

(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. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 K 16/28</b>	C 0 7 K 16/28	Z N A 2 G O 4 5
<b>A 6 1 K 39/00</b>	A 6 1 K 39/00	H 4 B O 2 4
<b>A 6 1 K 39/395</b>	A 6 1 K 39/395	A 4 B O 6 3
<b>A 6 1 K 48/00</b>	A 6 1 K 48/00	4 B O 6 4
<b>A 6 1 P 9/00</b>	A 6 1 P 9/00	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
(86) (22) 出願日	平成15年6月23日 (2003. 6. 23)		ジョンズ ホプキンス ユニバーシティー
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月17日 (2005. 2. 17)		スクール オブ メディシン
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/019544		アメリカ合衆国 メリーランド州 ボルチ
(87) 国際公開番号	W02004/001004		モア 5 ス フロアー エヌ. チャール
(87) 国際公開日	平成15年12月31日 (2003. 12. 31)		ズ ストリート 1 0 0
(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) 発明者	セント クロワ ブラッド
(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 # 2 0 2 ロード バイロン
			レーン 3 1 9
		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、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、および膵臓癌、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（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）；カルシントニン（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）；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。

## 【請求項 2】

無傷の抗体分子である、請求項1記載の分子。

## 【請求項 3】

単鎖可変領域（ScFv）である、請求項1記載の分子。

## 【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。

## 【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（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；プロトコドヘリン 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。

## 【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】

対象が多発性嚢胞性腎疾患を有する、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）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  
 ；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリタンパク質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  
 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  
 IMAGE881791；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 10  
 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  
 ）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 20  
 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 30  
 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；N  
 ADH：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 40  
 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 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（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）；カルシウムセンサー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EURO1  
 IMAGE881791；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  
 ）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 10  
 ；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 20  
 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。

30

#### 【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；N  
 ADH；ユビキノ酸化還元酵素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 40  
 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  
 ；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）；カルシウムセンサー1；溶質運搬体ファミリー26、メンバー6 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）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

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（コネキシシン37）；カルシニンニ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

10

20

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性ヒト膜貫通タンパク質。

10

# 【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記載の可溶性。

# 【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；N  
ADH：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  
；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリタンパク質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（コネキシシン37）；カルシニン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EURO1  
IMAGE881791；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性を患者に投与し、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

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】

患者が多発性嚢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EURO1 IMAGE881791；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）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 37】

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EURO1 IMAGE881791；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 38】

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; 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EURO1 IMAGE881791; 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) 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 39】

細胞が内皮細胞である、請求項38記載の方法。

#### 【請求項 40】

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 41】

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；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）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。

#### 【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（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EURO1 IMAGE881791 ; 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) 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 ; プロトコドヘリン 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 (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）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。

10

20

#### 【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EUR01MAGE881791；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）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

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/ケキシシ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シ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(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(コネキシシ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EURO1 IMAGE881791 ; 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)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) ; リンホトキシシ(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/ケキシシ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52】

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ンネル、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；陽イオンチャンネル、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；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53】

免疫応答を増強するために、ヒト対象に免疫アジュバント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54】

内向き整流性カリウムチャンネル、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 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 ; プロトコドヘリン 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 ; 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EUR01 IMAGE881791 ; 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増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(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)；カルシニン(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)；

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】

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ンネル、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；陽イオンチャンネル、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（コネキシシン37）；カルシニン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、多発性嚢胞性腎疾患、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】

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

10

20

30

40

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

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）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 30；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 40；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）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 50

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、内皮細胞制御に関与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

【0010】

本発明のさらに別の局面は、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）；マトリックスメタ  
20  
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  
30  
パク質PR01855；sprouty相同体4（ショウジョウバエ）；アクセサリタンパク質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（コネキシシン37）；カルシニン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  
40  
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  
40  
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  
40  
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  
50  
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

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 (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) ; カルシネニン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) ; CD16  
 4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) 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DKFZp686  
 D0720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、内皮細胞制御に関与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 : ユビキノ酸化還元酵素MLRQサブユニット相同体 ; 仮想タンパク質MGC  
 5508 ; 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I  
 FI-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); カルシニン1; 溶質運搬体ファミリー2  
 6、 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)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; PCSK  
 7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 DKFZp6  
 86D0720(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、 内皮細胞制御に関与するリガンド  
 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

20

30

40

50

# 【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(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I  
 2(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)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】

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ンネル、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ニン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；陽イオンチャンネル、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、例えば血管形成化腫瘍、多発性嚢胞性腎疾患、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】

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ンネル、サブファミリーJ、メンバー8；血管細胞接着分子1；NADH

10

20

30

40

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(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); カルシニンニン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 ) 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。

# 【 0 0 1 6 】

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 ) 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。

10

【 0 0 1 7 】

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 ( コネキシシン37 ) ; カルシニンニン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

20

30

40

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

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）；カルシニテン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。

## 【 0 0 1 9 】

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（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。

## 【 0 0 2 0 】

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）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）；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。

10

20

30

40

50

# 【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）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。

10

# 【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）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

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、免疫アジュバント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が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 (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 (コネキシシン37); カルシニンニン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) 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 low 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産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/ケキシニン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ブ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。

10

#### 【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ブ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。タグをゲノムライブラリーまたはcDNAライブ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十分可能である。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、エピトープタグ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。

20

30

40

#### 【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、および単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

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産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。所望の抗体を産生する遺伝子導入マウスのB細胞を融合して、所望の抗体を連続して産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

10

20

30

40

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)；Kucherlapat i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産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、インビボ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)および腫瘍壊死因子(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( $^{131}\text{I}$ )、イットリウム-90( $^{90}\text{Y}$ )、ビスマス-212( $^{212}\text{Bi}$ )、ビスマス-213( $^{213}\text{Bi}$ )、テクネチウム-99m( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、レニウム-186( $^{186}\text{Re}$ )、およびレニウム-188( $^{188}\text{Re}$ )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*)の産生するリボソーム不活性化タンパク質)、サポリン(サポナリア・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(ニフツ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、メトトレキセート等)を含むリボソーム；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】

50

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ってもよいし、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で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。

10

#### 【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、Sonnhammer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。

20

30

#### 【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。

40

#### 【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。

50

## 【0039】

あるいは、内皮マーカー自体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グ配列を得ることができる。

10

## 【0040】

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。ノーザンブロット法、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

## 【0041】

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

## 【0042】

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好ましい。

40

## 【0043】

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。

## 【0044】

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提供される）が含まれる。

10

#### 【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。

20

#### 【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。

30

#### 【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、ウェスタンブ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。

40

#### 【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、コンビ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

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ト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。

10

#### 【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。

20

#### 【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つき、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。

30

#### 【0054】

まず、マーカーとしてフォン・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。

40

#### 【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

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。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に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

30

【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次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。

