンα11	604789	はい	NP_036343 1143-1165	外	
Hs.265827	インターフェロン-α誘導性タンパク質(クローンFL-6-16)	147572	はい	NP_075011 5-24,44-66	内	
Hs.274127	CLST 11240		いいえ	NP_057522 62-84,30-47	内	
Hs.274368	TEM42、MSTP032 rev str;		いいえ	NP_079502 47-69	外	1,2
Hs.278568	H因子(補体)様1	134371	はい	NP_002104 23-Jan	不明	
Hs.27935	weety相同体2 (ショウジョウバエ)		はい	NP_116035 242-264,89-69	内	
Hs.279746	一過性の受容器電位陽イオンチャネル、サブファミリーV、メンバー2	606676	いいえ	NP_057197 535-557,391-412,215-237,47-	不明	
Hs.283558	仮想タンパク質PRO1855		いいえ	NP_060979 246-268	内	
Hs.285814	sprouty相同体4 (ショウジョウバエ)		いいえ	AAK00653 236-258	外	

ユニット ID	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM 位置	方向	SEQ ID NO
Hs.291904	アクセサリータンパク質	300398	はい	NP_005736	44-63,102-121	内	
BAP31	インテグリン、α V (ビトロネクチン受容体、 α ポリペプチド、 抗原 CD51)	193210	はい	NP_002201	994-1016	外	
Hs.295726							
Hs.296310	ギャップ結合タンパク質、 α 4、 37kDa (ニキシン 37)	121012	いいえ	NP_002051	207-229,20- 39,76-98	内	
Hs.29665							
Hs.298476	カルシンテニン 1 溶質運搬体アミリー 26、メンバー 6		いいえ	NP_055759	860-882	不明	
Hs.29882	配列類似性を有する アミリー 3、 メンバー C		はい	NP_599025	380-402,187- 209,115- 137,475- 506,417- 436,264- 283,346- 368,141- 163,295- 314,443,460	外	
Hs.300697	免疫グロブリン 重鎖定常 γ 3 (G3m マーカー)	147120	はい				
Hs.31720	ヘファエスチン	300167	はい	NP_055703	29-Jul	内	
Hs.322456	仮想タンパク質 DKFZp761D0211		いいえ	NP_620074	1108-1130	外	
Hs.323769	シスプラチント性 関連タンパク質 CRR9p		はい	NP_110409	49-71 15-36,401- 423,285- 307,431-453 ,345-362,318- 340	内	
Hs.324844	仮想タンパク質 IMAGE3455200		はい	NP_076869	75-97,101- 123,116-138	不明	

ユニジーンID	機能	OMIMID	シグナル配列 いわいえ	タンパク質 いわいえ	TM位置 456-478	方向 外	SEQ ID NO
Hs.34665	mRNA 全長挿入 cDNA クローン EUROIMAGE88179 1	MGC15523	はい	NP_612637	378-397,83- 105,120- 142,230- 252,323-	内	
Hs.381200	仮想タンパク質 MGC15523				340,149- 171,344- 366,272-294,36- 58		
Hs.393	プロスタグラシン12 (プロスタサイクリン) 受容体 (IP)	600022	いわいえ	NP_000951	188-210,49- 71,93-115,136- 158,238-260,15- 37	外	
Hs.43910	CD164 抗原、 シアロムチン 推定Gタンパク質 共役受容体 GPCR41	603356	はい	NP_006007	164-186	不明	
Hs.6459			はい	NP_078807	196-218,46- 68,369-391,81- 103,113- 135,404-	内	
					426,147- 169,325- 347,337-359,9- 31,276,298		
Hs.7158	DKFZP566H073 タンパク質		はい	NP_056343	172-194	不明	
Hs.74615	血小板由来増殖因子 受容体、 α ポリペプチド	173490	はい	NP_006197	527-549,7-29	内	
Hs.74823	NADH 脱水素酵素 (エビキノン)1 α サブ複合体、	300078	はい	NP_004532	27-May	外	
Hs.75564	1,75kDa CD151 抗原	602243	はい		57-79,92- 114,222-244	内	

ユニークコード	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM位置	方向	SEQ ID NO
Hs.76144	血小板由来増殖因子受容体、 β ポリペプチド	173410	はい、	NP_002600	534-556	不明	
Hs.77665	KIAA0102		いいえ	NP_055567	80-102,112-134	内	
Hs.77873	B7 相同体 3	605715	はい、	NP_006030	466-488	内	
Hs.7835	TEM22-エンドサイト受容体、C2型; 細胞-細胞情報交換、 細胞接着に関与		はい、		1412-1434	外	
Hs.79410	溶質運搬体ファミリー 4、陰イオン交換体、 メンバーナー 2 (赤血球膜タンパク質 バンド3様1)	109280	いいえ	NP_003031	794-816,1031- 1053,901- 918,709- 731,988- 1010,752- 774,818- 840,931- 950,1114- 1136,1175- 1197,1188-	外	
Hs.82002	エンドセリソ受容体 B型	131244	はい、	NP_000106	367-389,104- 126,217- 239,138- 160,325- 347,175-	不明	5, 6
Hs.82690	細胞死に対する デイフェンダー1	600243	はい、	NP_001335	197,275-297 29-51,56-78,93-	外	
Hs.83683	膜貫通、 前立腺アンドロゲン誘導 RNA	606564	はい、	NP_064567	112 41-63	外	
Hs.8546	ノック相同体3 (ショウジョウバエ)	600276	はい、	NP_000426	1641-1663,1496- 1518,20-42	不明	7,8
Hs.890	リソホトキシン β (TNF スーパー- ファミリー、メンバーナー3)	600978	はい、	NP_002332	21-43	内	

エンジニアリング ID	機能	OMIM ID	シグナル配列	タンパク質	TM 位置	方向	SEQ ID NO
Hs.8966	TEM19 var1 (長); 細胞表面タンパク質、 白血球インテグリン (インテグリン α D)との 相同性を有する ドメイン; ATR	606410	はい	NP_115584	321-343	内	
Hs.9004	コントロイチン硫酸 プロテオグリカン4 (メラノーマ関連)	601172	はい	NP_001888	2224-2246	不明	
Hs.93765	脂肪腫 HMGIC 融合ペートナー	606710	はい	NP_005771	87-109,121- 143,12-34,166- 188	不明	
Hs.95744	アンキリン反復含有 タンパク質 AKR1 に類似した 仮想タンパク質		いいえ	NP_061901	472-494,289- 311,318- 340,347- 369,374- 395,505-528	外	
Hs.17144	短鎖脱水素酵素 / 還元酵素1 SDR1		はい	NP_004744			
Hs.32978	プロタントンペク質 転換酵素サブチリシン/ ケキシン7型	604872	はい	NP_004707			
Hs.289770	ホモサビエンス mRNA; cDNA DKE2p686D0720		いいえ				
Hs.418	線維芽細胞活性化 タンパク質、 α FAP	600403	はい	NP_004451			
Hs.211579	メラノーマ 細胞接着分子 ICAM-1	155735	はい	NP_006491			

エンジーンID	機能	OMIMID	シングナル配列	タンパク質	TM位置	方向	SEQ ID NO
Hs.9383	EFGドメイン1を有するシスティンリッチCRELD1	607170	はい	NP_056328			

10

20

30

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> St. Croix, Brad
 Kinzler, Kenneth W.
 Vogelstein, Bert

<120> MEMBRANE ASSOCIATED TUMOR ENDOTHELIUM
 MARKERS

<130> 001107.00358

<150> 60/390,187
<151> 2002-06-21

<160> 10

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 1909
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1						
gacaccctttt	aaaatgcaga	actaactgag	gcatttcagt	aactttgctt	tcaaataatcaat	60
aaagtccaaat	gtatggaaac	attttgcc	ctactctcca	tacctgtgt	actcaaattc	120
tctactgtat	gaatttatgtct	ttaagttagaa	ttcagtgcca	aggagaactt	ggtgaaataaa	180
attattttaa	ttttttttt	atcccttaca	aagccatgaa	ttttatgtgg	ttgatgtgtg	240
ctctgtacac	aaggccatc	aataggatgg	agctgttaat	tatttccaa	agagtaatag	300
acatgcaaaa	gtttcaataa	aaactggccc	attaacaaat	aaattaataa	actaataaagc	360
atcccttc	agggttttgc	caaactgcct	atccaataac	aaatttgaga	atcggtgaaa	420
aagctagtt	tatttcagag	aaatgatttt	cattattgaa	actgttctcc	ctagcaggcc	480
atttccctt	tttcctggga	gtttagcaag	tttaggagag	aatagtcatg	aaaagaaaagg	540
gaagaaaaggg	gagaaggggaa	gaggtaaaaa	agtaagtgt	cagacctatg	aacgtaatcc	600
ctttgctaga	aatatttaag	agcagctcag	cttgggtgaa	actgatgtttt	gtcatctcc	660
atatttgcag	gaaggatattt	tctgacttgc	aatgcagtag	gtatgtttat	tttattttat	720
catccttagaa	agcccttgact	agaaaaatag	ataatattt	agggtttctt	gtccatatct	780
ggcgttgcatg	tgccagaaaa	cagagatag	aaaatgtat	ctccaaacatc	caagcatcga	840
aacccaagggg	gttagcaatt	ctatgttagt	tttggacatg	aagtttgggt	catcttgggt	900
tatgctgggt	caactgtat	taaaaccttc	tggctttagat	tcttttcatt	ctattagaca	960
agcacgtatc	gaacacttgc	ttcgcacaag	gctcttttagt	taacaattta	gcagctactg	1020
tttgtttaa	acacactttt	caccaataat	gttctgagcc	aaacgagagc	aatgactatt	1080
taaagaaaagg	ctttcccagc	atcaactaca	catccccaaa	ctaaaaagat	caactcttcc	1140
aactgagaaa	agactcttgg	ctttgaatgg	aaacttacag	cagagatgtca	caggccacgg	1200
caacaacaac	gacaacaaca	aaacatttgg	atattttctt	caactcacgt	ttaataata	1260
catcttaatt	atttttcttag	tagagaaaact	acaaatcgc	ctcttcaaca	tttatataca	1320
gtttaataag	cctcttgcaa	gttactgtt	ctctcacatg	aggtatttttt	ttcttcccca	1380
ccttgccttctt	gttcccttctt	tcctcttc	ccttgcag	aggaaatattt	taacatattt	1440
gggtccaaact	tcaataatgt	aataattaat	acattaaaag	catttaactt	cctttctaga	1500
aaaatgcaca	ggctaaggca	tagacaaaac	aaagagaaaat	gtcgagaaaat	ttgccactgg	1560
agacaagcaa	tctgaataaa	tatgtccaa	aagtctttt	tatgtcatat	agtgtcagga	1620
tttgaaggag	ctatttttt	taatgttgca	actagcaact	catcttcgga	agacacagcc	1680

