

(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2013-500474
(P2013-500474A)

(43) 公表日 平成25年1月7日(2013.1.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 Y	4 B 0 6 3
GO 1 N 33/532 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4 B 0 6 5
GO 1 N 33/553 (2006.01)	GO 1 N 33/532 A	4 C 0 8 1
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	GO 1 N 33/553	4 C 0 8 7
C 1 2 N 5/071 (2010.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 C 0 9 7
審査請求 有 予備審査請求 未請求		(全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-521825 (P2012-521825)
 (86) (22) 出願日 平成22年7月23日 (2010.7.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年3月6日 (2012.3.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/043042
 (87) 国際公開番号 WO2011/011677
 (87) 国際公開日 平成23年1月27日 (2011.1.27)
 (31) 優先権主張番号 61/227,964
 (32) 優先日 平成21年7月23日 (2009.7.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511045534
 アデランス リサーチ インスティテュー
 ト, インコーポレイティド
 アメリカ合衆国, ジョージア 30067
 , マリエッタ, ニューマーケット パーク
 ウェイ 2211, スイート 142
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 発毛性真皮細胞を検出する／富化する方法、毛髪脱落を処置する方法における細胞およびその使用

(57) 【要約】

皮膚内に注射した場合に毛嚢形成を誘導することができる、真皮乳頭細胞および真皮鞘細胞を含めた発毛性真皮細胞を同定する方法が提供される。発毛性真皮細胞、すなわち毛嚢形成を誘導することができるものを、検出、同定、および非発毛性皮膚細胞から識別するために使用することができるバイオマーカーが発見されている。富化された発毛性真皮細胞の集団は、開示したバイオマーカーを発現する真皮細胞について選択および富化することによって、産生することができる。これらの富化された発毛性真皮は、毛嚢形成の誘導に使用することができる。

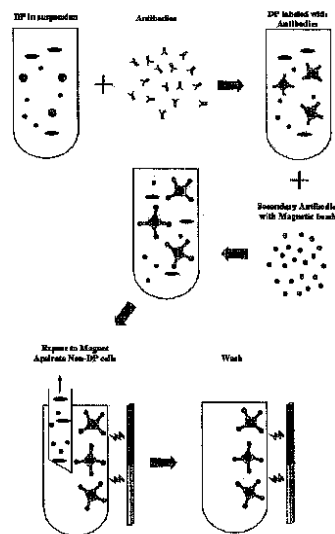


FIGURE 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚細胞の集団を、セルグリニン (SRGN)、Src 様アダプター - コードポリペプチド 3 (SLA)、トロンボモジュリン (THBD)、Runt 関連転写因子 2 (RUNX2)、Runt 関連転写因子 3 (RUNX3)、プロトカドヘリン 17 (PCDH17)、リンパ球抗原 75 (LY75)、胎盤増殖因子 (PGF)、アミロイドベータ (A4) 前駆体タンパク質結合性ファミリー A メンバー 2 (APBA2)、プロスタグランジン E 合成酵素 (PTGES)、ミオシン IF (MYO1F)、G タンパク質共役型受容体 84 (GPR84)、転写延長因子 A (SII) 様 2 (TCEAL2)、コラーゲン XXII 型アルファ 1 (COL23A1)、ST8 アルファ - N - アセチル - ノイラミニドアルファ - 2, 8 - シアリルトランスフェラーゼ 4 (ST8SIA4)、マトリックスメタロペプチダーゼ 8 (MMP8)、発生多能性関連 4 (DPPA4)、内皮細胞特異的分子 2 (ECSM2)、またはその組合せに特異的な結合部分と接触させるステップと、

該皮膚細胞上の該結合部分の存在についてアッセイするステップであって、該皮膚細胞上での該結合部分の検出が、該皮膚細胞が発毛性真皮細胞であることの指標であるステップと

を含む、発毛性真皮細胞を検出する方法。

【請求項 2】

前記結合部分が抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記結合部分を、検出可能な標識で標識する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記検出可能な標識が、放射性同位元素、フルオロフォア、または酵素からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記結合部分が、免疫学的検出、分光測光法、蛍光分光法、または質量分析法を用いて検出される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記発毛性真皮細胞を、細胞分取法を用いて単離する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記細胞分取法が、蛍光標示式細胞分取 (FACS) または磁気ビーズ細胞分取 (MACS) である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記発毛性真皮細胞を、磁気ビーズ単離を用いて単離する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

皮膚細胞の集団からの核酸試料を、ストリンジェントな条件下で配列番号 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または 21 の核酸配列、またはその相補体からなるオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブと接触させるステップと、

該オリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブと該核酸試料とのハイブリダイゼーションを検出するステップであって、ハイブリダイゼーションの検出が、発毛性真皮細胞が該皮膚細胞集団に存在することの指標であるステップと

を含む、皮膚細胞集団の発毛性真皮細胞を検出する方法。

【請求項 10】

前記皮膚細胞の集団が、真皮乳頭 (DP) 細胞、真皮鞘 (DS) 細胞、またはその組合せの培養物に由来する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

不均一な皮膚細胞集団を提供するステップと、

該皮膚細胞集団から、セルグリニン (SRGN)、Src 様アダプター - コードポリペプチド 3 (SLA)、トロンボモジュリン (THBD)、Runt 関連転写因子 2 (RU

10

20

30

40

50

NX2)、Runx2関連転写因子3(RUNX3)、プロトカドヘリン17(PCDH17)、リンパ球抗原75(LY75)、胎盤増殖因子(PGF)、アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合性ファミリーAメンバー2(APBA2)、プロスタグランジンE合成酵素(PTGES)、ミオシン1F(MYO1F)、Gタンパク質共役型受容体84(GPR84)、転写延長因子A(SII)様2(TCEAL2)、コラーゲンXXIII型アルファ1(COL23A1)、ST8アルファ-N-アセチル-ノイラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ4(ST8SIA4)、マトリックスメタロペプチダーゼ8(MMP8)、発生多能性関連4(DPPA4)、内皮細胞特異的分子2(ECSM2)、またはその組合せを発現する細胞を選択し、それによって、発毛性真皮細胞について富化された第2の細胞の集団を形成するステップと

を含む、富化された発毛性真皮細胞の集団を産生する方法。

10

【請求項12】

前記発毛性真皮細胞が、真皮乳頭細胞、真皮鞘細胞、またはその組合せである、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記発毛性真皮細胞を、SRGN、SLA、THBD、RUNX2、RUNX3、PCDH17、LY75、PGF、APBA2、PTGES、MYO1F、GPR84、TCEAL2、COL23A1、ST8SIA4、MMP8、DPPA4、またはECSM2に対する抗体を用いて、蛍光標示式細胞分取器または磁気ビーズを介して選択する、請求項11に記載の方法。

20

【請求項14】

前記不均一な皮膚細胞集団が、真皮乳頭細胞、真皮鞘細胞、またはその組合せの培養物に由来する、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

請求項10に記載の方法によって産生される発毛性真皮細胞の集団。

【請求項16】

請求項14に記載の発毛性真皮細胞および表皮細胞を含む皮膚細胞集団。

【請求項17】

前記表皮細胞が、被験体に投与した場合に毛嚢形成を誘導するのに有効な、表皮細胞対真皮細胞の比で存在する、請求項16に記載の皮膚細胞集団。

30

【請求項18】

細胞培養物または輸送容器内にある、請求項16に記載の皮膚細胞集団。

【請求項19】

前記細胞を前記皮膚の開口部に注射するデバイス内にある、請求項16に記載の皮膚細胞集団。

【請求項20】

前記真皮細胞がヒト真皮細胞である、請求項16から19のいずれか一項に記載の皮膚細胞集団。

【請求項21】

前記表皮細胞がヒト表皮細胞である、請求項20に記載の皮膚細胞集団。

40

【請求項22】

被験体に毛嚢形成を誘導する方法であって、該被験体に、有効量の請求項14から20のいずれか一項に記載の細胞を投与するステップを含む方法。

【請求項23】

前記細胞を、毛髪脱落を経験している前記被験体上の部位に、毛嚢形成を誘導するのに有効な量で投与する、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記毛髪脱落が、男性ホルモン性脱毛症、創傷、外傷、瘢痕、休止期脱毛、遺伝型禿頭症が原因である、または毛髪成長を減少させるもしくは毛髪の脱落を引き起こすホルモン障害に伴う、請求項23に記載の方法。

50

【請求項 25】

前記被験体に投与する前記細胞が、自己細胞または同種異系細胞である、請求項 22 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本願は、2009年7月23日に出願された米国仮特許出願第61/227,964号の利益を主張し、この米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、一般に、毛髪移植の分野に関し、より詳細には、真皮乳頭(DP)細胞および真皮鞘(dermal sheath)(DS)細胞などの発毛性真皮細胞を同定および/または単離するためのバイオマーカーおよび方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

毛髪脱落または脱毛症は、その年齢にかかわらず、男性および女性のどちらにも、共通の問題である。男性ホルモン性脱毛症、円形脱毛症、休止期脱毛、全身性の医学的問題、たとえば、甲状腺疾患、有害な薬物作用および栄養障害状態が原因の毛髪脱落、ならびに頭皮または毛髪の外傷、円板状エリテマトーデス、扁平苔癬および構造的毛幹異常が原因の毛髪脱落など、数種類の毛髪脱落が存在する。(非特許文献1)。男性ホルモン性脱毛症が毛髪脱落の最も一般的な原因であり、毛髪脱落の強力な家族歴を有する個体の約50%に影響を与える。男性ホルモン性脱毛症は、3つの相互に依存する要因、すなわち、男性ホルモンのジヒドロテストステロン(DHT)、遺伝的素因および加齢によって引き起こされる。DHTは、毛嚢が分解され、さらに大きさが縮小されることが生じる結果、弱い毛髪をもたらす。また、DHTは、毛嚢成長サイクルの成長期相を短縮させる。時間と共に、より多くの毛髪が脱落し、毛髪がより薄くなる。

【0004】

脱毛症を処置するための可能な選択肢には、人工毛髪、手術および局所/経口薬物適用が含まれる。(非特許文献2)。ミノキシジル、フィナステリドおよびデュタステリドなどの薬物は、男性型毛髪脱落の管理において顕著な進展を表しているが、その作用が一時的であり、治療を停止した後に毛髪が脱落するという事実が、依然として大きな制限であり続ける(非特許文献3、非特許文献4)。これに鑑みて、型禿頭症(pattern baldness)を処置する恒久的な方法は手術的毛髪修復および組織工学のみであり得る。手術的毛髪移植からの結果は変動する場合があります、初期のパンチ技法は、しばしば、受皮部に非常に不自然な「人形の頭髪の外観」または「水田のような外観」をもたらした。手術的毛髪移植は、たとえば1mmのパンチを用いた単一小胞の植毛を使用することにより、進歩しているが、手順には時間がかかり、高価であり、最も重要なことに、所定の患者上のドナー小胞の数には制限がある。

【0005】

毛髪脱落を処置するための組織工学には、毛嚢形成および続く毛幹形成を誘導するために、ある領域内に細胞を移植することが含まれる。理論的には、この単純であるが有効な組織工学の方法は、様々な疾患、症候群、および傷害が原因の毛髪脱落を処置するために用いてよく、組織および臓器工学への顕著な見識を提供し得る。毛嚢の誘導および成長は、活性かつ連続的な上皮および間葉の相互作用を含む(非特許文献5)。胚中では、最初の毛嚢は、真皮細胞から生じるシグナルによる原始表皮の肥厚から成長する。成体げっ歯類の毛嚢を用いた初期の研究(非特許文献6)により、切開した毛嚢、小胞性または真皮乳頭の深部間葉部分は、成体の表皮の下に移植した場合に、新しい毛嚢を誘導することが

10

20

30

40

50

示された。この強力な誘導特性は、乳頭中の細胞および小胞の基部周辺、すなわち真皮鞘の独特な特性に基づく（非特許文献7）。したがって、成体の毛嚢からの真皮乳頭（DP）細胞および真皮鞘（DS）細胞は、新しい毛嚢を再生するために使用することができる、すなわち発毛性真皮細胞である。非特許文献8による後の研究により、培養DP細胞も毛嚢形成を誘導することができることが実証されており、培養DP細胞および/または培養DS細胞を、男性ホルモン性脱毛症および他の毛髪脱落障害の美容上または治療上の処置における毛髪の再生または修復に使用することができるという可能性が高まった。

【0006】

しかし、毛髪再生に有効となるためには、培養DP細胞および/または培養DS細胞はその毛髪誘導能力を維持する必要がある。非特許文献8、非特許文献9、非特許文献10および非特許文献11によって記載されているように、培養中のDP細胞および/またはDS細胞は、特別な培養条件を用いない限りはこの能力を失う。もはや毛髪誘導能力を有さないDP細胞および/またはDS細胞は、毛髪誘導をすることができるDP細胞および/またはDS細胞と見かけ上同一の形態特性および成長特性を有するため、毛髪誘導能力の損失は、培養物の大まかな検査では決定することができない。

【0007】

現在、DP細胞および/またはDS細胞の培養物が毛髪誘導能力を有するかどうかを決定するために利用可能な方法は、*in vivo*移植方法のみであり、これは、典型的には、細胞をげっ歯類に移植して、毛髪が形成されるかどうかを決定するというものである。これらの方法は多数の細胞を必要とし、実施に数週間かかり、毛髪誘導の効力の定量的な測定を与えない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】HoganおよびChamberlain、South Med J、93巻（7号）：657～62頁（2000年）

【非特許文献2】HoganおよびChamberlain、2000年、Bertolino、J Dermatol、20巻（10号）：604～10頁（1993年）

【非特許文献3】Bouhanna、Dermatol Surg、28巻：136～42頁（2002年）

【非特許文献4】Avramis、Dermatol Surg、28巻：894～900頁（2002年）

【非特許文献5】StennおよびPaus、Physiol Reviews、81巻：449～494頁（2001年）

【非特許文献6】Cohen、J Embryol Exp Morphol、9巻：117～127頁（1961年）

【非特許文献7】McElweeら、J Invest Dermatol、121巻：1267～1275頁（2003年）

【非特許文献8】Jahodaら（1984年、Nature、311巻：560～562頁）

【非特許文献9】Messenger（1984年、Br J Dermatol、110巻：685～689頁）

【非特許文献10】Matsuzakiら（1996年、Hair Research for the Next Millenium、Van NesteおよびRandall（編）、Elsevier Science、New York、447～451頁）

【非特許文献11】Kishimotoら（2000年、Genes Dev、14巻：1181～1185頁）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、本発明の一目的は、毛嚢形成を誘導することができるDP細胞およびDS細胞などの真皮細胞（すなわち発毛性真皮細胞）を同定および富化するためのバイオマーカーを提供することである。

【0010】

本発明の別の目的は、発毛性真皮細胞について富化された細胞集団を提供することである。

【0011】

本発明の別の目的は、被験体において毛髪脱落を処置するための方法および組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

皮膚内に注射した際に毛嚢形成を誘導することができる真皮細胞を同定する方法が提供される。セルグリニン（SRGN）、Src様アダプター-コードポリペプチド3（SLA）、トロンボモジュリン（THBD）、Runt関連転写因子2（RUNX2）、Runt関連転写因子3（RUNX3）、プロトカドヘリン17（PCDH17）、リンパ球抗原75（LY75）、胎盤増殖因子（PGF）、アミロイドベータ（A4）前駆体タンパク質結合性ファミリーAメンバー2（APBA2）、プロスタグランジンE合成酵素（PTGES）、ミオシンIF（MYO1F）、Gタンパク質共役型受容体84（GPR84）、転写延長因子A（SII）様2（TCEAL2）、コラーゲンXXIII型アルファ1（COL23A1）、ST8アルファ-N-アセチル-ノイラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ4（ST8SIA4）、マトリックスメタロペプチダーゼ8（MMP8）、発生多能性関連4（developmental pluripotency associated 4）（DPPA4）、および内皮細胞特異的分子2（ECSM2）の発現を、発毛性真皮乳頭（DP）細胞および/または真皮鞘（DS）細胞を非発毛性皮膚細胞から検出、同定、および識別するためのバイオマーカーとして使用できることが見出されている。

【0013】

したがって、発毛性DPおよび/またはDS細胞について富化された細胞の集団は、開示したバイオマーカーのうちの一つ以上を発現する皮膚細胞について選択および富化することによって、生成することができる。一部の実施形態では、一つ以上のバイオマーカーは、タンパク質として検出される。一部の実施形態では、一つ以上のバイオマーカーは、核酸として検出される。したがって、開示したバイオマーカーのうちの一つ以上を発現する、DS細胞および/またはDP細胞などの発毛性真皮細胞について富化された細胞の集団も提供される。また、富化された発毛性真皮細胞の集団を毛嚢形成の誘導に使用する表皮細胞と組み合わせて含有する皮膚細胞集団も提供される。

【0014】

また、毛嚢形成を誘導する方法も提供される。これらの方法は、被験体に、SRGN、SLA、THBD、RUNX2、RUNX3、PCDH17、LY75、PGF、APBA2、PTGES、MYO1F、GPR84、TCEAL2、COL23A1、ST8SIA4、MMP8、DPPA4、ECSM2、またはその組合せの発現について富化された発毛性真皮細胞の集団を投与するステップを含むことができる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、発毛性バイオマーカーに特異的な抗体を用いた、真皮乳頭（DP）細胞の免疫磁気単離の方法論を示す模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

I. 定義

本開示の理解を容易にするために、以下の定義を提供する。

10

20

30

40

50

【0017】

用語「発毛性細胞」とは、毛嚢形成を誘導する皮膚細胞をいう。毛嚢の誘導は直接的または間接的であり得る。

【0018】

用語「皮膚」とは、動物の外被層をいう。一般に、皮膚には表皮および真皮が含まれる。皮膚細胞には、線維芽細胞、ケラチノサイト、メラニン形成細胞、真皮乳頭細胞、真皮鞘細胞、および外毛根鞘細胞を含めた、毛嚢中またはその周辺の細胞が含まれ得る。

【0019】

用語「発毛性真皮細胞」とは、毛嚢形成を誘導する、真皮乳頭(DP)細胞および真皮鞘(DS)細胞などの真皮細胞をいう。

10

【0020】

用語「有効量」とは、毛嚢形成を誘導するために必要な細胞の量をいう。

【0021】

用語「個体」、「宿主」、「被験体」、および「患者」とは、本明細書中で互換性があるように使用され、それだけには限定されないが、ネズミ、サル、ヒト、哺乳動物の家畜、哺乳動物のスポーツ動物、および哺乳動物のペットを含めた、哺乳動物をいう。

【0022】

用語「バイオマーカー」とは、その発現または存在がDP細胞またはDS細胞などの発毛性真皮細胞の指標である、核酸またはタンパク質をいう。代表的なバイオマーカーには、それだけには限定されないが、セルグリシン(SRGN)、Src様アダプター-コードポリペプチド3(SLA)、トロンボモジュリン(THBD)、Runx2(RUNX2)、Runx3(RUNX3)、プロトカドヘリン17(PCDH17)、リンパ球抗原75(LY75)、胎盤増殖因子(PGF)、アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合性ファミリーAメンバー2(APBA2)、プロスタグランジンE合成酵素(PTGES)、ミオシンIF(MYO1F)、Gタンパク質共役型受容体84(GPR84)、転写延長因子A(SII)様2(TCEAL2)、コラーゲンXXIII型アルファ1(COL23A1)、ST8アルファ-N-アセチル-ノイラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ4(ST8SIA4)、マトリックスメタロペプチダーゼ8(MMP8)、発生多能性関連4(DPPA4)、および内皮細胞特異的分子2(ECSM2)が含まれる。

20

30

【0023】

用語「富化された」とは、参照皮膚細胞集団と比較して所定の細胞の百分率が増加した細胞の集団をいう。たとえば、本明細書中で使用する「富化された発毛性真皮細胞」とは、少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%または100%の、毛嚢形成を誘導することができるDP細胞および/またはDS細胞を含有する細胞の集団をいう。

【0024】

用語「単離した」とは、真皮細胞を毛嚢から分離することなどによって、細胞が天然に存在する環境とは異なる環境にある、たとえばその天然の環境から分離された細胞をいう。

40

【0025】

用語「パーセント(%)配列同一性」とは、最大のパーセント配列同一性を達成するために配列をアラインメントし、必要な場合はギャップを導入した後の、参照核酸配列におけるヌクレオチドまたはアミノ酸と同一である候補配列におけるヌクレオチドまたはアミノ酸の百分率として定義される。パーセント配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、当分野の技術範囲内にある様々な方法、たとえば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2またはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアなどの公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを用いて、達成することができる。比較する配列の完全長にわたる最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含めた、測定アラインメントの適切なパラメータは、公知の方法によって決定

50

することができる。

【0026】

本明細書中の目的のために、所定の核酸配列Dへの、それとの、またはそれに対する所定のヌクレオチドまたはアミノ酸の配列Cの%配列同一性（これは、代わりに、所定の配列Dへの、それとの、またはそれに対する特定の%配列同一性を有するまたは含む所定の配列Cとしても述べる）は、以下のように計算する：

$$100 \times \text{分数 } W / Z$$

[式中、Wは、そのプログラムのCとDとのアラインメントにおいて、配列アラインメントプログラムによって同一一致としてスコア付けされたヌクレオチドまたはアミノ酸の数であり、Zは、D中のヌクレオチドまたはアミノ酸の合計数である]。配列Cの長さが配列Dの長さに等しくない場合は、C対Dの%配列同一性はD対Cの%配列同一性と等しくならぬことを理解されたい。

10

【0027】

本明細書中で使用する用語「核酸」は、単一のヌクレオチドまたは1つのヌクレオチドの3'位のリン酸基によって別のヌクレオチドの5'末端に連結した2つ以上のヌクレオチドを含む、天然または合成の分子をいうために使用し得る。核酸は長さによって制限されず、したがって、核酸にはデオキシリボ核酸(DNA)またはリボ核酸(RNA)が含まれ得る。

【0028】

本明細書中で使用する「ポリペプチド」とは、任意のペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド、遺伝子産物、発現産物、またはタンパク質をいう。ポリペプチドは連続的なアミノ酸からなる。用語「ポリペプチド」には、天然に存在するまたは合成の分子が含まれる。

20

【0029】

用語「オリゴヌクレオチド」とは、相補的配列を含有する第2の一本鎖核酸ポリマーと塩基対合することができる、定義された配列の一本鎖核酸ポリマーをいう。

【0030】

用語「相補的」および「相補性」とは、ワトソン-クリックの塩基対合の規則をいう。たとえば、A(アデニン)はT(チミン)またはU(ウラシル)と結合し、G(グアニン)はC(シトシン)と結合する。たとえば、DNAは、そのセンス鎖に相補的なアンチセンス鎖を含有する。したがって、DNAアンチセンス鎖に95%同一である核酸は、DNAセンス鎖に95%相補的である。

30

【0031】

本明細書中で使用する用語「ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」とは、プローブと標的配列との間に少なくとも95%、好ましくは少なくとも97%の配列同一性が存在する場合に、ハイブリダイゼーションが一般に起こることを意味する。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の例は、50%のホルムアミド、5×SSC(150mMのNaCl、15mMのクエン酸三ナトリウム)、50mMのリン酸ナトリウム(pH7.6)、5×デンハート溶液、10%の硫酸デキストラン、および20μg/mlのサケ精子DNAなどの変性した剪断したキャリアDNAを含む溶液中で終夜インキュベーションすること、次いで、ハイブリダイゼーション支持体を0.1×SSC中、約65で洗浄することである。他のハイブリダイゼーションおよび洗浄条件は周知であり、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第2版、Cold Spring Harbor, N.Y.(1989年)、特に第11章に例示されている。

40

【0032】

用語「ベクター」とは、別のDNAセグメントをそれ内に挿入して、挿入したセグメントの複製をもたらし得る、プラスミド、ファージ、またはコスミドなどのレプリコンをいう。ベクターは発現ベクターであり得る。

【0033】

50

用語「発現ベクター」とは、1つ以上の発現制御配列が含まれるベクターをいう。

【0034】

用語「発現制御配列」とは、別のDNA配列の転写および/または翻訳を制御および調節するDNA配列をいう。たとえば、原核生物に適した制御配列には、プロモーター、必要に応じてオペレーター配列、リボソーム結合部位などが含まれる。真核細胞はプロモーター、ポリアデニル化シグナル、およびエンハンサーを利用することが公知である。

【0035】

用語「プロモーター」とは、典型的には遺伝子またはタンパク質コード配列の上流(5')に位置し、様々なエレメントと併せて、遺伝子またはタンパク質のコード配列の発現の調節を司っている調節核酸配列をいう。

10

【0036】

用語「作用的に連結した」とは、核酸と別の核酸配列との機能的関係をいう。プロモーター、エンハンサー、転写および翻訳の停止部位、ならびに他のシグナル配列が、他の配列と作用的に連結した核酸配列の例である。たとえば、DNAと転写制御エレメントとの作用的な連結とは、DNAを特異的に認識し、それと結合し、転写するRNAポリメラーゼによって、そのようなDNAの転写がプロモーターから開始されるような、DNAとプロモーターとの物理的および機能的な関係をいう。

【0037】

核酸に関する用語「内因性」とは、宿主中に通常存在する核酸をいう。

【0038】

20

II. 発毛性真皮乳頭細胞および真皮鞘細胞

A. 発毛性DP細胞およびDS細胞のバイオマーカー

依然として毛髪形成を誘導する能力を有する培養DP細胞および/またはDS細胞では発現されるが、もはや毛髪形成を誘導することができない培養DP細胞および/またはDS細胞によって発現されない、バイオマーカーが提供される。したがって、DP細胞および/またはDS細胞などの発毛性真皮細胞によって示差的に発現されるバイオマーカーが提供される。皮膚細胞における開示したバイオマーカーの発現は、毛髪誘導能力、すなわち発毛性と相関する。したがって、一部の実施形態では、これらのバイオマーカーは、毛嚢形成を誘導する能力を失った培養DP細胞もしくはDS細胞などの非発毛性真皮細胞に、または線維芽細胞もしくはケラチノサイトなどの他の皮膚細胞によって検出可能でない

30

【0039】

毛髪誘導と相関するバイオマーカーを使用して、そのような発毛性真皮細胞を、たとえば細胞培養物中で迅速に同定することができる。また、開示した生物学的マーカーを使用して、細胞の試料中の発毛性真皮細胞の数を定量化し得る。また、開示した生物学的マーカーを使用して、培養中の毛髪誘導能力の維持について細胞の試料を監視し得る。また、開示した生物学的マーカーを使用して、毛髪脱落を被っている患者からの試料中の発毛性細胞を検出し得る。また、開示した生物学的マーカーを使用して、検出された発毛性真皮細胞を単離し得る。その後、この単離した細胞を毛髪修復に使用し得る。一部の実施形態では、単離した細胞を培養して、発毛性真皮細胞を含有する細胞の集団を産生する。発毛性細胞は、細胞培養中にその発毛性を失う場合がある。したがって、これらの実施形態では、開示したバイオマーカーを使用して、発毛性細胞および非発毛性細胞をどちらも含有する培養細胞の集団から発毛性真皮細胞をさらに単離することができる。