【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個の独特なタグが示された。32,703個の独特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トランスクリプトーム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、 $1.8 \times 10^6$ タグからなる。PEMの完全なリストは、[www.sagenet.org/angio/table1.htm](http://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). 20
25. H. Ohtani, N. Sasano, *J Electron Microsc* 36, 204 (1987).
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。インビトロ転写は、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. Matli, 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](http://www.sagenet.org/angio/table2.htm)および[www.sagenet.org/angio/table3.htm](http://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 DD T、次に10 mM EDTAで処理した後、スライドガラスを用いて、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400um、100um、50um、および25um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 (DynaI, 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 (DynaI) 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

ユニジュン 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、 メンバー 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- 176,186-205 147-169	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		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- 35,226,248 121-143,177- 199	不明	
Hs.155071	TEM44、 仮想タンパク質 FLJ11190		いいえ	NP_060824		不明	
Hs.16187	性質不明造血幹 / 前駆細胞タンパク質 MDS032		いいえ	NP_060937	232-254	外	

ユニオン ID	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM 位置	方向	SEQ ID NO
Hs.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	腫瘍壊死因子受容体 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 (鎖移動関連膜タンパク 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	変性精母細胞相同体、 脂質不飽和酵素 (ショウジョウバエ)		はい	NP_003667	43-61,160-177	不明	
Hs.195727	TEM1、エンドシアリン	606064	はい	NP_065137	686-708	不明	
Hs.198265	マトリック メタプロテイナーゼ 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.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	
Hs.231119	プロトカドヘリンβ 9	606335	はい	NP_061992	689-711,13-35	内	3, 4
Hs.2399	マトリックスメタロプロテイナーゼ 14 (臓器型)	600754	はい	NP_004986	540-562	不明	
Hs.24220	スロチン	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	147572	はい	NP_075011	5-24,44-66	内	
Hs.274127	(クロニンFI-8-16) 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	tweety 相同体2 (ショウジョウバエ)		はい	NP_116035	242-264,89-111,390-412,215-237,47-69	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	535-557,391-413,492-514,433-455,622-644,460-482	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	



ヒト抗体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 BAP31	300398	はい	NP_005736	44-63,102-121	内	
Hs.295726	インテグリン、 $\alpha$ V (ピトロネクチン受容体、 $\alpha$ ポリペプチド、 抗原 CD51)	193210	はい	NP_002201	994-1016	外	
Hs.296310	ギャップ結合タンパク質、 $\alpha$ 4、 37kDa (コネキシン 37)	121012	はい	NP_002051	207-229,20- 39,76-98	内	
Hs.29665	カルシニン1		はい	NP_055759	860-882	不明	
Hs.298476	溶質運搬体ファミリー 26、メンバー6		はい	NP_599025	380-402,187- 209,115- 137,475- 506,417- 436,264- 283,346- 368,141- 163,295- 344,443,460	外	
Hs.29882	配列類似性を有する ファミリー3、 メンバーC		はい	NP_055703	29-Jul	内	
Hs.300697	免疫グロブリン 重鎖定常 $\gamma$ 3 (G3m マーカー)	147120	はい		547-569	外	
Hs.31720	ヘファエスチン	300167	はい	NP_620074	1108-1130	外	
Hs.322456	仮想タンパク質 DKFZp761D0211		はい	NP_114428	49-71	内	
Hs.323769	シスプラチン耐性 関連タンパク質 CRR9p		はい	NP_110409	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	

ユニジェン ID	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM 位置	方向	SEQ ID NO
Hs.34665	ホモサビエンス mRNA 全長挿入 cDNA クローン EUROIMAGE88179 1		はい		456-478	外	
Hs.381200	仮想タンパク質 MGC15523		はい	NP_612637	378-397,83- 105,120- 142,230- 252,323- 340,149- 171,344- 366,272-294,36- 58	内	
Hs.393	プロスタグランジン I2 (プロスタサイクリン) 受容体 (IP)	600022	はい	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	603356	はい	NP_006007	164-186	不明	
Hs.6459	推定 G タンパク質 共役受容体 GPCR41		はい	NP_078807	196-218,46- 68,369-391,81- 103,113- 135,404- 426,147- 169,325- 347,337-359,9- 31,276,208	内	
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 (ユビキノン) 1 α サブ複合体、 1.7.5kDa	300078	はい	NP_004532	27-May	外	
Hs.75564	CD151 抗原	602243	はい		57-79,92- 114,222-244	内	

ユニジュン ID	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM 位置	方向	SEQ ID NO
Hs.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 遺伝子産物		いいえ	NP_055567	80-102,112-134	内	
Hs.77873	B7 相同体 3	605715	はい		466-488	内	
Hs.7835	TEM22、エンドサイト ーシス受容体 (マンノース 受容体、C2 型); 細胞-細胞情報交換、 細胞接着に関与		はい	NP_006030	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- 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- 1210,1404,1422	外	
Hs.82002	エンドセリン受容体 B 型	131244	はい	NP_000106	367-389,104- 126,217- 239,138- 160,325- 347,175- 197,275,297	不明	5, 6
Hs.82890	細胞死に対する ダイフェンダー-1	600243	はい	NP_001335	29-51,56-78,93- 112	外	
Hs.83883	膜貫通、 前立腺アンドロゲン誘導 RNA	606564	はい	NP_064567	41-63	外	
Hs.8546	ノッチ相同体 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	リンホトキシン β (TNF スーパー ファミリー、メンバ- 3)	600978	はい	NP_002332	21-43	内	

ユニジュン ID	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM 位置	方向	SEQ ID NO
Hs.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 $\alpha$ 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	コンドロイチン硫酸 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 融合パートナー	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	プロタンパク質 転換酵素サブチリシン / ケキシシン 7 型 PCSK7	604872	はい	NP_004707			
Hs.289770	mRNA; cDNA DKF2p686D0720		いいえ				
Hs.418	線維芽細胞活性化 タンパク質、 $\alpha$ FAP	600403	はい	NP_004451			
Hs.211579	メラノーマ 細胞接着分子 mCAM	155735	はい	NP_006491			

コニジェーンID	機能	OMIMID	シグナル配列	タンパク質	TM位置	方向	SEQ ID NO
Hs.9383	EFGドメイン1を有するシステインリッチCRELD1	607170	はい	NP_056328			