10

20

30

aggagaatga agtagaaagtg aaagggttat aaatccattt gtaagcattt atccccata	1740
ttttaattc aagaaaaatt gtgttatct tttagatttt gtatccaata ctttatgtac	1800
tatgtactc atgcttcgg ataaataaaag caccaaatat gtatctgtaa ccacaatcac	1860
acatattata ttaaatatat atctatataa caaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1909

<210> 2
<211> 83
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Met Tyr Gly Asn Ile Leu Cys Pro Thr Leu His Thr Leu Cys Thr Gln
1 5 10 15
Ile Leu Tyr Cys Met Asn Tyr Ala Leu Ser Arg Ile Gln Cys Gln Gly
20 25 30
Glu Leu Gly Glu Ile Asn Tyr Phe Asn Phe Phe Phe Ile Leu Tyr Lys
35 40 45
Ala Met Asp Phe Ile Trp Leu Met Cys Ala Leu Tyr Thr Ser His Phe
50 55 60
Asn Arg Met Glu Leu Leu Ile Ile Phe Gln Arg Val Ile Asp Met Gln
65 70 75 80
Lys Phe Gln

10

<210> 3
<211> 2064
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 3
tgcaggatctg cagccagcag agctcacagt tgttgcaaaag tgctcagcac taaggaggcc
aggccacagc acagccagga aggccagcga gcccagccag cccagccagc ccagccagcc
ccggaggcat ttgattgccc gcctcagaac gatggatctg catctttcg actactcaga
gcccaggaaac ttctcgacca tcagctggcc atgcaacagc agcgaactgca tcgtggtgga
caccgtgatg tgcggcaaca tgcccaacaa aagcgtccctg ctctcacacgc tctcttcat
ttacatttt atcttcgtca tcggcatgt tgccaaactcc gtgggtgtc gggtgaatat
ccaggccaaag accacaggct atgacacgcg ctgcatacgc ttgaacctgg ccattggccga
ctctgtgggtt gtcctcaca tcccaactg ggtggtcgt ctgcgtccagc acaaccagg
gccccatgggc gagctcacgt gcaaaagtac acacccatc ttctccatca acctttccgg
cagcatttt ttcctcacgt gcatgagcgt ggaccgcgtac ctctccatca cctacttcac
caacacccccc agcagccagga agaagatgtt acgcgcgtgc gtctgcattc tgggtggct
gtggcccttc tgcgtgtctc tgccgtacac ctactacctg aagaccgtca cgctgcgtc
caacaatgag acctactgcg ggtccctcta ccccgagcac agcatcaagg agtggctgtat
cgccatggag ctggatctcg ttgtcttggg ctgtgcgtt cccttctcca ttatcgctgt
cttctacttc ctgctggcca gagccatctc ggcgtccagt gaccaggaga agcacagcag
ccggaaagatc atcttctctt acgtgggtgtt ctgcgttc tgctggctgc ccattaccat
ggccgtgtctg ctggacatct tctccatctc gcaactacatc cccttccatc gcccggctgg
gcacggccctc ttcacggccc tgcatgtcac acagtgcgtc tgctgggtc actgtgcgt
caacccgttc ctctacatcg tcatcaatcg caactacagg tacgagctga tgaaggccctt
catcttcaag tactctggcca aaacagggtt caccaagctc atcgatgcctt ccaggtctc
agagacggag tactctgttcc tggagcagag caccaaatga tctggccctgg agaggctctg
ggacgggtttt acttgtttt gaacagggtt tggttttca gagaaggca
aagtatcttc ggggttttgcgt gcttgatgat agtgaagagg ggagcacgtg cccctgcatt
1380

20

30

ccattcttc	tttctttgt	tgacgcagat	gtcattggc	tgtgcgtgct	gacagtttg	1440
caacaggcag	agctgtgtcg	cacagcagt	ctgtgcgtca	gagccagctg	aggacaggct	1500
tgcctggact	tctgttaagat	aggattttt	gtgtttctg	aatttttat	atgggtat	1560
gtatataat	ttaagactt	tatTTTCTCA	ctattgggt	accttataaa	tgtatTTGAA	1620
agttaaaat	atTTTAAATA	ttgtttggga	ggcatagtgc	tgacatataat	tcagagtgtt	1680
gtatTTTAA	ggTTAGCGTG	acttcagtt	tgactaaagga	tgacactaat	tgttagctgt	1740
tttggaaatta	tatataatata	aatatataaa	tatATGCCAG	tCTTGGCCTGA	1800	
aatgttttat	ttaccatagt	tttatatatctg	tgtgggttt	tgtaccggca	cgggatatgg	1860
aacgaaaact	gcTTTGTAAAT	gcagTTTGTG	acattaatag	tattgtaaag	ttacatTTTA	1920
aaataaaacaa	aaaactgttc	tggactgcaa	atctgcacac	acaacgaaca	gttgcatTC	1980
agagagtct	ctcaatTTGT	eagttatTTT	tttttaataaa	agatTTTGT	ttccaaaaaaaa	2040
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaa				2064

<210> 4
<211> 362
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4						
Met Asp Leu His Leu Phe Asp Tyr Ser Glu Pro Gly Asn Phe Ser Asp						
1	5	10	15			
Ile Ser Trp Pro Cys Asn Ser Ser Asp Cys Ile Val Val Asp Thr Val						
20	25	30				
Met Cys Pro Asn Met Pro Asn Lys Ser Val Leu Leu Tyr Thr Leu Ser						
35	40	45				
Phe Ile Tyr Ile Phe Ile Phe Val Ile Gly Met Ile Ala Asn Ser Val						
50	55	60				
Val Val Trp Val Asn Ile Gln Ala Lys Thr Thr Gly Tyr Asp Thr His						
65	70	75	80			
Cys Tyr Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Trp Val Val Leu Thr						
85	90	95				
Ile Pro Val Trp Val Val Ser Leu Val Gln His Asn Gln Trp Pro Met						
100	105	110				
Gly Glu Leu Thr Cys Lys Val Thr His Leu Ile Phe Ser Ile Asn Leu						
115	120	125				
Phe Gly Ser Ile Phe Leu Thr Cys Met Ser Val Asp Arg Tyr Leu						
130	135	140				
Ser Ile Thr Tyr Phe Thr Asn Thr Pro Ser Ser Arg Lys Lys Met Val						
145	150	155	160			
Arg Arg Val Val Cys Ile Leu Val Trp Leu Leu Ala Phe Cys Val Ser						
165	170	175				
Leu Pro Asp Thr Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Thr Ser Ala Ser Asn Asn						
180	185	190				
Glu Thr Tyr Cys Arg Ser Phe Tyr Pro Glu His Ser Ile Lys Glu Trp						
195	200	205				
Leu Ile Gly Met Glu Leu Val Ser Val Val Leu Gly Phe Ala Val Pro						
210	215	220				
Phe Ser Ile Ile Ala Val Phe Tyr Phe Leu Leu Ala Arg Ala Ile Ser						
225	230	235	240			
Ala Ser Ser Asp Gln Glu Lys His Ser Ser Arg Lys Ile Ile Phe Ser						
245	250	255				
Tyr Val Val Val Phe Leu Val Cys Trp Leu Pro Tyr His Val Ala Val						
260	265	270				