40

【0040】

発毛性DP細胞および/またはDS細胞の単離した集団は、開示した1つ以上のバイオマーカーを当業者に公知の様々な単離方法と組み合わせて使用して得られ得る。

【0041】

一部の実施形態では、発毛性DP細胞および/またはDS細胞は、被験体から単離した皮膚細胞の集団から単離する。これらの実施形態では、発毛性真皮細胞は、線維芽細胞ま

50

たはケラチノサイトなどの他の皮膚細胞から単離することができる。また、発毛性真皮細胞は、非発毛性真皮細胞から単離することもできる。

【0042】

他の実施形態では、発毛性DP細胞および/またはDS細胞は、培養DP細胞および/またはDS細胞の集団から単離する。これらの実施形態では、培養中に発毛性が維持されたDP細胞および/またはDS細胞は、毛嚢形成を誘導する能力を失った細胞から単離する。

【0043】

発毛性を示すバイオマーカーには、セルグリシン(SRGN)、Src様アダプター-コードポリペプチド3(SLA)、トロンボモジュリン(THBD)、Runt関連転写因子2(RUNX2)、Runt関連転写因子3(RUNX3)、プロトカドヘリン17(PCDH17)、リンパ球抗原75(LY75)、胎盤増殖因子(PGF)、アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合性ファミリーAメンバー2(APBA2)、プロスタグランジンE合成酵素(PTGES)、ミオシンIF(MYO1F)、Gタンパク質共役型受容体84(GPR84)、転写延長因子A(SII)様2(TCEAL2)、コラーゲンXXIII型アルファ1(COL23A1)、ST8アルファ-N-アセチル-ノイラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ4(ST8SIA4)、マトリックスメタロペプチダーゼ8(MMP8)、発生多能性関連4(DPPA4)、内皮細胞特異的分子2(ECSM2)、またはその組合せが含まれる。

10

【0044】

開示したバイオマーカーは、オリゴヌクレオチドマーカーまたはポリペプチドマーカーであり得る。したがって、開示した生物学的マーカーは、配列番号1~21のうちの任意の核酸配列を有するオリゴヌクレオチドマーカー、または核酸マーカーの変異体もしくは断片であり得る。開示した生物学的マーカーは、配列番号22~46のうちの任意のアミノ酸配列を有するポリペプチドマーカー、またはポリペプチドマーカーの変異体もしくは断片であり得る。

20

【0045】

セルグリシンとは、ヒトにおいてSRGN遺伝子によってコードされるタンパク質である。セルグリシンは、造血細胞顆粒プロテオグリカンである。多くの造血細胞の分泌顆粒中に保管されているプロテオグリカンは、プロテアーゼ耐性のペプチドコアも含有し、これは加水分解酵素の中和に重要であり得る。このコードされるタンパク質は、顆粒媒介性アポトーシスの媒介物質として役割を果たし得る、グランザイムとパーフォリンとの巨大分子複合体に関連していることが見い出されている。ヒトSRGNは以下の核酸配列を有する：

30

【0046】

【化 1】

ATTTTCTAAA AGGGACAGAG AGCACCCCTGC TACATTTCTT AATCAAGAAG TTGGCGTGCA
 GCTGGGAGAG CTAGACTAAG TTGGTCATGA TGCAGAAGCT ACTCAAATGC AGTCGGCTTG
 TCCTGGCTCT TGCCCTCATC CTGGTCTGG AATCCTCAGT TCAAGGTTAT CCTACGCGGA
 GAGCCAGGTA CCAATGGGTG CGCTGCAATC CAGACAGTAA TTCTGCAAAC TGCCTTGAAG
 AAAAAGGACC AATGTTTCGAA CTACTTCCAG GTGAATCCAA CAAGATCCCC CGTCTGAGGA
 CTGACCTTTT TCCAAAGACG AGAATCCAGG ACTTGAATCG TATCTTCCCA CTTTCTGAGG
 ACTACTCTGG ATCAGGCTTC GGCTCCGGCT CCGGCTCTGG ATCAGGATCT GGGAGTGGCT
 TCCTAACGGA AATGGAACAG GATTACCAAC TAGTAGACGA AAGTGATGCT TTCCATGACA
 ACCTTAGGTC TCTTGACAGG AATCTGCCCT CAGACAGCCA GGAATGGGT CAACATGGAT
 TAGAAGAGGA TTTTATGTTA TAAAAGAGGA TTTTCCACC TTGACACCAG GCAATGTAGT
 TAGCATATTT TATGTACCAT GGTATATGA TTAATCTTGG GACAAAGAAT TTTATAGAAA
 TTTTAAACA TCTGAAAAAG AAGCTTAAGT TTTATCATCC TTTTTTTTCT CATGAATCTT
 TAAAGGATTA TGCTTTAATG CTGTTATCTA TTTTATGTT CTTGAAAATA CCTGCATTTT
 TTGGTATCAT GTTCAACCAA CATCATTATG AAATTAATTA GATTCCCATG GCCATAAAT
 GGCTTTAAAG AATATATATA TATTTTTAAA GTAGCTTGAG AAGCAAATTG GCAGGTAATA

10

【 0 0 4 7】

【化 2】

TTTCATACCT AAATTAAGAC TCTGACTTGG ATTGTGAATT ATAATGATAT GCCCCTTTTC
 TTATAAAAAC AAAAAAAAAA ATAATGAAAC ACAGTGAATT TGTAGAGTGG GGGTATTTGA
 CATATTTTAC AGGGTGGAGT GTACTATATA CTATTACCTT TGAATGTGTT TGCAGAGCTA
 GTGGATGTGT TTGTCTACAA GTATGATTGC TGTTACATAA CACCCCAAAT TAACTCCCAA
 ATTA AACAC AGTTGTGCTG TCAATACCTC ATACTGCTTT ACCTTTTTTTT CCTGGATATC
 TGTGTATTTT CAAATGTTAC TATATATTA AGCAGAAATA TAACCAAAGG TTAAAAAAAA
 AAAAAAAAAA (配列番号 1) .

20

ヒトセルグリシンは以下のアミノ酸配列を有する：

30

【 0 0 4 8】

【化 3】

MMQKLLKCSR LVLALALILV LESSVQGYPT RRARYQWVRC NPDSNSANCL EEKGPMFELL
 PGESNKIPRL RTDLFPKTRI QDLNRIFFLS EDYSGSGFGS GSGSGSGSGS GFLTEMEQDY
 QLVDESDAFH DNLRSIDRNL PSDSQDLGQH GLEEDFML (配列番号 22) .

Src 様アダプター (S L A) とは、T 細胞受容体 (T C R) シグナル伝達を負に調節
 するアダプタータンパク質である。S L A は、活性化された T 細胞の核因子の、T 細胞抗
 原受容体誘導性の活性化を阻害する。S L A は T 細胞の陽性選択および有糸分裂の負の調
 節に参与している。S L A は、Z A P 7 0 などのシグナル伝達タンパク質を C B L と連結
 させることによって作用して、シグナル伝達タンパク質の C B L 依存性の分解をもたらし
 得る。ヒト S L A は以下の核酸配列を有する：

40

【 0 0 4 9】

【化4】

AACCAATCTT CACCAATCTC ATCTTCACAT ATAAACAGCC GCCTTCAAG AAGCAAGCTG
CCAGAAAAAT GATGCACGAT GCTCTCTAAA CTGGGTCATT CTCCACTTGG AGGGCTCAGG
GCACGGTTGA CTTTCCCCGT CTGTCTCCTA TACCACAGGC TCTGGGCATC ACCAGCGGCC
CCAGGGAAAA AGAAAGAAAT GGGAAACAGC ATGAAATCCA CCCCTGCGCC TGCCGAGAGG
CCCCTGCCCA ACCCGGAGGG ACTGGATAGC GACTTCCTTG CCGTGCTAAG TGACTACCCG
TCTCCTGACA TCAGCCCCC GATATTCCGC CGAGGGGAGA AACTGCGTGT GATTTCTGAT
GAAGGGGGCT GGTGGAAAGC TATTTCTCTT AGCACTGGTC GAGAGAGTTA CATCCCTGGA
ATATGTGTGG CCAGAGTTTA CCATGGCTGG CTGTTTGAGG GCCTGGGCAG AGACAAGGCC
GAGGAGCTGC TGCAGCTGCC AGACACAAAG GTCGGCTCCT TCATGATCAG AGAGAGTGAG
ACCAAGAAAG GGTTTTACTC ACTGTCGGTG AGACACAGGC AGGTAAAGCA TTACCGCATT
TTCCGTCTGC CCAACAAC TGACTACATT TCCCCGAGGC TCACCTTCCA GTGCCTGGAG
GACCTGGTGA ACCACTATTG TGAGGTGGCT GATGGCCTGT GCTGTGTGCT CACCACGCCC
TGCTGACAC AAAGCACGGC TGCCCCAGCA GTGAGGGCCT CCAGCTCACC TGTCACCTTG
CGTCAGAAGA CTGTGGACTG GAGGAGAGTG TCCAGACTGC AGGAGGACCC CGAGGGAACA
GAGAACCCGC TTGGGGTAGA CGAGTCCCTT TTCAGCTATG GCCTTCGAGA GAGCATTGCC
TCTTACCTGT CCCTGACCAG TGAGGACAAC ACCTCCTTTG ATCGAAAGAA GAAAAGCATC
TCCCTGATGT ATGGTGGCAG CAAGAGAAAG AGCTCATTCT TCTCATCACC ACCTTACTTT
GAGGACTAGC CAAGAACAGA CACAATGGTT CATGCCCAA AGGAACAGAA GTTCCAAC TA
TTGCCTGGGA TCTTGCGAAA AGCGAGGTTT CCTGATCCCT GGGAGCCTCA CGTATTTTAG
AAGCCAAGAG AAGCCACATG GAGACTCAA TTCGCATCTT CTCTATCCAC ATCATGACCA
AAGGAACCCC TCCCTGGTGT CTGATCAGG CTGTGGCATC ACGAAACATT GGATCATGAC
ATGTCGGGCG ATGCTTGAA GAGCCCAGCA TGTATGTATG CACACATTGT GTGTGTGGGA
AGGACAAAGC CACTCTCACA AGAAAGGGCA CCAGGACTGC TCTCCAAGGA ACTGGACCTG

10

20

【0050】

【化5】

TCCAGACAGT TACACTCCAA GGTCAATTGGA GAGAACTTCT GTATGGGCAA GCCTGAGAGG
 GAGAGGAAAC AAAAGCTGTG TCCTGGCAGA AGGTCTGGGT TTGCAGATGG GTGCCCTGAA
 TGGAACTACT TTAACATAATC CATAGGGACT TCTGGTATGC TTTCTCTCT TTTTAAAGGA
 ACTTCGTGAC ACTAAACATT AGCCCAAAGG ACTTCTTAGC CTTCAATTGG GAGATACCTT
 TGGTCTGCTC CTGCACCAA GCCATATGGG TGGAAAGTCAG TTGGCCTCCC TGGTTCTGCA
 GAGGGCCAGA AGAATGAGAG AGAGGAAGAC TGCTGGCAGG GAAATCGAGG AGGCGAGACT
 AGAACTGCAC CAGCTTCCCT GATGTCTGCA GCCATGGCTT TGCAGCGCAG ACAGAGCTTC
 TCTGGGATGC TGGGATTCTT GCCTGTATGA ATGCATCAAG TATTCATTTA TTGCCCGAAT
 AGGCATTGCA TTAAGTCCCTC TGTAAGGTGT CAGGCAAGCC AAAAAAAAAA AAAAGATGCG
 TAAGTCCTAA CCCCCAACAG AGGTGTTTAC AGTGTAGACA GGGAAAAAAT GTATAAACAA
 ATGTGTAAAA AGAGAAATCA GCTCATGGCT TAGGATGGAA TTAGAGACAG GTGAGGGACA
 CTCAGGAGCT CATTTCCAG CTGCTCTTCA GAGTGAAGG GCTGGCTGGA TCGGGTAGGT
 AAGAATAGCT GGATTTTTTA GAAAAGAAAT GGATACAGTC TAAAGAATTA ACTCACCCGG
 TACTTTATTC TAAGAAGGGT CTGGCATCCA TATGAGGAAA AATGCTCAGC TCCAGGAAAG
 ATGGGGAGTC CAAGTGGATT AATGATGTCA TGCATAATTT TAAGAGACAA GGGAGAAAAC
 ACAATGTATA GCCAGAGAAG GAGAAGCTCC CATCCAAATC CTACTAGGAA GAGAGTGGGC
 TGCAGATGAA TCTGTGACTC ATGTTTCCCT GTTCAAAGG GATCCTGGGG AAGGAGGGGA
 ACATGCTTGC AGTATCTCTC CCTGTCTGTC TGCTCACATA AGCATTCCGT CCATCTGAGC
 TCATCGTGCT ACTGGTATGT GTATGTGCAG TTACACAGTT TCTGTATCA TAGATTCTAG
 TGTGTTTATA CAAGGAGACA TCTGTGGTTT CCCCACCCT TCCAAAAGGC TATTTCAAAG
 GAACCAGCCA ACGTATGAGA AATGAATGTA ACACTGTGGA CATTGACTTC CCGCATAAGG
 CAGGGTGACC CCCTGAACTC CAGATGTCTG CACAGTATCT TATGTGTTGT TTTCCGTTGT
 GACGAATGTG ATTGGAACAT TTGGGGAGCA CCCAGAGGGA TTTCTCAGTG GGAAGCATT
 CACTTTGCTA AATCATGTAT TTATTCCTGA TTAACAACAA CCTAATAAAT ATTTAACCTT
 TGGCAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AA (配列

10

20

番号2)。

30

ヒトSLAはいくつかのアイソフォームを有する。ヒトSLAの1つのアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【0051】

【化6】

MGNMSTPA EAERPLNPE GLDSDFLAVL SDYSPDISP PIFRRGEKLR VISDEGGWWK
 AISLSTGRES YIPGICVARV YHGWLFEGLG RDKAEELLQL PDKVGSFMI RESETKKGFY
 SLSVRHRQVK HYRIFRLPNN WYYISPRLTF QCLEDLVNHY SEVADGLCCV LTTPLTQST
 AAPAVRASSS PVTLRQXTVD WRRVSRLOED PEGTENPLGV DESLFSYGLR ESIASYLSLT
 SEDNTSFDK KKSISLMYGG SKRKSSFFSS PPFED (配列番号 23)

40

ヒトSLAの別のアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【0052】

【化7】

MLHRLWASPA APGKKKEMGN SMKSTPAPAE RPLNPEGLD SDFLAVLSDY PSPDISPIF
 RRGEKLRVIS DEGGWKAIS LSTGRESYIP GICVARVYHG WLFEGLRDK AEELLQLPDT
 KVGSMIRES ETKKGFSLS VRHRQVKHYR IFRLPNNWYY ISPRLTFQCL EDLVNHYSEV
 ADGLCCVLTTPCLTQSTAAP AVRASSSPVT LRQXTVDWRR VSRLQEDPEG TENPLGVDES
 LFSYGLRESI ASYLSLTSED NTSFDRKKK ISLMYGGSKR KSSFFSSPPY FED (配列
 番号24)。

50

ヒトSLAのさらに別のアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【0053】

【化8】

MLSKLGHSP L GGLRARLTFP VCLLYHRLWA SPAAPGKKKE MGNSMKSTPA PAERPLPNPE
GLDSDFLAVL SDYSPDISP PIFRRGEKLR VISDEGGWWK AISLSTGRES YIPGICVARV

【0054】

【化9】

YHGWLFEGLG RDKAEELLQL PDKVGSFMI RESETKKGFY SLSVRHRQVK HYRIFRLPNN
WYYISPRLTF QCLEDLVNHY SEVADGLCCV LTPCLTQST AAPAVRASSS PVTLRQKTVD
WRRVSRLOED PEGTENPLGV DESLFSYGLR ESIASYLSLT SEDNTSFDRK KKSISLMYGG
SKRKSSFFSS PFYFED (配列番号 25).

10

トロンボモジュリン (CD141またはBDCA-3) とは、内皮細胞の表面に発現される内在性膜タンパク質である。ヒトでは、トロンボモジュリンはTHBD遺伝子によってコードされる。トロンボモジュリンは、トロンピンと1:1の化学量論的な複合体を形成することによって、抗凝固経路におけるプロテインCのトロンピン誘導性の活性化の補因子として機能する。これは、プロテインCの活性化の速度を1000倍上げる。トロンボモジュリンと結合したトロンピンは、凝固促進効果を有さない。また、TT複合体は、トロンピンで活性化可能の線維素溶解阻害因子(TAFI)をその活性型へと切断することによって、線維素溶解も阻害する。ヒトTHBDは以下の核酸配列を有する：

20

【0055】

【化 1 0】

GGCTGCCTCG CAGGGGCTGC GCGCAGCGGC AAGAAGTGTC TGGGCTGGGA CGGACAGGAG
AGGCTGTGCG CATCGGCGTC CTGTGCCCT CTGCTCCGGC ACGGCCCTGT CGCAGTGCCC
GCGCTTTCCC CGGCGCCTGC ACGCGGCGCG CCTGGGTAAC ATGCTTGGGG TCCTGGTCTT
TGGCGCGCTG GCCCTGGCCG GCCTGGGGTT CCCCACACC GCAGAGCCGC AGCCGGGTGG
CAGCCAGTGC GTCGAGCAG ACTGCTTCGC GCTCTACCCG GGCCCCGCGA CCTTCTCAA
TGCCAGTCAG ATCTGCGACG GACTGCGGG CCACCTAATG ACAGTGCGCT CCTCGGTGGC
TGCCGATGTC ATTTCCCTTG TACTGAACGG CGACGGCGGC GTTGGCCGCC GCGCCTCTG
GATCGGCTG CAGCTGCCAC CCGGCTGCGG CGACCCCAAG CGCCTCGGGC CCCTGCGCGG
CTTCCAGTGG GTTACGGGAG ACAACAACAC CAGCTATAGC AGGTGGGCAC GGCTCGACCT
CAATGGGGCT CCCCTCTGCG GCCCGTTGTG CGTCGCTGTC TCCGCTGCTG AGGCCACTGT
GCCAGCGGAG CCGATCTGGG AGGAGCAGCA GTGCGAAGTG AAGGCCGATG GCTTCTCTG
CGAGTTCCAC TTCCAGCCA CCTGCAGGCC ACTGGCTGTG GAGCCCGGCG CCGCGGCTGC
CGCCGTCTCG ATCACCTACG GCACCCCGTT CGCGGCCCGC GGAGCGGACT TCCAGGCGCT
GCCGGTGGGG AGTCCGCGG CCGTGGCTCC CCTCGGCTTA CAGCTAATGT GCACCGCGCC
GCCCGGAGCG FTCCAGGGG ACTGGGCCAG GGAGGCGCCG GGCCTTGGG ACTGCAGCGT
GGAGAACGGG GGCTGCGAGC ACGCGTGCAA TGCGATCCCT GGGGCTCCCC GCTGCCAGTG
CCCAGCCGGC GCCGCCCTGC AGGCAGACGG GCGCTCCTGC ACCGCATCCG CGACGCAGTC
CTGCAACGAC CTCTGCGAGC ACTTCTGCGT TCCCAACCCC GACCAGCCGG GCTCCTACTC
GTGCATGTGC GAGACCGGCT ACCGGCTGGC GGCCGACCAA CACCGGTGCG AGGACGTGGA
TGA CTGCATA CTGGAGCCCA GTCCGTGTCC GCAGCGCTGT GTCAACACAC AGGGTGGCTT
CGAGTGCCAC TGCTACCCTA ACTACGACCT GGTGGACGGC GAGTGTGTGG AGCCCGTGGA
CCCGTGCTTC AGAGCCAAC TCGAGTACCA GTGCCAGCCC CTGAACCAA CTAGCTACCT
CTGCGTCTGC GCCGAGGGCT TCGCGCCCAT TCCCACGAG CCGCACAGGT GCCAGATGTT
TTGCAACCAG ACTGCTGTC CAGCCGACTG CGACCCCAAC ACCCAGGCTA GCTGTGAGTG
CCCTGAAGGC TACATCCTGG ACGACGGTTT CATCTGCACG GACATCGACG AGTGCGAAAA
CGGCGGCTTC TGCTCCGGGG TGTGCCACAA CCTCCCGGT ACCTTCGAGT GCATCTGCGG

10

20

30

【 0 0 5 6】

【化 1 1】

GCCCGACTCG GCCCTTGCCC GCCACATTGG CACCGACTGT GACTCCGGCA AGGTGGACGG
 TGGCGACAGC GGCTCTGGCG AGCCCCCGCC CAGCCCCGACG CCCGGCTCCA CCTFGACTCC
 TCCGGCCGTG GGGCTCGTGC ATTCCGGCTT GCTCATAGGC ATCTCCATCG CGAGCCTGTG
 CCTGGTGGTG GCGCTTTTGG CGCTCCTCTG CCACCTGCGC AAGAAGCAGG GCGCCGCCAG
 GGCCAAGATG GAGTACAAGT GCGCGGCCCC TTCCAAGGAG GTAGTGCTGC AGCACGTGGC
 GACCGAGCGG ACGCCGCAGA GACTCTGAGC GGCTCCGTC CAGGAGCCTG GTCCTGCCA
 GGAGCCTGTG CCTCCTCACC CCCAGCTTTG CTACCAAAGC ACCTTAGCTG GCATTACAGC
 TGGAGAAGAC CCTCCCCGCA CCCCCCAAGC TGTTTTCTTC TATTCCATGG CTAAC TGCGG
 AGGGGGTGAT TAGAGGGAGG AGAATGAGCC TCGGCCTCTT CCGTGACGTC ACTGGACCAC
 TGGGCAATGA TGGCAATTTT GTAACGAAGA CACAGACTGC GATTTGTCCC AGTCCTCAC
 TACCGGGCGC AGGAGGGTGA GCGTTATTGG TCGGCAGCCT TCTGGGCAGA CCTTGACCTC
 GTGGGCTAGG GATGACTAAA ATATTTATTT TTTTAAAGTA TTTAGGTTTT TGTTGTTC
 CTTTGTCTT ACCTGTATGT CTCCAGTATC CACTTTGCAC AGCTCTCCGG TCTCTCTCTC
 TCTACAAACT CCCACTTGTC ATGTGACAGG TAAACTATCT TGGTGAATTT TTTTTCCCTA
 GCCCTCTCAC ATTTATGAAG CAAGCCCCAC TTATFCCCA TTCTTCCTAG TTTCTCCTC
 CCAGGAAC TGCCAACTCA CCTGAGTCAC CCTACCTGTG CCTGACCCTA CTTCCTTTGC
 TCTTAGCTGT CTGCTCAGAC AGAACCCCTA CATGAAACAG AAACAAAAAC ACTAAAAATA
 AAAATGGCCA FTTGCTTTTT CACCAGATT GCTAATTTAT CCTGAAATTT CAGATFCCCA
 GAGCAAAAATA ATTTTAAACA AAGGTTGAGA TGTAAGGTT ATTAATTTGA TGTGCTGGA
 CTGTACATGA AATTACACCC AAAGAGGTAT TTATCTTTAC TTTTAAACAG TGAGCCTGAA
 TTTTGTGCT GTTTTGATTT GACTGAAA ATGGTAATTT TTGCTAATCT TCTTATGCAA
 TTTCTTTTT TGTTATTATT ACTTATTTTT GACAGTGTG AAAATGTTCA GAAGGTTGCT
 CTAGATTGAG AGAAGAGACA AACACCTCCC AGGAGACAGT TCAAGAAAGC TTCAACTGC
 ATGATTCATG CCAATTAGCA ATTGACTGTC ACTGTTCTT GTCACTGGTA GACCAAAATA
 AAACCAGCTC TACTGGTCTT GTGGAATTGG GAGCTGGGA ATGGATCCTG GAGGATGCCC
 AATTAGGGCC TAGCCTTAAT CAGGTCCTCA GAGAATTTCT ACCATTTAG AGAGGCCTTT
 TGGAATGTGG CCCCTGAACA AGAATTGGAA GCTGCCCTGC CCATGGGAGC TGGTTAGAAA
 TGCAGAATCC TAGGCTCCAC CCCATCCAGT TCATGAGAA CTATATTTAA CAAGATCTGC
 AGGGGGTGTG TCTGCTCAGT AATTTGAGGA CAACCATTC AACTGCTTC CAATTTTCTG
 GAATACATGA AATATAGATC AGTTATAAGT AGCAGGCCAA GTCAGGCCCT TATTTTCAAG
 AAAGTGAAGA ATTTTCTTTG TGTAGCTTTG CTCTTTGGTA GAAAAGGCTA GGTACACAGC
 TCTAGACACT GCCACACAGG GTCTGCAAGG TCTTTGGTTC AGCTAAGCTA GGAATGAAAT
 CCTGCTTCAG TGTATGGAAA TAAATGTATC ATAGAAATGT AACTTTTGTA AGACAAAGGT
 TTTCTCTTC TATTTTGTA ACTCAAAATA TTTGTACATA GTTATTTATT TATTGGAGAT
 AATCTAGAAC ACAGGCAAAA TCCTTGCTTA TGACATCACT TGTACAAAAT AAACAAATAA
 CAATGTGCTC TCGGGTTGTG TGTCTGTTCA CTTTCTCTC CTCAGTGCCC TCATTTTATG
 TCATTAATG GGGCTCACAA ACCATGCAAA TGCTATGAGA TGCATGGAGG GCTGCCCTGT
 ACCCCAGCAC TTGTGTTGTC TGGTGGTGGC ACCATCTCTG ATTTTCAAAG CTTTTTCCAG
 AGGCTATTAT TTTCACTGTA GAATGATTT ATGCTATCTC TGTGTGCACA AATATTTATT
 TTCTTTCTGT AACCATAACA ACTTCATATA TGAGGACTTG TGTCTCTGTG CTTTTAAATG
 CATAAATGCA TTATAGGATC ATTTGTTGGA ATGAATTTAA TAAACCTTC CTGGGGCATC
 TGGCGAATCC CAAAAAATA AAAAAAA (配列番号 3)

10

20

30

40

ヒトロンボモジュリンは以下のアミノ酸配列を有する：

50

【 0 0 5 7 】

【 化 1 2 】

MLGVLVLGAL ALAGLGFPAP AEPQPGGSQC VEHDCFALYP GPATFLNASQ ICDGLRGHLM
TVRSSVAADV ISLLLNDDGG VGRRLWIGL QLPPGCGDPK RLGPLRGFQW VTGDNNTSYS

【 0 0 5 8 】

【 化 1 3 】

RWARLDLNGA PLCGPLCVAV SAAEATVPSE PIWEEQQCEV KADGFLCEFV FPATCRPLAV
EPGAAAAAVS ITYGTTPFAAR GADFQALPVG SSAAVAPLGL QLMCTAPPGA VQGHWAREAP
GAWDCSVENG GCEHACNAIP GAPRCQCPAG AALQADGRSC TASATQSCND LCEHFVCPNP
DQPGSYSCMC ETGYRLAADQ HRCEDVDDCI LEPSPCPQRC VNTQGGFECH CYPNYDLVDC
ECVEFVDPFC RANCEYQCQP LNQTSYLCVC AEGFAPIPHE PHRCQMFVNQ TACPADCDPN
TQASCECPEG YILDDGFICT DIDECEGGF CSGVCHNLPG TFECICGPDV ALARHIGTDC
DSGKVDGGDS GSGEPPPSPT PGSTLTTPAV GLVHSGLLIG ISIASLCLVV ALLALLCHLR
KKQGAARAKM EYKCAAPSKE VVLQHVRTER TFQRL (配列番号 26)