【配列表】

10

20

30

## 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

gacacccctttt	aaaatgcaga	actaactgag	gcatttcagt	aactttgctt	tcaaatcaat	60
aaagtcacaaat	gtatggaaac	atthttgtgcc	ctactctcca	taccctgtgt	actcaaatc	120
tctactgtat	gaattatgct	ttaagtagaa	ttcagtgcca	aggagaactt	ggtgaaataa	180
attatttttaa	tttttttttt	atcctttaca	aagccatgga	ttttatttgg	ttgatgtgtg	240
ctctgtacac	aagccatttc	aataggatgg	agctgttaat	tattttccaa	agagtaatat	300
acatgcaaaa	gtttcaataa	aaactgggcc	attaacaaat	aaattaataa	actaataagc	360
attcccttct	agggttttgc	caaaactgct	atccaataac	aaatttgaga	atcgttgaaa	420
aagctagtta	tatttcagag	aaatgatttt	cattattgaa	actgttctcc	ctagcaggcc	480
atthtccctt	tttccctggg	gtttagcaag	tttaggagag	aatagtcacg	aaaagaaagg	540
gaagaaagg	gagaaggga	gagggttaaa	agtaagtgt	cagacctatg	aacgtaatcc	600
ctttgctaga	aattatttaag	agcagctcag	cttggttgaa	actgagtgtt	gtcatcttcc	660
atatttgacg	gaagggtattt	tctgacttgc	aatgcagcta	gatgtaaaat	tttattttat	720
catcctagaa	agccttgact	agaaaaatga	ataaatattg	agggtttcct	gtccatatct	780
ggcttgcatg	tgccagaaag	cagagaatag	aaaatgtaat	ctccaacatc	caagcatcga	840
aacccaagg	gtaggcaatt	ctatgtaggt	tttgacatg	aagtgttggtg	catcttggtt	900
tatgtctggt	caactgctat	taaaacctct	tggtctatag	tctcttcatt	ctattagaca	960
agcagctatc	gaacacttgc	ttcgacacaag	gctctttagt	taacaattta	gcagctactg	1020
tttgtgttaa	acacactttt	caccaaatag	gttctgaggc	aaacgagagc	aatgactatt	1080
taaagaaagg	ctttcccagc	atcacttaca	catcccaaaa	ctaaaaagat	caactcttcc	1140
aactgagaaa	agactcctgg	ctttgaatgg	aaacttacag	cagagagtca	caggccacgg	1200
caacaacaac	gacaacaaca	aacatttgga	atattattct	caactcacgt	tttaataata	1260
catcttaatt	atthtttctag	tagagaaact	acaaatcagc	ctcttcaaca	tttatataca	1320
gtttaataag	cctcttgcaa	gttacttgtt	ctctcacctg	aggatatttt	ttcctcccca	1380
ccttgccctt	gttccctcct	tcctcttctc	cctttgcaag	aggaaatatt	taacatattt	1440
gggtccaact	tcaataatgt	aataattaat	acattaaaag	catttaactt	cctttctaga	1500
aaaatgcaca	ggctaaggca	tagacaaaac	aaagagaaat	gctgagaaat	ttgccactgg	1560
agacaagcaa	tctgaataaa	tatttgccaa	aagttctttt	tatgtcata	agtgtcagga	1620
tttgaaggag	ctattttttt	taatgttgca	actagcaact	catcttcgga	agacacagcc	1680

10

20

30

```

aggagaatga agtagaagtg aaaggtttat aaatccattt gtaagcattt atcccatata 1740
ttttaaatc aagaaaaatt gtgtttatct ttagaatttt gtattcaata ctttatgtac 1800
tatgtgactc atgcttcttg ataaataaag caccaaatat gtatctgtaa ccacaatcac 1860
acatattata ttaaatatat atctatataa caaaaaaaaa 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
tgcaagtctg cagccagcag agctcacagt tgttgcaaag tgctcagcac taagggagcc 60
agcgcacagc acagccagga aggcgagcga gccagccagc cccagccagc ccagccagcc 120
cggaggtcat ttgattgccc gcctcagaac gatggatctg catctcttcg actactcaga 180
gccagggaaac ttctcggaca tcagctggcc atgcaacagc agcgactgca tcgtgggtgga 240
cacgggtgat tgtcccaaca tgcccaacaa aagcgtcctg ctctacacgc tctccttcat 300
ttacattttc atcttctgtc tcggcatgat tgccaaactc gtgggtggtc ggggtgaatat 360
ccaggccaag accacaggct atgacacgca ctgctacatc ttgaacctgg ccattgcoga 420
cctgtgggtt gtcctcacc a tccagctctg ggtgggtcagt ctctgctcagc acaaccagt 480
gcccatgggc gagctcagct gcaaaagtcac acacctcatc ttctccatca acctcttcgg 540
cagcattttc ttctcagct gcatgagcgt ggaccgctac ctctccatca cctacttcac 600
caacaccccc agcagcagga agaagatggt acgccgtgtc gtctgcatcc tgggtgtggc 660
gctggccttc tgcgtgtctc tgccctgacac ctactacctg aagaccgtca cgtctgcgtc 720
caacaatgag acctactgoc ggtccttcta ccccgagcac agcatcaagg agtggctgat 780
cggcatggag ctgggtctcc ttgtcttggg ctttgccgtt ccttctctca ttatcgctgt 840
cttctacttc ctgctggcca gagccatctc ggcgtccagt gaccaggaga agcacagcag 900
cgggaagatc atcttctcct acgtgggtgt cttccttgtc tgctggctgc cctaccacgt 960
ggcgggtgct ctggacatct tctccatcct gcactacatc cctttcacct gccggctgga 1020
gcacgccctc ttcacggccc tgcattgtcac acagtgcctg tcgctgggtgc actgctgcgt 1080
caacccctgt ctctacagct tcatcaatcg caactacagg tacgagctga tgaaggcctt 1140
catcttcaag tactcggcca aaacagggct caccaagctc atcgatgcct ccagagctc 1200
agagacggag tactctgcct tggagcagag caccaaatga tctgccctgg agaggctctg 1260
ggacgggttt acttggtttt gaacagggtg atgggcccta tgggtttcta gagcaaaagca 1320
aagtagcttc gggctctgat gcttgagtag agtgaagagg ggagcacgtg cccctgcac 1380

```

20

30

```

ccattctctc tttctcttga tgacgcagct gtcatttggc tgtgcgtgct gacagttttg 1440
caacaggcag agctgtgtcg cacagcagtg ctgtgcgtca gagccagctg aggacaggct 1500
tgcttggaat tctgtaagat aggatittct gtgtttcctg aattttttat atgggtgattt 1560
gtattttaaat tttaagactt tattttctca ctattggtgt accattataaa tgtatttgaa 1620
agttaaaatat attttaaata ttgttttgga ggcatagtgc tgacatatat tcagagtgtt 1680
gtagtttttaa ggtagcgtg acttcagttt tgactaagga tgacactaat tgttagctgt 1740
tttgaaatta tatatatata aatatatata aatatataaa tatatgccag tcttggtctga 1800
aatgttttat ttaccatagt tttatatctg tgtggtgttt tgtaccggca cgggatatgg 1860
aacgaaaact gctttgtaat gcagtttgtg acattaatag tattgtaaag ttacatttta 1920
aaataaacaa aaaactgttc tggactgcaa atctgcacac acaacgaaca gttgcatttc 1980
agagagttct ctcaatttgt aagttatttt tttttaataa agatttttgt ttccaaaaaa 2040
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2064