10

20

30

<210> 5
<211> 4286
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10

20

30

tatcacacta	ttatcgagtt	gtaatttagat	gcaaatgaga	gagcaggttta	gttgttgc	2100
ttttcgacca	ctggaaacat	ttaaatgatc	aggagggagt	aacagaaaaga	gcaaggctgt	2160
ttttgaaat	cattacactt	tcactagaag	cccaaaccctc	agcatctgc	aatatgtaac	2220
caacatgtca	caaacaagca	gcatgtaca	gactggcaca	tgccagct	gaattaaaa	2280
tataatactt	ttaaaaagaa	aatttataca	tcctttacat	tcaagttaa	gtaaaacctca	2340
caaagagaaa	tagaatgtt	gaaaggctat	ccccaaaagac	tttttgaat	ctgtcattca	2400
cataccctgt	gaagacaata	ctatctaca	tttttcagg	attttaaaa	tcttctttt	2460
tcactatctg	agcttaaact	ctgtttgggt	ttgtcatctg	taaactat	cctacatata	2520
ctgcatgtag	atgataaaaat	ggggcaggc	cctgtgtca	tagctttacg	atggagagat	2580
gccagtgacc	tcataataaa	gactgtgaac	tgccgtgtc	agtgtccaca	tgacaaaaggg	2640
gcaggtagca	coctctctca	cccatgtgt	ggtttaaaatg	gtttctagca	tatgtataat	2700
gctatagtt	aaataactatt	tttcaaatac	atacagatta	gtacatttaa	cagctacctg	2760
taaaatctt	tactatattt	tgttattttt	ttgttaatag	ccaatagaaa	agtttgcgtt	2820
acatgggtct	tttctttcat	ctagggcaa	aactgttttt	tgagaccgta	agaacctctt	2880
agctttgtc	gttccctgcct	aaattttata	tcttctaa	aaagtgcctt	aggatagctt	2940
gggatggat	gtgtgtgaaa	gtatgtacaa	gagaaaaacgg	aagagagagg	aatgagggtg	3000
gggttggagg	aaaccatgg	ggacagattc	ccattcttag	cctaaccgttc	gtcattgcct	3060
cgtcacatca	atgcaaaagg	tcctgatttt	gttccagcaa	aacacagtgc	aatgttctca	3120
gagtgactt	cgaaataaaat	tggggccaag	agctttact	cggttttaaa	atatgcccua	3180
atttttactt	tgtttttctt	ttaataggct	gggcccacatg	ttggaaataa	gcttagtaatg	3240
ttgtttctg	tcaatattga	atgtgtatgt	acatgtaaacc	aaaaaccacca	aatgtggcca	3300
gaaaagaaa	gcaataataaa	ttaattccaa	caccatatgg	attctat	taaatcaccc	3360
acaaacttgt	tcttttaat	catccaaatc	actttttcag	aggccgtgtt	tcatagaaatg	3420
catttttagac	tctcaatttt	aaattttat	tgaatcacta	atattttcac	agtttttattaa	3480
tatattttat	ttcttatttaa	attttagatt	atttttat	ccatgtactg	aatttttaca	3540
tcctgtatcc	cttcccttot	ccatgtcagt	atcatgttct	ctaattatct	tgccaaattt	3600
tgaaaactaca	cacaaaaagc	atacttgc	tatttataat	aaaattgc	tcagtggctt	3660
ttaaaaaaaa	atgtttgtt	caaaacttta	acatactgtat	aagtaagaaaa	caatttataat	3720
ttctttacat	actccaaacc	aagatagaaa	aagggtgtat	ctgtcaactt	caaaacatgt	3780
ttctctgtat	taaggacttt	aatatgc	cagacaaaat	tattgttaac	atggatgtt	3840
cagtcacaaa	gattttat	aaagtttaac	ctatttttc	cctttat	cactgtcaat	3900
gtggatgtat	gttcaaaac	ctttttagtat	tgatagctt	catatggcca	aaggaatac	3960
gtttatagca	aaacatgggt	atgctgtac	taactttata	aaagtgtat	ataacaatgt	4020
aaaaaaattat	atatctggg	ggatttttg	gttgcctaaa	gtggctatag	ttactgtatt	4080
ttttatattgt	aagcaaaaacc	aataaaaatt	taagttttt	taacaactac	cttatttttc	4140
actgtacaga	cactaaatca	ttaataacta	attgattgtt	taaaagaaaat	ataaaatgtga	4200
caagtggaca	tatattatgt	taataatata	attatcaac	aagtatgaag	ttattcaatt	4260
aaaaatccac	atttctgtt	tctgg				4286