10

Runt 関連転写因子 2 (RUNX2) とは、ヒトにおいて RUNX2 遺伝子によってコードされるタンパク質である。RUNX2 は、転写因子 RUNX ファミリーのメンバーであり、Runt DNA 結合ドメインを有する。それは、骨芽細胞の分化および骨格形態形成に必須であり、骨格遺伝子発現に関与している核酸および調節因子の足場として作用する。このタンパク質は、単量体として、またはより高い親和性を有して、ヘテロ二量体の複合体のサブユニットとしての両方で、DNA と結合することができる。様々なタンパク質アイソフォームをコードしている遺伝子の転写変異体は、選択的プロモーター (alternate promoter) ならびに選択的スプライシングの使用の結果生じる。ヒト RUNX2 は以下の核酸配列を有する：

20

【 0 0 5 9 】

【化 1 4】

GTGTGAATGC TTCATTCGCC TCACAAACAA CCACAGAACC ACAAGTGCGG TGCAAAC TTT
 CTCCAGGAGG ACAGCAAGAA GTCTCTGGTT TTTAAATGGT TAATCTCCGC AGGTCACTAC
 CAGCCACCGA GACCAACAGA GTCATTTAAG GCTGCAAGCA GTATTTACAA CAGAGGGTAC
 AAGTTCTATC TGAAAAAAA AGGAGGGACT ATGGCATCAA ACAGCCTCTT CAGCACAGTG
 ACACCATGTC AGCAAAC TTTTGGGAT CCGAGCACCA GCCGGCGCTT CAGCCCCCCC
 TCCAGCAGCC TGCAGCCCGG CAAAATGAGC GACGTGAGCC CGGTGGTGGC TGCGCAACAG
 CAGCAGCAAC AGCAGCAGCA GCAACAGCAG CAGCAGCAGC AGCAACAGCA GCAGCAGCAG
 CAGGAGGCGG CGGCGCGGCG TCGGCGGCG GCGGCGGCTG CGGCGGCGGC AGCTGCAGTG
 CCCC GGTTGC GGCCGCCCA CGACAACCGC ACCATGGTGG AGATCATCGC CGACCACCCG
 GCCGAAC TCGCACCGA CAGCCCCAAC TTCCTGTGCT CGGTGCTGCC CTCGCACTGG
 CGCTGCAACA AGACCCTGCC CGTGGCCTTC AAGGTGGTAG CCTCGGAGA GGTACCAGAT
 GGGACTGTGG TTACTGT CAT GCGGGTAAC GATGAAAATT ATTCTGCTGA GCTCCGGAAT
 GCCTCTGCTG TTATGAAAA CCAAGTAGCA AGGTTCAACG ATCTGAGATT TGTGGGCCGG
 AGTGGACGAG GCAAGAGTT CACCTTGACC ATAACCGTCT TCACAAATCC TCCCCAAGTA
 GCTACCTATC ACAGAGCAAT TAAAGTTACA GTAGATGGAC CTCGGGAACC CAGAAGGCAC
 AGACAGAAGC TTGATGACTC TAAACCTAGT TTGTTCTCTG ACCGCCTCAG TGATTTAGGG
 CGCATTCCTC ATCCCAGTAT GAGAGTAGGT GTCCCGCCTC AGAACCACG GCCCTCCCTG
 AACTCTGCAC CAAGTCCTTT TAATCCACAA GGACAGAGTC AGATTACAGA CCCCAGGCAG
 GCACAGTCTT CCCC GCCGTG GTCCTATGAC CAGTCTTACC CCTCCTACCT GAGCCAGATG
 ACGTCCCCGT CCATCCACTC TACCACCCCG CTGTCTTCCA CACGGGGCAC TGGGCTTCTT
 GCCATCACCG ATGTGCCTAG GCGCATTTCA GGTGCTTCAG AACTGGGCC TTTTTCAGAC
 CCCAGGCAGT TCCAAGCAT TTCATCCCTC ACTGAGAGCC GCTTCTCAA CCCACGAATG

10

20

【 0 0 6 0 】

【化 1 5】

CACTATCCAG CCACCTTTAC TTACACCCCG CCAGTCACCT CAGGCATGTC CCTCGGTATG
 TCCGCCACCA CTCACTACCA CACCTACCTG CCACCACCCT ACCCCGGCTC TTCCCAAAGC
 CAGAGTGGAC CCTTCCAGAC CAGCAGCACT CCATATCTCT ACTATGGCAC TTCGTGAGGA
 TCCTATCAGT TTCCCATGGT GCCGGGGGGA GACCGGTCTC CTTCCAGAAT GCTTCCGCCA
 TGCACCACCA CCTCGAATGG CAGCACGCTA TTAAATCCAA ATTTGCCTAA CCAGAATGAT
 GGTGTTGACG CTGATGGAAG CCACAGCAGT TCCCCAACTG TTTTGAATTC TAGTGGCAGA
 ATGGATGAAT CTGTTTGGCG ACCATATTGA AATTCCCTCAG CAGTGGCCCA GTGGTATCTG
 GGGGCCACAT CCCACACGTA TCAATATATA CATATATAGA GAGAGTGCAT ATATATGTAT
 ATCGATTAGC TATCTACAAA GTGCCTATTT TTTAGAAGAT TTTTCATTCA CTCACTCAGT
 CATGATCTTG CAGCCATAAG AGGGTAGATA TTGAGAAGCA GAAGGCTCAA GAGAGACAAT
 TGCAATCGAG CTTGAGATTG TTTACTATTT AAGATGTAAT TTTACAAAGG AACAAAGAAG
 GGAAAAGGTA TTTTGTGTTT TGTTGTTTGG TCTGTTATCA TCAATAACCT GTTCATATGC
 CAATTCAGAG AGGTGGACTC CAGGTTGAGG AGGGAGAAGA GCAAAGCCGC TTCTCTCTG
 TGCTTTGAAA CTTACACCCC TCACGGTGGC AGCTGTGTAT GGACCAGTGC CCTCCGCAGA
 CAGCTCACAA AACCAAGTGA GGTGCACTAA AGGGACATGA GGTAGAATGG ATGCTTCCAT
 CACAGTACCA TCATTCAGAA TAACTCTTCC AATTTCTGCT TTCAGACATG CTGCAGGTCC
 TCATCTGAAC TGTTGGGTTT GTTTTTTTTT TTTTTTTTCC TGCTCCAAGA AAGTGAATTC
 AAAATAAAT GATCAGGATA GATTAATTTA TTTTACTTTT TAACACTCCT TCTCCCTTT
 TCCCCTGAA CCAAAAAGAA ATCCCATCCC TAAAACCTGC CTTCTCCTTT TATGCAAAAC
 TGAAAATGGC AATACATTAT TATAGCCATA ATGGTATAGA TAGTGATTGC GTTTGGCTAT
 GTGTTGTTTT CTTTTTTTTT AAATTATGAA TATGTGTAAA ATCTGAGGTA ACTTGCTAAC
 GTGAATGGTC ATATAACTTT AAAGATATAT TTATAATTAT TTAATGACAT TTGGACCCCT
 GAAACATTTT TTAGTGTATT GATATGTTGA CTTGCGTCTC TAAAAGTGCT CTTTATTAAA
 TAACAAATTT CTTGAGTGGT CTAGAGCCAT ATCTGAAATA TTGCTAAGCA ATTTGAGTTC
 ATCCAGGCAC AATGTGATTT TAAAAAATAC TTCCATCTCC AAATATTTTA GATATAGATT
 GTTTTTGTGA TGTATGAAGG AAATGTTATG TTTAGTCTTT TCAGATCTTT GAATGCCTCT
 AACACAGCTT TGCCTCTAA AGCGGTAATT AGGGATTTAA AAAACAACCT TTAGCCCTTT
 ATCAGCATGA AATGCTGGAG TGATGTGGTT TTCTAATTTT TTTGGGGTAA TTATGACTCT
 TGTCATATTA AAAAGACAAG CACAAGTAAA TCATTGAACT ACAGAAAAT GTTCTGTGGT
 TTCATAGTTA AGCAAAACTC TAAATCGCCA GGCTTCATAG CAAAGACATA GTCAGCTAAA
 AGCCGCACAT GTGGATAGAG GGTTCATTA TGAGACACCT AGTACAGGAG AGCAAAATTG
 CACCAGAGAT TCTTAAACCA CCAGCCTTAC CAAACAACAC AACAGGGGAA CCCCATCTG
 CCTTACCCAA GGCCCCACTG GCAGCTTTCC ACAGAATTTG CATTTAGAGG AGCAGAATGA
 CATCACTGTC CTTTGGGAGT AGGTCTCTG AAAAGGCAGC AGGTCCAGC AGGTAGCTGA
 GCTGAGAGGA CATATGGCCC ACGGGGACCT ACAGACAGCC TTTGACATTT GTATTTCTTA
 CAATGGAGGG CCAAGGAGGG CAAGGGGCTG TGGAGTTTGG TGTCTACTAG TGTGTATGAA
 TTTGAGCTAG AGTCCTTCTG TGGCATGCAC TTTGACCACT CCTGGCAGTC ACATGGCAGA
 TTTCCAAGTG CAAATCCTTA ATCCAAACAA GGATCATCTA ATGACACCAC CAGGCCAATC
 CCTGCTCTCC TCCCCGAAA GTACAGGCTCC CTTCAATTGA ATCCTCCACC CACCCAAGCA
 GAATTTAGCA GAGATTTGCC TTCAAACCT AACGGCCCC TTGTTCTCTG GTCCTTCTCA
 AACCCACCTT TGTAGGCCAC CCAGCATTGC AGGACAGCGT GTGGGGCAGC TGGACCTGTG
 CTTCTGCTT GGGAGTCTCC CTTGGAATTC ATCCTGACTC CTTCTAATAA AAATGGATGG
 GAAAGCAAAA CACTTTGCCT TCTAAAGGCC GTATACCAAG TATGCTTAGA TAAATAAGCC
 ACTTTTCTAT TACTTAAGTA AGAAGGAAGT AGTAATTGAT ACTATTTATG GTTTGTGTGT
 GGTAGCTTGA AGCACACCAC TGTCCATTTA TTTGTAAGTG TAAAATATGT GTGTTTGTGTT

10

20

30

40

【化 1 6】

CAGCAGCACT TAAAAAAGCC AGTGTCTGGT TACACATTTC AATTTTAATT AATTGACATA
 AAAATGCTAC CGCCAGTGCC AGCTGCATCC TATTTAATTA AAAAGGTACT ATATTTGTAC
 ATTATTTTTT AATGTTAAAA GGGCTTTTTT AAGTTTACAG TACACATACC GAGTGACTION
 AGGGATGCTT TTGTGTTGAA ATGTTACTAT AGTGGCTGCA GGCAGCAACC CAGAAACACT
 TTAGAAGCTT TTTTCCTTG GAAAAAATTC AAGCACTTCT TCCCTCCACC CTCACTCCAA
 CCACCCCAAT GGGGGTAATT CACATTTCTT AGAACAAATT CTGCCCTTTT TTGGTCTAGG
 GATTAAAAATT TTGTTTTCTT TTCTTTCTTT TTTTTTTTTT TTCACTGAAC CCTTAATTTG
 CACTGGGTCA TGTGTTTGAT TTGTGATTTT AAGACCAAAG CAAAGTCTTA CTACTACTGT
 GGAACCATGT ACTAGTTCCT GGAATTAATA ATAGCGTGGT TCTCTTTGTA GCACAAACAT
 TGCTGGAATT TGCAGTCTTT TCAATGCAGC CACATTTTTA TCCATTTTCCAG TTGTCTCACA
 AATTTTAACC CATATCAGAG TTCCAGAACA GGTACCACAG CTTTGGTTTT AGATTAGTGG
 AATAACATTC AGCCCAGAAC TGAGAAACTC AACAGATTAA CTATCGTTTG CTCTTTAGAC
 GGTCTCACTG CCTCTCACTT GCCAGAGCCC TTTCAAATG AGCAGAGAAG TCCACACCAT
 TAGGGACCAT CTGTGATAAA TTCAGAAGGG AGGAGATGTG TGTACAGCTT TAAGGATTCC
 CTCAATTCAG AGGAAAGGGA CTGGCCCAGA ATCCAGGTTA ATACATGGAA ACACGAAGCA
 TTAGCAAAAAG TAATAATTAT ACCTATGGTA TTTGAAAGAA CAATAATAAA AGACACTTCT
 TCCAAACCTT GAATTTGTTG TTTTAGAAA ACGAATGCAT TTAATAATAT TTTCTATGTG
 AGAATTTTTT AGATGTGTGT TTAATTCATG TTTACAAATA ACTGTTTGCT TTTAATGCA
 GTACTTTGAA ATATATCAGC CAAAACCATA ACTTACAATA ATTTCTTAGG TATFCTGAAT
 AAAATTCCAT TTCTTTTGGTA TATGCTTTAC CATTCTTAGG TTTCTGTGGA ACAAAAATAT
 TTGTAGCATT TTGTGTAAT ACAAGCTTTC ATTTTTATTT TTTCCAATG CTATTGCCCA
 AGAATTGCTT TCCATGCACA TATTGTAATA ATTCCGCTTT GTGCCACAGG TCATGATTGT
 GGATGAGTTT ACTCTTAACT TCAAAGGGAC TATTTGTATT GTATGTTGCA ACTGTAAATT
 GAATTATTTG GCATTTTTCT CATGATTGTA ATATTAATTT GAAGTTTGAA TTTAATTTTC
 AATAAAATGG CTTTTTTGGT TTTGTTA (配列番号 4)

10

20

30

ヒトRUNX2はいくつかのアイソフォームを有する。ヒトRUNX2の1つのアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 0 6 2 】

【化 1 7】

MASNSLFSTV TPCQQNFFWD PSTSRRFSPP SSSLQPGKMS DVSPVVAQQ QQQQQQQQQQ
 QQQQQQQQQQ QEAAAAAAAAA AAAAAAAAAAV PRLRPPHDNR TMVEIIADHP AELVRTDSPN
 FLCSVLPSHW RCNKTLPVAF KVALGEVPD GTVVTVMAGN DENYSAELRN ASAVMKNQVA
 RFNDRFVGR SGRGKSFTLT ITVFTNPPQV ATYHRAIKVT VDGPREPRRH RQKLDDSKPS
 LFSDRLSDLG RIPHPSMRVG VPPQNPRPSL NSAPSPFNPO GQSQITDPRQ AQSSPPWSYD
 QSYPYLSQM TSPSIHSTTP LSSTRGTGLP AITDVPRRIS GASELGPESD PRQFPSISL
 TESRFSNPRM HYPATFTYTP PVTSGMSLGM SATTHYHTYL PPPYPGSSQS QSGPFQTSST
 PYLYYGTSSG SYQPFMVEGG DRSPSRMLPP CTTTNGSTL LNPNLPNQND GVDADGSHSS
 SPTVLNSSGR MDESVMRPY (配列番号 27)

40

ヒトRUNX2の別のアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 0 6 3 】

【化18】

MASNSLFSTV TPCQQNFFWD PSTSRRFSPF SSSLQPGKMS DVSPVVAAQQ QQQQQQQQQQ
 QQQQQQQQQQ QEAAAAAAAA AAAAAAAAAAV PRLRPPHDNR TMVEIIADHP AELVRTDSPN
 FLCSVLPSHW RCNKTLVAF KVALGVEVPD GTVVTVMAGN DENYSAE LRN ASAVMKNQVA
 RFNDRFVGR SGRGKSFTLT ITVFTNPPQV ATYHRAIKVT VDGPREPRRH RQKLDDSKPS
 LFSDRSLDLG RIPHPMSRVG VPPQNPRPSL NSAPSPFNPO GQSQITDPRO AQSSPPWSYD
 QSYPSYLSQM TSPSIHSTTP LSSTRGTGLP AITDVPRRIS DDDTATSDFC LWPSTLSKKS
 QAGASELGPF SDRQFPSIS SLTESRFSNP RMHYPATFTY TPPVTSGMSL GMSATTHYHT

10

【0064】

【化19】

YLPPPYPGSS QSQSGPFQTS STPYLYGTS SGSYQPFMVP GGDRSPSRML PCTTTSNGS
 TLLNPNLNQ NDGVDADGSH SSSPTVLNSS GRMDESVRP Y (配列番号 28)

ヒトRUNX2のさらに別のアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【0065】

【化20】

MRIPVDPSTS RRFSPFSSSL QPGKMSDVSP VVAAQQQQQQ QQQQQQQQQQ QQQQQQEAA
 AAAAAAAAAA AAAA AVPRLR PPHDNRTMVE IIADHPAELV RTDSPNFLCS VLPSHWRCNK
 TLPVAFKVVA LGEVPDGTVV TVMAGNDENY SAELRNASAV MKNQVARFND LRFVGRSGRG
 KSFTLTITVF TNPPQVATYH RAIKVTVDGP REPRHRQKL DDSKPSLFSR LSLDLGRIPH
 PSMRVGVPPQ NPRPSLNSAP SPFNPOGQSQ ITDPROAQSS PPWSYDQSY SYLSQMTSPS
 IHSTTFLSST RGTGLEPAITD VPRRISDDDT ATSDFCWPS TSKKSQAGA SELGPFSDPR
 QFPSISLSTE SRFSNRMHY PATFTYTPV TSGMSLGMSA TTHYHTYLPP PYPGSSQSQS
 GPFQTSSTPY LYYGTSSGSY QPFMVPGGDR SPSRMLPCT TTSNGSTLLN PNLPNQNDGV
 DADGSHSSSP TVLNSSGRMD ESVWRPY (配列番号 29)

20

Runt 関連転写因子3 (RUNX3)とは、ヒトにおいてRUNX3遺伝子によってコードされるタンパク質である。RUNX3は、転写因子のruntドメイン含有ファミリーのメンバーである。このタンパク質とベータサブユニットとのヘテロ二量体は、いくつかのエンハンサーおよびプロモーターに見出されるDNA配列と結合する複合体を形成し、転写を活性化または抑制することができる。また、これは他の転写因子とも相互作用する。これは腫瘍抑制因子として機能し、この遺伝子は、癌においてしばしば欠失または転写サイレンシングされている。様々なアイソフォームをコードしている複数の転写変異体がこの遺伝子で見つかっている。ヒトRUNX3は以下の核酸 (amino nucleic) 配列を有する：

30

【0066】

【化 2 1】

CCCGCCACTT GATTC1GGAG GATTTGTTCT GGGGCTGCGG CCGCGGAGTC GGGGCGGCCG
 CGGGCGAGCT TCGGGGCGGG AGGCGGCGGC AGCGGCACAG CCGCGCGCGG GCCCGCCCG
 GGCCAGGCA GCCGGGACAG CCACGAGGGG CGGCCGCACG CCGGGCCCGC CGCCGAGGAT
 GCGGGACTAG CCGGGCAGGC TCGGGGCGGC CGTCGGGCCA GCGAGGCCTC GCAGCGGGCG
 GGCCCTGGCG AGTAGTGGCC GGGCGCCGCC CCCTGCGCCC TGAGGCCCGG GCCCGCCCG
 TTCTGCTTTC CCGCTTCTCG CGGCAGCGGC GGCCGAGGAG GCGCCCGCGC CGGCCGCCCG
 CGGGGAAGC CGCGCCGCTT CCGCCTGCC GGCGCCCTGA CCGCCGCTGT TATGCGTATT
 CCCGTAGACC CAAGCACCAG CCGCCGCTTC ACACCTCCCT CCGCGCCTT CCCCTGCGGC
 GCGGCGGCG GCAAGATGGG CGAGAACAGC GCGCGCTGA GCGCGCAGGC GGCCGTGGGG
 CCGGAGGGC GCGCCCGGCC CGAGGTGCGC TCGATGGTGG ACGTGCTGCC GGACCACGCA
 GCGGAGCTCG TCGCACCGA CAGCCCCAAC TTCCTCTGCT CCGTGCTGCC CTCGACTGG
 CGCTGCAACA AGACGCTGCC CGTCGCCCTT AAGGTGGTGG CATTGGGGGA CGTGCCGGAT
 GGTACGGTGG TGA CTGTGAT GGCAGGCAAT GACGAGA ACT ACTCCGCTGA GCTGCGCAAT
 GCCTCGGCCG TCATGAAGAA CCAGGTGGCC AGGTTCAACG ACCTTCGCTT CGTGGGCCGC
 AGTGGGCGAG GGAAGAGTTT CACCCTGACC ATCACTGTGT TCACCAACCC CACCCAAGTG
 GCGACCTACC ACCGAGCCAT CAAGGTGACC GTGGACGGAC CCGGGGAGCC CAGACGGCAC

10

20

【 0 0 6 7 】

【化 2 2】

CGGCAGAAGC TGGAGGACCA GACCAAGCCG TTCCTGACC GCTTTGGGGA CCTGGAACGG
 CTGCGCATGC GGGTGACACC GAGCACACCC AGCCCCGAG GCTCACTCAG CACCACAAGC
 CACTTCAGCA GCCAGCCCCA GACCCCAATC CAAGGCACCT CGGAACTGAA CCCATTCTCC
 GACCCCCGCC AGTTTGACCG CTCCTTCCCC ACGCTGCCAA COCTCACGGA GAGCCGCTTC
 CCAGACCCCA GGATGCATTA TCCCCGGGCC ATGTCAGCTG CCTTCCCCTA CAGCGCCACG
 CCTCGGGCA CGAGCATCAG CAGCCTCAGC GTGGCGGGCA TGCCGGCCAC CAGCCGCTTC
 CACCATACTT ACCTCCCGCC ACCCTACCCG GGGGCCCCGC AGAACCAGAG CGGGCCCTTC
 CAGGCCAACC CGTCCCCCTA CCACCTCTAC TACGGGACAT CCTCTGGCTC CTACCAGTTC
 TCCATGGTGG CCGGCAGCAG CAGTGGGGGC GACCGCTCAC CTACCCGCAT GCTGGCCCTT
 TGCACCAGCA GCGCTGCCTC TGTCGCGGCC GGCAACCTCA TGAACCCAG CCTGGGCGGC
 CAGAGTGATG GCGTGGAGGC CGACGGCAGC CACAGCAACT CACCCACGGC CCTGAGCAGC
 CCAGGCCGCA TGGATGAGGC CGTGTGGGG CCCTACTGAC CGCCCTGGTG GACTCCTCCC
 SCTGGAGGCG GGGACCCTAA CAACCTCAA GACCAGTGAT GGGCCGGCTC CGAGGCTCCG
 GCGGGGAATG GGACCTGCGC TCCAGGGTGG TCTCGGTCCC AGGGTGGTCC CAGCTGGTGG
 GAGCCTCTGG CTGCATCTGT GCAGCCACAT CCTGTACAG AGGCATAGGT TACCACCCCC
 ACCCCGGCCC GGGATACTGC CCCC GGCCCA GATCCTGGCC GTCTCATCCC ATACTTCTGT
 GGGGAATCAG CCTCCTGCCA CCCCCCGGA AGGACCTCAC TGTCTCCAGC TATGCCAGT
 GCTGCATGGG ACCCATGTCT CCTGGGACAG AGGCCATCTC TCTTCCAGAG AGAGGCAGCA
 TTGGCCACA GGATAAGCCT CAGGCCCTGG GAAACCTCCC GACCCCTGCA CCTTCGTTGG
 AGCCCTGCA TCCCCTGGGT CCAGCCCCCT CTGCATTTAC ACAGATTTGA GTCAGAACTG
 GAAAGTGTCC CCCACCCCA CCACCTCGA GCGGGSTTCC CCTCATTGTA CAGATGGGGC
 AGGACCCAGC ACGCTGCTGG CAGAGATGGT TTGAGAACAC ATCCAAGCCA GTCCCCCAG
 CCCAGCTTCC CCTCCGTTCC TAACTGTTGG CTTTCCCCA GCGCACGGG TCCAGGCCC
 CAGAGAAGAT GAGTCTATGG CATCAGGTTT TAAACCCAG GAAAGCACCT ACAGACCGGC
 TCCTCCATGC ACTTTACCAG CTCAACGCAT CCACTCTCTG TTCTCTTGGC AGGGCGGGG
 AGGGGGGATA GGAGGTCCCC TTTCCCCTAG GTGGTCTCAT AATTCATT TGGGAGAGAA
 CAGGAGGGCC AGATAGATAG GTCCTAGCAG AAGGCATTGA GGTGAGGGAT CATTTTGGGT
 CAGACATCAA TGTCCTGTC CCCCCTGGGT CCAGCCAAGC TGTGCCCAT CCCCCAAGCC
 TCCTGGGAGG ATCCAGCCAA ATCTTGGCAG TCCTGGCACA CACCTGTCTG TAACTGTTT
 TGTGCTCTGA AAGCAAATAG TCCTGAGCAA AAAAAAAAAA AAAACAAAAA AACAAAAAA
 AAACAAACA GTTTTAAAA CTGATTTTAG AAAAAGAAGC TTAATCTAAC GTTTTCAAAC
 ACAAGTCTC TTACAGGTAT AGTTCCTGA TTATGATAGC TCTGTGATTA TAAGCAACAT
 CCCC GCCCC TCTCCCCC GGGACCCC AGCTGCCTCC TGAGGGTGTG GGGTTATTAG
 GGTCTCAATA CTTTCTCAAG GGGCTACACT CCCCATCAGG CAGCATCCCA CCAGCCTGCA
 CCACAGGCTC CCCTGGGAGG ACGAGGAAA CGCTGATGAG ACGCTGGCA TCTCTCTCT
 GTGGCTCTAG GACATCTGTC CAGGAGGCTG GCGGAGGTG GGCAGGATGT GAGAGGTGGG
 GAGTACTGGC TGTGCGTGGC AGGACAGAAG CACTGTAAAG GGCTCTCCAG CCGCAGCTCA
 GCTGCACTGC GTPCCGAGGT GAAGTCTTGC CCCTGAATTT TGCAAAATGG GAAAGTGGGC
 GCTTGCCAA GGGCCAGGCT GCATGGATTC TCACATCAGA GTTCTCTGGC CCTAGAAAGG
 CTTAGAAAAG GCGTAAGGGA ACTCATAAAG GCTAGCAGCA TGCGGTATTT TAACTTTCTG
 CCTCGGCTC TGTGGATGCA GAAATCTGCC CTACAAAATG CTCTTCATTG GTTGTCTCTG
 TGAGAGCACT GTCCCCACCC AACCTGTCAC AACGGCCAGA ACCATACACC AGAGACACAC
 TGGCAGGTTA GGCAGTCTT CTGGTGATCC TATTCCATTC CCTCCTGCTG CGGTTTCTCT
 TGGCCTGTCC TCACTGGAAA AACAGTCTCC ATCTCCTCAA AATAGTGTCT GACTCCCTGC
 ACCCAAGGGG CCTCTCCATG CCTTCTTAGG AAGCAGCTAT GAATCCATTG TCCTTGTAGT

10

20

30

40

【化 2 3】

TTCTTCCCTC CTGTTCTCTG GTTATAGCTG GTCCCAGGTC AGCGTGGGAG GCACCTTTGG
 GTTCCCAGTG CCCAGCACTT TGTAGTCTCA TCCCAGATTA CTAACCCTTC CTGATCCTGG
 AGAGGCAGGG ATAGTAAATA AATTGCTCTT CCTACCCCAT CCCCATCCC CTGACAAAAA
 GTGACGGCAG CCGTACTGAG TCTGTAAGGC CCAAAGTGGG TACAGACAGC CTGGGCTGGT
 AAAAGTAGGT CCTTATTTAC AAGGCTGCGT TAAAGTTGTA CTAGGCAAAC AACTGATGT
 AGGAAGCACG AGGAAAGGAA GACGTTTGA TATAGTGTTA CTGTGAGCCT GTCAGTAGTG
 GGTACCAATC TTTTGTGACA TATTGFCATG CTGAGGTGTG ACACCTGCTG CACTCATCTG
 ATGTAAAACC ATCCCAGAGC TGGCGAGAGG ATGGAGCTGG GTGGAAACTG CTTTGCACATA
 TCGTTTGCTT GGTGTTTGT TTTAACGCAC AACTTGCTTG TACAGTAAAC TGTCTTCTGT
 ACTATTTAAC TGTAATAATGG AATTTTGACT GATTTGTTAC AATAATATAA CTCTGAGATG
 TGTGGAAGGA (配列番号 5)