```

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

10

```

<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 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

```

20

30



Leu Leu Asp Ile Phe Ser Ile Leu His Tyr Ile Pro Phe Thr Cys Arg  
 275 280 285  
 Leu Glu His Ala Leu Phe Thr Ala Leu His Val Thr Gln Cys Leu Ser  
 290 295 300  
 Leu Val His Cys Cys Val Asn Pro Val Leu Tyr Ser Phe Ile Asn Arg  
 305 310 315 320  
 Asn Tyr Arg Tyr Glu Leu Met Lys Ala Phe Ile Phe Lys Tyr Ser Ala  
 325 330 335  
 Lys Thr Gly Leu Thr Lys Leu Ile Asp Ala Ser Arg Val Ser Glu Thr  
 340 345 350  
 Glu Tyr Ser Ala Leu Glu Gln Ser Thr Lys  
 355 360

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 4286

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

10

&lt;400&gt; 5

gagacattcc	ggtggggggac	tctggccagc	ccgagcaacg	tggatcctga	gagcactccc	60
aggtaggcac	tggcccgggt	gggacgcctt	gccagagcag	tgtgtggcag	gcccccgtag	120
aggatcaaca	cagtggctga	acactgggaa	ggaactggta	cttggagtct	ggacatctga	180
aacttggctc	tgaaactgcg	cagcggccac	cggacgcctt	ctggagcagg	tagcagcatg	240
cagcgcgctc	caagtctgtg	cggacgcgcc	ctggttgccg	tgggtcttgc	ctgcccgcctg	300
tcgcggatct	ggggagagga	gagagggctc	ccgcctgaca	gggcccactcc	gcttttgcaa	360
accgcagaga	taatgacgcc	acccactaag	accttatggc	ccaaggggtc	caacgccagt	420
ctggcgcggt	cgttggcacc	tgcgaggtg	cctaaaggag	acaggacggc	aggatctccg	480
ccacgcacca	tctccctccc	cccgtagcaa	ggacccatcg	agatcaagga	gactttcaaa	540
tacatcaaca	cgtttgtgtc	ctgccttgtg	ttcgtgctgg	ggatcatcgg	gaactccaca	600
cttctgagaa	ttatctacaa	gaacaagtgc	atgcgaaaacg	gtcccaatat	cttgatcgcc	660
agcttggctc	tggaagacct	gctgcacatc	gtcattgaca	tccctatcaa	tgtctacaag	720
ctgctggcag	aggactggcc	atttggagct	gagatgtgta	agctgggtgcc	tttcatacag	780
aaagcctccg	tgggaatcac	tgtgctgagt	ctatgtgctc	tgagtattga	cagatatcga	840
gctgttgctt	cttggagtag	aattaaagga	attgggggtc	caaaatggac	agcagtagaa	900
attgttttga	tttgggtggt	ctctgtggtt	ctggctgtcc	ctgaagccat	aggttttgat	960
ataattacga	tggactacaa	aggaagttaa	ctgcgaatct	gcttgcttca	tcccgttcag	1020
aagacagctt	tcattgcagtt	ttacaagaca	gcaaaagatt	ggtagcgtgt	cagtttctat	1080
ttctgcttgc	cataggccat	cactgcattt	ttttatacac	taatgacctg	tgaatgtttg	1140
agaaagaaaa	gtggcatgca	gattgcttta	aatgatcacc	taaagcagag	acgggaagtg	1200
gccccaaaccg	tcttttgccct	gggtccttgc	tttgccctct	gctggcttcc	ccttcacctc	1260
agcaggattc	tgaagctcac	tctttataat	cagaatgatc	ccaatagatg	tgaacttttg	1320
agctttctgt	tggatttggg	ctatatgtgt	atcaacatgg	cttcaactga	ttcctgcatt	1380
aacccaattg	ctctgtatct	ggtgagcaaa	agattcaaaa	actgctttta	gtcatgctta	1440
tgtgtgctgt	gccagtcatt	tgaagaaaaa	cagtccttgg	aggaaaagca	gtcgtgctta	1500
aagttcaaa	ctaagatgca	cggatatgac	aacttccgtt	ccagtaataa	atacagctca	1560
tcttgaaaaga	agaactatct	actgtatttc	attttcttta	tattggaccg	aagtcattta	1620
aacaaaatga	aacatttgcc	aaaacaaaac	aaaaaactat	gtatttgcac	agcacactat	1680
taaaatatta	agtgtaatga	ttttaacact	cacagctaca	tatgacattt	tatgagctgt	1740
ttacggcatg	gaaagaaaat	cagtgggaat	taagaaagcc	tcgtcgtgaa	agcacttaat	1800
tttttacagt	tagcaacttc	acatagctct	taacaacttc	caggatattc	acacaacact	1860
taggcttaaa	aatgagctca	ctcagaattt	ctattctttc	taaaaagaga	tttattttta	1920
aatcaatggg	actctgatat	aaaggaagaa	taagtcactg	taaaacagaa	cttttaaatg	1980
aagcttaaat	tactcaattt	aaaattttta	aatcctttta	aacaactttt	caattaatat	2040