<210> 6
<211> 436
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 6
Met Gln Pro Pro Pro Ser Leu Cys Gly Arg Ala Leu Val Ala Leu Val
      5          10          15
Leu Ala Cys Gly Leu Ser Arg Ile Trp Gly Glu Glu Arg Gly Phe Pro
      20          25          30
Pro Asp Arg Ala Thr Pro Leu Leu Gln Thr Ala Glu Ile Met Thr Pro
      35          40          45
Pro Thr Lys Thr Leu Trp Pro Lys Gly Ser Asn Ala Ser Leu Ala Arg
      50          55          60

```

Ser Leu Ala Pro Ala Glu Val Pro Lys Gly Asp Arg Thr Ala Gly Ser
 65 70 75 80
 Pro Pro Arg Thr Ile Ser Pro Pro Pro Cys Gln Gly Pro Ile Glu Ile
 85 90 95
 Lys Glu Thr Phe Lys Tyr Ile Asn Thr Val Val Ser Cys Leu Val Phe
 100 105 110
 Val Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser Thr Leu Leu Arg Ile Ile Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Lys Cys Met Arg Asn Gly Pro Asn Ile Leu Ile Ala Ser Leu Ala
 130 135 140
 Leu Gly Asp Leu Leu His Ile Val Ile Asp Ile Pro Ile Asn Val Tyr
 145 150 155 160
 Lys Leu Leu Ala Glu Asp Trp Pro Phe Gly Ala Glu Met Cys Lys Leu
 165 170 175
 Val Pro Phe Ile Gln Lys Ala Ser Val Gly Ile Thr Val Leu Ser Leu
 180 185 190
 Cys Ala Leu Ser Ile Asp Arg Tyr Arg Ala Val Ala Ser Trp Ser Arg
 195 200 205
 Ile Lys Gly Ile Gly Val Pro Lys Trp Thr Ala Val Glu Ile Val Leu
 210 215 220
 Ile Trp Val Val Ser Val Val Ala Val Pro Glu Ala Ile Gly Phe
 225 230 235 240
 Asp Ile Ile Thr Met Asp Tyr Lys Gly Ser Tyr Leu Arg Ile Cys Leu
 245 250 255
 Leu His Pro Val Gln Lys Thr Ala Phe Met Gln Phe Tyr Lys Thr Ala
 260 265 270
 Lys Asp Trp Trp Leu Phe Ser Phe Tyr Phe Cys Leu Pro Leu Ala Ile
 275 280 285
 Thr Ala Phe Phe Tyr Thr Leu Met Thr Cys Glu Met Leu Arg Lys Lys
 290 295 300
 Ser Gly Met Gln Ile Ala Leu Asn Asp His Leu Lys Gln Arg Arg Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Lys Thr Val Phe Cys Leu Val Leu Val Phe Ala Leu Cys Trp
 325 330 335
 Leu Pro Leu His Leu Ser Arg Ile Leu Lys Leu Thr Leu Tyr Asn Gln
 340 345 350
 Asn Asp Pro Asn Arg Cys Glu Leu Leu Ser Phe Leu Leu Val Leu Asp
 355 360 365
 Tyr Ile Gly Ile Asn Met Ala Ser Leu Asn Ser Cys Ile Asn Pro Ile
 370 375 380
 Ala Leu Tyr Leu Val Ser Lys Arg Phe Lys Asn Cys Phe Lys Ala Gly
 385 390 395 400
 Pro His Val Gly Asn Lys Leu Val Met Leu Phe Ser Val Asn Ile Glu
 405 410 415
 Cys Asp Gly Thr Val Asn Gln Asn Pro Thr Met Trp Pro Glu Arg Lys
 420 425 430
 Ser Asn Asn Asn
 435

<210> 7
 <211> 8091
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

20

30

<400> 7

acggcgccgc gaggctggcc cgggacgcgc ccggagccca gggaaaggagg gaggaggggga	60
gggtcgccgc cggccgcacat gggccggggg gcccgtggcc gcccgcgcgc cgctcgccccg	120
atgtcgccgc caccggccacc gccaacccgtg cggggcgctgc ecctgtctgt gctgtctagcg	180
ggggccggggg ctgcagcccc ecctgtctgt gacggaaagcc cgtgtcaaaa tgaggagtcgt	240
tgcacccaga tgcctctccg ggaggctgcc tgcctgtgcc cgccctggctg ggtgggtgag	300
cggtgtcagc tggaggaccc ctgtcactca ggccccctgtg ctggccgtgg tgctgtccag	360
agtctcgtgg tggctggcac cgcccgatcc tcatgcgggt gccccctgtg ctggccgaggc	420
cctgactgtc ccctgccaga tccctgcctc agcagccctt gtgcacccagg tgcccgctgc	480
tcagtggggc ccatgtggacg ctccctctgc tcctgcaccc ctggctacca gggccgcagc	540
tgccgaageg acgtggatga gtgcgggggt ggtgagccct gcccgcattgg tggacactgc	600
atcaacacac ctggctctt ccgtgcggag tggccagctg gctacacagg gccactatgt	660
gagaaccccg cgggtccctg tgccctca ccatgcctg acggggggac ctgcaggcag	720
atgtggcacc tcaattacga ctgtctgtgt ctccctgggt ttgagggtca gaattgtgaa	780
gtgaacgtgg accgactgtcc aggacacccga tgcctcaatg gggggacatg cgtggatggc	840
gtcaacaccc ataactgcca gtgcctctt gagtggacag gccagttctg caegggaggac	900
gtggatgagt gtcaagtcga gcccacaccc tgccacaatg ggggtacctg cttaaacacacg	960
ctgggtggcc acagctgcgt gtgtgtcaat gggtggacag gtgagagctg cagtcaaat	1020
atcgatgact gtgcacccagg cgtgtgtcc catggggcca ctgcacatga ccgcgtggct	1080
tcttctact gtgcctgcctt categggcaag atggcctcc tgcgtcacctt ggtatgacgc	1140
tgtgtcagca accccctgcca cgaggatgt atctgtaca caaatccgg gaaacggccgg	1200
gcattttgca cctgtcctcc cggcttcacg ggtggggcat gtgaccaggat tggggacag	1260
tgccttatcg gggccaaaccctt ctgcgagac ttggggaggat ggcgtaaacac gcagggttcc	1320
tccctgtgcc agtgcggctg tggcttacact ggacccctgcgt gtcggacccga tgcacccagg	1380
tgtctgtcg gggccctgccc aaaccaggcc acgtgcctcg accgcataagg ccaggtttacc	1440
tgtatctgtt tggcaggctt cacagggacc tatttgcggg tggacattga cgagtgttag	1500
atagggccctt gtgtcaacccgg tggggcttc aaggacccgg tcaatggctt cagctgcacc	1560
tggccctcggtt gcttcagcgg ctccacgtgt cagctggacg tggacgaatg cggccagcag	1620
ccctgcaggaa atggggccaa atgcgtggac cagcccgatg gtcacggatg ccgcgtgtcc	1680
gagggcttgg agggcacgt gtgtgtatgc aacgtggacg actgtctccca tgaccatgc	1740
caccatgttc gctgggtggg tggcatgcgc agcttctcat gtgcctgtgc tccctggat	1800
acggggccaccc gctgcggagag ccagggtggac gaatggccca gcccgcctg cogccatggc	1860
ggcaaatggcc tagacctgtt ggacaagtttac ctctggcgctt gccccttgg gaccacagg	1920
gtgaactgcg aagtgaacat tgacgtgtt gccagcaaccctt ctttcacagg gcccctttgt	1980
cgtgtatggca tcaacccggcta cgactgtgtc tgcccaacccgtt gcttcacagg gcccctttgt	2040
aacgtggaga tcaatggatgt tgcattccagg ccatgcgggg aggagggttc ctgtgtggat	2100
ggggaaaatgtt gcttcggctgtt ccttcggccctt ctttcacagg tgcacccatctt ctgcctccccc	2160
cogagccatc cctgtggccca tgagccctgtc agtcacggca tctgtatga tgcacccatggc	2220
gggttccgtt gtgtgtgtga gctggctgg agtggccccc gctgcggccca gagectggcc	2280
cggagacgcgtt gtgagtcggc gcccgtgcagg gcccggggatgatgatgatgatgatgat	2340
ggttttccactt gcaacccgtt gctgggtgtc caggggacgtt agtgtgaactt ctttcacccat	2400
tgcaccccccgtt accccctgtt gcatggggcc cgtgtggatgt ctggccctgg ccagctgcct	2460
gtctgtctt gccccccaggcc ctggccaggcc ccacatgcg acggatgtt ggcggatgt	2520
getggcccccgtt caccctgttgc ccctcatgtt atctgcacca acctggcagg gatgtttcagc	2580
tgcacccatcc gatggggatgtt cactggccctt tccctgtatgc aggacatcaa tgactgtgac	2640
cccaacccat gcttcacccgg tggctgtgc caagacggcg tggctctt tccctgtctcc	2700
tgcctccctt gtttcggccgg cccacatgcg gcccgcgtt gggatgtt gctgcacccat	2760
ccctgcggcc cgggcacccgtt taccggccac gttggctctt tcacccgttcc ctgcggccgg	2820
ggctacggatgtt gcttcacccgtt cgaacaggac ctgcggccactt gcaagcccccgg ctccctgtctt	2880
aatggggggatgtt cctgtgtgtt gggcgatggac tcgttgcgtt gctgtgtgtt tcccggttac	2940
acaggagccctt actggccaaaca tgaggccggatcccttcacccgtt ccctgcacccggg	3000
ggcgatgtt gggccggccca ccctggatgtt gctgcacccat gcttcacccgg	3060

10

20

30

ccgcagtgcc	agacgctgggt	ggattgggtgc	aggcgcgcgc	cttgtcaaaa	cgggggttcgc	3120
tgcgtccaga	ctggggccata	ttgcctttgt	ccccctggat	ggaggcggacg	cctctgtgac	3180
atccgaagct	tgcctgtcag	ggaggccgca	gcccagatcg	gggtgcggct	ggagcagctg	3240
tgtcaggcgg	gtggggcagt	tgtggatgaa	gacagotccc	actactgcgt	gtgcccagag	3300
ggccgtactg	gtagccactg	tgagcaggag	gtggaccctt	cttggggccca	gcctgtccag	3360
catgggggaa	cctggcgtgg	ctatatgggg	ggctacatgt	gtgagtgctt	tctggctac	3420
aatgggtata	actgtgagga	cgacgtggac	gagtgtgcct	ccacgcccctg	ccagcacggg	3480
ggttcatgca	ttgacactgt	ggcccgatct	ctctgtctt	gtccccccagg	aacgctgggg	3540
gtgctctgcg	agatataatga	ggatgactgc	ggcccgaggcc	cacgcgttga	ctcaggggccc	3600
cgtgcctac	acaatggcac	ctgcgtggac	ctgggtggtg	gttccgtctg	cacctgtccc	3660
ccaggatata	ctgggttgcg	ctgcgaggac	gacataatg	agtgcgttc	agggtccctg	3720
cacgcggcac	acacccggga	ctgcctgcag	gacccaggcg	gagggttccg	ttgcctttgt	3780
catgtggct	tctcagggtcc	tcgcgttcag	actgtctgt	ctccctgcga	gtcccagcca	3840
tgccagcatg	gaggccagtg	ccgtcttgc	ccgggttctg	gggggtggct	gacettacc	3900
tgtcaactgt	cccagccgtt	ctggggtcccg	cgttgcgagc	gggtggcgcg	ctccctgcggg	3960
gagctgcagt	gccccgggtgg	cgtcccatgt	cacgcacgc	ccccggggcc	gogctgcgc	4020
tgcctccatcg	gggtgtcggg	acccttctgc	cgcacgttcc	ccccgggtgg	ccccggggcc	4080
agcaacgcgc	gtcgccgcgc	ccccccctgt	ctecacgggg	gtctctgcgg	ccccggcgcc	4140
ctcgccgcct	tcttccgtct	cgttgcgcgc	cagggttgcg	ccccggcgcc	ctgcgaggcg	4200
cccgccgggg	cacccgggtt	ctcgaggagg	ccgcgggtgc	ccccggccgc	ctgcccaggcc	4260
aaggcggggg	accaggcgtt	cgaccgcgag	tgcaacagcc	caggctgcgg	ctggggacggc	4320
ggcgactgt	cgtgagcgt	gggcgaccc	tgggggcaat	gcgaggcgct	gcaagtgtgg	4380
cgccttctca	acaacagccg	ctgcgacccc	gcctgcagct	ccccggctcg	ctcttacgac	4440
aacttcgact	gccaacgcgg	ttggccggag	cgacttgc	acccgggtgt	cgagaagttac	4500
tgcgcggacc	acttttgcga	cgggccgtgc	gaccagggt	gcaacacgg	ggagtgcggc	4560
tggatgtgc	tggatgtgc	caggcagggt	ccggccgtgc	tgggggggg	cgtgctgggt	4620
ctcacagtgc	tgcgtccgc	ggaggaggta	ctgcgttcca	gcgcggactt	tctgcagegg	4680
ctcaggccca	tcttgcgcac	ctcgctgcgc	ttccgcctgg	acgcgcacgg	ccaggccatg	4740