10

ヒト R U N X 3 は少なくとも2つのアイソフォームを有する。ヒト R U N X 3 の1つのアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 0 6 9 】

【化 2 4】

MASNSIFDSF PTYSPTFIRD PSTSRRETPP SPAFPCGGGG GKMGENSGAL SAQAAVGPGG
 RARPEVRSMV DVLADHAGEL VRTDSPNFLC SVLPSHWRCN KTLPVAFKVV ALGDVPDGTV
 VTVMAGNDEN YSAELRNASA VMKNQVAREN DLREVGRRSGR GKSFTLTITV FTNPTQVATY
 HRAIKVTVDG PREPRRHRQK LEDQTKPPFD RFGDLERLRM RVTPSTPSPR GSLSTTSHFS
 SQPQTPIQGT SELNPFSDPR QFDRSFPTLP TLTESRFPDP RMHYPGAMSA AFPYSATPSG
 TSISLSLVAG MPATSRFHHT YLPPYPGAP QNQSGPFQAN PSPYHLYGT SSGSYQFSMV
 AGSSSGGDRS PTRMLASCTS SAASVAAGNL MNPSLGGQSD GVEADGSHSN SPTALSTPGR
 MDEAVWRPY (配列番号 30)

20

ヒト R U N X 3 の別のアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 0 7 0 】

【化 2 5】

MRIPVDPSTS RRFTPPSPAF PCGGGGGKMG ENSGALSAQA AVGPGGRARP EVRSMVDVLA
 DHAGELVRTD SPNFLCSVLP SHWRCNKTLV VAFKVVALGD VPDGTVVTVM AGNDENYSAE
 LRNASAVMKN QVARFNDLRF VGRSGRGKSF TLTITVFTNP TQVATYHRAI KVTVDGPREP
 RRHRQKLEDQ TKPPDRFGD LERLRMRVTP STPSPRGSLT TTSHFSSQPQ TPIQGTSELN
 PFS DPRQFDR SFPTLPTLLE SRFDP RMHY PGAMSA AFPY SATPSGTSIS SLSVAGMPAT
 SRFHHTYLPP PYPGAPQNS GPFQANPSPY HLYYGTSSGS YQFSMVAGSS SGGDRSPTRM
 LASCTSSAAS VAAGNLMNPS LGGQSDGVEA DGSHSNSTPTA LSTPGRMDEA VWRPY (配列
 番号 31)

30

40

プロトカドヘリン17 (P C D H 1 7) とは、ヒトにおいて P C D H 1 7 遺伝子によってコードされるタンパク質である。この遺伝子は、カドヘリンスーパーファミリーのサブファミリーであるプロトカドヘリン遺伝子ファミリーに属する。コードされるタンパク質は、古典的なカドヘリンのものとは異なる、6個の細胞外カドヘリンドメイン、1個の膜貫通ドメイン、および1個の細胞質側尾部を含有する。コードされるタンパク質は、脳における特異的な細胞間連結の確立および機能に役割を果たし得る。ヒト P C D H 1 7 は以下の核酸配列を有する：

【 0 0 7 1 】

【化 2 6】

GATTTGGGG GAGAGCCTTT TCCGAGGAAG AGAGGGAGGA GCCTGGTGGG GAGAGGAAAC
TACAAATCGG GACACTAGTT CTTTACGCTG CATTTCCTCC CCTCCCTTG GCTGCTCGGA
AAGGAGAGAG AGGAAAAAA AAATACGCTT GGCTGGTAGA TGCAGTCCGC CGCCGCCGCT

【 0 0 7 2】

【化 2 7】

GCCTCAGCCA GCAATGCAAG ATTAGATCTC TAAATGCAGC AAAACACTGC CTGAAAACAG
ACCGGCCCGC GCAGCAAGCA GACATTTAC GGTGCGCTGG GGAAGCTTCA AAATATATCT
GTGACTCTGT CTTGCTTGCT CTTTCATCCC ATCAATTTCA TCACGGGAGG CGAGCAGCAA
GTAAGAATTT CACTTTCGGA TCTGCCTAGA GACACACCTC CCTGCTCCCT CCCCCACTCG
ATGTGAAGAG TATTCCGGAG TCTCCGGGCG GGAGTAGATT TGCAGCACCC TAGCGGGAGC
GAGGAAAACC TACTGATCTT TTAGCTCATT ATCATCTCTC CCAGACGAGA TPTCCTTCTT
ATGCGCTGCC TCATCGCTCA AGTTTGAGCC TCCCGAAGTC CGGGCGGGAG AGACGAAACC
CCTGGCTCAC CCCCAGCCGC AGGAAGCCAC CGCCTTGCTC CAAGCCCCTG CAGCTCTGCT
GCACCGCAGC TTCTCACCCA GTGCGGATGC TGTAGATCAA CAGGTTTCTG GAACTTGAGC
AGAATAAGGA GAGACCACCG GGTGCCGCGC CTCGGGTGCA GAGGGAAAAA AGGACCCATA
GACTTGTGGC TCGCGTCGCG CGCGCACGCT GCGCCAGGGC CCCAGGCTGG CGCGCACTCC
CTCTCTGGCT CCTCCAGTCC GATTGCTCCT GCCCCCACCT TACAGGTCTG GGATGTACCT
TTCCATCTGT TGCTGCTTTC TTCTATGGGC CCCTGCCCTC ACTCTCAAGA ACCTCAACTA
CTCCGTGCCG GAGGAGCAAG GGGCCGGCAC GGTGATCGGG AACATCGGCA GGGATGCTCG
ACTGCAGCCT GGGCTTCCGC CTGCAGAGCG CGGCGGCGGA GGGCGCAGCA AGTCGGGTAG
CTACCGGGTG CTGGAGAACT CCGCACCGCA CCTGCTGGAC GTGGACGCG ACAGCGGGCT
CCTCTACACC AAGCAGCGCA TCGACCGCGA GTCCCTGTGC CGCCACAATG CCAAGTGCCA
GCTGTCCCTC GAGGTGTTCC CCAACGACAA GGAGATCTGC ATGATCAAGG TAGAGATCCA
GGACATCAAC GACAACCGCG CCTCCTTCTC CTCGGACCAG ATCGAAATGG ACATCTCGGA
GAACGCTGCT CCGGGCACCC GCTTCCCCCT CACCAGCGCA CATGACCCCG ACGCCGGCGA
GAATGGGCTC CGCACCTACC TGCTCACGCG CGACGATCAC GGCCTCTTTG GACTGGACGT
TAAGTCCCGC GCGGACGGCA CCAAGTCCC AGAAGTGGT ATCCAGAAGG CTCTGGACCG
CGAGCAACAG AATCACCATA CGCTCGTGCT GACTGCCCTG GACGGTGGCG AGCCTCCACG
TTCCGCCACC GTACAGATCA ACGTGAAGGT GATTGACTCC AACGACAACA GCCCGGTCTT
CGAGGCGCCA TCCTACTTGG TGGAACTGCC CGAGAACGCT CCGCTGGGTA CAGTGGTCAT
CGATCTGAAC GCCACCGACG CCGATGAAGG TCCCAATGGT GAAGTGTCT ACTCTTTCAG
CAGCTACGTG CCTGACCGCG TGCGGGAGCT CTTCTCCATC GACCCCAAGA CCGGCCTAAT
CCGTGTGAAG GGCAATCTGG ACTATGAGGA AAACGGGATG CTGGAGATTG ACGTGCAGGC
CCGAGACCTG GGGCCTAACC CTATCCCAGC CCACTGCAAA GTCACGGTCA AGTCATCGA
CCGCAACGAC AATGCGCCGT CCATCGGTTT CGTCTCCGTG CGCCAGGGGG CGCTGAGCGA
GGCCGCCCTT CCGGCACCG TCATCGCCCT GGTGCGGGTC ACTGACCGGG ACTCTGGCAA
GAACGGACAG CTGCAGTGTG GGGTCTTAGG CGGAGGAGGG ACGGGCGGG CGGGGGCCCT
GGGGGGGCC GGGGGTTCCG TCCCCTTCAA GCTTGAGGAG AACTACGACA ACTTCTACAC
GGTGGTGA CTGACCGCGG TGGACCGCGA GACACAAGAC GAGTACAACG TGACCATCGT
GGCGCGGGAC GGGGGCTCTC CTCCCCTCAA CTCCACCAAG TCGTTCGCGA TCAAGATTCT
AGACGAGAAC GACAACCCGC CTCGGTTCAC CAAAGGGCTC TACGTGCTTC AGGTGCACGA
GAACAACATC CCGGGAGAGT ACCTGGGCTC TGTGCTCGCC CAGGATCCCG ACCTGGGCCA
GAACGGCACC GTATCCTACT CTATCCTGCC CTCGCACATC GCGGACGTGT CTATCTACAC
CTATGTGTCT GTGAATCCCA CGAACGGGGC CATCTACGCC CTGCGCTCCT TTAAGTTCGA
GCAGACCAAG GCTTTTGA GTCAAGGTGCT TGCTAAGGAC TCGGGGGCGC CCGCGCACTT
GGAGAGCAAC GCCACGGTGA GGGTACAGT GCTAGACGTG AATGACAACG CGCCAGTGAT
CGTGTCTCCC ACGCTGCAGA ACGACACCGC GGAGCTGCAG GTGCCGCGCA ACGCTGGCCT
GGGTATCTG GTGAGCACTG TGCGCGCCCT AGACAGCGAC TTCGGCGAGA GCGGGCGTCT
CACCTACGAG ATCGTGGACG GCAACGACGA CCACCTGTTT GAGATCGACC CGTCCAGCGG
CGAGATCCGC ACGCTGCACC CTTTCTGGGA GGACGTGACG CCCGTGGTGG AGCTGGTGGT

10

20

30

40

【 0 0 7 3 】

【化 2 8】

GAAGGTGACC GACCACGGCA AGCCTACCCT GTCCGCAGTG GCCAAGCTCA TCATCCGCTC
GGTGAGCGGA TCCCTTCCCG AGGGGGTACC ACGGGTGAAT GGCGAGCAGC ACCACTGGGA
CATGTCGCTG CCGCTCATCG TGA CTCTGAG CACTATCTCC ATCATCCTCC TAGCGGCCAT
GATCACCATC GCCGTCAAGT GCAAGCGCGA GAACAAGGAG ATCCGCACTT ACAACTGCCG
CATCGCCGAG TACAGCCACC CGCAGCTGGG TGGGGGCAAG GGCAAGAAGA AGAAGATCAA
CAAAAATGAT ATCATGCTGG TGCAGAGCGA AGTGGAGGAG AGGAACGCCA TGAACGTCAT
GAACGTGGTG AGCAGCCCCT CCCTGGCCAC CTCCCCCATG TACTTCGACT ACCAGACCCG
CCTGCCCCCTC AGCTCGCCCC GGTCCGGAGGT GATGTATCTC AAACCGGCCT CCAACAACCT
GACTGTCCCT CAGGGGCACG CGGGCTGCCA CACCAGCTTC ACCGGACAAG GGACTAATGC
AAGCGAGACC CCTGCCACTC GGATGTCCAT AATTCAGACA GACAATTTTC CCGCAGAGCC
CAATTACATG GGCAGCAGGC AGCAGTTTGT TCAAAGTAGC TCCACGTTTA AGGACCCAGA
AAGAGCCAGC CTGAGAGACA GTGGGCACGG GGACAGTGAT CAGGCTGACA GTGACCAAGA
CACTAACAAA GGCTCCTGCT GTGACATGTC TGTTAGGGAG GCACTCAAGA TGAAAACCTAC
TTCAACTAAA AGCCAACCAC TTGAACAAGA ACCAGAAGAG TGTGTTAATT GCACAGATGA
ATGCCGAGTG CTTGGTCATT CTGACAGGTG CTGGATGCCA CAGTTCCTTG CAGCCAATCA
GGCTGAAAAT GCAGATTACC GCACAAATCT CTTTGTACCT ACAGTTGAAG CTAATGTTGA
GACTGAGACT TACGAAACTG TGAATCCCAC TGGGAAAAG ACTTTTTGTA CATTTGAAA
AGACAAGCGA GAGCACACTA TTCTCATTGC CAACGTAAA CCTTATTTAA AAGCCAAACG
TGCCCTGAGC CCTCTCCTCC AAGAGGTCCC CTCAGCATCA AGCAGCCCAA CCAAGGCGTG
CATCGAGCCT TGCACCTCAA CAAAAGGCTC CCTGGATGGC TGTGAAGCAA AACCAGGAGC
CCTGGCTGAA GCAAGCAGTC AGTACTTGCC CACTGACAGT CAATATCTGT CACCTAGTAA
GCAACCAAGA GACCCTCCCT TCATGGCTTC CGATCAGATG GCAAGGGTCT TTGCAGATGT
GCATTCCAGA GCCAGCCGGG ATTCCAGTGA GATGGGTGCT GTTCTTGAGC AGCTTGACCA
CCCCAACAGG GATCTGGGCA GAGAGTCTGT GGATGCAGAG GAAGTTGTGA GAGAAATTGA
TAAGCTTTTG CAAGACTGCC GGGGAAACGA CCCTGTGGCT GTGAGAAAGT GAAAAAAGAA
AAAAAAAAG GCATTGGCAT TTTCTTGTCT CTTCTGTTGA TTTAAAATG ATCCCTCCTG
GTGATAACCC ATTTTACAGG GATGAAGAAA GACCAATGCT GCTTTAAGGC TTTTAGTGAA
CATCTGAAGT GCCACAAGT ATGTTCTTTC CACTGCTGAT TTCFTTTTCA GAGATAACAA
TGTTTCGTT TTGACCAAC TTGTATTAGG ACAGAATTAA TGATGCTTAA AGAGAAAAGA
AAAAAAGAGA GAAGAAAAG GAGAGATGAA AAAGGAGGAT GAGGAGAAGA ATTACCTTTT
GACAATCTGT TAGGAAGGTA TGCAGTGTGA GAACTGAAGT ATTTCTGATC ACTCTCAGAC
TGTCTCCGT GATTTATGCT GACTTAACTG TTTACCTATA AACCCATAC AAAGCAGGGT
CATAATTTGT GATCTGTGGT GGATTTCTAG CAGTCATCAC AGGCTTCTAC TGAAAGTCCCT
GAAAAGACCT TGCAGTAGTC CAAGCTACAC CAAACATTAA CACATATTTG TGGTAAACAT
TTCTGTATAA AGTTACCTGA CACACATATA AACACAAGGA ACATTCCATA TCATTAGTCG
AAAACAAAAA CAAAAAAA ACCTTTGGTC ATTTGTAAGA CATCTCATGT CATATAAAG
TTAAATGTAA AAAGATACAG TCCATTTTGT CCTGCACACA CGTAGACTAA TTCACGTCAT
TAAAGAAGAA GAAACTTAA AGATTTAAA TGCCTATTTA GCATTTTAGT GTCCAACAAA
GATTTAAACA ATGATGAATA TGTTTTAAAT TTGACATAGA AAAGTTCTAA AAAATAGTTA
CCATTGAGTG GTAAGATTCA GAGAAAATTA ACTTGATTAA TATGTTTTAT TCATTTGTGG
ACACTAAAAT AGCTCAGGAA AGTGAAAATG TCTTAGACAT ACGCAAGTCA CATGACCATT
TAAATGTGCA AATGTAAGAA GATTCAATGT GTTTACATCA AATGACATAT TTTATPGATT
TATTGCAGAT TCAGTGCATA TGAGCCAAAT TGTGAGTGT GTAAGAGCTA TATTGTGTAT
TTTATTAAT TAATATATAG TTGTGTGCA AAAATATTTG GGCTTATATT GTAATGGCA
AGTGTGCTCCT TGGTAGCTGT CGAACTCTAT GAGTTTTGTT TTTCTCTGCT TCCTTTTCCC

10

20

30

40

【 0 0 7 4】

【化 2 9】

CATGGAGTGT GGGGAAGCAGT GCCTCAGAGC AAAGTCTCTT GTTTAATGTA TAGTCTACCA
 AGTACTACAG TACATAATCT GTTCAAAATG TGTTTGAGTG AGCTGATGGA GCTAACTGAA
 AGGTCAAAAA TTACATCCAT CAGTCATGGT TATGTGCAAG TCCTTGTAGA AGCTTTTATT
 AAAGTCATGC TAAATCACAA GAATTGACAT TTGTACCAAT ATCTGAAACT TCTTCATGTT
 TTTTCAATAA CATAACAGCTT CTGCCTGTGT AGATATTATG CCATCAGTTG GTTCTCAAAA
 GTATTTTAAG TGCTTCAGAT GTGTGTTCCC ATTATATTTT GAAAACATGA AAAATGC'TTT
 AATGCATGTA TGTACCAGCA GTGGTACTT GCATTGTGTA GTGTTTTTCA AGAGGTCTGG
 GTCTTAACAA AATGTTTTCC TTTATCTCAG TGCTCTCTG CCTCTTTTTG TTGGTGTCTT 10
 TFGAGAACAA TACACCTTCT ATTCCCTCAT TTGGTTACAC CTTTCCTTGT GACATTTAGC
 GAGTTTCAAAA CTTACTTCCA TATGAGGCTA AGAAACCTCA AATTTTCAGGA ATTGGGAAAA
 ATAAAAATTAG CACTTGCAGA AGTAGCAGCA GATGGGAAAA TGCCTTGATT GACATTTTCT
 TTCAGCATTT AAAATTTTTG GCATTTTACA GCTTCATGAC AAACAGTTTT GTGCCATAC
 CTTAGAAAAAT GTGGTGCTGA GTTAAATAAA GGCTGTTTGA GCACTGGAGC AGAAAAATGC
 ATTATTTGCA AACTGGTGGG TAATTTTGTG CCTCTCTTC TGGCCACCAA GCCAGTGTAG
 AAACAGCAAA AATGTCATAA AAATTCTTAT ATTTAAAACA AAAACAAAAG CAAAAACAAA
 CATTGAATTA AATTAAGTTT TGTAATTTTA AACTTTAAAA ACTTCTACTG AAAATATTTT
 CGCCAAATGC CATCAATATT TTAGACTGTA CCTCGTTTGC AAAACTGCTT TGAGAGGGAA 20
 GAGTGGACAA CTCCCATCAG CCTTATTCTC TTGAGAATA TATTTTGGTT CCTAGTAACA
 GCCTTTCCAA AGCTCTACTC TTGGTTTTTA TTACTCATAA ATGTTTAAAT TAGAAAAGAA
 GGGACCTTGT ACATGTGAAA CCTAATTGAC TCTCTATATT TTGGACAATT TATGTATCTG
 AAATGTGTTG TCTCTGTTAT ATGATGTTAT TTTTGCCAGG AGACTACAGG TTGATTTAGC
 TTGATAGCTG AAATTTGATG GAAAACCTGAT TTCCATTTAG TCTTACCAAG TGTTGCTTCT
 CTCTTACTAG ACAGATATCC ACTTAGTAAA ATCTAAAGCA GTATGTAAAT GAAACCAGCA
 AAGAGAGTAG GGT'TATTTT ATAAACATTC TTAATGCTAA GTAACCAGTT GTTCAATTTA
 TTATATGTGT CTGAGGACAT TAAAACACCA TAAGGTTGTA ATAATTGGTT GTGCCAATGT
 GTGAGGGATT FACCTTTAGG CTCTCTGTCA CCAGTGATTT ACTAGTGTTA GCTGTTTAAAC 30
 ACATTATCTG TATTTAGTAG TGATTATTTA TTTACAAGTT GGTGGTAATT CAGCAGTCAG
 GACTCTAAGC TTTTATAGTT GAATTGAGGA AATCTCGCTT TTATTCATTT AGCTGGCAAC
 TGCTTTTATT GCAGACCTCT GGTGCTTGGC TTTCAAGGAA GCCTATGAGA TGCCAAAATC
 ACACCTTTAG AGAGCACCTT GCTCTAATAG GTGATGCATG AGCAAACAGT GAGATTTGAA
 GGGGTTTTAA CATAATTTAG AATGTGAAAA AAATATCAAT TCATATCTTT CAAGTACTAA
 CCCCTCAAAA AAGCCACAC ATACAAAATA TGTGATGTGA TACCCTTTG TCTTTTAGGT
 CTTTAAGTAA CTGAAGTTAA GCACAGAAAA AAAATCACT FCATGGAAAT TTCAGTAAGA
 AACCCAAACT TCTAAAAAT GCTTGCAGAT GAGCTAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAGC
 AACAAAATAA CCTTTTCATC AGAGTTAAAA GTAGTGAGAA TCTGTTAGTT ATACGTATAC 40
 CAAAGTAAAC ATTAAGAGA CATATCATGC AATTTCAAAG AATTCPTTCA TGCTATTTCT
 TAACCTGACA TTTCTAACTT TATTGCAGGC AATATACAAA GATTGGCTCA CTACTCCATA
 GGTTAATTGA ATTCCTGGTT GAGAACTAA CTTGTTTTGT TTTCCAAAAT TAGCTGAAAT
 CTTGTAAAAC ATGACTTCCC TTTAAAGGAT CTAGATATTG TTCAATTTAA AATATGGCAC
 CATAAAAAAG TCATGTAGTA ATAGAGCATA TGCTTTTTTA GAACCAGGTT AAAAGCTGTT
 TGTTATCTAA TAGAGTAAAA GTTACTGAG (配列番号 6)

ヒトPCDH17は以下のアミノ酸配列を有する：

【0075】

【化 3 0】

MYLSICCCFL LWAPALTLKN LNYSVPEEQG AGTVIGNIGR DARLQPLPP AERGGGGRSK
 SGSYRVLENS APHLLDVDAD SGLLYTKQRI DRESLCRHNA KCQLSLEVFA NDKEICMIKV
 EIQDINDNAP SFSSDQIEMD ISENAAPGTR FPLTSAHDPD AGENGLR TYL LTRDDHGLFG

【 0 0 7 6】

【化 3 1】

LDVKSREGDGT KFPPELVIQKA LDREQQNHHT LVLTAALDGGG PPRSATVQIN VKVIDSNDNS
 PVFEAPSYLV ELPENAPLGT VVIDLNATDA DEGPNGEVLY SFSSYVPDRV RELFSIDPKT
 GLIRVKGNDL YEENGMLEID VQARDLGNP IPAHCKVTVK LIDRNDNAPS IGFVSVRQGA
 LSEAAPPQTV IALVRVTDRD SGKNGQLQCR VLGGGGTGGG GGLGGPGGSV PFKLEENYDN
 FYTVVTDRLP DRETQDEYNV TIVARDGGSP PLNSTKSFAI KILDENDNPP RFTKGLYVLQ
 VHENNIPGEY LGSVLAQDPD LGQNGTVSYS ILPSHIGDVS IYTYVSVNPT NGAIYALRSF
 NFEQTKAFEF KVLAKDSGAP AHLESNATVR VTVLDVNDNA PVIVLPTLQN DTAELOVPRN
 AGLGYLVSTV RALDSDFGES GRLTYEIVDG NDDHLFEIDP SSGEIRTLHF FWEDVTPVVE
 LVVKVTDHGK PTLSAVAKLI IRVSVGSLPE GVPRVNGEQH HWDMSLPLIV TLSTISIILL
 AAMITIAVKC KRENKEIRTY NCRIAESHY QLGGGKGGKK KINKNDIMLV QSEVEERNAM
 NVMNVVSSPS LATSPMYFDY QTRLPLSSPR SEVMYLPAS NNLTVPQCHA GCHTSFTGQG
 TNASETPATR MSIIQTDNFP AEPNYMGSRQ QFVQSSSTFK DPERASLRDS GHGSDQADS
 DQDTNKGSCC DMSVREALKM KTTSTKSQPL EQEPEECVNC TDECRVLGHS DRCWMPQFPA
 ANQAENADYR TNLFVPTVEA NVETETYETV NPTGKKTFTCT FGKDKREHTI LIANVKPYLK
 AKRALSPLLQ EVPSASSSPT KACIEPCTST KGSLDGCEAK PGALAEASSQ YLPTDSQYLS
 PSKQPRDPPF MASDOMARVF ADVHSRASRD SSEMGAVLEQ LDHPNRDLGR ESVDAAEEVVR
 EIDKLLQDCR GNDEPVAVRK (配列番号 32)

10

20

リンパ球抗原 75 (LY75) は、捕捉された抗原を細胞外空間から特化された抗原処理区画へと向かわせるための、エンドサイトーシス受容体として作用する。LY75 は B リンパ球の増殖の減少を引き起こす。ヒト LY75 は以下の核酸配列を有する：

30

【 0 0 7 7】

【化 3 2】

GCGCTCAGCA GCGGGGCGG GAGCCGCGTG CGCCCGAGGA CCCGGCCGGA AGGCTTGCGC
 CAGCTCAGGA TGAGGACAGG CTGGGCGACC CCTCGCCGCC CGGCGGGGCT CCTCATGCTG
 CTCTTCTGGT TCTTCGATCT CGCGGAGCCC TCTGGCCGCG CAGCTAATGA CCCCTTCACC
 ATCGTCCATG GAAATACGGG CAAGTGCATC AAGCCAGTGT ATGGCTGGAT AGTAGCAGAC
 GACTGTGATG AAAGTGGAGG CAAGTTATGG AAGTGGGTGT CCCAGCATCG GCTCTTTCAT
 TTGCACTCCC AAAAGTGCCT TGGCCTCGAT ATTACCAAAT CGGTAAATGA GCTGAGAATG
 TTCAGCTGTG ACTCCAGTGC CATGCTGTGG TGGAAATGTG AGCACCCTC TCTGTACGGA
 GCTGCCCCGGT ACCGGCTGGC TCTGAAGGAT GGACATGGCA CAGCAATCTC AAATGCATCT
 GATGTCTGGA AGAAAGGAGG CTCAGAGGAA AGCCTTTGTG ACCAGCCTTA TCATGAGATC
 TATACCAGAG ATGGGAATC TTATGGGAGA CCTTGTGAAT TTCCATTCTT AATFGATGGG
 ACCTGGCATC ATGATTGCAT TCTTGATGAA GATCATAGTG GGCCATGGTG TGCCACCACC
 TTAAATTATG AATATGACCG AAAGTGGGGC ATCTGCTTAA AGCCTGAAAA CGGTTGTGAA
 GATAATTGGG AAAAGAACGA GCAGTTTGGG AGTTGCTACC AATTTAATAC TCAGACGGCT
 CTTTCTTGGG AAGAAGCTTA TGTTCATGT CAGAATCAAG GAGCTGATTT ACTGAGCATC
 AACAGTGCTG CTGAATTAAC TTACCTTAAA GAAAAAGAAG GCATTGCTAA GATTTTCTGG
 ATTGGTTTAA ATCAGCTATA CTCTGCTAGA GGCTGGGAAT GGTCAGACCA CAAACCATTA
 AACTTTCTCA ACTGGGATCC AGACAGGCC AGTGCACCTA CTATAGGTGG CTCCAGCTGT
 GCAAGAATGG ATGCTGAGTC TGGTCTGTGG CAGAGCTTTT CCTGTGAAGC TCAACTGCCC
 TATGTCTGCA GGAAACCATT AAATAATACA GTGGAGTTAA CAGATGTCTG GACATACTCA
 GATACCCGCT GTGATGCAGG CTGGCTGCCA AATAATGGAT TTTGCTATCT GCTGGTAAAT
 GAAAGTAATT CCTGGGATAA GGCACATGCG AAATGCAAAG CCTTCAGTAG TGACCTAATC