20

30

tatcacacta ttatcagatt gtaattagat gcaaatgaga gagcagttta gttgttgcac 2100  
 ttttcggaca ctggaaacat ttaaatgatc aggaggagat aacagaaaga gcaaggctgt 2160  
 tttttgaaat cattacactt tcactagaag cccaaacctc agcattctgc aatattgtaac 2220  
 caacatgtca caaacaagca gcatgtaaca gactggcaca tgtgccagct gaatttataa 2280  
 tataataact ttaaaaagaa aattattaca tcctttacat tcagttaaga tcaaacctca 2340  
 caaagagaaa tagaatgttt gaaaggctat cccaaaagac ttttttgaat ctgtcattca 2400  
 cataccctgt gaagacaata ctatctacaa ttttttcagg attattaaaa tcttcttttt 2460  
 tcactatcgt agcttaaaact ctgtttgggt ttgtcatctg taaatactta cctacatata 2520  
 ctgcatgtag atgattaaat gagggcaggc cctgtgctca tagctttacg atggagagat 2580  
 gccagtgaac tcataataaa gactgtgaac tgctgtgtgc agtgtccaca tgacaaaggg 2640  
 gcaggtagca cctctctcca cccatgctgt ggttaaaatg gtttctagca tatgtataat 2700  
 gctatagtta aaatactatt tttcaaaatc atacagatta gtacatttaa cagctacctg 2760  
 taaagcttat tactaatttt tgtattttt ttgtaaatag ccaatagaaa agtttgcctg 2820  
 acatgggtgt tttctttcat cttagaggca aactgctttt tgagaccgta agaacctctt 2880  
 agctttgtgc gttcctgcct aatttttata tcttctaagc aaagtgcctt aggatagctt 2940  
 gggatgagat gtgtgtgaaa gtatgtacaa gagaaaacgg aagagagagg aaatgagggtg 3000  
 gggttggagg aaacccatgg ggacagattc ccattcttag cctaaccgtc gtcattgcct 3060  
 cgtcacatca atgcaaaagg tcctgatttt gttccagcaa aacacagtgc aatgttctca 3120  
 gagtgacttt cgaataaata tgggccaag agctttaact cggctctaaa atatgcccaa 3180  
 atttttactt tgtttttctt ttaataggct gggccacatg ttggaaataa gctagtaatg 3240  
 ttgttttctg tcaataattga atgtgatgg acagtaaac aaaaaccaac aatgtggcca 3300  
 gaagagaaaga gcaataataa ttaattcaca caccatatgg attctattta taaatcacc 3360  
 acaaaactgt tctttaattt catcccaatc acttttccag aggcctgtta tcatagaagt 3420  
 cattttagac tctcaatttt aaattaattt tgaatcacta atattttcac agtttattaa 3480  
 tatatttaat tctattttaa atttttagatt atttttatta ccatgtactg aatttttaca 3540  
 tcttgatacc ctttctctct ccattgtcagt atcatgttct ctaattatct tgccaaattt 3600  
 tgaaactaca cacaaaaagc atacttgcac tatttataat aaaattgcat tcagtggctt 3660  
 tttaaaaaaa atgttttgatt caaaacttta acatactgat aagtaagaaa caattataat 3720  
 ttctttacat actcaaaacc aagatagaaa aaggtgctat cgttcaactt caaaacatgt 3780  
 ttcttagtat taaggacttt aatatagcaa cagacaaaaat tattgtttaa atggatgtta 3840  
 cagctcaaaa gatttataaa agatttttaac ctattttctc ccttattatc cactgctaatt 3900  
 gtggatgtat gttcaaacac cttttagtat tgatagctta catatggcca aaggaatata 3960  
 gtttatagca aaacatgggt atgctgttagc taactttata aaagtgtaat ataacaatgt 4020  
 aaaaaattat atatctggga ggattttttg gtgcctaaa gtggtctatag ttactgattt 4080  
 tttattatgt aagcaaaacc aataaaaaat taagtttttt taacaactac cttatttttt 4140  
 actgtacaga cactaattca ttaaatacta attgattggt taaaagaaat ataaatgtga 4200  
 caagtggaca ttatttatgt taaatataca attatcaagc aagbatgaag ttattcaatt 4260  
 aaaatgccac atttctggct tctggg 4286

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 436

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 6

Met Gln Pro Pro Ser Leu Cys Gly Arg Ala Leu Val Ala Leu Val  
 1 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

10

20

30

```

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 Leu 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

```

10

20

30

```

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

```

&lt;400&gt; 7

acgcgcgcgc	gaggctggcc	cgggacgcgc	ccggagccca	gggaaggagg	gaggagggga	60
gggtcgcgcgc	cggccgcgcgc	ggggccgggg	gcccgtggcc	gcgcgcgcgc	ccgtcgcccg	120
atgtcgcgcgc	caccgcgcgc	gccaccgcgc	cgggcgcgcgc	ccctgctgct	gctgctagcg	180
ggggccgggg	ctgcagccgc	cccttgccgc	gacgggaagg	cgtgtgcaaa	tggagggtcgt	240
tgcaccacgc	tgcctccgcgc	ggaggctgcc	tgcctgtgcc	cgcctggcgc	ggtagggtag	300
cgggtgtcgc	tggaggacgc	ctgtcactca	ggccctgtgc	ctggccgtgg	tgtctgccag	360
agttcagtg	tggctggcac	cgcctgattc	tcctgcccgt	gcccccgctg	cttcggaggc	420
cctgactgct	ccctgcccga	tcctgcccgc	agcagccctt	gtgcccacgg	tgcctgctgc	480
tcagtggggc	ccgatggacg	cttcctctgc	tcctgcccac	ctggctacca	gggcgcgcgc	540
tgcgcgaagg	acgtggatga	gtgcgcgggtg	ggtagccctt	gcccgcctgg	tggcacctgc	600
ctcaacacac	ctggctcctt	ccgctgcccag	tgtccagctg	gctacacagg	gccactatgt	660
gagaaccgcc	cggctgcccgc	tgcgcctcca	ccatgcccga	acggggggcac	ctgcaggcag	720
agtggcgacc	tcacttaaga	ctgtgctgtg	cttcctgggt	ttgagggtca	gaattgtgaa	780
gtgaacgtgg	acgactgtcc	aggacaccga	tgtctcaatg	gggggacatg	cgtggatggc	840
gtcaacacct	ataactgcca	gtgcctcctt	gagtggacag	gccagtctct	cacggaggac	900
gtggatgagt	gtcagctgca	gcccaacgcg	tgcacacaat	gggggtacct	cttcaacacg	960
ctgggtggcc	acagctgcgt	gtgtgtcaat	ggctggacag	gtgagagctg	cagtacagaat	1020
atcgatgact	gtgcacacgc	cgtgtgtctc	catggggcca	cctgcccata	cgcctgggct	1080
tctttctact	gtgcctgccc	catggggcaa	actggccctc	tgtgtcacct	ggatgacgac	1140
tgtgtcagca	acccctgcca	caggatgctt	atctgtgaca	caaatccggt	gaacggccgg	1200
gccatttgca	cctgtcctcc	cggcttcacg	ggtagggcat	gtgaccagga	tgtggacgag	1260
tgtctctatg	gcgcacaccc	ctgcgagcac	ttgggcaggt	gctggaacac	gcagggctcc	1320
ttcctgtgcc	agtgcggctg	tggctacact	ggacctcgct	gtgagaccga	tgtcaacgag	1380
tgtctgtcgg	ggccctgccc	aaaccaggcc	acgtgcccgc	accgcatagg	ccagttcacc	1440
tgtatctgta	tggcaggcctt	cacaggaacc	tattgcccag	tggacattga	cagtgctcag	1500
agtagccctt	gtgtcaacgg	tgggtgtctg	aaggaccgag	tcaatggctt	cagctgcacc	1560
tgcctcctcg	gcttcacgag	ctccacgtgt	cagctggacg	tggacgaatg	cgcacgacg	1620
ccctgcagga	atggcgccaa	atgcgtggac	cagcccgatg	gctacgagtg	cgcctgtgcc	1680
gagggctttg	agggcacgct	gtgtgatcgc	aacgtggacg	actgctcccc	tgaccatgac	1740
caccatggtc	gctgcgtgga	tggcatcgcc	agcttctcat	gtgcctgtgc	tcctggctac	1800
acgggcacac	gctgcgagag	ccaggtggac	gaatgcccga	gccagccctg	ccgccatggc	1860
ggcaaatgcc	tagacctggt	ggacaagtac	ctctgcccgt	gccttctctg	gaccacaggt	1920
gtgaactgca	aagtgaacat	tgacgactgt	gccagcaacc	cctgcacctt	tggagtctgc	1980
cgtgatggca	tcaaccgcta	cgaactgtgt	tgcacaacct	gcttcacagg	gcccccttgt	2040
aacgtggaga	tcaatgagtg	tgcctccagc	ccatgcccgc	agggagggtt	ctgtgtggat	2100
ggggaaaatg	gcttcgctgc	cctctgcccg	cctggctcct	tgcctccact	ctgcctcccc	2160
ccgagccatc	cctgtgcccga	tgagccctgc	agtcacggca	tctgctatga	tgcacctggc	2220
gggttcgcgt	gtgtgtgtga	gcctggctgg	agtggccccc	gctgcagcca	gagcctggcc	2280
cagagcgcct	gtgagtcaca	gccgtgcagg	gcccgtggga	catgcagcag	cgatgggaatg	2340
gggtttccact	gcacctgccc	gcctgggtgt	cagggaacgt	agtgtgaact	cctctcccc	2400
tgcaccccga	acccctgtga	gcctgggggc	cgtgcgagtg	ctgcccctgg	ccagctgcct	2460
gtctgtctct	gccccacagg	ctggcaaggc	ccacgatgcc	agcaggatgt	ggacgagtgt	2520
gctggccccg	cacctgtgtg	ccctcatggt	atctgcacca	acctggcagg	gagtttcagc	2580
tgcacctgoc	atggagggtga	cactggccct	tcctgtgatc	aggacatcaa	tgaactgtgac	2640
cccaacccat	gcctgaacgg	tggctcgtgc	caagacggcg	tgggtccctt	ttcctgtctc	2700
tgcctccctg	gtttcgccgg	cccacgatgc	gcccgcgatg	tggatgagtg	cctgagcaac	2760
ccctgcggcc	ggggcacctg	taaccgaccac	gtggcctcct	tcacctgcac	ctgcccgcgc	2820
ggctacggag	gcttccactg	cgaacaggac	ctgcccgaact	gcagccccag	ctcctgcttc	2880
aatggcgggga	cctgtgtgga	cggcgtgaac	tcgttcagct	gcctgtgccc	tcccggctac	2940
acaggagccc	actgccaaca	tgaggcagac	ccctgcctct	cgcggccctg	cctacacggg	3000
ggcgtctgca	gcgcgcgcca	ccctggcttc	cgtgcacctt	gcctcgagag	cttcacgggc	3060