gtcttccctt	accacccggc	tagtcttgc	tccgaacccc	ggggccgtcg	ggagctggcc	4800
cccgagggtg	tcggctcggt	agtaatgt	gagattgaca	accggctctg	cgtgcagtc	4860
cctgagaatg	atcaatgtct	cccccgatcc	cagagccgc	ctgactacat	gggagcgttg	4920
tcagcgggtgg	agcgccttgg	cttccctgtac	ccactgcgg	acgtgcgggg	ggagccgcgt	4980
gagccctccat	aaaaaccggcgt	cccgctgtg	ccactgttag	tggggggcc	tgtcttgcgt	5040
ctgggtatcc	tcgtcttggg	tgtcatgtg	ccccggcgca	agcgcgagca	cagcaccctc	5100
tgttccctg	agggtttctc	actgcacaag	gacgtggcct	ctgggttacaa	ggggccgggg	5160
gaacccgtgg	gccaggacgc	gttgggcatt	aagaacatgg	ccaagggtga	gagcctgtat	5220
ggggagggtgg	ccacagactg	gatggacaca	gagtgcggag	aggccaagcg	gctaaaggt	5280
gaggagccag	gcatgggggc	tgaggaggct	gtggatttgc	gtcaatgttgc	tcaacaccat	5340
ctgggtgtcg	ctgacatccg	cggtgcacca	gcatggccac	tgacaccacc	acaggggcgac	5400
gcagatgtcg	atggcatgg	tgtcaatgt	cgtggcccg	atggcttcac	ccccgttaatg	5460
ctggcttcct	tctgtggggg	ggctgtggag	ccaatgtcaa	ctgaagagga	tgaggcagat	5520
gacacatcg	ctagcatcat	ctccgacgt	atctgcagg	gggttcagct	tggggcacgg	5580
actgaccgt	ctggcgagac	tgttttgcac	ctggctggcc	gttatgtcccg	tgtctgtatgc	5640
gccaageggc	tgctggatgc	tggggcagac	accaatgc	aggaccactc	aggccgcact	5700
cccccgtccaca	cagctgtcac	agccgatgc	cagggtgtct	tccagattct	catccgaaac	5760
cgctctacag	acttggatgc	ccgcacatggca	gatggctaa	cggcactgt	cctggccggcc	5820
ccgcctggcg	tagagggcat	ggtggaaag	ctcatgc	gccatgtga	tgtcaatgt	5880
gtggatgagc	ttggggatcc	agccttacac	tgggtcgccg	ctgttgcacaa	cgttggaaagcc	5940
actttggccc	tgctcaaaaa	tggggccaaat	aaggacatgc	aggatagca	ggaggagacc	6000
cccccattcc	tggcccccgg	cgaggccgc	tatggggctg	ccaagtcgt	gttggaccac	6060
tttgcaccc	gtgagatcac	cgaccacgt	gacaggctgc	cgccggacgt	agcccaggag	6120
agactgcacc	aggacatcg	gctgttgc	gatcaaccca	gtggggcccg	cagccccccc	6180
ggtccccacg	gcctggggcc	tctgtctgt	cctccagggg	ccttccatccc	tggcctcaaa	6240

10

20

30

ggggcacagt	cggggtccaa	gaagagcagg	aggccccccg	ggaaggcgaa	gctggggccg	6300
cagggggccc	gggggggggg	caagaagctg	acgtggccct	gccccggccc	cctggctgac	6360
agctcggtca	cgctgtcgcc	cgtggactcg	ctggactccc	cgccggccttt	cggtggggcc	6420
cctgtttccc	ctgggtggctt	cccccttgag	ggggccatag	cagctgcccac	tgcactgca	6480
gtgtctctgg	cacagcttgg	tggcccgagc	cgggcaggta	tagggcgcac	gccccctgga	6540
ggatgtgtac	tcagcctggg	cctgctgaac	cctgtggctg	tgcacttgcg	ttggggcccg	6600
ctgccccccac	ctgccccctcc	aggccccctcg	ttccctgtgc	cactggcgcc	gggacccccag	6660
ctgctcaacc	cagggacccc	cgtctccccg	caggagcgcc	ccccgccta	cctggcagtc	6720
ccaggacatg	cgcgaggagta	cccggtggct	ggggcacaca	gcagcccccc	aaaggccccgc	6780
ttcctgcggg	ttcccaagtga	gcacccctta	ctgacccat	cccccgaaatc	ccctgagcac	6840
tgcccgagcc	cctcacccctca	gactggctcg	aatccacgcc	tagccccagcc	6900	
actgccaactg	gggcatggc	caccacact	ggggcaatgc	ctgcccagcc	acttcccttg	6960
tctgttccca	gctcccttgc	tcaggcccag	acccagatgg	ggcccccagcc	ggaagttacc	7020
cccaagaggc	aagtgttggc	ctgagacgt	cgtcagttct	tagatcttgg	gggcctaaag	7080
agaccccccgt	cctgcctctt	ttctttctct	gtctcttcoct	tccttttagt	ctttttcatac	7140
ctcttctctt	tccaccaacc	ctcctgcatac	cttgcccttc	agcgtgaccg	agataggta	7200
taagcccaagg	gcttcagtct	tcctttatctt	ataatgggtg	ggggctacca	cccacccctct	7260
cagtcttgc	aagagtctgg	gacctccctt	ttcccccactt	ctctcttccc	tcatcttctt	7320
ctctctctt	ctggcctctc	atttccttac	actctgacat	aatgttgcata	ttattttttt	7380
tctttttttt	ttttttttta	cattttgtat	agaaacaaat	tcatttaaac	aaactttatta	7440
ttattttttt	ttacaaaata	tatatatgg	gatgtccctt	ccccctgtga	accccccagt	7500
gccccctgtgg	ggctgagct	gtggggccat	toggcaago	tggattctgt	gtaccttagta	7560
cacaggcatg	actgggatcc	cgtgtaccga	gtacacgacc	caggatgtta	ccaagtaggc	7620
acccttgggc	gcacccactg	gggcagggg	tggggggagt	gttgggagcc	tcctcccccac	7680
cccacccctcc	tcacttcact	gcattocaga	ttggacatgt	tccatagcc	tgtggggaa	7740
ggggccactg	ccaaacctcc	ctgccccccagc	cccccccttg	gccatctccc	tttgggaaact	7800
aggggggctgc	tggtgggaaa	tggagccacg	ggcagatgtta	tgcatttcc	tatgtccctg	7860
taaatgtggg	actacaagaa	gaggagctgc	ctgagttgtt	ctttcttccc	ctggtaatcc	7920
tctggcccaag	ccttatggaa	gaatagaggt	attttttaggc	tatttttgtta	atatggcttc	7980
ttgtcaaaat	ccctgtgtag	ctgaattccc	aaggccctgca	ttgtacagcc	ccccactcccc	8040
ctcaccaccc	aataaaggaa	tagttaaacac	tcaaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	8091

10

20

<210> 8
<211> 2321
<212> PRT
<213> Homo sapiens

Met	Gly	Pro	Gly	Ala	Arg	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Pro	Met	Ser
1					5		10					15		
Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Val	Arg	Ala	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	
						20			25		30			
Leu	Ala	Gly	Pro	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Pro	Cys	Leu	Asp	Gly	Ser
						35			40		45			
Cys	Ala	Asn	Gly	Gly	Arg	Cys	Thr	Gln	Leu	Pro	Ser	Arg	Glu	Ala
						50			55		60			
Cys	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	Trp	Val	Gly	Glu	Arg	Cys	Gln	Leu	Asp
						65			70		75		80	
Pro	Cys	His	Ser	Gly	Pro	Cys	Ala	Gly	Arg	Gly	Val	Cys	Gln	Ser
						85			90		95			
Val	Val	Ala	Gly	Thr	Ala	Arg	Phe	Ser	Cys	Arg	Cys	Pro	Arg	Gly

30

100	105	110
Arg Gly Pro Asp Cys Ser Leu Pro Asp Pro Cys Leu Ser Ser Pro Cys		
115	120	125
Ala His Gly Ala Arg Cys Ser Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Cys		
130	135	140
Ser Cys Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Arg Ser Cys Arg Ser Asp Val Asp		
145	150	155
Glu Cys Arg Val Gly Glu Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Leu Asn		
165	170	175
Thr Pro Gly Ser Phe Arg Cys Gln Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Gly Pro		
180	185	190
Leu Cys Glu Asn Pro Ala Val Pro Cys Ala Pro Ser Pro Cys Arg Asn		
195	200	205
Gly Gly Thr Cys Arg Gln Ser Gly Asp Leu Thr Tyr Asp Cys Ala Cys		
210	215	220
Leu Pro Gly Phe Glu Gly Gln Asn Cys Glu Val Asn Val Asp Asp Cys		
225	230	235
Pro Gly His Arg Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val Asn		
245	250	255
Thr Tyr Asn Cys Gln Cys Pro Pro Glu Trp Thr Gly Gln Phe Cys Thr		
260	265	270
Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Gln Pro Asn Ala Cys His Asn Gly		
275	280	285
Gly Thr Cys Phe Asn Thr Leu Gly Gly His Ser Cys Val Cys Val Asn		
290	295	300
Gly Trp Thr Gly Glu Ser Cys Ser Gln Asn Ile Asp Asp Cys Ala Thr		
305	310	315
Ala Val Cys Phe His Gly Ala Thr Cys His Asp Arg Val Ala Ser Phe		
325	330	335
Tyr Cys Ala Cys Pro Met Gly Lys Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Asp		
340	345	350
Asp Ala Cys Val Ser Asn Pro Cys His Glu Asp Ala Ile Cys Asp Thr		
355	360	365
Asn Pro Val Asn Gly Arg Ala Ile Cys Thr Cys Pro Pro Gly Phe Thr		
370	375	380
Gly Gly Ala Cys Asp Gln Asp Val Asp Glu Cys Ser Ile Gly Ala Asn		
385	390	395
Pro Cys Glu His Leu Gly Arg Cys Val Asn Thr Gln Gly Ser Phe Leu		
405	410	415
Cys Gln Cys Gly Arg Gly Tyr Thr Gly Pro Arg Cys Glu Thr Asp Val		
420	425	430
Asn Glu Cys Leu Ser Gly Pro Cys Arg Asn Gln Ala Thr Cys Leu Asp		
435	440	445
Arg Ile Gly Gln Phe Thr Cys Ile Cys Met Ala Gly Phe Thr Gly Thr		
450	455	460
Tyr Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Gln Ser Ser Pro Cys Val Asn		
465	470	475
Gly Gly Val Cys Lys Asp Arg Val Asn Gly Phe Ser Cys Thr Cys Pro		
485	490	495
Ser Gly Phe Ser Gly Ser Thr Cys Gln Leu Asp Val Asp Glu Cys Ala		
500	505	510
Ser Thr Pro Cys Arg Asn Gly Ala Lys Cys Val Asp Gln Pro Asp Gly		
515	520	525

10

20

30

Tyr Glu Cys Arg Cys Ala Glu Gly Phe Glu Gly Thr Leu Cys Asp Arg
 530 535 540
 Asn Val Asp Asp Cys Ser Pro Asp Pro Cys His His Gly Arg Cys Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Ile Ala Ser Phe Ser Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Thr Gly
 565 570 575
 Thr Arg Cys Glu Ser Gln Val Asp Glu Cys Arg Ser Gln Pro Cys Arg
 580 585 590
 His Gly Lys Cys Leu Asp Leu Val Asp Lys Tyr Leu Cys Arg Cys
 595 600 605
 Pro Ser Gly Thr Thr Gly Val Asn Cys Glu Val Asn Ile Asp Asp Cys
 610 615 620
 Ala Ser Asn Pro Cys Thr Phe Gly Val Cys Arg Asp Gly Ile Asn Arg
 625 630 635 640
 Tyr Asp Cys Val Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Pro Leu Cys Asn Val
 645 650 655
 Glu Ile Asn Glu Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gly Glu Gly Gly Ser Cys
 660 665 670
 Val Asp Gly Glu Asn Gly Phe Arg Cys Leu Cys Pro Pro Gly Ser Leu
 675 680 685
 Pro Pro Leu Cys Leu Pro Pro Ser His Pro Cys Ala His Glu Pro Cys
 690 695 700
 Ser His Gly Ile Cys Tyr Asp Ala Pro Gly Gly Phe Arg Cys Val Cys
 705 710 715 720
 Glu Pro Gly Trp Ser Gly Pro Arg Cys Ser Gln Ser Leu Ala Arg Asp
 725 730 735
 Ala Cys Glu Ser Gln Pro Cys Arg Ala Gly Gly Thr Cys Ser Ser Asp