10

20

【 0 0 7 8 】

【化 3 3】

AGCATTCAATT CTCTAGCAGA TGTGGAGGTG GTTGTACAAA AACTCCATAA TGAGGATATC
AAAGAAGAAG TGTGGATAGG CCTTAAGAAC ATAAACATAC CAACTTTATT TCAGTGGTCA
GATGGTACTG AAGTTACTCT AACATATTGG GATGAGAATG AGCCAAATGT TCCCTACAA
AAGACGCCCA ACTGTGTTTC CTACTIONAGGA GAGCTAGGTC AGTGGAAAGT CCAATCATGT
GAGGAGAAAC TAAAATATGT ATGCAAGAGA AAGGGAGAAA AACTGAATGA CGCAAGTTCT
GATAAGATGT GTCCTCCAGA TGAGGGCTGG AAGAGACATG GAGAAACCTG TTACAAGATT
TATGAGGATG AGGTCCCTTT TGGAACAAAC TGCAATCTGA CTATCACTAG CAGATTTGAG
CAAGAATACC TAAATGATTT GATGAAAAAG TATGATAAAT CTCTAAGAAA ATACTTCTGG
ACTGGCCTGA GAGATGTAGA TTCTTGTGGA GAGTATAACT GGGCAACTGT TGGTGAAGA
AGGCGGGCTG TAACCTTTTC CAACTGGAAT TTTCTTGAGC CAGCTPCCCC GGGCGGCTGC
GTGGCTATGT CTACTIONGAAA GTCTGTTGGA AAGTGGGAGG TGAAGGACTG CAGAAGCTTC
AAAGCACTTT CAATTTGCAA GAAAATGAGT GGACCCCTTG GGCTGAAGA AGCATCCCC
AAGCCTGATG ACCCCTGTCC TGAAGGCTGG CAGAGTTTCC CCGCAAGTCT TTCTTGTAT
AAGGTATTCC ATGCAGAAAG AATTGTAAGA AAGAGGAACT GGGGAAGAAG TGAACGATTC
TGCCAAAGCCC TTGGAGCACA CCTTTCTAGC TTCAGCCATG TGGATGAAAT AAAGGAATTT
CTTCACTTTT TAACGGACCA GTTCAGTGGC CAGCATTGGC TGTGGATTGG TTTGAATAAA
AGGAGCCCAG ATTTACAAGG ATCCTGGCAA TGGAGTGATC GTACACCAGT GTCTACTATT
ATCATGCCAA ATGAGTTTCA GCAGGATTAT GACATCAGAG ACTGTGCTGC TGTCAAGGTA
TTTCATAGGC CATGGCGAAG AGGCTGGCAT TTCTATGATG ATAGAGAATT TATTTATTTG
AGGCCTTTTG CTGTGATAC AAAACTTGAA TGGGTGTGCC AAATTCCAA AGGCCGTACT
CCAAAACAC CAGACTGGTA CAATCCAGAC CGTGCTGGAA TTCATGGACC TCCACTTATA
ATTGAAGGAA GTGAATATTG GTTTGTGTCT GATCTTACC TAACTATGA AGAAGCCGTC
CTGTACTGTG CCAGCAATCA CAGCTTTCTT GCAACTATAA CATCTTTTGT GGGACTAAAA
GCCATCAAAA ACAAATAGC AAATATATCT GGTGATGGAC AGAAGTGGTG GATAAGAATT
AGCGAGTGGC CAATAGATGA TCATTTTACA TACTCACGAT ATCCATGGCA COGCTTTCTC
GTGACATTTG GAGAGGAATG CTTGTACATG TCTGCCAAGA CTTGGCTTAT CGACTTAGGT
AAACCAACAG ACTGTAGTAC CAAGTTGCC TFCATCTGTG AAAAAATAA TGTTTCTTCG
TTAGAGAAAT ACAGCCAGA TTCTGCAGCT AAAGTGCAAT GTTCTGAGCA ATGGATTCTC
TTTCAAGAATA AGTGTTTTCT AAAGATCAA CCCGTGTCTC TCACATTTTC TCAAGCAAGC
GATACCTGTC ACTCCTATGG TGGCACCCCT CCTTCAGTGT TGAGCCAGAT TGAACAAGAC
TTTATFACAT CCTTGTCTCC GGATATGGAA GCTACTTTAT GGATTGGTTT GCGCTGGACT
GCCTATGAAA AGATAAACAA ATGGACAGAT AACAGAGAGC TGACGTACAG TAACTTTCAC
CCATTATTGG TTAGTGGGAG GCTGAGAATA CCAGAAAATT TTTTGTAGGA AGAGTCTCGC
TACCACTGTG CCCTAATACT CAACCTCAA AAATCACCGT TTACTIONGGAC GTGGAATTTT
ACATCTGCA GTGAACGCCA CTTTGTGTCT CTCTGTCAGA AATATTCAGA AGTAAAAGC
AGACAGACGT TGCAGAATGC TTCAGAACT GTAAAGTATC TAAATAATCT GTACAAAATA
ATCCCAAAGA CTCTGACTTG GCACAGTGCT AAAAGGGAGT GTCTGAAAAG TAACATGCAG
CTGGTGAACA TCACGGACCC TTACCAGCAG GCATTCCTCA GTGTGCAGGC GCTCCTTCAC
AACTCTTCT TATGGATCGG ACTCTTCACT CAAGATGATG AACTCAACTT TGGTTGGTCA
GATGGGAAAC GTCTTCATTT TAGTCGCTGG GCTGAACTA ATGGGCAACT CGAAGACTGT
GTAGTATTAG AACTGTATGG ATTCTGAAA ACAGTTGATT GCAATGACAA TCAACCAGGT
GCTATTTGCT ACTATTCAGG AAATGAGACT GAAAAGAGG TCAAACCAGT TGACAGTGT
AAATGTCCAT CTCTGTCTT AAATACTCCG TGGATACCAT TTCAGAACTG TTGCTACAAT
TTCATAATAA CAAAGAATAG GCATATGGCA ACAACACAGG ATGAAGTCA TACTAAATGC
CAGAACTGA ATCCAAAATC ACATATTCTG AGTATTGAG ATGAAAAGGA GAATAACTTT

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

【化 3 4】

GTTCTTGAGC AAC TGCTGTA CTTCAATTAT ATGGCTTCAT GGGTCATGTT AGGAATAACT
 TATAGAAATA AGTCTCTTAT GTGGTTTGAT AAGACCCAC TGTCATATAC ACATTGGAGA
 GCAGGAAGAC CAACTATAAA AAATGAGAAG TTTTGGCTG GTTTAAGTAC TGACGGCTTC
 TGGGATATTC AAACCTTTAA AGTTATTGAA GAAGCAGTTT ATTTTCACCA GCACAGCATT
 CTTGCTTGTA AAATTGAAAT GGTGACTAC AAAGAAGAAT ATAATACTAC ACTGCCACAG
 TTTATGCCAT ATGAAGATGG TATTACAGT GTTATTCAA AAAAGGTAAC ATGGTATGAA
 GCATTAAACA TGTGTTCTCA AAGTGAGGT CACTTGGCAA GCGTTCACAA CCAAATGGC
 CAGCTCTTTC TGGAAAGATAT TGTA AACGT GATGGATTT CACTATGGGT TGGGCTCTCA
 AGTCATGATG GAAGTGAATC AAGTTTTGAA TGGTCTGATG GTAGTACATT TGA CTATATC
 CCATGGAAAG GCCAAACATC TCCTGGAAAT TGTGTTCTCT TGGATCCAAA AGGAACTTGG
 AAACATGAAA AATGCAACTC TGTTAAGGAT GGTGCTATTT GTTATAAACC TACAAAATCT
 AAAAAGCTGT CCCGCTTAC ATATTCTATCA AGATGTCCAG CAGCAAAGA GAATGGGTCA
 CGGTGGATCC AGTACAAGGG TCACTGTTAC AAGTCTGATC AGGCATTGCA CAGTTTTTCA
 GAGGCCAAA AATTGTGTTT AAAACATGAT CACTCTGCAA CTATCGTTTC CATAAAAGAT
 GAAGATGAGA ATAAATTTGT GAGCAGACTG ATGAGGGAAA ATAATAACAT TACCATGAGA
 GTTTGGCTTG GATTATCTCA ACATTCTGTT GACCAGTCTT GGAGTTGGTT AGATGGATCA
 GAAGTGACAT TTGTCAAATG GGAAAATAAA AGTAAGAGTG GTGTTGGAAG ATGTAGCATG
 TTGATAGCTT CAAATGAAC TTGGAAAAA GTTGAATGTG AACATGGTTT TGGAAAGATT
 GTCTGCAAAG TGCCTCTGGG CCCTGATTAC ACAGCAATAG CTATCATAGT TGCCACACTA
 AGTATCTTAG TTCTCATGGG CGGACTGATT TGGTTCCTCT TCCAAAGGCA CCGTTTGCAC
 CTGGCGGGT TCTCATCAGT TCGATATGCA CAAGGAGTGA ATGAAGATGA GATTATGCTT
 CCTTCTTTCC ATGACTAAAT TCTTCTAAA GTTTCTAAT TTGCACTAAT GTGTTATGAG
 AAATTAGTCA CTAAAATGT CCCAGTGTCA GTATTTACTC TGCTCAAAG TAGAACTCTT
 AAATACTTTT TCAGTTGTTT AGATCTTAGG CATGTGCTGG TATCCACAGT TAATTCCCTG
 CTAATGCCA TGTTTATCAC CCTAATFAAT AGAATGGAGG GGACTCCAA GCTGGAAGT
 AAGTCCAAAT TGTGTTGACA GTAATATGTT TAATGTTTAT TTTCTCTGTA TGAATGTGAT
 TGGTAACTAG GATATGTATA TTTTAATAGA ATTTTAACA AAACCTCTTA GAAAATTA
 ATAGGCATAT TACTAGGTGA CATGTCTACT TTTTAATTT TAAGAGCATC CGGCCAAATG
 CAAAATTAGT ACCTCAAAGT AAAAATGAA CTGTAACTC TATCAGCATT GTTCAAAT
 AGTCATTTT AGCACTGGG AAAAATAAAC AATAAGACAT GCTTACTTTT TAATTTTTAT
 TTTTTGAGA CTGAGTCTCT CTCTGTTGCC CAGGCTGGAG TACAATGGCG TGATCTCGGC
 TCACTGCAA TCTCCGCTC CCAGGTTCAA GCGATTCTC TGCTCAGCC TCCTGAGTAG
 CTGGGATTAC AGGCAACTGC CACCATGCC GGCTAATTT TGTATTTTA GTAGAGATGG
 GGTTCACCA TGTGSCCAG GCTGGTCTG AACTCGTGAC CGCAGGTGAT CCTCCCGCT
 CGGCCTCCA AAGTGCTGGG ATTACAGGCA TGAGCCACCG CGCCTGGCCT CTGCTTACTT
 TTTATATAGC AAAATGATC CTCTGGCAA GATGTTTCTT ATATTATCC AAAGTTATTT
 CATACCATTA TTATGTAAAT ATGAAGAGTT TTTTCTGTT TATAATTGTT TATAAACAA
 TGACTTTTAA AGATTTAGTG CTTAACATTT FCCCAAGTGT GGGAACATTA TTTTAGATT
 GAGTAGGTAC CTGTAGCAG TGTGCTTGC ATTTCTGAT GTATTACATG ACTGTTTCTT
 TTGTAAGAG AATCAACTAG GTATTTAAGA CTGATAATTT TACAATTTAT ATGCTTCACA
 TAGCATGTCA ACTTTGACT AAGAATTTG TTTTACTTTT TTAACATGTG TTAACAGAG
 AAAGGTTCCA TGAAGGAAAG TGTATGAGTT GCATTTGFAA AAATGAGACT TTTTCTAGTT
 AACTCTAAC CTGTGATGA CTAATAACAA ATGTAAAAT ATGAGTGATT AAGAAAACAT
 TGCTTTGTGG TTATCACTTT AAGTTTTGAC ACCTAGATTA TAGTCTTAGT AATAGCATCC
 ACTGGAAAAG GTGAAAATGT TTTATTCGGC ATTTAATCTA CATTGTTACT TTTTTTTGT

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

【化 3 5】

ATAAAATCCA TAGATTTATT TTACATTTAG AGTATTTACA CTATGATAAA GTTGTAATA
 ATTTTCTAAG ACAGTTTTTA TATAGTCTAC AGTTGTCCTG ATTTCTTATP GAATTTGTTA
 GACTAGTTCT CTTGTCCTGT GATCTGTGTA CAATTTTAGT CACTAAGACT TTCCTCCAAG
 AACTAAGCCA ACTTGATGTG AAAAGCACAG CTGTATATAA TGGTGATGTC ATAATAAAGT
 TGTPTTATCT TTTAAGTAAA AGTAAAA (配列番号 7)

ヒトLY75は以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 0 8 1 】

【化 3 6】

MRTGWATPRR PAGLLMLLEW FFDLAEPSGR AANDPFTIVH GNTGKCIKPV YGWIVADDCD
 ETEDKLWKVW SQHRLFHLHS QKCLGLDITK SVNELRMFSC DSSAMLWNKC EHSLSYGAAR
 YRLALKDGHG TAISNASDVW KKGSEESLC DQPYHEIYTR DGNSYGRPCE FPFLIDGTWH
 HDCILDEDHS GPWCATTLNY EYDRKWGICL KPENGCEDNW EKNEQFGSCY QFNTQTALSW
 KEAYVSCQNG GADLLSINSA AELTYLKEKE GIAKIFWIGL NQLYSARGWE WSDHKPLNFL
 NWDPDRPSAP TIGGSSCARM DAESGLWQSF SCEAQLFYVC RKPLNNTVEL TDVWTYSDR
 CDAGWLPNNG FCYLLVNESN SWDKAHAKCK AFSSDLISIH SLADVEVVVT KLHNEDIKEE
 VWIGLKNINI PTLFQWSDGT EVTLTYWDEN EPNVPYNKTP NCVSYLGELG QWKVQSCEEK
 LKYVCKRKGE KLNDASSDKM CPPDEGWKRH GETCYKIYED EVPFGTNCNL TITSRFEQEY
 LNDLMKKYDK SLRKYFWTGL RDVDSCGEYN WATVGGRRRA VTFSNWNFLE PASPGGCVAM
 STGKSVGKWE VKDCRSFKAL SICKKMSGPL GPPEASPKPD DPCPEGWQSF PASLSCYKVF
 HAERIVRKRN WEEAERFCQA LGAHLSSFHS VDEIKEFLHF LTDQFSGQHW LWIGLNKRSP
 DLQGSWQWSD RTPVSTIIMP NEFQQDYDIR DCAAVKVFHR PWRRGWHFYD DREFIYLRPF
 ACDTKLEWVC QIPKGRTPKT PDWYNPDRAG IHGPPLIIEG SEYWFVADLH LNYEEAVLYC
 ASNHSFLATI TSFVGLKAIK NKIANISGDG QKWWIRISEW PIDDHFTYSR YPWHRFPVTF
 GEECLYMSAK TWLIDLKPT DCSTKLPFIC EKYNVSSLEK YSPDSAAKQV CSEQWIPFQN
 KCFLKIKPVS LTFSQASDTC HSYGGTLPV LSQIEQDFIT SLLPDMEATL WIGLRWTAYE
 KINKWTDNRE LTYSNFHPLL VSGRLRIPEN FFEEESRYHC ALILNLQKSP FTGTWNFTSC
 SERHFVSLCQ KYSEVKSRQT LQNASETVKY LNNLYKIIPK TLTWHSKRE CLKSNMQLVS
 ITDPYQQAFL SVQALLHNS LWIGLFSQDD ELNFGWSDGK RLHFSRWAET NGQLEDCVVL
 DTDGFWKTVD CNDNQPGAIC YYSNETEKE VKPVDSVKCP SPVLNTPWIP FQNCYNEII
 TKNRHMATTQ DEVHTKCQKL NPKSHILSIR DEKENNFVLE QLLYFNVMAS WVMLGITYRN
 KSLMWFDPKT LSYTHWRAGR PTIKNEKFLA GLSTDGFWDI QTFKVIEEAV YFHQHSILAC
 KIEMVDYKEE YNTTLPOFMP YEDGIYSVIQ KKVTWYEALN MCSQSGGHLA SVHNQNGQLF
 LEDIVKRDGF PLWVGLSSHG GSESSFESD GSTFDYIPWK GQTSFGNCVL LDPKGTWKHE
 KCNSVKDGAI CYKPTKSKKL SRLTYSSRCP AAKENGRWI QYKGHYKSD QALHSFSEAK
 KLCSKHDHSA TIVSIKDEDE NKFVSRMLRE NNNITMRVWL GLSQHSVDQS WSWLDGSEVT
 FVKWENKSKS GVGRCMLIA SNETWKKVEC EHGFRVVC VPLGPDYTAI AIIVATLSIL
 VLMGGLIWFL FQRHRLHLAG FSSVRYAQQV NEDEIMLPSE HD (配列番号 33)

10

20

30

40

胎盤増殖因子 (P G F) は、V E G F (血管内皮増殖因子) サブファミリーのメンバーである。ヒトアテローム性動脈硬化性の病変内での P G F の発現は、プラーク炎症および血管新生性成長に関連している。妊娠中の P G F の主な供給源は、胎盤栄養芽層である。また、P G F は、絨毛栄養芽層を含めた多くの他の組織でも発現される。ヒト P G F は以下の核酸配列を有する：

【 0 0 8 2 】

50

【化 3 7】

CTGCTGTCTG CGGAGGAAAC TGCATCGACG GACGGCCGCC CAGCTACGGG AGGACCTGGA
 GTGGCACTGG GCGCCCGACG GACCATCCCC GGGACCCGCC TGCCCCCTCGG CGCCCCGCCC
 CGCCGGGCCG CTCCCCGTCG GGTCCCCCAG CCACAGCCTT ACCTACGGGC TCCTGACTCC
 GCAAGGCTTC CAGAAGATGC TCGAACCACC GGCCGGGGCC TCGGGGCAGC AGTGAGGGAG
 GCGTCCAGCC CCCCCTCAG CTCTTCTCCT CCTGTGCCAG GGGCTCCCCG GGGGATGAGC
 ATGGTGGTTT TCCCTCGGAG CCCCTGGCT CGGGACGICT GAGAAGATGC CGGTCATGAG
 GCTGTTCCCT TGCTTCTGCG AGCTCCTGGC CGGGCTGGCG CTGCCTGCTG TGCCCCCCCA
 GCAGTGGGCC TTGTCTGCTG GGAACGGCTC GTCAGAGGTG GAAGTGGTAC CCTTCCAGGA
 AGTGTGGGGC CGCAGCTACT GCCGGGCGCT GGAGAGGCTG GTGGACGTCG TGTCCGAGTA
 CCCAGCGAG GTGGAGCACA TGTTTCAGCC ATCCTGTGTC TCCCTGCTGC GCTGCACCGG
 CTGCTGCGGC GATGAGAATC TGCACGTGTG GCCGGTGGAG ACGGCCAATG TCACCATGCA
 GCTCCTAAAG ATCCGTTCTG GGGACCGGCC CTCCTACGTG GAGCTGACGT TCTCTCAGCA
 CGTTCGCTGC GAATGCCGGC CTCTGCGGGA GAAGATGAAG CCGGAAAGGA GGAGACCCAA
 GGGCAGGGGG AAGAGGAGGA GAGAGAAGCA GAGACCCACA GACTGCCACC TGTGCGGGCA
 TGCTGTTCCC CGGAGGTAAC CCACCCCTTG GAGGAGAGAG ACCCCGCACC CGGCTCGTGT
 ATTTATTACC GTCACACTCT TCAGTGACTC CTGCTGGTAC CTGCCCTCTA TTTATTAGCC
 AACTGTTTCC CTGCTGAATG CCTCGTCCC TTCAAGACGA GGGCAGGGA AGGACAGGAC
 CCTCAGGAA TCAAGTGCCTT CAACAACGTG AGAGAAAGAG AGAAGCCAGC CACAGACCCC
 TGGGAGCTTC CGCTTTGAAA GAAGCAAGAC ACGTGGCCTC GTGAGGGGCA AGCTAGGCC
 CAGAGGCCCT GGAGGTCTCC AGGGGCTGC AGAAGGAAAAG AAGGGGGCCC TGCTACCTGT
 TCTTGGGCCCT CAGGCTCTGC ACAGACAAGC AGCCCTTGCT TTCGGAGCTC CTGTCCAAG
 TAGGGATGCG GATCCTGCTG GGGCCGCCAC GGCCTGGCTG GTGGGAAGGC CGGCAGCGGG
 CGGAGGGGAT CCAGCCACTT CCCCCTCTTC TTCTGAAGAT CAGAACATTC AGCTCTGGAG
 AACAGTGGTT GCCTGGGGGC TTTTGCCACT CCTTGTCCCC CGTGATCTCC CCTCACACTT
 TGCCATTTGC TTGTAAGGG ACATTGTTCT TTCCGGCCAA GGTGCCACCA CCCTGCCCCC
 CCTAAGAGAC ACATACAGAG TGGGCCCCCG GCTGGAGAAA GAGCTGCCTG GATGAGAAAC
 AGCTCAGCCA GTGGGGATGA GGTCAACAGG GGAGGAGCCT GTGCGTCCCA GCTGAAGGCA
 GTGGCAGGGG AGCAGGTTC CCAAGGGCCC TGGCACCCC ACAAGCTGTC CCTGCAGGGC
 CATCTGACTG CCAAGCCAGA TTCTCTTGAA TAAAGTATTC TAGTGTGGAA AAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA (配列番号 8)

10

20

30

ヒト P G F は以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 0 8 3 】

【化 3 8】

MFVMRLFPCF LQLLAGLALP AVPPQWALS AGNGSSEVEV VPFQEVWGRS YCRALERLVD
 VVSEYPSEVE HMFSPSCVSL LRCTGCCGDE NLHCVPVETA NVTMQLLKIR SGRDRPSYVEL
 TFSQHVRCEC RPLREKMKPE RRRPKGRGKR RREKQRPTDC HLCGDAVPRR (配列番号

40

34)

アミロイドベータ (A 4) 前駆体タンパク質結合性ファミリー A メンバー 2 (A P B A 2) とは、ヒトにおいて A P B A 2 遺伝子によってコードされるタンパク質である。A P B A 2 は、X 1 1 タンパク質ファミリーのメンバーである。これは、アルツハイマー病のアミロイド前駆タンパク質 (A P P) と相互作用する神経アダプタータンパク質である。これは、A P P を安定化させ、アルツハイマー病患者の脳内に沈積する A ベータペプチドを含めたタンパク質分解性の A P P 断片の産生を阻害する。A P B A 2 は、シグナル伝達プロセスに関与していると考えられている。また、これは、シナプス小胞の開口分泌を神

50

経細胞接着に結合させる潜在性を有する複合体を形成することができる、脳内の推定上の小胞輸送タンパク質としてもみなされている。ヒト A P B A 2 は以下の核酸配列を有する：

【 0 0 8 4 】

【 化 3 9 】

CAGTCTCCTG AATATTTACG CGTTGCTGAA TCTCCTGTGG ACAAACCACC AATAGGCCAG
 GACTGTCCCTG TGGACAGACG GGGTGAGCCT CTTCTTGTGT CTGGAGATTC TGAAAAGATT
 TGATCACCAG GAGATTTTTTC GGGACATTAC CAAACCACTC ATTTTAGTGG CTGCCCTCCGG
 GTGATGATGG CTGTGTGAAC GACTGCCATG GCCCACCAGG AGCTTGAGAG CGTGGGGAGC
 GGCATGTTGG ACCATAGGGT GAGACCAGGT CCTGTCCCTC ACAGCCAGGA GCCCGAGAGC
 GAGGACATGG AGCTGCCCTT GGAGGGCTAT GTGCCCCGAG GCCTGGAGCT GGCTGCCCTG
 CGGCCAGAGA GCCCCGCGCC AGAGGAACAG GAGTGCCACA ACCACAGCCC CGATGGGGAC
 TCCAGCTCTG ACTACGTGAA CAACACCTCT GAGGAGGAGG ACTATGACGA GGGCTCCCT
 GAGGAGGAGG AGGGCATCAC CTACTIONATC CGCTACTGCC CTGAGGACGA CAGCTACCTA
 GAGGGCATGG ACTGCAACGG GGAGGAGTAC CTGGCCCACA GTGCACACCC TGTGGACT
 GATGAGTGCC AGGAGGCGGT GGAGGAGTGG ACGGACTCGG CGGGCCCGCA CCCCACGGC
 CACGAGGCTG AAGGCAGCCA GGACTIONCA GACGGCCAAC TGCCCATTC GGAGGATGAG
 CCTCCGTCC TTGAGGCCCA TGACCAGGAA GAAGATGGTC ACTACTGTGC CAGCAAAGAG
 GGCTACCAGG ACTACTACCC CGAGGAGGCC AACGGGAACA CCGGCGCCTC CCTTACCGC
 CTGAGGCGTG GGGATGGGA CCTGGAGGAC CAGGAGGAGG ACATTGACCA GATCGTGGCA
 GAGATCAAGA TGAGTCTGAG CATGACCAGC ATCACCAGCG CCAGTGAGGC CAGCCCCGAG
 CATGGGCCCTG AGCCAGGGCC TGAGGACTCT GTAGAGGCCT GCCCACCCAT CAAGGCCAGC
 TGCAGCCCCA GCAGGCACGA GCGGAGGCC AAGTCGCTGA ACCTCCTTC CGAGGCCAAG
 CACCCCGGAG ACCCCAGAG AGGCTTCAAG CCAAGACCA GGACCCAGA AGAGAGGCTG
 AAGTGGCCCC ACGAGCAGGT TTGCAATGTT CTGGAGCAGC CAAGGAAGCA GCAGCGTCT
 GATCTCAATG GACCTGTTGA CAATAACAAC ATTCCAGAGA CAAAGAAGGT GGCATCATTT
 CCAAGTTTTG TGGCTGTTCC AGGGCCCTGC GAACCAGAAG ACCTCATCGA CGGGATCATC
 TTTGCTGCCA ATTACCTGGG GTCCACCCAG CTGCTATCAG AACGGAACCC TTCCAAAAC
 ATCAGAATGA TGCAAGCGCA GGAGGCCGTC AGCCGGGTCA AGAGGATGCA AAAGGCTGCT
 AAGATCAAGA AAAAAGCGAA TTCTGAGGGG GATGCCCAGA CGCTGACGGA AGTGGACCTC
 TTCATTTCCA CCCAGAGGAT CAAGGTTTTA AATGCAGACA CGCAGGAAAC CATGATGGAC
 CACGCCTTGC GTACCATCTC CTACATCGCC GACATTGGGA ACATTGTAGT GCTGATGGCC
 AGACGCCGCA TGCCCCGGTC AGCCTCTCAG GACTGCATCG AGACCACGCC CGGGGCCAG
 GAAGGCAAGA AGCAGTATAA GATGATCTGC CATGTGTTTC AGTCGGAGGA TGCCAGCTC
 ATCGCCAGT CTATCGGCCA GGCCTTCAGC GTGGCCTACC AGGAGTTCCT GCGAGCCAAT
 GGCATCAACC CCGAAGACTT GAGCCAGAAG GAATACAGCG ACATCATCAA CACCAGGAG
 ATGTACAACG ACGACCTCAT CCACTTCTCA AACTCGGAGA ACTGCAAGGA GCTGCAGCTG
 GAGAAGCACA AGGGCGAGAT CCTGGGCGTG GTGGTGGTGG AGTCGGGCTG GGGCTCCATC
 CTGCCACGG TGATCCTGGC CAACATGATG AATGGCGGCC CGGCTGCCCG CTCGGGGAAG
 CTGAGCATCG GGGACCAGAT CATGTCCATC AATGGCACCA GCCTGGTGGG GCTGCCCTC