10

20

30

ccgcagtgcc	agacgctggt	ggattggtgc	agccgccagc	cttgtcaaaa	cgggggtcgc	3120
tgcgtccaga	ctggggccta	ttgcctttgt	ccccctggat	ggagcggacg	cctctgtgac	3180
atccgaagct	tgccttgca	ggaggccgca	gcccagatcg	gggtgcggt	ggagcagctg	3240
tgtcaggcgg	gtgggagtg	tgtggatgaa	gacagctccc	actactgogt	gtgcccagag	3300
ggccgtactg	gtagccactg	ttagcaggag	gtggacccct	gcttggccca	gcccctgccag	3360
catgggggga	cctgcgctgg	ctatatgggg	ggctacatgt	gtgagtgtct	tcctggctac	3420
aatgggtgata	actgtgagga	cgaogtgagc	gagtgtgcct	cccagccctg	ccagcacggg	3480
ggttcatgca	ttgacctcgt	ggcccgctat	ctctgtctct	gtcccccagg	aacgctgggg	3540
gtgctctcgc	agattaatga	ggatgactgc	ggcccaggcc	caccgctgga	ctcaggggccc	3600
cgggtgcctac	acaatggcac	ctgcgtggac	ctgggtgggtg	gtttccgctg	cacctgtccc	3660
ccaggataca	ctggtttgcg	ctgcgaggca	gacatcaatg	agtgctcgctc	agggtgctgc	3720
cacgcggcac	acaccgggga	ctgcctgcag	gaccagggcg	gaggtttccg	ttgcctttgt	3780
catgctggct	tctcaggctc	tgcgtgtcag	actgtcctgt	ctccctgcga	gtcccagcca	3840
tgcagcatg	gaggccagtg	cgcctcctagc	ccgggtcctg	ggggtgggct	gaacctcacc	3900
tgtcactgtg	cccagccgtt	ctgggggtccg	cgttgccagc	gggtggcgcg	ctcctgcocg	3960
gagctgcagt	cactccatgc	cgtcccatgc	cagcagacgc	cccgcgggcc	gcgctgcgcc	4020
tgccccccag	ggttgtcggg	acctcctctg	cgcagcttcc	cggggtcgcc	gccggggggcc	4080
agcaacgcca	gctgcgcggc	cgcctccctgt	ctccacgggg	gctcctgcgc	cccgcgcgcg	4140
ctcgcgcct	tcttccgctg	cgcctgcgcg	cagggtctgga	ccgggcccgcg	ctgcgaggcg	4200
cccgcgcgcg	caccgcgcgg	ctgcgcgcgg	cgcgcgcgcg	cgcgcgcgcg	ctgcgcgcgc	4260
aagcgcgggg	accagcgcgt	cgcgcgcgcg	tgcaacagcc	caggctgcgcg	ctgggacggc	4320
ggcgactgct	cgcgtgagct	gggcgcgcgc	tggcgcgcgc	gcgagcgcgc	gcagtgctgg	4380
cgcctcttca	acaacagcgc	ctgcgcgcgc	gcctgcgcgc	cgcgcgcgcg	cctctacgac	4440
aacttcgact	gccacgcgcg	ctgcgcgcgc	cgcacttgca	accgcgtgta	cgcgcgcgcg	4500
tgcgcgcgc	actttgcgcg	cgcgcgcgcg	gaccagggct	gcaacacgga	ggagtgcgcg	4560
tgggatggcg	tggattgtgc	cgcgcgcgcg	cgcgcgcgcg	tggccgcgcg	cgtgctgggtg	4620
ctcacagtgc	tgcgtgcgcg	ggaggagcta	ctgcgttcca	gcgcgcgcgc	tctgcagcgc	4680
ctcagcgcca	tctgcgcgcg	ctgcgcgcgc	ttcgcgcgcg	acgcgcgcgc	ccagcgcgcg	4740
gtcttccctt	accacgcgcg	tagtctgcgc	tccgaacccc	gggcccgcgc	ggagctgggc	4800
cccagagtg	tgggctcgcg	agtaatgctg	gagattgaca	accgcgcgcg	cctgcagctg	4860
cctgagaatg	atcactgcct	cccgcgcgcg	cagagcgcgc	ctgactacct	gggagcgcgc	4920
tcagcgcgcg	agcgcgcgcg	cttccgcgcg	ccactgcgcg	acgtgcgcgc	ggagcgcgcg	4980
gagcctccag	aaccgcgcgc	cccgcgcgcg	ccactgcgcg	tggcgcgcgc	tgtcttgctg	5040
ctggtcattc	tgcgtcgcgc	tgtcatgctg	gcccgcgcgc	agcgcgcgcg	cagcacccctc	5100
tggttccctg	agggctctct	actgcacaag	gacgtggcct	ctggtcaca	gggcccgcgc	5160
gaacccgcgc	gccaggcgcg	gctgggcgcg	aagaacatg	ccaagggtga	gagcctgatg	5220
ggggaggtgg	ccacagactg	gatggacaca	gagtgcgcgc	aggccaagcg	gctaaaggta	5280
gaggagccag	gcattggggc	tgaggaggct	gtggattgct	gtcagtgagc	tcaacaccat	5340
ctggttgctg	ctgacatccg	cgtggcacca	gcatgggcgc	tgacaccacc	acagggcgcg	5400
gcagatgctg	atggcatgga	tgtcaatgtg	cgtggccgcg	atggcttccg	cccgcgcgcg	5460
ctggttccct	tctgtggggg	ggctctggag	ccaatgcca	ctgaagagga	tgaggcagat	5520
gacacatcag	ctagcatcat	ctccgacctg	atctgcgcgc	gggctcagct	tggggcacgcg	5580
actgaccgta	ctggcgagac	tgccttgccg	ctggctgccc	gttatgcccg	tgcgtgatga	5640
gccaagcggc	tgcctggatg	tggggcagac	accaatgccc	aggaccactc	aggccgcact	5700
cccctgcaca	cagctgtcac	agccgatgcc	cagggtgtct	tccagattct	catccgaacc	5760
cgcctctacg	acttggatgc	cgcgcgcgcg	gatggctcaa	cggcactgat	cctggcgcgc	5820
cgcctggcag	tagagggcgc	ggtggaagag	ctcatgcgca	gcatgctgga	tgtcaatgct	5880
gtggatgagc	ttgggaaatc	agccttacac	tgggctgcgc	ctgtgaacaa	cgtggaagcc	5940
actttggccc	tgtcaaaaaa	tggagccaat	aaggacatgc	aggatagcaa	ggaggagacc	6000
cccctattcc	tggccgcccc	cgcgcgcgcg	tatgaggtgc	ccaagctgct	gttggaccac	6060
tttgcccaac	gtgagatcac	cgcgcgcgcg	gacaggtgcg	cgcgcgcgcg	agcccaggag	6120
agactgcacc	aggacatcgt	gcgcctgctg	gatcaaccca	gtgggcccgc	cagccccccc	6180
ggtccccacg	gcctgggggc	tctgctctgt	cctccagggg	ccttccctcc	tggcctcaaa	6240