 740 745 750
 Gly Met Gly Phe His Cys Thr Cys Pro Pro Gly Val Gln Gly Arg Gln
 755 760 765
 Cys Glu Leu Leu Ser Pro Cys Thr Pro Asn Pro Cys Glu His Gly Gly
 770 775 780
 Arg Cys Glu Ser Ala Pro Gly Gln Leu Pro Val Cys Ser Cys Pro Gln
 785 790 795 800
 Gly Trp Gln Gly Pro Arg Cys Gln Gln Asp Val Asp Glu Cys Ala Gly
 805 810 815
 Pro Ala Pro Cys Gly Pro His Gly Ile Cys Thr Asn Leu Ala Gly Ser
 820 825 830
 Phe Ser Cys Thr Cys His Gly Gly Tyr Thr Gly Pro Ser Cys Asp Gln
 835 840 845
 Asp Ile Asn Asp Cys Asp Pro Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys
 850 855 860
 Gln Asp Gly Val Gly Ser Phe Ser Cys Ser Cys Leu Pro Gly Phe Ala
 865 870 875 880
 Gly Pro Arg Cys Ala Arg Asp Val Asp Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys
 885 890 895
 Gly Pro Gly Thr Cys Thr Asp His Val Ala Ser Phe Thr Cys Thr Cys
 900 905 910
 Pro Pro Gly Tyr Gly Gly Phe His Cys Glu Gln Asp Leu Pro Asp Cys
 915 920 925
 Ser Pro Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val Asn
 930 935 940
 Ser Phe Ser Cys Leu Cys Arg Pro Gly Tyr Thr Gly Ala His Cys Gln

10

20

30

945	950	955	960	
His Glu Ala Asp Pro Cys Leu Ser Arg Pro Cys Leu His Gly Gly Val				
965	970	975		
Cys Ser Ala Ala His Pro Gly Phe Arg Cys Thr Cys Leu Glu Ser Phe				
980	985	990		
Thr Gly Pro Gln Cys Gln Thr Leu Val Asp Trp Cys Ser Arg Gln Pro				
995	1000	1005		
Cys Gln Asn Gly Gly Arg Cys Val Gln Thr Gly Ala Tyr Cys Leu Cys				
1010	1015	1020		
Pro Pro Gly Trp Ser Gly Arg Leu Cys Asp Ile Arg Ser Leu Pro Cys				
1025	1030	1035	1040	
Arg Glu Ala Ala Ala Gln Ile Gly Val Arg Leu Glu Gln Leu Cys Gln				
1045	1050	1055		
Ala Gly Gly Gln Cys Val Asp Glu Asp Ser Ser His Tyr Cys Val Cys				10
1060	1065	1070		
Pro Glu Gly Arg Thr Gly Ser His Cys Glu Gln Glu Val Asp Pro Cys				
1075	1080	1085		
Leu Ala Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Arg Gly Tyr Met Gly				
1090	1095	1100		
Gly Tyr Met Cys Glu Cys Leu Pro Gly Tyr Asn Gly Asp Asn Cys Glu				
1105	1110	1115	1120	
Asp Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Ser				
1125	1130	1135		
Cys Ile Asp Leu Val Ala Arg Tyr Leu Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr				
1140	1145	1150		
Leu Gly Val Leu Cys Glu Ile Asn Glu Asp Asp Cys Gly Pro Gly Pro				
1155	1160	1165		
Pro Leu Asp Ser Gly Pro Arg Cys Leu His Asn Gly Thr Cys Val Asp				
1170	1175	1180		
Leu Val Gly Gly Phe Arg Cys Thr Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Leu				20
1185	1190	1195	1200	
Arg Cys Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Arg Ser Gly Ala Cys His Ala				
1205	1210	1215		
Ala His Thr Arg Asp Cys Leu Gln Asp Pro Gly Gly Phe Arg Cys				
1220	1225	1230		
Leu Cys His Ala Gly Phe Ser Gly Pro Arg Cys Gln Thr Val Leu Ser				
1235	1240	1245		
Pro Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Gln Cys Arg Pro Ser				
1250	1255	1260		
Pro Gly Pro Gly Gly Leu Thr Phe Thr Cys His Cys Ala Gln Pro				
1265	1270	1275	1280	
Phe Trp Gly Pro Arg Cys Glu Arg Val Ala Arg Ser Cys Arg Glu Leu				
1285	1290	1295		
Gln Cys Pro Val Gly Val Pro Cys Gln Gln Thr Pro Arg Gly Pro Arg				
1300	1305	1310		
Cys Ala Cys Pro Pro Gly Leu Ser Gly Pro Ser Cys Arg Ser Phe Pro				30
1315	1320	1325		
Gly Ser Pro Pro Gly Ala Ser Asn Ala Ser Cys Ala Ala Ala Pro Cys				
1330	1335	1340		
Leu His Gly Gly Ser Cys Arg Pro Ala Pro Leu Ala Pro Phe Phe Arg				
1345	1350	1355	1360	
Cys Ala Cys Ala Gln Gly Trp Thr Gly Pro Arg Cys Glu Ala Pro Ala				
1365	1370	1375		

Ala Ala Pro Glu Val Ser Glu Glu Pro Arg Cys Pro Arg Ala Ala Cys
 1380 1385 1390
 Gln Ala Lys Arg Gly Asp Gln Arg Cys Asp Arg Glu Cys Asn Ser Pro
 1395 1400 1405
 Gly Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Ser Val Gly Asp Pro
 1410 1415 1420
 Trp Arg Gln Cys Glu Ala Leu Gln Cys Trp Arg Leu Phe Asn Asn Ser
 1425 1430 1435 1440
 Arg Cys Asp Pro Ala Cys Ser Ser Pro Ala Cys Leu Tyr Asp Asn Phe
 1445 1450 1455
 Asp Cys His Ala Gly Gly Arg Glu Arg Thr Cys Asn Pro Val Tyr Glu
 1460 1465 1470
 Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Ala Asp Gly Arg Cys Asp Gln Gly Cys
 1475 1480 1485
 Asn Thr Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser Glu Val
 1490 1495 1500
 Pro Ala Leu Leu Ala Arg Gly Val Leu Val Leu Thr Val Leu Leu Pro
 1505 1510 1515 1520
 Pro Glu Glu Leu Leu Arg Ser Ser Ala Asp Phe Leu Gln Arg Leu Ser
 1525 1530 1535
 Ala Ile Leu Arg Thr Ser Leu Arg Phe Arg Leu Asp Ala His Gly Gln
 1540 1545 1550
 Ala Met Val Phe Pro Tyr His Arg Pro Ser Pro Gly Ser Glu Pro Arg
 1555 1560 1565
 Ala Arg Arg Glu Leu Ala Pro Glu Val Ile Gly Ser Val Val Met Leu
 1570 1575 1580
 Glu Ile Asp Asn Arg Leu Cys Leu Gln Ser Pro Glu Asn Asp His Cys
 1585 1590 1595 1600
 Phe Pro Asp Ala Gln Ser Ala Ala Asp Tyr Leu Gly Ala Leu Ser Ala
 1605 1610 1615
 Val Glu Arg Leu Asp Phe Pro Tyr Pro Leu Arg Asp Val Arg Gly Glu
 1620 1625 1630
 Pro Leu Glu Pro Pro Glu Pro Ser Val Pro Leu Leu Pro Leu Leu Val
 1635 1640 1645
 Ala Gly Ala Val Leu Leu Val Ile Leu Val Leu Gly Val Met Val
 1650 1655 1660
 Ala Arg Arg Lys Arg Glu His Ser Thr Leu Trp Phe Pro Glu Gly Phe
 1665 1670 1675 1680
 Ser Leu His Lys Asp Val Ala Ser Gly His Lys Gly Arg Arg Glu Pro
 1685 1690 1695
 Val Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Lys Asn Met Ala Lys Gly Glu Ser
 1700 1705 1710
 Leu Met Gly Glu Val Ala Thr Asp Trp Met Asp Thr Glu Cys Pro Glu
 1715 1720 1725
 Ala Lys Arg Leu Lys Val Glu Glu Pro Gly Met Gly Ala Glu Glu Ala
 1730 1735 1740
 Val Asp Cys Arg Gln Trp Thr Gln His His Leu Val Ala Ala Asp Ile
 1745 1750 1755 1760
 Arg Val Ala Pro Ala Met Ala Leu Thr Pro Pro Gln Gly Asp Ala Asp
 1765 1770 1775
 Ala Asp Gly Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr Pro
 1780 1785 1790
 Leu Met Leu Ala Ser Phe Cys Gly Ala Leu Glu Pro Met Pro Thr

10

20

30

1795	1800	1805	
Glu Glu Asp Glu Ala Asp Asp Thr Ser Ala Ser Ile Ile Ser Asp Leu			
1810	1815	1820	
Ile Cys Gln Gly Ala Gln Leu Gly Ala Arg Thr Asp Arg Thr Gly Glu			
1825	1830	1835	1840
Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys			
1845	1850	1855	
Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Thr Asn Ala Gln Asp His Ser Gly			
1860	1865	1870	
Arg Thr Pro Leu His Thr Ala Val Thr Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe			
1875	1880	1885	
Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Ser Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met Ala			
1890	1895	1900	
Asp Gly Ser Thr Ala Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly			
1905	1910	1915	1920
Met Val Glu Glu Leu Ile Ala Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp			
1925	1930	1935	
Glu Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val			
1940	1945	1950	
Glu Ala Thr Leu Ala Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln			
1955	1960	1965	
Asp Ser Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser			
1970	1975	1980	
Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Glu Ile			
1985	1990	1995	2000
Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala Gln Glu Arg Leu			
2005	2010	2015	
His Gln Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Gln Pro Ser Gly Pro Arg Ser			
2020	2025	2030	
Pro Pro Gly Pro His Gly Leu Gly Pro Leu Leu Cys Pro Pro Gly Ala			
2035	2040	2045	
Phe Leu Pro Gly Leu Lys Ala Ala Gln Ser Gly Ser Lys Lys Ser Arg			
2050	2055	2060	
Arg Pro Pro Gly Lys Ala Gly Leu Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Arg			
2065	2070	2075	2080
Gly Lys Lys Leu Thr Leu Ala Cys Pro Gly Pro Leu Ala Asp Ser Ser			
2085	2090	2095	
Val Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Asp Ser Pro Arg Pro Phe Gly			
2100	2105	2110	
Gly Pro Pro Ala Ser Pro Gly Gly Phe Pro Leu Glu Gly Pro Tyr Ala			
2115	2120	2125	
Ala Ala Thr Ala Thr Ala Val Ser Leu Ala Gln Leu Gly Pro Gly			
2130	2135	2140	
Arg Ala Gly Leu Gly Arg Gln Pro Pro Gly Gly Cys Val Leu Ser Leu			
2145	2150	2155	2160
Gly Leu Leu Asn Pro Val Ala Val Pro Leu Asp Trp Ala Arg Leu Pro			
2165	2170	2175	
Pro Pro Ala Pro Pro Gly Pro Ser Phe Leu Leu Pro Leu Ala Pro Gly			
2180	2185	2190	
Pro Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Pro Val Ser Pro Gln Glu Arg Pro			
2195	2200	2205	
Pro Pro Tyr Leu Ala Val Pro Gly His Gly Glu Glu Tyr Pro Val Ala			
2210	2215	2220	

10

20

30