10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

【化 4 0】

GCCACCTGCC AAGGCATCAT CAAGGGCCTG AAGAACCAGA CACAGGTGAA GCTCAACATT
 GTCAGCTGTC CCCCAGTCAC CACGGTCCTT ATCAAGCGGC CAGACCTCAA GTACCAGCTG
 GGCTTCAGCG TGCAGAATGG AATTATCTGC AGCCTCATGA GAGGGGGCAT TGCTGAGCGA
 GGGGGCGTCC GTGTGGGCCA CCGCATCATC GAGATCAACG GGCAGAGCGT GGTGGCCACA
 GCCCAGGAGA AGATAGTCCA AGCTCTGTCC AACTCGGTCC GAGAGATCCA CATGAAGACC
 ATGCCCCCGG CCATGTTCAG GTCCTCACG GGTCAAGAGA CCCCAGCTGTA CATCTAGGCC
 ACCCCAGCCT GGCCACGCAG CCAGGACACC GGGCAGGGCC GCCCAGGGCC AGAGGAGCTG
 GGAGCCGGGC CGCAGACTTG ACCCCGACGC CACAGCCCAG CCACGGACGC TGGCTCCCCA 10
 AAGGGTGTGC CCTCACCACC CACTTGATTT TTTTCATTTT GCCAAAAGG GGTATGTCTT
 TATCAAAGGA GAGTCACAGA ACAAATGTTT GTTTGTAAAG CGTTCCAAGT ATTTTGCCAC
 GTTCTGGACT GTCTTCTCCC TGCACAAGCC AGGGTGTGTC TCGGTAGCTG TCGTGGTGT
 GGAGTGTGTG TCTTCTCC CTGAAGCTGT GCGGAGCGAA CTGGCGCCTC CGAGGGACGC
 GGCTCCCGGG GCAGGGCAGC CGTCACCCCT GCCTCCCGCC CCCTTGGCTG GGACGTCTGG
 GGTCTGTGG GGCCCCACA ATGGTCCCAA ACAGCTGCCT CTGCCACTGA CTGCAGGGAC
 ACGGGCAGCC TGGCTCCAG GACACGACTT GTAATGAAAG FTTGGGGACA TGTGATTGAT
 TGATTGATTG TAAATAAAGG ATGATGGCCA CAACATGAAA ACTCCATATT TATTTAGATG
 CTATTATTAC TGTTTGGACT TTTATTTTGG CAGGCTTTTT TCCAGACTCT AGGGTTTTCC 20
 AATGTGACTA ATGACCACAC CTGCCTCTCC CGTCGTCTCT TCTGGGCACC CTCCCACCCG
 GCTGCATACC CGGCAGGGC TCCCACAGAG ACAAGGAGGG CACAGGTGTC TGCCCCCTCT
 TTAAAATCGA TCTACACACA TCCACGCACA TGCGACCCCG AGGAAACGAA ACCCACTCTA
 GAAAACCGGA CCTTGGCCGC ACCTAAAGCA GCCAGCCGTG AGTGCAGACC CCTTGGCCAG
 CGTGGCGCAG TGGCCCTGAG CAGTAGTGGC ATGTGTGTAG ATCAAGTCGG ATCTAGTCCA
 GCTCGGTTCA TTAGCGATCC ATGTAATCTG ACGTCATCTT GTCTCGAAGT CTCTTTTTTT
 GGCCCAGGCC TTGAAGAATA CACTGTGACT TAAGAAGCCT TACCACGCAG TAACTAAAGC
 TTTAGGATGA CTGTATTCGA GGAGTGCCGT GTGTTGCATG CAGCTACCCG TAGGAAGACT
 TCGCGCATAT CACTAATAAA CCTGAAGTCG TGATGAAAAA AAAAAAAAAA AAA (配列
 番号 9)

10

20

30

ヒト A P B A 2 は少なくとも 2 つのアイソフォームを有する。ヒト A P B A 2 の 1 つのアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 0 8 6】

【化 4 1】

MAHRKLESVG SGMLDHRVRP GPVPHSQEPE SEDMELPLEG YVPEGLELAA LRPESPAPPEE
 QECHNHSPDG DSSSDYVNNT SEEEDYDEGL PEEEEGITYY IRYCPEDDSY LEGMDCNGEE
 YLAHSAHPVD TDECQEAVEE WTDSAGPHPH GHEAEGSQDY PDGQLPIPED EPSVLEAHDQ
 EEDGHYCASK EGYQDYYPEE ANGNTGASPY RLRRGDGDLE DQEEDIDQIV AEIKMSLSMT
 SITSASEASP EHGPEPGPED SVEACPPIKA SCSPSRHEAR PKSLNLLPEA KHPGDPQGRF
 KPKTRTPEER LKWPHEQVCN GLEQPRKQQR SDLNGPVDNN NIPETKKNVAS FPSFVAVPGP
 CEPEDLIDGI IFAANYLGST QLLSERNPSK NIRMMQAEQA VSRVKRMQKA AKIKKKANSE
 GDAQTLTEVD LFISTQRIKV LNADTQETMM DHALRTISYI ADIGNIVVLM ARRRMERSAS
 QDCIETTPGA QEGKKQYKMI CHVFESDAQ LIAQSIGQAF SVAYQEFLRA NGINPEDLSQ
 KEYSIDIINTQ EMYNDDLIHF SENSENCKELQ LEKHKGEILG VVVVESGWGS ILPTVILANM
 MNGGPAARSG KLSIGDQIMS INGTSLVGLP LATCQGIKIG LKNQTQVKLN IVSCPPVTTV
 LIKRPDLKYQ LGFSVQNGII CSLMRGGIAE RGGVVRVGHRI IEINGQSVVA TAHEKIVQAL
 SNSVGEIHMK TMPAAMFRLT TGQETPLYI (配列番号 35)

10

ヒト A P B A 2 の別のアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 0 8 7 】

【化 4 2】

MAHRKLESVG SGMLDHRVRP GPVPHSQEPE SEDMELPLEG YVPEGLELAA LRPESPAPPEE

20

【 0 0 8 8 】

【化 4 3】

QECHNHSPDG DSSSDYVNNT SEEEDYDEGL PEEEEGITYY IRYCPEDDSY LEGMDCNGEE
 YLAHSAHPVD TDECQEAVEE WTDSAGPHPH GHEAEGSQDY PDGQLPIPED EPSVLEAHDQ
 EEDGHYCASK EGYQDYYPEE ANGNTGASPY RLRRGDGDLE DQEEDIDQIV AEIKMSLSMT
 SITSASEASP EHGPEPGPED SVEACPPIKA SCSPSRHEAR PKSLNLLPEA KHPGDPQGRF
 KPKTRTPEER LKWPHEQVCN GLEQPRKQQR SDLNGPVDNN NIPETKKNVAS FPSFVAVPGP
 CEPEDLIDGI IFAANYLGST QLLSERNPSK NIRMMQAEQA VSRVKNSEGD AQTLEVDLDF
 ISTQRIKVLN ADTQETMMDH ALRTISYIAD IGNIVVLMAR RRMERSASQD CIETTPGAQE
 GKKQYKMICH VFESEDAQLI AQSIGQAFSV AYQEFLRANG INPEDLSQKE YSDIINTQEM
 YNDDLIHFSN SENCKELQLE KHKGEILGVV VVESGWGSIL PTVILANMMN GGPAARSGKL
 SIGDQIMSIN GTSLVGLPLA TCQGIKGLK NQTQVKLNIV SCPPVTTVLI KRPDLKYQLG
 FSVQNGIICS LMRGGIAERG GVRVGHRIIE INGQSVVATA HEKIVQALSN SVGEIHMKTM
 PAAMFRLTGTG QETPLYI (配列番号 36)

30

プロスタグランジン E 合成酵素 (P T G E S) とは、ヒトにおいて P T G E S 遺伝子によってコードされる酵素である。P T G E S は、グルタチオン依存性プロスタグランジン E 合成酵素である。この遺伝子の発現は、炎症性サイトカインのインターロイキン 1 ベータ (I L 1 B) によって誘導されることが示されている。また、その発現は、腫瘍抑制タンパク質 T P 5 3 によっても誘導される場合があり、T P 5 3 誘導性アポトーシスに關与している可能性がある。マウスにおけるノックアウト研究により、この遺伝子がコラーゲン誘導性関節炎の病因に寄与しており、炎症反応中の急性疼痛を媒介している可能性が示唆されている。ヒト P T G E S は以下の核酸配列を有する：

40

【 0 0 8 9 】

【化44】

GCTGCTCCTC TGTCGAGCTG ATCACACCCA CAGTTGAGCT GCGCTGGCCA GAGATGCCTG
 CCCACAGCCT GGTGATGAGC AGCCCGGCC TCCC GGCCCTT CTGCTCTGC AGCAGCTGC
 TGGTCATCAA GATGTACGTG GTGGCCATCA TCACGGGCCA AGTGAGGCTG CGGAAGAAGG
 CCTTTGCCAA CCCCAGGAT GCCCTGAGAC ACGGAGGCC CCAGTATTGC AGGAGCGACC
 CCGACGTGGA ACGCTGCCTC AGGGCCCACC GGAACGACAT GGAGACCATC TACCCCTTCC
 TTTTCTGGG CTTCGTCTAC TCCTTTCTGG GTCCTAACCC TTTTGTGCGC TGGATGCACT
 TCCTGGTCTT CTTGCTGGG CGTGTGGCAC ACACCGTGGC CTACCTGGGG AAGCTGCGGG
 CACCCATCCG CTCCGTGACC TACACCCTGG CCCAGCTCCC CTGCGCCTCC ATGGCTCTGC
 AGATCCTCTG GGAAGCGGCC CGCCACCTGT GACCAGCAGC TGATGCCTCC TTGGCCACCA
 GACCATGGGC CAAGAGCCGC CGTGGCTATA CCTGGGGACT TGATGTTCTT TCCAGATTGT
 GGTGGGCCCT GAGTCTGGT TTCCTGGCAG CCTGCTGCGC GTGTGGGTCT CTGGGCACAG
 TGGGCCTGTG TGTGTGCCG TGTGTGTGTA TGTGTGTGTG TATGTTTCTT AGCCCTTGG
 ATTCCTGCAC GAAGTGGCTG ATGGGAACCA TTTCAAGACA GATTGTGAAG ATGATAGAA
 AATCCTCAG CTAAAGTAAC AGAGCATCAA AAACATCACT CCCTCTCCCT CCCTAACAGT
 GAAAAGAGAG AAGGGAGACT CTATTTAAGA TTCCCAAACC TAATGATCAT CTGAATCCCG
 GGCTAAGAAT GCAGACTTTT CAGACTGACC CCAGAAATC TGGCCAGCC AATCTAGAGG
 CAAGCCTGGC CATCTGTATT TTTTFTTTTIC CAAGACAGAG TCTTGCTCTG TTGCCAAGC
 TGGAGTGAAG TGGTACAATC TGGCTCACTG CAGCCTCCGC CTCCCGGGTT CAAGCGATTC
 TCCCGCCTCA GCCTCCTGAG TAGCTGGGAT TACAGGCGCG TATCACCATA CCCAGCTAAT

10

20

【0090】

【化45】

TTTTGTATTT TTAGTAGAGA CGGGTTCACC ATGTTGCCCA GGAGGGTCTC GAACTCCTGG
 CCTCAAGTGA TCCACCGGCC TCGGCCTCCC AAAGTGCTGG GATGACAGGC ATGAATCACT
 GTGCTCAGCC ACCATCTGGA GTTTTAAAAG GCTCCCATGT GAGTCCCTGT GATGGCCAGG
 CCAGGGGACC CCTGCCAGTT CTCTGTGGAA GCAAGGCTGG GGTCTTGGGT TCCTGTATGG
 TGAAGCTGG GTGAGCCAAG GACAGGGCTG GCTCCTCTGC CCCCCTGAC GCTTCCCTTG
 CCGTTGGCTT TGGATGTCTT TGCTGCAGTC TTCTCTCTGG CTCAGGTGTG GGTGGGAGGG
 GCCACAGGA AGCTCAGCCT TCTCCTCCA AGGTTTGGAGT CCCTCAAAG GGCAGTGGGT
 GGAGGACCGG GAGCTTTGGG TGACCAGCCA CTCAAAGGAA CTTTCTGGTC CTTTCACTAT
 CTTCAAGGTT TGGAACTGC AAATGTCCTT TTGATGGGGA ATCCGTGTGT GTGTGTGTGT
 GTGTGTGTGT GTGTGTGTGT GTGTGTGTGT GTTTTCTCCT AGACCCGTGA CCTGAGATGT
 GTGATTTTGA GTCATTAAAT GGAAGTGTCT GCCAGCTGGG CCCAGCA (配列番号 10)

30

ヒト P T G E S は以下のアミノ酸配列を有する：

【0091】

【化46】

MPAHSVMSS PALPAFLCS TLLVIKMYVV AIITGQVRLR KKAFANPEDA LRHGGPQYCR
 SDPDVERCLR AHRNDMETIY PFLFLGFVYS FLGPNPFVAW MHFLVFLVGR VAHTVAYLKG
 LRAPIRSVTY TLAQLPCASM ALQILWEAAR HL (配列番号 37)

40

ミオシン I F (M Y O 1 F) とは、ヒトにおいて M Y O 1 F 遺伝子によってコードされるタンパク質である。ヒト M Y O 1 F は以下の核酸配列を有する：

【0092】

【化 4 7】

GTGAACGGGC AGAAGCAGGG CCATGCCCAA GCCACCCCCA AGATCCCCCT GAACCTGCAC
 CTCCATCACG ACCCATTTCAG GAGCCTCCAG GAGCCCAGAC ACCAGCCCCC CACCATGGGC
 AGCAAGGAGC GCTTCCACTG GCAGAGCCAC AACGTGAAGC AGAGCGGCGT GGATGACATG
 GTGCTTCTTC CCCAGATCAC CGAAGACGCC ATTGCCGCCA ACCTCCGGAA GCGCTTCATG
 GACGACTACA TCTTCACCTA CATCGGCTCT GTGCTCATCT CTGTAAACCC CTTCAAGCAG
 ATGCCCTACT TCACCGACCG TGAGATCGAC CTCTATCAGG GCGCGGCCCA GTATGAGAAT
 CCCCCGACA TCTACGCCCT CACGGACAAC ATGTACCGGA ACATGCTTAT CGACTGTGAG
 AACCAGTGTG TCATCATTAG TGGAGAGAGT GGAGCTGGGA AGACAGTGGC AGCCAAATAT
 ATCATGGGCT ACATCTCCAA GGTGTCTGGC GGAGGCGAGA AGGTCCAGCA CGTCAAAGAT
 ATCATCCTGC AGTCCAACCC GCTGCTCGAG GCCTTCGGCA ACGCCAAGAC TGTGCGCAAC
 AACAAATCCA GCCGCTTTGG CAAGTACTTT GAGATCCAGT TCAGCCGAGG TGGGGAGCCA
 GATGGGGGCA AGATCTCCAA CTTCTTGCTG GAGAAGTCCC GCGTGGTCAT GCAAAATGAA
 AATGAGAGGA ACTTCCACAT CTACTACCAG CTGCTGGAAG GGGCCTCCCA GGAGCAAAGG
 CAGAACCTGG GCCTCATGAC ACCGGACTAC TATTACTACC TCAACCAATC GGACACCTAC
 CAGGTGGACG GCACGGACGA CAGAAGCGAC TTTGGTGAGA CTCTGAGTGC TATGCAGGTT
 ATGGGATCC CGCCCAGCAT CCAGCAGCTG GTCCTGCAGC TCGTGGCGGG GATCTTGCAC
 CTGGGGAAACA TCAGTTTCTG TGAAGACGGG AATTACGCC GAGTGGAGAG TGTGGACCTC
 CTGGCCTTTC CCGCCTACCT GCTGGGCATT GACAGCGGGC GACTGCAGGA GAAGCTGACC
 AGCCGCAAGA TGGACAGCCG CTGGGGCGGG CGCAGCGAGT CCATCAATGT GACCCTCAAC
 GTGGAGCAGG CAGCCTACAC CCGTGATGCC CTGGCCAAGG GGCTCTATGC CCGCCTCTTC
 GACTTCCTCG TGGAGGCCAT CAACCGTGCT ATGCAGAAAC CCCAGGAAGA GTACAGCATC
 GGTGTGCTGG ACATTTACGG CTTTCGAGATC TTCCAGAAAA ATGGCTTCGA GCAGTTTTGC
 ATCAACTTCG TCAATGAGAA GCTGCAGCAA ATCTTTATCG AACTTACCCT GAAGGCCGAG
 CAGGAGGAGT ATGTGCAGGA AGGCATCCGC TGGACTCCAA TCCAGTACTT CAACAACAAG
 GTCGTCTGTG ACCTCATCGA AAACAAGCTG AGCCCCCAG GCATCATGAG CGTCTTGGAC
 GACGTGTGCG CCACCATGCA CGCCACGGGC GGGGGAGCAG ACCAGACACT GCTGCAGAAG

10

20

30

【 0 0 9 3 】

【化 4 8】

CTGCAGGCCG CTGTGGGGAC CCACGAGCAT TTCAACAGCT GGAGCGCCGG CTTCGTCATC
 CACCACTACG CTGGCAAGGT CTCTACGAC GTCAGCGGCT TCTGCGAGAG GAACCGAGAC
 GTTCTCTTCT CCGACCTCAT AGAGCTGATG CAGACCAGTG AGCAGGCCTT CCTCCGGATG
 CTCTTCCCCG AGAAGCTGGA TGGAGACAAG AAGGGGCGCC CCAGCACCCG CGGCTCCAAG
 ATCAAGAAAC AAGCCAACGA CCTGGTGGCC AACTGATGA GGTGCACACC CCACTACATC
 CGCTGCATCA AACCCAACGA GACCAAGAGG CCCCAGACT GGGAGGAGAA CAGAGTCAAG
 CACCAGGTGG AATACCTGGG CCTGAAGGAG AACATCAGGG TGCGCAGAGC CGGCTTCGCC
 TACCGCCGCC AGTTCGCCAA ATTCTGCAG AGGTATGCCA TTCTGACCCC CGAGACGTGG 10
 CCGCGGTGGC GTGGGGACGA ACGCCAGGGC GTCCAGCACC TGCTTCGGGC GGTCAACATG
 GAGCCCGACC AGTACCAGAT GGGGAGCACC AAGGTCTTTG TCAAGAACCC AGAGTCGCTT
 TTCTCCTGG AGGAGGTGG AGAGCGAAAG TTCGATGGCT TTGCCGAAC CATCCAGAAG
 GCCTGGCGGC GCCACGTGGC TGTCCGGAAG TACGAGGAGA TCGGGGAGGA AGCTTCCAAC
 ATCTGCTGA ACAAGAAGGA GCGGAGGCGC AACAGCATCA ATCGGAACCT CGTCGGGGAC
 TACCTGGGGC TGGAGGAGCG GCCGAGCTG CGTCAGTTC TGGGCAAGAG GGAGCGGGTG
 GACTTCGCCG ATTCGGTCAC CAAGTACGAC CGCCGCTTCA AGCCCATCAA GCGGGACTTG
 ATCTGACGC CCAAGTGTGT GTATGTGATT GGGCGAGAGA AAGTGAAGAA GGGACCTGAG
 AAGGGCCAGG TGTGTGAAGT CTTGAAGAAG AAAGTGGACA TCCAGGCTCT GCGGGGAGTC 20
 TCCCTCAGCA CGCGACAGGA CCACTTCTC ATCTCCAAG AGGATGCCGC CGACAGCTTC
 CTGGAGAGCG TCTTCAAGAC CGAGTTTGTG AGCCTTCTGT GCAAGCGCTT CGAGGAGCGG
 ACGCGGAGGC CCTGCCCCCT CACCTTCAGC GACACACTAC AGTTTCGGGT GAAGAAGGAG
 GGCTGGGGCG GTGGCGGCAC CCGCAGCGTC ACCTTCTCCC GCGGCTTCGG CCACTTGGCA
 GTGCTCAAGG TTGGCGGTG GACCCTCAGC GTCAGCGTGG GCGATGGGCT GCCAAGAGC
 TCCAAGCCTA CGCGGAAGGG AATGGCCAAG GGAAAACCTC GGAGGTCGTC CCAAGCCCCT
 ACCCGGGCGG CCCCTGCGCC CCCAGAGGC ATGGATCGCA ATGGGGTGCC CCCCTCTGCC
 AGAGGGGGCC CCTGCCCCCT GGAGATCATG TCTGGAGGGG GCACCCACAG GCCTCCCCGG
 GGCCCTCCGT CCACATCCCT GGGAGCCAGC AGACGACCCC GGGCACGTCC GCCCTCAGAG 30
 CACAACACAG AATTCCTCAA CGTGCCTGAC CAGGSCATGG CCGCATGCA GAGGAAGCGC
 AGCGTGGGGC AACGGCCAGT GCCTGGTGTG GGCCGACCCA AGCCCCAGCC TCGGACACAT
 GGTCCCAGGT GCGGGCCCT ATACCAGTAC GTGGGCAAG ATGTGGACGA GCTGAGCTTC
 AACGTGAACG AGGTCATTGA GATCCTCATG GAAGATCCCT CGGGCTGGTG GAAGGGCCGG
 CTTACGGCC AGGAGGGCCT TTTCCAGGA AACTACGTGG AGAAGATCTG AGCTGGGCCC
 TGGGATACTG CTTTCTTTT CGCCCGCCTA TCTGCCTGCC GCCTGGTGG GGAGCCAGGC
 CCTGCCAATG AGAGCCTCGT TTACCTGGGC TGCAATAGCC TAAAAGTCCA GTCCTTTGGC
 CTCCAGTCCT GCCCAGGCC TGGGTCACCA GGTCAGTCT GCAGCCCCCG CCCCTGGGCC
 CTGGTCTTCC TCCAACATCA CACCTGCTGC CCATTCTCCA TTTCTGTGTG TGTCAAAGGG 40
 GACTAACAGC AGAATCTACC TCCCAACTGC CATGTGATTA AGAAATGGGT CTTGAGTCCT
 GTGCTGTTGG CAAAGTGCCA GGCACAGTTG GGGAGGGGGG GGTCTTAAC AAGCGTGACT
 TTGCTCATTC TGTCACTACT AAGGCAATAA ACCTTTGCCA GGTGAAAAA AAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA (配列番号 11)

ヒトMYO1Fは以下のアミノ酸配列を有する：

【0094】

【化49】

MGSKERFHQ SHNVKQSGVD DMVLLPQITE DAIAANLRKR FMDDYIFTYI GSVLISVNP
 KQMPYFTDRE IDLYQGAAQY ENPPHIYALT DNMYRNMLID CENQCVIISG ESGAGKTVA
 KYIMGYISKV SGGGEKVQHV KDIILQSNPL LEAFGNAKTV RNNSSSRFGK YFEIQFSRGG
 EPDGGKISNF LLEKSRVVMQ NENERNFHIY YQLEGASQE QRQNLGLMTP DYYYYLNQSD
 TYQVDGTDDR SDFGETLSAM QVIGIPPSIQ QLVQLVAGI LHLGNISFCE DGNYARVESV

【0095】

【化50-1】

DLLAFPAYLL GIDSGRLQEK LTRKMDSRW GGRSESINVT LNVEQAAYTR DALAKGLYAR
 LFDLVEAIN RAMQKQEEY SIGVLDIYGF EIFQKNGFEQ FCINFVNEKL QQIFIELTLK
 AEQEEYVQEG IRWTPIQYFN NKVVCDLIEN KLSPPGIMSV LDDVCATMHA TGGGADQTL
 QKLQAAVGT EHFNSWSAGF VIHHYAGKVS YDVSFCERN RDVLFSDLIE LMQTSEQAFL
 RMLFPEKLDG DKKGRPSTAG SKIKQANDL VATLMRCTPH YIRCIKNET KRPRDWEENR
 VKHQVEYLGL KENIRVRRAG FAYRRQFAKF LQRYAILTPE TWPRWRGDER QGVQHLLRAV
 NMEPDQYQMG STKVFEVKNPE SLFLLEEVRE RKFDGFARTI QKAWRRHVAV RKYEEMREEA
 SNILLNKKER RRNSINRNFV GDYLGLEERP ELRQFLGKRE RVDFADSVTK YDRRFKPIKR
 DLILTPKCVY VIGREKVKKG PEKGQVCEVL KKKVDIQALR GVSLSTRQDD FFILQEDAAD
 SFLESVFKTE FVSLLCRFE EATTRPLPLT FSDTLQFRVK KEGWGGGGTR SVTFSRFGD
 LAVLKVGGRT LTVSVGDGLP KSSKPTRKGM AKGKPRSSQ APTRAAPAPP RGMDRNGVPP
 SARGGPLE IMSGGGTHRP PRGPPSTSLG ASRRPRARPP SEHNTEFLNV PDQGMAGMQR
 KRSVGQRVFP GVGRPKPQPR THGPRCRALY QYVGQDVDEL SFNVNEVIEI LMEDPSCGWWK
 GRLHGQEGLE PGNVYEKI (配列番号 38)