10

20

30

```

gcggcacagt cgggggtccaa gaagagcagg agggcccccg ggaaggcggg gctggggccg 6300
cagggggcccc gggggcgggg caagaagctg acgctggcct gcccgggccc cctggctgac 6360
agctcgggtca cgctgtcgcc cgtggactcg ctggactccc cgcggccttt cgggtggccc 6420
cctgcttccc ctgggtggctt ccccttgag gggccctatg cagctgccac tgccactgca 6480
gtgtctctgg cacagcttgg tggccaggc cgggcaggtc tagggcgcca gccccttggg 6540
ggatgtgtac tcagcctggg cctgctgaac cctgtggctg tgccctcga ttggggcccg 6600
ctgccccac ctgcccccc agggccctcg ttctgtctgc cactggcgcc gggaccccag 6660
ctgctcaacc cagggacccc cgtctcccc caggagcggc ccccgctta cctggcagtc 6720
ccaggacatg gcgaggagta cccggtggct ggggcacaca gcagccccc aaaggcccg 6780
ttctgtcggg ttccagtgta gcaccttac ctgaccccat ccccggaatc cctgagcac 6840
tgggccagcc cctcacctcc ctccctctca gactggctcg aatccacgcc tagcccgcc 6900
actgccaact gggccatggc caccaccact ggggcactgc ctgcccagcc acttcccttg 6960
tctgttccca gctcccttgc tcaggcccg accagctgg gggccagcc ggaagttacc 7020
cccaagaggg aagtgttggc ctgagacgct cgtcagttct tagatcttgg gggcctaaag 7080
agaccccgct cctgcccctt ttctttctct gtctcttctt tctttttagt ctttttctc 7140
ctcttctctt tccaccaacc ctctgtcatc ctgccccttg agcgtgaccg agatagggtca 7200
tcagccagg gcttcagtta tcttttatit ataattgggtg ggggctacca cccacctct 7260
cagtcttgtg aagagtctgg gacctcttct tctccactt ctctcttccc tcattctctt 7320
ctctctctct ctggcctctc atttctttac actctgacat gaatgaatta ttattatttt 7380
tctttttctt ttttttttta cattttgtat agaaacaaat tcattttaac aaacttatta 7440
ttattatttt ttacaaaata tatatatgga gatgtctcct cccctgtgta acccccagt 7500
gcccccgagg ggtgagctct gtgggcccac toggccaagc tggattctgt gtacctagta 7560
cacaggcatg actgggatcc cgtgtaccga gtacacgacc caggatatga ccaagtaggc 7620
acccttgggc gcacccactg gggccagggg tcgggggagt gttgggagcc tcttccccac 7680
cccacctccc tcacttcaat gcattccaga ttggacatgt tccatagcct tgctggggaa 7740
gggcccactg ccaactccct ctgcccagc cccaccttg gccatctccc tttgggaact 7800
agggggctgc tgggtgggaaa tgggagccag ggcagatgta tgcattcctt tatgtccctg 7860
taaatgtggg actacaagaa gaggagctgc ctgagtggta ctttctcttc ctggtaatcc 7920
tctggcccag ccttatggca gaatagaggt atttttaggc tatttttcta atatggcttc 7980
tgggtcaaat cctgtgttag ctgaattccc aagccctgca ttgtacagcc cccactccc 8040
ctcaccacct aataaaggaa tagttaacac tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 8091

```

10

20

```

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

```

```

<400> 8
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 Pro Val Arg Ala Leu Pro Leu Leu Leu Leu
20 25 30
Leu Ala Gly Pro Gly Ala Ala Ala Pro Pro Cys Leu Asp Gly Ser Pro
35 40 45
Cys Ala Asn Gly Gly Arg Cys Thr Gln Leu Pro Ser Arg Glu Ala Ala
50 55 60
Cys Leu Cys Pro Pro Gly Trp Val Gly Glu Arg Cys Gln Leu Glu Asp
65 70 75 80
Pro Cys His Ser Gly Pro Cys Ala Gly Arg Gly Val Cys Gln Ser Ser
85 90 95
Val Val Ala Gly Thr Ala Arg Phe Ser Cys Arg Cys Pro Arg Gly Phe

```

30

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 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  
                                  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  
                                  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 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 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  
                                  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