```
<210> 9  
<211> 1638  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens
```

<400> 9
cgggccctgc gggcgccccggg ctgaaggcggg aaccacgacg ggcagagagc acggagccgg
gaagccccctg ggccggccctgc ggggccat ggcagacgg cccggggggot gcggggccgt
ggggggggccg ctccctctgg tgctgtctgg gccccggggc caggggggca ctctgtggcc
cagggtgtgac tggccggggta atttccacaa gaattttttt ttgtttttttt ggggggggg
cccgggggg cactactcta agggcccttg cacggagcc tcggccaaact ccacccctgc
tgtgtgtccc caagacacct tctttggcttg ggagaaccac cataattctg aatgtgccc
ctggccaggcc tgtgtatggc aggccctccca ggtggcgctg gagaactgtt cagcagtggc
cgacaccggc tggccgtgtg agccaggctg gttttgtggag tgccaggta gccaatgtgt
cagcagttaa cccttttact gccaaaccatg ccttagactgc gggggccctgc accggccacac
acgggtactc tggccggca gagatacttg ctggggacc tgccctgtcg gcttttatgt
acatggcgat ggctggctgt cctggccca gggcccttc gggagctgtc cagggcgctg
tgccgtgtc tggccgtgg ggcagatgtt ctgggtcccg gtgtctttgg ctggcccttg
ggcccccctc ctgtttttttt ccacccctgac ctacacatata cgccactgtt ggcctcacaa
ggccctgggtt actgcagatg aagctggat ggaggctctg accccaccac cggccaccca
tctgtcaccct ttggacagcg cccacaccct tctagcacct cctgacagcg gtgagaagat
ctgcaccgtc cagttgtgtt gtaacagctg gacccctggc taccggggaga cccaggaggc
gtctgtcccg caggtgacat ggtctgggaa ccacggcccttggc agcggaggtt ttggccccc
tgctgtggcc accacttgc cagatcccc ageggcgctg ccacggccat tgctgtggcc
ggggccggcag ctctacgacg tgatggacgc gggtttcccgcg cggccgttggc aggaggctgt
ggccgtgtc gggctggcgcc aggcagagat cgaagccgtg gaggtggaga tggccggcc
ccgagaccag cagtagcggaa tgctcaagcg ctggccggcc cagcagcccg cggggccctgg
agccgtttac gggccctgg agccgtatggg gttggacggc tgctgtggaaacttgcggag
ccgcctgcag cggggcccgat gacacggccg ccacttgcac cctaggcgct ctggggcc
ttgcagaagc ctaaagtacg gttactatg cgttagaca tttttatgtca cttattaagc
cgctggccacg gccctgcgtg gcagcaccag cccggggccac ccctgtcgcc ccctatcgct
ccagccaaagg cgaagaagca cgaacgaatg tggaggggggg gttggacggat ttctcaactt
ctggccggca gtttggctga gatcgggtt tttttttttttt gaaagaaaaac aaaacaaaaac
aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa

<210> 10
<211> 417
<212> PRT

10

20

30

<213> Homo sapiens

<400> 10
 Met Glu Gln Arg Pro Arg Gly Cys Ala Ala Val Ala Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Val Leu Leu Gly Ala Arg Ala Gln Gly Gly Thr Arg Ser Pro Arg
 20 25 30
 Cys Asp Cys Ala Gly Asp Phe His Lys Lys Ile Gly Leu Phe Cys Cys
 35 40 45
 Arg Gly Cys Pro Ala Gly His Tyr Leu Lys Ala Pro Cys Thr Glu Pro
 50 55 60
 Cys Gly Asn Ser Thr Cys Leu Val Cys Pro Gln Asp Thr Phe Leu Ala
 65 70 75 80
 Trp Glu Asn His His Asn Ser Glu Cys Ala Arg Cys Gln Ala Cys Asp
 85 90 95
 Glu Gln Ala Ser Gln Val Ala Leu Glu Asn Cys Ser Ala Val Ala Asp
 100 105 110
 Thr Arg Cys Gly Cys Lys Pro Gly Trp Phe Val Glu Cys Gln Val Ser
 115 120 125
 Gln Cys Val Ser Ser Ser Pro Phe Tyr Cys Gln Pro Cys Leu Asp Cys
 130 135 140
 Gly Ala Leu His Arg His Thr Arg Leu Leu Cys Ser Arg Arg Asp Thr
 145 150 155 160
 Asp Cys Gly Thr Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Glu His Gly Asp Gly Cys
 165 170 175
 Val Ser Cys Pro Thr Ser Thr Leu Gly Ser Cys Pro Glu Arg Cys Ala
 180 185 190
 Ala Val Cys Gly Trp Arg Gln Met Phe Trp Val Gln Val Leu Leu Ala
 195 200 205
 Gly Leu Val Val Pro Leu Leu Gly Ala Thr Leu Thr Tyr Thr Tyr
 210 215 220
 Arg His Cys Trp Pro His Lys Pro Leu Val Thr Ala Asp Glu Ala Gly
 225 230 235 240
 Met Glu Ala Leu Thr Pro Pro Pro Ala Thr His Leu Ser Pro Leu Asp
 245 250 255
 Ser Ala His Thr Leu Leu Ala Pro Pro Asp Ser Ser Glu Lys Ile Cys
 260 265 270
 Thr Val Gln Leu Val Gly Asn Ser Trp Thr Pro Gly Tyr Pro Glu Thr
 275 280 285
 Gln Glu Ala Leu Cys Pro Gln Val Thr Trp Ser Trp Asp Gln Leu Pro
 290 295 300
 Ser Arg Ala Leu Gly Pro Ala Ala Ala Pro Thr Leu Ser Pro Glu Ser
 305 310 315 320
 Pro Ala Gly Ser Pro Ala Met Met Leu Gln Pro Gly Pro Gln Leu Tyr
 325 330 335
 Asp Val Met Asp Ala Val Pro Ala Arg Arg Trp Lys Glu Phe Val Arg
 340 345 350
 Thr Leu Gly Leu Arg Glu Ala Glu Ile Glu Ala Val Glu Val Glu Ile
 355 360 365
 Gly Arg Phe Arg Asp Gln Gln Tyr Glu Met Leu Lys Arg Trp Arg Gln
 370 375 380
 Gln Gln Pro Ala Gly Leu Gly Ala Val Tyr Ala Ala Leu Glu Arg Met
 385 390 395 400

10
20
30
40

Gly Leu Asp Gly Cys Val Glu Asp Leu Arg Ser Arg Leu Gln Arg Gly
 405 410 415
Pro

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/19544																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 39/395; C07K 16/00 US CL : 424/133.1, 135.1, 181.1, 183.1; 530/387.3, 387.7 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/133.1, 135.1, 181.1, 183.1; 530/387.3, 387.7																				
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) Please See Continuation Sheet																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>ST. CROIX, B. et al. Genes expressed in human tumor endothelium. Science. 18 August 2000, Vol. 289, pages 1197-1202, see entire document.</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>LORENZ, A. et al. Evidence for direct physical association between a K⁺ channel (Kir6.2) and an ATP-binding cassette protein (SUR1) which affects cellular distribution and kinetic behavior of an ATP-sensitive K⁺ channel. Molecular & Cellular Biology. March 1998, Vol. 18, No. 3, pages 1652-1659, see entire document.</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>---</td> <td></td> <td>-----</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,559,128 B1 (HAMM et al) 06 May 2003(06.05.2003), column 1 lines 40-45, column 4 lines 48-63, column 10 lines 60-67.</td> <td>2-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>ELEANOR, B. et al. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. Cancer Research. 15 September 2001, Vol. 61, pages 6649-6655, see entire document.</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	ST. CROIX, B. et al. Genes expressed in human tumor endothelium. Science. 18 August 2000, Vol. 289, pages 1197-1202, see entire document.	1-9	X	LORENZ, A. et al. Evidence for direct physical association between a K ⁺ channel (Kir6.2) and an ATP-binding cassette protein (SUR1) which affects cellular distribution and kinetic behavior of an ATP-sensitive K ⁺ channel. Molecular & Cellular Biology. March 1998, Vol. 18, No. 3, pages 1652-1659, see entire document.	1	---		-----	Y	US 6,559,128 B1 (HAMM et al) 06 May 2003(06.05.2003), column 1 lines 40-45, column 4 lines 48-63, column 10 lines 60-67.	2-9	Y	ELEANOR, B. et al. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. Cancer Research. 15 September 2001, Vol. 61, pages 6649-6655, see entire document.	1-9
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	ST. CROIX, B. et al. Genes expressed in human tumor endothelium. Science. 18 August 2000, Vol. 289, pages 1197-1202, see entire document.	1-9																		
X	LORENZ, A. et al. Evidence for direct physical association between a K ⁺ channel (Kir6.2) and an ATP-binding cassette protein (SUR1) which affects cellular distribution and kinetic behavior of an ATP-sensitive K ⁺ channel. Molecular & Cellular Biology. March 1998, Vol. 18, No. 3, pages 1652-1659, see entire document.	1																		
---		-----																		
Y	US 6,559,128 B1 (HAMM et al) 06 May 2003(06.05.2003), column 1 lines 40-45, column 4 lines 48-63, column 10 lines 60-67.	2-9																		
Y	ELEANOR, B. et al. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. Cancer Research. 15 September 2001, Vol. 61, pages 6649-6655, see entire document.	1-9																		
<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 "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																				
Date of the actual completion of the international search 04 November 2003 (04.11.2003)	Date of mailing of the international search report 22 DEC 2003																			
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. (703) 305-3230	Authorized officer  David J. Blanchard Telephone No. (703) 308-1235																			

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/19544

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-9 (potassium inwardly-rectifying channel)

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/19544

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

- I. Claims 1-9, drawn to an antibody that binds an extracellular domain of a TEM protein.
- II. Claims 10-15, drawn to a method of inhibiting neoangiogenesis with an antibody.
- III. Claim 16, drawn to a method of inhibiting tumor growth with an antibody.
- IV. Claims 17-20, drawn to a method of identifying a ligand involved in endothelial cell regulation using a human transmembrane protein.