10

20

Gタンパク質共役型受容体84 (GPR84)とは、ヒトにおいてGPR84遺伝子によってコードされるタンパク質である。ヒトGPR84は以下の核酸配列を有する：

【0096】

【化50-2】

TAACTGTCCA CCAGAAAGGA CTGCTCTTTG GGTGAGTTGA ACTTCTTCCA TTATAGAAAG
 AATTGAAGGC TGAGAAACTC AGCCTCTATC ATGTGGAACA GCTCTGACGC CAACTTCTCC
 TGCTACCATG AGTCTGTGCT GGGCTATCGT TATGTTGCAG TTAGCTGGGG GGTGGTGGTG
 GCTGTGACAG GCACCGTGGG CAATGTGCTC ACCCTACTGG CCTTGGCCAT CCAGCCCAAG
 CTCCGTACCC GATTCAACCT GCTCATAGCC AACCTCACAC TGGCTGATCT CCTCTACTGC
 ACGCTCCTTC AGCCCTTCTC TGTGGACACC TACCTCCACC TGCACTGGCG CACCGGTGCC
 ACCTTCTGCA GGGTATTTGG GCTCCTCCTT TTTGCCTCCA ATTCTGTCTC CATCCTGACC
 CTCTGCCTCA TCGCACTGGG ACGCTACCTC CTCATTGCC ACCCTAAGCT TTTTCCCCAA 10
 GTTTTCAGTG CCAAGGGGAT AGTGCTGGCA CTGGTGAGCA CCTGGGTTGT GGGCGTGGCC
 AGCTTTGCTC CCCTCTGGCC TATTTATATC CTGGTACCTG TAGTCTGCAC CTGCAGCTTT
 GACCGCATCC GAGGCCGGCC TTACACCACC ATCCTCATGG GCATCTACTT TGTGCTTGGG
 CTCAGCAGTG TTGGCATCTT CTATTGCCTC ATCCACCGCC AGGTCAAACG AGCAGCACAG
 GCACTGGACC AATACAAGTT GCGACAGGCA AGCATCCACT CCAACCATGT GGCCAGGACT
 GATGAGGCCA TGCCTGGTCG TTTCCAGGAG CTGGACAGCA GGTTAGCATC AGGAGGACCC
 AGTGAGGGGA TTTCATCTGA GCCAGTCAGT GCTGCCACCA CCCAGACCCT GGAAGGGGAC
 TCATCAGAAG TGGGAGACCA GATCAACAGC AAGAGAGCTA AGCAGATGCC AGAGAAAAGC
 CCTCCAGAAG CATCTGCCAA AGCCCAGCCA ATTAAGGAG CCAGAAGAGC TCCGGATTCT 20
 TCATCGGAAT TTGGGAAGGT GACTCGAATG TGTTTTGTG TGTTCCTCTG CTTTGCCTTG
 AGCTACATCC CTTTCTTGCT GCTCAACATT CTGGATGCCA GAGTCCAGGC TCCCCGGGTG
 GTCCACATGC TTGCTGCCAA CCTCACCTGG CTCAATGGTT GCATCAACCC TGTGCTCTAT
 GCAGCCATGA ACCGCCAATT CCGCCAAGCA TATGGCTCCA TTTTAAAAAG AGGGCCCCGG
 AGTTCCATA GGCTCCATTA GAACTGTGAC CCTAGTCACC AGAATTCAGG ACTGTCTCCT
 CCAGGACCAA AGTGGCCAGG TAATAGGAGA ATAGGTGAAA TAACACATGT GGGCATT TTC
 ACAACAATCT CTCCCCAGCC TCCCAAATCA AGTCTCTCCA TCACTTGATC AATGTTTCAG
 CCCTAGACTG CCCAAGGAGT ATTATTAATT ATTAATAAAT GAATTCGTGT CTTTAAAAAA
 AAAAAAATA AAAAAAGAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAA (配列番号 12) 30

ヒトGPR84は以下のアミノ酸配列を有する：

【0097】

【化51】

MWNSSDANFS CYHESVLGYR YVAVSWGVVV AVTGTVGNVL TLLALAIQPK LRTRFNLLIA
 NLTLADLLYC TLLQPFSDVT YLHLHWRTGA TFCRVFGLLL FASNSVSILT LCLIALGRYL
 LIAHPKLFPO VFSAGGIVLA LVSTWVVGVA SFAPLWPIYI LVPVVCTCSF DRIRGRPYTT
 ILMGIYFVLG LSSVGIFYCL IHRQVKRAAQ ALDQYKLRQA SIHNSHVART DEAMPGRFQE
 LDSRLASGGP SEGISSEFVS AATTQTLEGD SSEVGDQINS KRAKQMAEKS PPEASAKAQP 40
 IKGARRAPDS SSEFGKVTRM CFAVFLCFAL SYIPFLLLNI LDARVQAPRV VHMLAANLTV
 LNGCINPVLY AAMNRQFRQA YGSILKRGPR SFHRLH (配列番号 39)

転写延長因子A (SII)様2 (TCEAL2)とは、ヒトにおいてTCEAL2遺伝子によってコードされるタンパク質である。TCEAL2は、転写延長因子A (SII)様 (TCEAL)遺伝子ファミリーのメンバーである。このファミリーのメンバーはTFADドメインを含有し、プロモーターコンテキストに依存性の様式で転写を調整する核リンタンパク質として機能し得る。複数のファミリーメンバーはX染色体上に位置する。ヒトTCEAL2は以下の核酸配列を有する：

【0098】

【化52】

AGCGGTCGGG TCCGGGCGCC CGCGCAGAAT CAGCTGTCTG AGCTGCCAG GCGGCGGGG
 AGCAGCGAGC GGGCTTCAGC GAGCCGCAGG AGGCACAGGC CTGTCCTGGG TCCCCGAGG
 TCTGCGCGTC TGTTGTTCCC AGCGCTCTGA GAGGCCTGAA AAGGAAGAGC AACCTGTCCA
 GAATCCCCGC AGGAAAGGAA AAGGAGGGGA AATCTCGACA TGGAAAACT CTCAATGAA
 AATGAAGGAA TGCCTTCGAA TCAAGGAAAG ATAGACAATG AAGAACAGCC ACCGCACGAG
 GGAAAGCCAG AAGTAGCTTG TATTCTGGAA GACAAGAAGT TAGAAAACGA GGGAAACACA
 GAAAACACGG GCAAGAGAGT TGAGGAACCG TTAAAGGATA AAGAAAAGCC AGAGAGTGCG
 GGAAAGCAA AAGGAGAAGG AAAGTCAGAG AGGAAGGGAA AGTCAGAGAT GCAGGGAGGA
 TCAAAGACAG AGGGAAAGCC AGAGAGAGGG GGAAGGGCAG AGGGTGAAGG AGAGCCAGAC
 AGTGAAGAG AGCCAGAGAG TGAGGGAGAG CCAGAAAGTG AAACAAGGGC TGCAGGAAAG
 CGCCAGCTG AGGATGATAT ACCCAGGAAA GCCAAAAGAA AAACCAACAA GGGGCTGGCT
 CAGTACCTCA AGCAATATAA GGAAGCCATA CATGATATGA ATTTAGCAA TGAGGACATG
 ATAAGAGAAT TTGACAACAT GGCTAGGGTG GAGGATAAAA GGAGAAAAAG CAAACAGAAA
 TTGGGGGCGT TTTTGTGGAT GCAAAGAAAT TTACAGGACC CCTTCTATCC TAGGGGTCCA
 AGGGAATTCA GGGGTGGCTG CAGGGCCCCA CGAAGGGACA CTGAAGACAT TCCTTATGTG
 TAGTGTCCCT GGCAGGCATT TGTCAGGCCA TATGTTTAA CCTTATGGTA ATACTTTGCT
 TTAGTCGTT CTTCTGCTAC CAGTAGCGTT TTGACCCACC TGCCAGTGTT TGCTTGCTCT
 ATGTTTCAGT AGCAGATTTT CACACATGTG CATTGCAGAG ACGTCATGAT TCGTGGAAAA
 ATAAGCAGC TTATAATATC AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAA (配列番号 15)

10

20

ヒト T C E A L 2 は以下のアミノ酸配列を有する：

【0099】

【化53】

MEKLFNENEG MPSNQKIDN EEQPPHEGKP EVACILEDKK LENEGNTENT GKRVEEPLKD
 KEKPESAGKA KGEKSERKG KSEMGGGSKT EGKPERGGRA EGEGEPDSER EPESEGEPEP
 ETRAAGKRPA EDDIPRKAKR KTNKGLAQYL KQYKEAIHDM NFSNEDMIRE FDNMARVEDK
 RRKSKQKLGA FLWMQRNLQD PFYPRGPREF RGGCRAPRRD TEDIPYV (配列番号 40)

30

コラーゲン X X I I I 型アルファ 1 (C O L 2 3 A 1) とは、ヒトにおいて C O L 2 3 A 1 遺伝子によってコードされるタンパク質である。コラーゲン X X I I I は、1 個のアミノ末端細胞質ドメイン、1 個の膜貫通領域、および短い非コラーゲンドメインが隣接する 3 個のコラーゲンドメインからなる I I 型膜タンパク質であると予測されている。コラーゲン X X I I I は、膜貫通コラーゲンファミリーの新しいメンバーであり、膜貫通コラーゲン X I I I および X X V との構造的相同性を示す。ヒト C O L 2 3 A 1 は以下のアミノ酸配列を有する：

【0100】

【化 5 4】

AGAGGTGCGC GCTGCGCGTG GGATCAGCCC GGGCCCGACG GGTGGCTCCG AGGAGCTCGC
TCCTTCCTCG CCCCCGCCCC CTCGCCGCGC GGGGCCAGCC CGGCCGCTCC TCCCCTGGGT
GGGTCCCTGC TCCTTTTCTG GCAGGGTCTA TTTGCATAGA GGAAACTGCC CAAAGTGGCC
GCTGTGGAGG AGCTGGCTGC GCGAAGGGG GCGTGCGCGG CGATCCGCTG CTACCCGGAG
GCTAACCCCC GCGCCCGCGG GACCTCGTGC CTCGGGCTGT CCCGCTGCT CCTCTCGCAC
CCAGCCTCTG CCCAGCAGC ACCGCCCCCT CGGAGAGTCC ACGCGCGACG AACGCGCCAT
GGGCCAGGC GAGCGCGCGG GTGGCGGCGG CGACGCGGGG AAGGGCAATG CGGCGGGCGG
CGGCGGCGGA GGGCGCTCGG CGACGACGGC GGGTCCC GGGTGAGCG CGCTGTGCCT
GCTGCTCTCC GTGGGCTCGG CGGCTGCCTG CCTGCTGCTG GGTGTCCAGG CGGCCGCGCT
GCAGGGCCGG GTGGCGGCGC TCGAGGAGGA GCGGGAGCTG CTGCGGCGCG CGGGGCCGCG
AGGCGCCCTG GACGCCTGGG CCGAGCCGCA CCTGGAGCGC CTGCTGCGGG AGAAGTTGGA
CGGACTAGCG AAGATCCGGA CTGCTCGGGA AGCTCCATCC GAATGTGTCT GCCCCCAGG
GCCCCCTGGA CGGCGCGGCA AGCCTGGGAG AAGAGGCGAC CCTGGTCCTC CAGGGCAATC
AGGACGAGAT GGCTACCCGG GACCCCTGGG TTTGGATGGC AAGCCCGGAC TTCCAGGCC
GAAAGGGGAA AAGGGTGAC CAGGAGACTT TGGCCCCCGG GGAGACCAAG GACAAGATGG
AGCTGCTGGG CCTCCGGGGC CCCCTGGACC TCCTGGGGCC CGGGGCCCTC CTGGCGACAC
TGGGAAAGAT GGCCCCAGGG GAGCACAAGG CCCAGCGGGC CCCAAAGGAG AGCCCGGACA
AGACGGCGAG ATGGGCCCAA AGGGACCCCC AGGGCCCAAG GGTGAGCCTG GAGTACCTGG
AAAGAAGGGC GACGATGGGA CACCAAGCCA GCCTGGACCA CCAGGGCCCA AGGGCGAGCC
AGGGAGCATG GGGCCTCGGG GAGAGAACGG TGTGGACGGT GCCCCAGGAC CGAAGGGGGA
GCCTGGCCAC CGAGGCACGG ATGGAGCTGC AGGGCCCCCG GGTGCCCCAG GCCTCAAGGG
CGAGCAGGGA GACACAGTGG TGATCGACTA TGATGGCAGG ATCTTGATG CCCTCAAGGG
GCCTCCCGGA CCACAGGGGC CCCAGGGCC ACCAGGGATC CCTGGAGCCA AGGGCGAGCT
TGGATGCCC GGTGCCCCAG GAATCGATGG AGAGAAGGGC CCCAAAGGAC AGAAAGGAGA
CCCAGGAGAG CCTGGGCCAG CAGGACTCAA AGGGGAAGCA GGCAGATGG GCTTGTCCGG
CCTCCCGGGC GCTGACGGCC TCAAGGGGGA GAAGGGGGAG TCGGCGTCTG ACAGCCTACA
GGAGAGCCTG GCTCAGCTCA TAGTGGAGCC AGGGCCCCCT GGCCCCCTG GCCCCCAGG
CCCATGGGC CTCCAGGGAA TCCAGGGTCC CAAGGGCTTG GATGGAGCAA AGGGAGAGAA
GGTGCCTCG GGTGAGAGAG GCCCAGCGG CCTGCCTGGG CCAGTTGGCC CACCGGGCCT
TATTGGGCTG CCAGGAACCA AAGGAGAGAA GGGCAGACCC GGGGAGCCAG GACTAGATGG
TTCCCTGGA CCCCAGGAG AGAAAGGTGA TCGGAGCGAG CGTGGAGAGA AGGGAGAACG
AGGGTCCCC GGCCGGAAG GAGTGAAGGG CCAGAAGGGC GAGCCGGGAC CACCAGGCCT
GGACCAGCCG TGTCCCGTGG GCCCCGACGG GCTGCCTGTG CCTGGCTGCT GGCATAAGTG
ACCCACAGGC CCAGCTCACA CCTGTACAGA TCCGTGTGGA CATTTTAAT TTTGTAAAA

10

20

30

【 0 1 0 1】

40

【化 5 5】

ACAAAACAGT AATATATGTA TCTTTTTTCA TGGAAATGCGC TACCTGTGGC CTTTTAACAT
 TCAAGAGTAT GCCCACCCAG CCCCAAAGCC ACCGGCATGT GAAGCTGCCG GAAAGTGGAC
 AGGCCAGACC AGGGAGATGT GTACCTGAGG GGCACCCTTG GGCCTGGGCT TTCCCAGGAA
 GGAGATGAAG GTAGAAGCAC CTGGCTCGGG CAAGGCTAGA AAGATGCTAC GTTGGGCCTT
 CAGTCACCTG ATCAGCAGAG AGACTCTCAG CTGTGGTACT GCCCTGTAAG AACCTGCCCC
 CGCAAAACTC TGGAGTCCCT GGGACACACC CTATCCAAGA AGACCCAGGG GTGGAACAGC
 GGCTGTCTGT GCTCCTGGCC TCATCAGCCT CCAAACCTCAA CCACAACCAG CTGCCTCTGC
 AGTTGGACAA GACTTGGCCC CCGGACAAGA CTCGCCCAGC ACTTGCGGCT GGGCCCGGGG
 AGCAGTGAGT GGAAATCCCC CACGAGGGTC TAGCTCTACC ACATTCAGGA GGCCTCAGGA
 GGCCAGCCTG CCATGAGAGC ACATGTCCCTC TGGCCAGGAG TAGTGGCTGA GCTCTGTGAT
 CGCTGTGATG TGGACCCAGC TCCAGGGAGC AGAGTGTGCA GGATGGAGGG GCCCAGCCTG
 GACTGACTGC TACTTCCTGT CTCTGTTCCT ATTATCACCC AGAGAGGGAC AAGATAGGAC
 ATGGCCTGGA CCAGGGAGGC AGGCCTCCCA CTCAGAGTCT GGGTCTCACT GGCCCCAAGT
 CTCCCACCCA GAACTCTGGC CAAAATGGC TCTCTAGGTG GGCTGTGCAG GCAAAGCAAA
 GCTCAGGGCT GGTTCACAGC TGGCCTGAGC AGGGGGCCTG CCACCAGACC CACCCACGCT
 CTGACGAGAG GCTTTTCCAC CTCCAGCAAG TGTTCCAGC AACCAGCTCC ATCCTGGCTG
 CTTGCCTTCC ATTTCCGTGT AGATGGAGAT CACTGTGTGT AATAAACCAC AAGTGCCTGT
 CTGAAAAAAA AAAAAAAAAA (配列番号 16)

10

20

ヒトCOL23A1は以下のアミノ酸配列を有する：

【0102】

【化 5 6】

MGPGERAGGG GDAGKGNAA GGGGGRSATT AGSRAVSALC LLLSVGSAAA CLLLGVOAAA
 LQGRVAALEE ERELLRRAGP PGALDAAWEP HLERLLREKL DGLAKIRTAR EAPSECVCPP
 GPPGRRGKPG RRGDPGPPGQ SGRDGYPGPL GLDGKPLPG PKGEKGAPGD FGPRGDQGD
 GAAGPPGPPG PPGARGPPGD TGKDGPRGAQ GPAGPKGEPG QDGEMGPKGP PGPKGEPGVF
 GKKGDDGTPS QPGFPKPKGE PGSMGPRGEN GVDGAPGPKG EPGHRGTDGA AGPRGAPGLK
 GEQGDVVVID YDGRILDALK GPPGPQGPFG PPGIPGAKGE LGLPGAPGID GEKGPKGQKG
 DPGEPPAGL KGEAGEMGLS GLPGADGLKG EKGESASDSL QESLAQLIVE PGPPGPPGPP
 GPMGLQGIQG PKGLDGAKGE KGASGERGPS GLPGVPVPPG LIGLPGTKGE KGRPGEPLD
 GPPGPRGEKG DRSEGEKGE RGVPRKGVK GQKGEPPGPP LDQPCVGPDP GLPVPGCWHK
 (配列番号 41)

30

40

ST8アルファ-N-アセチル-ノイラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ4 (ST8SIA4) (参照配列番号NM_005668)とは、ヒトにおいてST8SIA4遺伝子によってコードされる酵素である。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、神経細胞接着分子(NCAM1)の接着特性のモジュレーターであるポリシアル酸の合成に必要なアルファ-2,8-連結シアル酸の重縮合を触媒する。グリコシルトランスフェラーゼファミリー29のメンバーである、コードされるタンパク質は、ゴルジ体中に存在し得るII型膜タンパク質である。異なるアイソフォームをコードしている2つの転写変異体がこの遺伝子で見つかっている。

【0103】

ヒトST8SIA4は以下のアミノ酸配列を有する：

【0104】

【化 5 7】

TGACGCCCC GAACCCAGCT GCAGAAGCTG CCGCCACCTC CAATGCACAA GGTGTCTCAT
 CTGAAAAGAA ACCTGAGCCC CAGGGAGGCG GCGCGGAGCG ACCCTGGCAG AGCTGGCGCA
 AACAGGGCGA GAGGTCGCTG GGCAGCGTTC GAGGACCAGA GGGAGCTCGG CCACAGAAGA
 CCCCAGTGAT CTGATCCCGG GATCCCGGCT CCAAGCTCTC CTCGCATTTT ACAGATTTCA
 CCCCOCGAC TATCTCCCA AAACGGAGCC TTTATATCAA GAGAAGGTGC GGGAGCTGGG
 GCAACCAGGA CTTTCTCGGG CACCCAAGAT GCGCTCCATT AGGAAGAGGT GGACGATCTG
 CACAATAAGT CTGCTCCTGA TCTTTTATAA GACAAAAGAA ATAGCAAGAA CTGAGGAGCA
 CCAGGAGACG CAACTCATCG GAGATGGTGA ATTGTCTTTG AGTCGGTCAC TTGTCAATAG
 CTCTGATAAA ATCATTCGAA AGGCTGGCTC TTCAATCTTC CAGCACAATG TAGAAGGTTG
 GAAAATCAAT TCCTCTTTGG TCCTAGAGAT AAGGAAGAAC ATACTTCGTT TCTTAGATGC
 AGAACGAGAT GTGTCACTGG TCAAGAGCAG TTTTAAGCCT GGTGATGTCA TACACTATGT
 GCTTGACAGG CGCCGGACAC TAAACATTC TCATGATCTA CATAGCCTCC TACCTGAAGT
 TTCACCAATG AAGAATCGCA GGTTTAAGAC CTGTGCAGTT GTTGGAAATT CTGGCATTCT
 GTTAGACAGT GAATGTGGAA AGGAGATTGA CAGTCACAAT TTTGTAATAA GGTGTAATCT
 AGCTCCTGTG GTGGAGTTG CTGCAGATGT GGGAACTAAA TCAGATTTTA TTACCATGAA
 FCCATCAGTT GTACAAAGAG CATTGGAGG CTTTCGAAAT GAGAGTGACA GAGAAAAATT
 TGTGCATAGA CTTTCCATGC TGAATGACAG TGTCTTTGG ATTCCTGCTT TCATGGTCAA
 AGGAGGAGAG AAGCACGTGG AGTGGGTTAA TGCATTAATC CTTAAGAATA AACTGAAAGT
 GCGAACTGCC TATCCGTCAT TGAGACTTAT TCATGCTGTC AGAGGTTACT GGCTGACCAA
 CAAAGTTCCT ATCAAAGAC CCAGCACAGG TCTTCTCATG TATACTTG CCACAAGATT
 CTGTGATGAA ATTCACCTGT ATGGATTCTG GCCCTTCCTT AAGGATTTAA ATGGAAAAGC
 GGTCAAATAT CATTATTATG ATGACTTAAA ATATAGGTAC TTTTCCAATG CAAGCCCTCA
 CAGAATGCCA TTAGAATTCA AAACATTAAA TGTGCTACAT AATAGAGGAG CTCTAAAAC
 GACAACAGGA AAGTGTGTAA AGCAATAAAG CACATTTTGA AACAAACAAT ATGCACTTCT
 TTTCTGAAGA TGCTTCCGAA GATTTGAAA TAGGATCCAA AACACGGCTG GGTTCAGCA
 TCCACCAATG AACTGAAAGG TGAATAAAGG ACGTTCATGA GAAATCGACT ACCAGCTGAT
 GAAATACCTG CAAAGTGCTC TAAAAATTAA ATATTTTGAC TTTAAGGGTC CTAGTAAGTG
 CCACTTCCAC TAAGAATACA GTTTGAATGT ATAATCAGTA GTGTTTACAA GATCCAACAG
 TGCCTCATC ATTAGTTAAC AAAGCAAATA TGTTTCATCAC TGTCAGGCTG CCCACAGCAA
 CACCAAGCAT ATTAGAAGAG GAACCCAGG AACGCAACTC AGACCTGGG AAATTAACC
 ATCCTTGTC GAGAAGCCA AGATGGAAGC AGTTGAGCA ATGAAATCCG TAAGATTA
 CAACTCAACT AAATGCTTCA GTCAGGACTC TGAGTCTGAT CATGAATTTT ATGTTTTAAT
 TTATGTTTTT TTTTTGTCTT CTGGAATCTC TTTTGGTTG GATATTGGGA TGCTTAGAAA
 TCCTTTCTGA GATGCATATG AGTGAGGAAA TAACTTTAA GTAATTATTT TTAAAGTTCT
 TATACTTTTT AAAAGCTATC ACACAAAGAC TTTTTTTTTT TTTTTGTCT CGCTCTGTTG
 CCCAGGCTGG AGTACAGTGG CGCGATCTCA GCTCACTGCA AGCTCCGCCT CCCAAGTTCA
 CTCCATTCCT CTGCCTCAGC CTCCGGAGTA GCTGGGACTG CAGGCGCCTG CCACCACGCC
 TGGCTAATTT TTTGTATTTT TAGTGGAGAC GGATTTTCAC CGTGTTAGCC AGGATGGTCT
 CAATCTCCTG ACCTCGTGAT CCACCCGCCT TGGCCTCCCA AAGTGTGGG ATTACAGGCG
 TGAGCCACCG TGCTGGCCG ACATTTTTAA AAAAGTTTTA TTTTGCACGG CTCTAAACCT
 CCATGTTATTT TTCCAGTGGT GTAGAAGGTA CCAGCTAAAG TGAACCACTA TGTAATATTA
 GGCCATTCCTA AAGGAAAGAT GTTCCATGTC ATCAGAGATG GTAAAATAGG CCGGGAAAAA
 AAAATCTTTT GTACCAAAGA TTACTTTGT GTTCTACAC AGCAAACCAT TTTTCTTTCA
 TGAAAATAAT ATATTATTAA CATGAATATA TTATTTGCT ATTAATGTGA AAGTTGTCTC

10

20

30

40

【 0 1 0 5 】

50

【化 5 8】

TAAATATTTT TTAATTTTCA AACTCATACT TTAPTTTCAT FTGAAATGTT TTTCACACCT
TTTGCAATAC ATAATAATTT TGTGGAAGCA TTTTGCCCTT TAGAATAAAT ATTAGATTGA
TATAGCTGAA ATGTGACTTC CAGTTCCTTG ATATTCCCCT TGTATTCAA ATAGAAATAT
GGAAATGCTT TATATATTAC TGTTAAATTT CTTAGTGCAG AAATAACATT ATTAATAGAG
TATTGTTTTT AAAACAGAGA TGATTAATTT CAAGAGGTTT AACAGTGAAA TTGTGTCAAT
ATTTTGCATT TAAAATGAAT TTAATTGACC GATATTTTCT GTAGTTAAAT TTAGTCACAA
TATCACATAT GTTCTTCAAG AAACACATGA AATTAATTAAT AAAGTAATTA AAAAATTTTT
AATGTATAAC AGAATTGACC AATAGGCCAG TTTTCTGGTA ACTTATGATA GTAGATTGTT
TCTTTAGAAA CTGGGCAGAA GCTCTGCATT CTCACCTGTA CTTTGATTTC TTATTTCTTG
GGCAGGCAAT TTGAGGAAAG AAGAAATGGC ATGGGGAATA TATATGTTTT GTTCTTAGG
GAAAACAGTC TGAGAAATGA ATAAAAAGCA TGAAGTACGT GTGTGTGTGT GTGTGTTACC
ATGGAAAAGG ATATTCACAG TAGTACAGTT CTCAATATTT TTAATTAGAT GTCATATTTT
TTAATATAG TAAAACCTTG GGATATAGAA TATTACATCT TTTGAGAATG TATGTGTCTC
TAAGTAAGTA AAATCTAATG CGTATAGGAG ACTGATAGCT AAAAATGAAT GGAACATTAA
TGTACTTTTA TAATTAACC TCTTATCTAT CAGAAATGT AAGAGAATAG ATACATGTTT
TGAATGTAAA GTTGAAAAGT CTGGTTTACT TAATAAATTG AAAGTGATTT ATAAAATCTA
AATTTGGACT ACTTGCAAAT GATAAGCTAT TCTAGTAGCC TTTAGTTTAA ATCCAACAGA
AATCTAGAAG TCACAAGCAA ATATCTTAAA GGTAAAATCC ATCTGGGCAC TCATTTAAAG
TATATCTTAA AAAAGCAGCA GCAAGGTACC TTGCCATTTT TAGCATATTT TCTTCCTTTT
TCTTTTTTCT TTTTTTTTTT TTTTGTAGAT GGAGTCTCAC TCTGTACAC AGGCTGGAAT
GCAGTGATGC CATCTCAGCT CACTGCAACC TCCACCTCT GGGTTCAAGT GATTCCTCGTG
CCTCAGCCTC CCAAGTAGCT GGGGTTACAG GCGCCACCA CCACACTCGG CTAATTTTGT
GTTTTTAGTA GAGACAAAGT TTCACCATGT TGGCCAGGCT GGTCTTGAAC TTCCTGACCT
CAGGTTATCC ACCCACCTCA GCCTCCCAA GTGCTGGGAT TACAGGTGTG AGCCACCACA
GCCGGACCAT TTTTAGTATA TTTTCAGTAA ATACATTTAA ACAATGTTAA GGCCACAGCA
CACATATCTC AGCCATTCAT TGTTCTGTGC ATTGATGTTT ATCTCATAGA TGCATTGAGT
AGTGCCTTTT TAGCTTTTTT ACATTACTTT GTCACCATAT CCTTTGTGTT CTCTAAATAC
ATTGCCCACT TCCAAAAATG TTCAGCATGA AAAAAAGGGC TTCAGTGTG ATTGAGATTG
CTTTGTTC TCTCAGGGAT TTCAATAGTC AAGAATGAAT TCAGTTAAAG GTATTTAGGG
TTCAAAGAAG ACAAATGTA CAAGCCCAT TCATTCCCTG TTGTATACCT TTCCATCTGC
CCTCCCATTT TAACTATCTA CTGTGGCCTT TTTATGGAAA CAGAGCAAGA TCAATGAAGG
CTAATGGCAA GAATAAGAAA AAGAGTTGAG ATTTAACCBA TAGCGGAGCA TAAAGGATCA
TGACAAAATC AAATTATAAA AGCATACTTG AAATAGGTGG AGCTTTTTCT TTTGAAAATA
TATATTCACA ATTTAATAT TTAATTTTAT TTTTACTAT TTAACCCTGT ACTTGGCAAT
GCTCAGGCAG CTGATTGTGA AATATTCTTG TCCTTTACAG AACATGGTTG TTATTGTGCT
GTTGACATGA ATAGACCATG GAAACATTTT CATCATFATT ATTCAGCCTG TGCTGTAGTT
AATGTTAAGT TGCTGAAATA AAAAGTGAGC AAGTAATAGA TTTTCTGGC AAATCTAATG
ATTCAGCCCA CAGGACTGTT GAAACTACTG CGGAAGTTTT TCTATCTGAA AGAAGGTGCT
GGCATTCAA ATGTGTTTAT GTATTGTATA TCATATGAAT TGTATATCAA TTACTAATGG
GAATTTCTAC ATATATGCTT ACAAAGCAA TTTATTTAAG TAATGCTAGG GGTAGTGTAC
ATACCAATTA GTTATTCAGC TACTATACAG AAAAAGGATG AACAAATTA TTTATTTCTA
ATTGAGCCAG TTAGACATAA TGCAATAAAC GTGATATTTG GTTCATGAAA GAGTTGTTTT
CATGTGGTTA TTGTAGGGAG TATATATAAT TGTGGAAGGG GTATGGGAAG AGTTGTGTAT
AGTTAGTTGT TATCTCTACA AGTTTGAAG TTTTCCATC AAACATTATC AATATACCAA
TGTTTTAAAA ATTGAGTGAG GGTATTATT TGTATTTGAT GAAAGAAAAT CCAAATAAAG