10

20

30

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 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 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
Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys		1840
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
Met Val Glu Glu Leu Ile Ala Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp		1920
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 Asp His Phe Ala Asn Arg Glu Ile		
1985	1990	1995
Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala Gln Glu Arg Leu		2000
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
Gly Lys Lys Leu Thr Leu Ala Cys Pro Gly Pro Leu Ala Asp Ser Ser		2080
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 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
Gly Leu Leu Asn Pro Val Ala Val Pro Leu Asp Trp Ala Arg Leu Pro		2160
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

Gly Ala His Ser Ser Pro Pro Lys Ala Arg Phe Leu Arg Val Pro Ser  
 2225 2230 2235 2240  
 Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Glu His Trp Ala  
 2245 2250 2255  
 Ser Pro Ser Pro Pro Ser Leu Ser Asp Trp Ser Glu Ser Thr Pro Ser  
 2260 2265 2270  
 Pro Ala Thr Ala Thr Gly Ala Met Ala Thr Thr Thr Gly Ala Leu Pro  
 2275 2280 2285  
 Ala Gln Pro Leu Pro Leu Ser Val Pro Ser Ser Leu Ala Gln Ala Gln  
 2290 2295 2300  
 Thr Gln Leu Gly Pro Gln Pro Glu Val Thr Pro Lys Arg Gln Val Leu  
 2305 2310 2315 2320  
 Ala

10

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

<400> 9  
 cgggcccctgc gggcgccggg ctgaaggcgg aaccacgacg ggcagagagc acggagccgg 60  
 gaagcccctgc ggcgcccgtc ggagggctat ggagcagcgg ccgcccgggct gcgcggcgggt 120  
 ggcggcgggc ctcctcctgc tgcctgctgg ggcgggggccc caggggcgga ctcgtagccc 180  
 caggtgtgac tgtgcccgtg acttccacaa gaagattggt ctgttttgtt gcagaggctg 240  
 cccagcgggg cactacctga aggcccttg caccgagccc tgcggcaact ccacctgcct 300  
 tgtgtgtccc caagacacct tcttggcctg ggagaaccac cataattctg aatgtgcccg 360  
 ctgccaggcc tgtgatgagc aggcctccca ggtggcgtg gagaactgtt cagcagtggc 420  
 cgacaccgcg tgtggctgta agccaggctg gtttgtggag tgcagggtca gccaatgtgt 480  
 cagcagttca cccttctact gcccaacctg cctagactgc ggggcccctgc accgccacac 540  
 accgctactc tgttcccga gagatactga ctgtgggacc tgcctgcctg gcttctatga 600  
 acatggcgat ggctgcgtgt cctgcccac gagcaccctg gggagctgtc cagagcgtg 660  
 tgcgcgtgtc tgtggctgga ggcagatgtt ctgggtccag gtgctcctgg ctggccttgt 720  
 ggtcccctc ctgcttgggg ccaccctgac ctacacatac cgccactgct ggcctcacia 780  
 gcccttgggt actgcagatg aagctgggat ggaggctctg accccaccac cggccaccca 840  
 tctgtcacc ttggacagc cccacacct tctagacct cctgacagca gtgagaagat 900  
 ctgcaccgtc cagttggtg gtaacagctg gacccctggc taccgccaga cccaggaggc 960  
 gctctgcccg caggtgacat ggtcctggga ccagttgcc agcagagctc ttggcccgc 1020  
 tgcctgcgcc acactctgc cagagtcccc agccggctcg ccagccatga tgcctgcagc 1080  
 gggcccgag ctctacgac tgatggacgc ggtcccagc cggcgctgga aggagttcgt 1140  
 gcgcacgctg gggctgcgag aggcagagat cgaagccgtg gagggtggaga tcggccgctt 1200  
 ccgagaccag cagtacgaga tgctcaagcg ctggcgccag cagcagcccg cgggcctcgg 1260  
 agccgtttac gcgcccttg agcgcattgg gctggacggc tgcgtggaag acttgcgcag 1320  
 ccgctgcag cgcggccctg gacacggcgc ccacttgcca cctaggcgct ctggtggccc 1380  
 ttgcagaagc cctaagtac gttacttatg cgtgtagaca ttttatgtca cttattaagc 1440  
 cgctggcagc gccctgcgta gcagcaccag ccggccccc cctgtctgc ccctatcgt 1500  
 ccagccaagg cgaagaagca cgaacgaatg tcgagagggg gtgaagacat ttctcaactt 1560  
 ctggcccgga gtttggctga gatcgcggtg ttaaatctgt gaaagaaaac aaaacaaaac 1620  
 aaaaaaaaa aaaaaaaa 1638

20

30

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

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 10

Met Glu Gln Arg Pro Arg Gly Cys Ala Ala Val Ala 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 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

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

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/19544

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>																						
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>B. FIELDS SEARCHED</b>																						
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																						
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>																						
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 <sup>+</sup> channel (Kir6.2) and an ATP-binding cassette protein (SUR1) which affects cellular distribution and kinetic behavior of an ATP-sensitive K <sup>+</sup> 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 48-65, column 10 lines 60-67.	2-9																				
Y	US 6,559,128 B1 (HAMM et al) 06 May 2003(06.05.2003), column 1 lines 40-45, column 4 lines 48-65, column 10 lines 60-67.	1-9																				
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: <table border="0"> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																			
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																			
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 04 November 2003 (04.11.2003)		Date of mailing of the international search report <b>22 DEC 2003</b>																				
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Atto: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer David J. Blanchard <i>Donna Lawrence for</i> Telephone No. (703) 508-1235																				

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<sup>+</sup> channel, antibody, inventor name search.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	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 ハルカーク ウェー 1 4 0 3

(72)発明者 ヴォルゲンスティン バート

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	<a href="#">JP2005530856A</a>	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	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 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. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
C O 7 K 16/28	C O 7 K 16/28 Z N A	2 G O 4 5
A 6 1 K 39/00	A 6 1 K 39/00 H	4 B O 2 4
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395 A	4 B O 6 3
A 6 1 K 48/00	A 6 1 K 48/00	4 B O 6 4
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	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	
(86) (22) 出願日 平成15年6月23日 (2003. 6. 23)	ジョンズ ホプキンス ユニバーシティー	
(85) 翻訳文提出日 平成17年2月17日 (2005. 2. 17)	スクール オブ メディシン	
(86) 国際出願番号 PCT/US2003/019544	アメリカ合衆国 メリーランド州 ホルチ	
(87) 国際公開番号 W02004/001004	モア ス フロアー エヌ. チャール	
(87) 国際公開日 平成15年12月31日 (2003. 12. 31)	ズ ストリート 1 0 0	
(31) 優先権主張番号 60/350, 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) 発明者 セント クロウ ブラッド	
(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 # 2 0 2 ロード バイロン	
	レーン 3 1 9	
	最終頁に続く	