- V. Claims 21-24, drawn to a method of identifying a ligand involved in endothelial cell regulation using a test compound and an antibody.
- VI. Claims 25-27, drawn to a method of identifying a ligand involved in endothelial cell regulation using a test compound and a human transmembrane protein.
- VII. Claims 28-29, drawn to a soluble form of a human transmembrane protein.
- VIII. Claims 30-35, drawn to a method of inhibiting neoangiogenesis using a human transmembrane protein.
- IX. Claim 36, drawn to a method of identifying regions of neoangiogenesis using an antibody.
- X. Claim 37, drawn to a method of screening for neoangiogenesis using an antibody.
- XI. Claims 38-47, drawn to a method of identifying candidate drugs for treating tumors or wounds.
- XII. Claims 48-51, drawn to a method of identifying endothelial cells.
- XIII. Claims 52-53, drawn to a method of inducing an immune response.
- XIV. Claim 54, drawn to a method of stimulating vascular proliferation.

Groups I-XIV as set forth above are drawn to a plurality of 71 distinct TEM molecules. Therefore, for each of groups I-XIV there are 71 different groups or a total of 994 inventions.

The inventions listed as Groups I-XIV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The technical feature linking groups I-XIV appears to be that they all relate to a human transmembrane protein and antibodies that bind the extracellular domain of a human transmembrane protein.

However, YAUCH R. L. et al. (*The Journal of Biological Chemistry. Direct extracellular contact between integrin alpha-3-beta-1 and TM4SF protein CD151*. 13 March 2000. Vol. 275, No. 13, pages 9230-9238.) teaches a monoclonal antibody that binds to the extracellular domain of CD151.

Therefore, the technical feature linking the inventions of groups I-V does not constitute a special technical feature as defined by PCT rule 13.2, as it does not define a contribution over the prior art.

The special technical feature of Group I is considered to be an antibody that binds an extracellular domain of a TEM protein.

The special technical feature of group II is considered to be an antibody that binds an extracellular domain of a TEM protein.

The special technical feature of group III is considered to be an antibody that binds an extracellular domain of a TEM protein.

The special technical feature of group IV is considered to be a human transmembrane protein.

The special technical feature of group V is considered to be an antibody that binds an extracellular domain of a TEM protein.

The special technical feature of group VI is considered to be a human transmembrane protein.

The special technical feature of group VII is considered to be a human transmembrane protein.

The special technical feature of group VIII is considered to be a human transmembrane protein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/19544

The special technical feature of group IX is considered to be an antibody that binds an extracellular domain of a TEM protein.

The special technical feature of group X is considered to be an antibody that binds an extracellular domain of a TEM protein.

The special technical feature of group XI is considered to be a human transmembrane protein.

The special technical feature of group XII is considered to be an antibody that binds an extracellular domain of a TEM protein.

The special technical feature of group XIII is considered to be a human transmembrane protein.

The special technical feature of group XIV is considered to be a human transmembrane protein.

Accordingly, Groups I-XIV are not so linked by the same or a corresponding special technical feature as to form a single general inventive concept.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

MEDLINE, BIOSIS, WEST

Search terms: TEM, Kir, GIRK, rectifying inwardly K⁺ channel, antibody, inventor name search.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	4 C 0 8 5
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	4 H 0 4 5
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/00	A 6 1 P 27/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 1
C 0 7 K 14/705	C 0 7 K 14/705	
C 1 2 N 15/09	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/68	A
C 1 2 Q 1/68	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	Y
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/566	
// C 1 2 P 21/08	C 1 2 N 15/00	A
	C 1 2 P 21/08	

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

(72)発明者 キンツラー ケネス ダブリュー.

アメリカ合衆国 メリーランド州 ベル エアー ハルカーカ ウェー 1 4 0 3

(72)発明者 ヴォルゲンスタイン パート

アメリカ合衆国 メリーランド州 ボルチモア ブルトン ウェー 3 7 0 0

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA40 BB03 CA25 CB01 CB02 DA12 DA13 DA14 DA36
 DA37 DA77 FB02 FB03
 4B024 AA01 AA11 AA12 AA15 BA01 BA07 BA21 BA22 BA36 BA45
 BA61 BA63 CA04 CA09 CA12 DA03 GA11 GA18 HA12 HA15
 HA17
 4B063 QA18 QQ08 QQ13 QQ42 QQ53 QQ79 QR32 QR55 QS33 QS34
 QS38
 4B064 AG27 CA10 CA19 CC24 DA01 DA05 DA14
 4C084 AA13 NA14 ZA332 ZA362 ZA892 ZB022 ZB092
 4C085 AA03 AA13 AA21 BB11 CC03 CC21 DD21 EE01 EE06 FF24
 4H045 AA10 AA11 AA30 CA41 DA01 DA15 DA50 DA51 DA75 DA76
 DA86 DA89 EA20 EA22 EA51 EA54 FA72 FA74

专利名称(译)	膜相关肿瘤内皮标志物		
公开(公告)号	JP2005530856A	公开(公告)日	2005-10-13
申请号	JP2004530961	申请日	2003-06-23
[标]申请(专利权)人(译)	医学约翰霍普金斯大学医学院		
申请(专利权)人(译)	医学约翰霍普金斯大学医学院		
[标]发明人	セントクロワ ブラッド キンツラーケネスダブリュー ヴォルゲンスタインバート		
发明人	セント クロワ ブラッド キンツラー ケネス ダブリュー. ヴォルゲンスタイン バート		
IPC分类号	G01N33/50 A61K38/00 A61K39/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P9/00 A61P13/12 A61P17/02 A61P17/06 A61P19/02 A61P27/00 A61P35/00 A61P43/00 C07K14/705 C07K16/28 C12N15/09 C12P21/08 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A61K38/00 A61K2039/505 A61P9/00 A61P13/12 A61P17/02 A61P17/06 A61P19/02 A61P27/00 A61P27/02 A61P35/00 A61P43/00 C07K14/705 C12Q1/6886 C12Q2600/136 C12Q2600/158		
FI分类号	C07K16/28.ZNA A61K39/00.H A61K39/395.A A61K48/00 A61P9/00 A61P13/12 A61P17/02 A61P17/06 A61P19/02 A61P27/00 A61P35/00 A61P43/00.101 C07K14/705 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N33/53.Y G01N33/566 C12N15/00.A C12P21/08		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BB03 2G045/CA25 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/DA77 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/AA12 4B024/AA15 4B024/BA01 4B024/BA07 4B024/BA21 4B024/BA22 4B024/BA36 4B024/BA45 4B024/BA61 4B024/BA63 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA12 4B024/DA03 4B024/GA11 4B024/GA18 4B024/HA12 4B024/HA15 4B024/HA17 4B063/QA18 4B063/QQ08 4B063/QQ13 4B063/QQ42 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS38 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA05 4B064/DA14 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZA332 4C084/ZA362 4C084/ZA892 4C084/ZB022 4C084/ZB092 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/AA21 4C085/BB11 4C085/CC03 4C085/CC21 4C085/DD21 4C085/EE01 4C085/EE06 4C085/FF24 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA41 4H045/DA01 4H045/DA15 4H045/DA50 4H045/DA51 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/DA89 4H045/EA20 4H045/EA22 4H045/EA51 4H045/EA54 4H045/FA72 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷		
优先权	60/390187 2002-06-21 US 60/458959 2003-04-01 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

为了更好地了解肿瘤血管生成，分离了内皮细胞 (Ecs) 并评估了基因表达模式。当将来自正常和恶性大肠组织的Ecs的转录本与来自非内皮细胞的转录本进行比较时，鉴定出了在内皮中主要表达的170多个基因。正常与肿瘤来源的内皮细胞之间的比较揭示了差异表达的基因，包括许多在肿瘤相关内皮细胞中特异性升高的基因。使用该组具有代表性的基因进行的实验表明，大多数基因在原发性肺癌，乳腺癌，脑癌和胰腺癌的内皮以及肝转移性病变中的表达相似。这些结果证明人的肿瘤性和正常内皮在分子水平上是不同的。

(51) Int.Cl. ⁷	F 1	テーマコード (参考)
C07K 16/28	C07K 16/28 Z NA	2G045
A61K 39/00	A61K 39/00 H	4B024
A61K 39/395	A61K 39/395 A	4B063
A61K 48/00	A61K 48/00	4B064
A61P 9/00	A61P 9/00	4C084
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 74 頁) 最終頁に統
(21) 出願番号	特願2004-530961 (P2004-530961)	(71) 出願人 504468540
(60) (22) 出願日	平成15年6月23日 (2003.6.23)	ジョンズ ホーリングス ユニバーシティ スクール オブ メディシン
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月17日 (2005.2.17)	アメリカ合衆国 メリーランド州 ボルチ
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/019544	モア・ス・フロア・エス. チャール
(87) 國際公開番号	W02004/001004	ズ・ストリート 100
(87) 國際公開日	平成15年12月31日 (2003.12.31)	
(31) 優先権主張番号	60/390,187	(74) 代理人 100102978
(32) 優先日	平成14年6月21日 (2002.6.21)	弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人 100128048
(31) 優先権主張番号	60/458,959	弁理士 新見 浩一
(32) 優先日	平成15年4月1日 (2003.4.1)	(72) 著明者 セント・クロウ・ブランド
(33) 優先権主張国	米国(US)	アメリカ合衆国 メリーランド州 カッキ ースビル #202 ロード バイロン レーン 319

最終頁に統