10

20

30

40

【 0 1 0 6 】

【化59】

CCCACCTAGA AATAGATATT TTATTATATA TGTGCTATAG ATATACCTAT ATAGTACAAA
 TAGACATGTG TGATGCATAT ATACAATGTT ATATATGTGT ATATGTCTGT ATACACACTG
 AGTCTGTAAT ATGTATACAC TAAATTTGTG TTATGCTAAC ATCTTCAGGG TCTGCACTGT
 GAACTCCCCT GGAGATAAGT AAGTCCACTT TAGAATAAAG AAGTCTTTT GAGACTTCAG
 TFACTAACGT GCTTTAAGAG GTATCTACTT TATAACTGAA TTCTATGTCTG TTCATACGTA
 GAGTTACAGT AAGGGTCTAG TATGTCCAAA TCTTAATAAT AAAGAAGAAA AGTAAAGGCT
 TCAAGCTAGC AATGTATTCG AATTACAGTT TTCAGATTGT GGCTCCAGGC CTTGTGTTTC
 TCATTTAAGT AGCACCTTTT AATAAAAACC GTTTCTTTGT GTAGGCAAAA GCACAAGTGT
 TTCAAATGTA AATAGCAGGA AAAAAAAGA GTTTACAGAG ATAGCATTGC TGCACAGAAT
 AATTGCTACT GAGTATTTCT TATAGAATTT GTGGAAGTGA AAGATGAGGT TTATTCTGTC
 AAGTTCAAGT TCATTCTGTT CAACACTGTT TTCTTATTGT TTGTGTATAG CAACCGGGTA
 TTATTGTTTT ATCATTGTA AAATTGTAAT ATAAATTAAT CCCTTTTTT CACTGTTTCT
 CTTATCTCAT ATATCCAAGC CCTTGGTTAT ACTTTGTATG TCAATGTTAG GTGATCATTT
 TTAACAAGCT FTGGCTGTG CTTTGTCTTT CCACTCCCCT TAGCCCTAGT GGTGGCAAT
 TAGGCAAACC ATTTATTTTT AAGTGTATAC ATGGGAATAT GAACAATGTC AAAAACCCCA
 TGAATATTAG GAAATCCTTA ACGATATTTT GTGTAGCACA TTCTGTTTGC GGTGAGGGGA
 ATAAAGTATT TCACAAGTGA AAAAAAAAAA (配列番号 17)

10

20

ヒトST8SIA4は少なくとも2つのアイソフォームを有する。ヒトST8SIA4の1つのアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【0107】

【化60】

MRSIRKRWTI CTISLLLIFY KTKEIARTEE HQETQLIGDG ELSLSRSLVN SSDKIIRKAG
 SSIFQHNVEG WKINSSLVLE IRKNILRFLD AERDVSUVKS SFKPGDVIHY VLDRRRTLNI
 SHDLHSLLEPE VSPMKNRRFK TCAVVGNSGI LLDSECGKEI DSHNFVIRC LAPVVEFAAD
 VGTKSDFITM NPSVVQRAFG GFRNESDREK FVHRLSMLND SVLWIPAFMV KGGEKHVEWV
 NALILKNLKLK VRTAYPSLRL IHAVRGYWLT NKVPIKRPST GLLMYTLATR FCDEIHLYGF
 WFPKDLNGK AVKYHYDDDL KYRYFSNASP HRMPLEFKTL NVLHNRGALK LTTGKCVKQ
 (配列番号 42)

30

ヒトST8SIA4の別のアイソフォームは以下のアミノ酸配列を有する：

【0108】

【化61】

MRSIRKRWTI CTISLLLIFY KTKEIARTEE HQETQLIGDG ELSLSRSLVN SSDKIIRKAG
 SSIFQHNVEG WKINSSLVLE IRKNILRFLD AERDVSUVKS SFKPGDVIHY VLDRRRTLNI
 SHDLHSLLEPE VSPMKNRRFK TCAVVGNSGI LLDSECGKEI DSHNFVIR (配列番号 43)

40

マトリックスメタロペプチダーゼ8(MMP8)とは、MMP8遺伝子によってコードされるタンパク質である。MMP8は、ほとんどの哺乳動物の結合組織中に存在するコラーゲン切断酵素である。マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)ファミリーのタンパク質は、胚発生、生殖、および組織再構築などの正常な生理的プロセス、ならびに関節炎および転移などの疾患プロセスにおいて、細胞外基質の分解に参与している。ほとんどのMMPは、不活性のプロタンパク質として分泌され、細胞外プロテイナーゼによって切断された場合に活性化される。しかし、この遺伝子によってコードされる酵素は、好中球内の二次顆粒中に保管されており、自己分解切断によって活性化される。その機能は、I、IIおよびIII型コラーゲンの分解である。ヒトMMP8は以下のアミノ酸配列を有

50

する :

【 0 1 0 9 】

【 化 6 2 】

GACACATGAT GCTGTGAACG TCAGGGTGCT CGCCAGGGAA GGGCCCTACC CAGAGGGACA
 GAAAGAAAGC CAGGAGGGGT AGAGTTTGAA GAGAAGATCA TGTTCFCCT GAAGACGCTT
 CCATTTCTGC TCTTACTCCA TGTGCAGATT TCCAAGGCCT TTCCTGTATC TTCTAAAGAG
 AAAAATACAA AAAGTGTCA GACTACCTG GAAAAGTTCT ACCAATTACC AAGCAACCAG
 TATCAGTCTA CAAGGAAGAA TGGCACTAAT GTGATCGTTG AAAAGCTTAA AGAAATGCAG
 CGATTTTTTG GGTGAATGT GACGGGGAAG CCAAATGAGG AACTCTGGA CATGATGAAA 10
 AAGCCTCGCT GTGGAGTGCC TGACAGTGGT GGTTTTATGT TAACCCAGG AAACCCCAAG
 TGGGAACGCA CTAAGTTGAC CTACAGGATT CGAAACTATA CCCACAGCT GTCAGAGGCT
 GAGGTAGAAA GAGCTATCAA GGATGCCTTT GAACTCTGGA GTGTTGCATC ACCTCTCATC
 TTCACCAGGA TCTCACAGGG AGAGGCAGAT ATCAACATTG CTTTTTACCA AAGAGATCAC
 GGTGACAATT CTCCATTTGA TGGACCCAAT GGAATCCTTG CTCATGCCTT TCAGCCAGGC
 CAAGGTATTG GAGGAGATGC TCATTTTGAT GCCGAAGAAA CATGGACCAA CACCTCCGCA
 AATTACAAC TGTTCCTTGT TGCTGCTCAT GAATTTGGCC ATTCTTTGGG GCTCGCTCAC
 TCCTCTGACC CTGGTGCCTT GATGTATCCC AACTATGCTT TCAGGGAAAC CAGCAACTAC
 TCACTCCCTC AAGATGACAT CGATGGCATT CAGGCCATCT ATGGACTTTC AAGCAACCCT 20
 ATCCAACCTA CTGGACCAAG CACACCCAAA CCCTGTGACC CCAGTTTGAC ATTTGATGCT
 ATCACCACAC TCCGTGGAGA AATACTTTTC TTAAAGACA GGTACTTCTG GAGAAGGCAT
 CCTCAGCTAC AAAGAGTCGA AATGAATTTT ATTTCTCTAT TCTGGCCATC CCTTCCAAC
 GGTATACAGG CTGCTTATGA AGATTTTGAC AGAGACCTCA TTTTCCTATT TAAAGGCAAC
 CAATACTGGG CTCTGAGTGG CTATGATATT CTGCAAGGTT ATCCCAAGGA TATATCAAAC
 TATGGCTTCC CCAGCAGCGT CCAAGCAATT GACGCAGCTG TTTTCTACAG AAGTAAAACA
 TACTTCTTTG TAAATGACCA ATTCTGGAGA TATGATAACC AAAGACAATT CATGGAGCCA
 GGTATATCCA AAAGCATATC AGGTGCCTTT CCAGGAATAG AGAGTAAAGT TGATGCAGTT
 TTCCAGCAAG AACATTTCTT CCATGTCTTC AGTGGACCAA GATATTACGC ATTTGATCTT 30
 ATTGCTCAGA GAGTTACCAG AGTTGCAAGA GGCAATAAAT GGCTTAACTG TAGATATGGC
 TGAAGCAAAA TCAAATGTGG CTGTATCCAC TTTCAGAATG TTGAAGGGAA GTTCAGCAAG
 CATTTTCGTT ACATTGTGTC CTGCTTATAC TTTTCTCAAT ATTAAGTCAT TGTTTCCCAT
 CACTGTATCC ATTCTACCTG TCCTCCGTA AAATATGTTT GGAATATTCC ACTATTTGCA
 GAGGCTTATT CAGTTCTTAC ACATTCATC TTACATTAGT GATTCCATCA AAGAGAAGGA
 AAGTAAGCCT TTTTGTACCC TCAATATTTA CTATTTCAAT ACTTACATAT CTGACTTCTA
 GGATTTATTG TTATATTACT TGCCATCTG ACTTCATACA TCCCTCAGTT TCTTAAAATG
 TCCTATGTAT ATCTTCTACA TGCAATTTAG AACTAGATTT TGGTTAGAAG TAAGGATTAT
 AAACAACCTA GACAGTACCC TTGGCCTTTA CAGAAAATAT GGTGCTGTTT TCTACCCTTG 40
 GAAAGAAATG TAGATGATAT GTTTCGTGGG TTGAATTGTG TCCCCATAA AAGATATGTT
 GAAGTTCTAA CCCCAGGTAC CCATGAATGT GAGCTTACCA GGGTCTTTGC AGATGTAATT
 AGTTAAGTTA AGGTGAGATC AACTGAATT AGGGTGGGCT CTAAATCCAT TATGACTGTT
 GTTCTTATAA GAAGAAGAGA GGCATAGTCA CCTAGGGGAG GAGGCCGTAT GAAGACAGAG
 GCAGAGATTG GAGTGACGCA TCTCCAAGCC AAGGAATTCC AAGGACTGTA AGCCACCAGT
 AGAAGCTTTG AAGAGGCAAG GAAGGATTCC CTCCAATAGC CTTCAAGTGT GACCCGTGCTG
 ACACCTGCAG AATTCGGACT TCTATCCTCC AAAACCGTGA GGAATAAAT TTCCTTTGTT
 TTAAGCCACC AACTTTGCAA TACTTTGTTA CAGCAACCCT AGACATGAGG TACTAGACAC

【 0 1 1 0 】

【化 6 3】

AGTACATCTA CACATATGAA AATGAATCAA CACAGAATGC AGAAGTAGAA CCCTTGCTAA
 GGACTACTGG GCATCTTCCC AGGACAGCAG CCAAAAGAGA ACCACCCTT CCTCTCCTGC
 CTCCTCCTTG CTCTCTCCTA GAGTCCAAAC CCAAATGGGC CAGTTGGATC TGATGTTGCT
 CAGTTCTTTA CTTCTATTTT CTGGGGTACT CAGGAGGGCA CACACTATAG ATAACCTGGG
 TTAGCTGCAT AAAATTC AAT GTCTCATTAA GTTGCATTAA ACTGAGCTTA GATGTGTAAG
 TTTGCTAACG GATGGGTTTT TTTGTTAAGA ACTATAGGAT TTATGGGACC AAGTCTAGCG
 AGTCCAGATA TCAAAATCAT TATAATGTTA TATTTGCTGT TATTAGAATA TAATATAGCT
 TATTATACAA TAAATATGTA GACTGTAAAA TATATTTCTC ACTAGTACCT CCTATTTTCT
 TTCTCTGTTG AAGTTTTTAA ATCCACAGA TAATTAAATT GGCACCTTTA TGCTTGTTCA
 AAAATTAATA TAATCTATTA AATAAGTCA AATTAAAGAT TTTTACTTCA AATGAC (配列
 番号 19)

10

ヒト M M P 8 は以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 1 1 1】

【化 6 4】

MFSLKTLPFL LLLHVQISKA FVSSKEKNT KTVQDYLEKF YQLPSNQYQS TRKNGTNVIV
 EKLKEMQRFF GLNVTGKPNE ETLDMKKPR CGVPDSSGGFM LTPGNPKWER TNLTYRIRNY
 TPQLSEAEVE RAIKDAFELW SVASPLIFTR ISOGEADINI AFYQRDHGDN SPFDGPNLIL
 AHAFQPGQGI GGDAHFDAEE TWTNTSANYN LFLVAAHEFG HSLGLAHSSD PGALMYPNYA
 FRETSNYSLP QDDIDGIQAI YGLSSNPIQP TGPSTPKPCD PSLTFDAITT LRGEILFFKD
 RYFWRRHPOQL QRVEMNFISL FWPSLPTGIQ AAYEDFDRDL IFLEKGNQYW ALSGYDILQG
 YPKDISNYGF PSSVQAIDAA VFYRSKTYFF VNDQFWRYDN QRQFMPEPGYP KSISGAFFPI
 ESKVDAVFQQ EHFFHVFSGP RYYAFDLIAQ RVTRVARGNK WLNCRYG (配列番号 44)

20

発生多能性関連 4 (D P P A 4) とは、D P P A 4 遺伝子によってコードされるタンパク質である。ヒト D P P A 4 は以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 1 1 2】

30

【化 6 5】

AAGTGGGAGG AGACTTTGCA AATAGCAATC TTGGGGCAGG GGCCATTTTG GAAGCATGTT
 GCGAGGCTCC GCTTCTTCTA CAAGTATGGA GAAGGCAAAA GGCAAGGAGT GGACCTCCAC
 AGAGAAGTCG AGGGAAGAGG ATCAGCAGGC TTCTAATCAA CCAAATTCAA TTGCTTTGCC
 AGGAACATCA GCAAAGAGAA CCAAAGAAAA AATGTCTATC AAAGGCAGTA AAGTGCTCTG
 CCCTAAGAAA AAGGCAGAGC ACACTGACAA CCCCAGACCT CAGAAGAAGA TACCAATCCC
 TCCATTACCT TCTAAACTGC CACCTGTTAA TCTGATTCAC CGGGACATTC TCGGGCCTG
 GTGCCAACAA TTGAAGCTGA GCTCCAAAGG CCAGAAATTG GATGCATATA AGCGCCTGTG
 TGCCTTTGCC TACCCAAATC AAAAGGATTT TCCTAGCACA GCAAAAGAGG CCAAATCCG
 GAAATCATTG CAAAAAAT TAAAGGTGGA AAAGGGGAA ACGTCCCTGC AAAGTTCTGA
 GACACATCCT CCTGAAGTGG CTCTTCCTCC TGTGGGGGAG CCGCCTGCCC TGGAAAATTC
 CACTGCTCTC CTTGAGGGAG TTAATACAGT TGTGGTGACA ACTTCTGCCC CAGAGGCTTT
 GCTGGCCTCC TGGGCGAGAA TTTCAGCCAG GCGGAGGACA CCAGAGGCAG TGGAAATCTCC
 ACAAGAGGCC TCTGGTGTCA GGTGGTGTGT GGTCCATGGG AAAAGTCTCC CTGCAGACAC
 AGATGGTTGG GTTCACCTGC AGTTTCATGC TGGTCAAGCC TGGGTTCCAG AAAAGCAAGA
 AGGGAGAGTG AGTGCCTCT TCTTGCTTCC TGCTCCAAT TTTCCACCCC CGCACCTTGA
 AGACAATATG TTGTGCCCA AATGTGTTCA CAGGAACAAG GTCTTAATAA AAAGCCTCCA
 ATGGGAATAG AATATCAGGA AAAAGGCCAC ATCTATGGTA ATTAATGGCA GAAAAGCTGG
 AGAGTTGGAT TCTGCGGTGC TGCTGACAGG TGAAGTCTGG TCCTCTGCAC CTGTTTATGG
 GCCATGCAGA CTGGTGGGGT GGCAGATGTT AGCCTAAGAC CCCTAGCAGT GCCTGTTGCT

10

20

【 0 1 1 3 】

【化 6 6】

TTGTGAGTGG AGATAGAGAC TCTTACATTT AAAAATGGAA AAACATTTCA CAAATTACCA
TAAATTGTAG TTAATATGTA GAAAACTCA TTCATACTAC TTTTCTAAAA TAGACATGAC
TTCAGCAGCA GCTTTTTTTT GTTGTATTTT GAGACAGTGT CTCACTGTTG CCCAGGCTGG
AGTGCACTGG TGCAATCTCA GTTCAGTGCA ATCTCCGCCT CCTGGGTTCA AATGATTTCTC
CTGCCTCAGC CTCCTGAGTA GCTAGGTACA GGCACCTGCC ACCACACCCA GCTAATTTTT
TGTATTTTTA GTAGAGATGG GGTTCACCA TGTGGCCAG GTTGGTCTCA AACTCCTGGA
CTCAAGTGAT CACCCTCCTC AGCCTCCCAA AATGCTGGGA CTATGGGCAT GAGCCCCTGC
GCCTGACCTT CAACAGCTCT TTTAAGTGAG TTCTTCAGCT AAGCATTGTG ATGGACTTGA
GTAAAATGGT AGTTGGCTCT TGTGCTCAAT TTTCTCTCC TCTGAACACT GACTACTTTA
GGAGCTGCTT CATTCCAATT GCAATTTTCAT AAAACGTAAA GTATTTTAAG GCAAAGAAAAG
GCTGTTAATT CCCTCCCTCC CCCAAACACA TGATTTTAA TATTCTAAAC AATATTTTTTC
AAAGTTCTCT TAATAACCTG AGATTTCTAT GGTTCGACTC CAGGATCAAA ACACAAGGGA
CTTTGTATTA TTTCACTTAT AATTGTTTTG TATATTTCTG GAGTTTAAAA TGTTTAAGGT
TGCTTCCCGC TCATAAATAC ATAATATATT GAATTTAAAA TGTGTTTATT AACCGATTCT
CCATAAATAA AAATAAGATG TGTATGTAAA ATAATTCATC TGTTGTATTT AGAGAACCAT
ATTCATTGCA TGCAAATTTT ATTGTTAGTG TTCTTAACTC AAGTAGGAGT AAACCAAAAA
GTGTGATTTT TCTTTGTAT GACTCGTTTG TTCTTTATTA GTTGGTGGTA TGGGTTGGAT
CATTGTTTTT TAAACTACT TAGGTATGAT TCACATACAA AAAGCTGCAC ATATTTAATG
TATCCTATTG TGTAATTAAT TTTTAATTTT TTTGTGTACT TCCTAAACTT ATAGTCCTGC
GAGTCTGGGA ACAGATCTGT TTTTCACTTA TCCTGATTTA ATGACAGTTT CCAACATTGT
TTTGTATTA CAAGTAGGGG ATCTTTTTTT TTGCCCGTTT AATGAAGATA CTAAAAATAA
TGCCTGGAA GGAGTGAAG AGTTGGAAAA TTTGTAACCA TCATAATACA GGTGTAATAG
GTTTGGGAAA GAATCCTCAA AAATGTTAAA GCAAGGGAGG AAAGTTTGTG GAGAAGCAAG
ATGTTCTTCT CTCTGCCCCG CCCCCGCCGT TGGTTGTTGG TGGTCAGAAT TATTGTGTAA
TAAATAATAG ACATTTTTTC TTATACTATG TGTATTGTTT CTTTTGTTT CTTTTTAAAC
TTCTCCCCTG CTTTATTGG ATGGGTCAAG TTTCTGTTCT GTTTCCTTCC TTTCTATTAA
TTTGAAATG TCCTGGCTT TACGATTCTG CTTGTAGATA CTCCCCTGC TTCTAACACA
TTTCAATAAA CTTAAATTC TCTATATACA AAATAAATTA ATAATTGGAG TCTACCAAAA
AAA (配列番号 20)

10

20

30

ヒト DPPA4 は以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 1 1 4 】

【化 6 7】

MLRGSASSTS MEKAKGKEWT STEKSREEDQ QASNQPNISIA LPGTSAKRTEK EKMSIKGSKV
LCPKKAHEHT DNPRPQKKIP IPPLPSKLPP VNLIHRLDILR AWCQQLKLSK KGQKLDAYKR
LCAFAYPNQK DFPSTAKEAK IRKSLQKCLK VEKGETSLQS SETHPPEVAL PPVGEPPALE
NSTALLEGVN TVVVTTSAFE ALLASWARIS ARARTPEAVE SPQEASGVRW CVVHGKSLPA
DTDGWNHLQF HAGQAWVPEK QEGRVSALFL LPASNFPPPH LEDNMLCPKC VHRNKVLIKS
LQWE (配列番号 45)

40

内皮細胞特異的分子 2 (E C S M 2) とは、E C S M 2 遺伝子によってコードされるタンパク質である。ヒト E C S M 2 は以下のアミノ酸配列を有する：

【 0 1 1 5 】

【化68】

TCTCTTCTCC ACTATGGACA GAGCCTCCAC TGAGCTGCTG CCTGCCCCGC ACATACCCAG
 CTGACATGGG CACCGCAGGA GCCATGCAGC TGTGCTGGGT GATCCTGGGC TTCCTCCTGT
 TCCGAGGCCA CAACTCCCAG CCCACAATGA CCCAGACCTC TAGCTCTCAG GGAGGCCTTG
 GCGGTCTAAG TCTGACCACA GAGCCAGTTT CTTCCAACCC AGGATACATC CCTTCCTCAG
 AGGCTAACAG GCCAAGCCAT CTGTCCAGCA CTGGTACCCC AGGCGCAGGT GTCCCCAGCA

【0116】

【化69】

GTGGAAGAGA CGGAGGCACA AGCAGAGACA CATTTCAAAC TGTTCACCCC AATTCACCA
 CCATGAGCCT GAGCATGAGG GAAGATGCCA CCATCCTGCC CAGCCCCACG TCAGAGACTG
 TGCTCACTGT GGCTGCATTT GGTGTTATCA GCTTCATTGT CATCCTGGTG GTTGTGGTGA
 TCATCCTAGT TGGTGTGGTC AGCCTGAGGT TCAAGTGTG GAAGAGCAAG GAGTCTGAAG
 ATCCCCAGAA ACCTGGGAGT TCAGGGCTGT CTGAAAGCTG CTCCACAGCC AATGGAGAGA
 AAGACAGCAT CACCCCTTATC TCCATGAAGA ACATCAACAT GAATAATGGC AAACAAAGTC
 TCTCAGCAGA GAAGGTTCTT TAAAAGCAAC TTTGGGTCCC CATGAGTCCA AGGATGATGC
 AGCTGCCCTG TGACTIONAAG GAGGAAGAGA TGAATTAGT AGAGGCAATG AACACATGT
 AAATTATTTT ATTGTTTCAT GTCTGCTTCT AGATCTAAAG GACACTAGCA TTGCCCCAGA
 TCTGGGAGCA AGCTACCAAC AGGGGAGACT CTTTCCTGTA TGGACAGCTG CTGTGGAAAT
 ACTGCCTGCT TCTCCACCT CCTCAGAGCC ACAGGAAAGA GGAGGTGACA GAGAGAGAGC
 AAGGAAAGTG ATGAGGTGGA TTGATACTTT CTACTTTGCA TTAAAATTAT TTTCTAGCCT

10

20

ヒトEC5M2は以下のアミノ酸配列を有する：

【0117】

【化70】

MGTAGAMQLC WVILGFLFR GHNSQPTMTQ TSSSQGGLGG LSLTTEPVSS NPGYIPSSEA
 NRPSHLSSTG TPGAGVPSSG RDGTSRDTF QVPPNSTTM SLSMREDATI LPSPTSETVL
 TVAAFGVISF IVILVVVVII LVGVVSLREK CRKSKESEDP QKPGSSGLSE SCSTANGKED
 SITLISMKNI NMNNGKQSLA AEKVL (配列番号 46)

30

開示したバイオマーカーは、以下の核酸配列 (GenBank 受託番号 AA393032.1) を有する遺伝子の発現産物であり得る：

【0118】

【化71】

GCTTTTTAAA TGACCCAGGC GTGTGTAATA ATATAATGAA TAACCATAGA GCAGTGCCTT
 TAAATTAGCT ATAGGAAGGA AATAGTCTTT TCAAGTTTCT GAACAATATA TTTCTCTTAG
 TTGGCACCTC ACAAATACTA GATCATGTCA GACGCTGCTG GTTAATAGCT GCAGGAAGGC
 ATGTTGTGCA GTGGATATTG CTCATGGAAG TGTGTGAAAT CATAGTAAGC TTTGTTCTCC
 CTGCTAAGAC TTGCTATGTA TATTTCCATC ATTGTTTCAT GTAAACTGAA CCATTGTGGT
 AAACTTTTGG AGTTGATATG GAATCACTTT AATGCTGTTT TCACAAATAA AAGTT (配列
 番号13)

40

したがって、開示したバイオマーカーは、配列番号13のmRNAまたは配列番号13によってコードされるタンパク質であり得る。

【0119】

開示したバイオマーカーは、以下の核酸配列 (GenBank mRNA ID: AK026379) を有する遺伝子であり得る：

【0120】

【化 7 2】

TATAACAAC AFTCAAATA CCTTGGACCT TGGTGAAATG ACTTGTGGTG GCCAGAATGG
 TGCAACAAGA TGTTATTTGC AAGTTTTTTT AAGACACAAA TATCTCAGAT ACTAATAATG
 AGAATAAAGA CTGTTGAATA TGAAATTAAA GCCAAGCAAT AATGTGCCAA AAAGAGGCAG
 TTATACCAGC AAATGCATCT ATTATGGGCA CACCATTATA TAATGATGGT TTGCTTTATG
 AAGACTGACT GTAACCCACA GGATAAATA AGCAAAGGCA TAGTTTCTGC TTTCTTCCTG
 GAAAACTTG TTTAGAAGCT TCATAAAGAG GTACAGCACT AATGAGCATT AGTCAGGATA
 CAGTTGGCAT CTATGTTTTT ATGTGAGCCC AGAGGGAAGA GGAGCCACTC AAAGTCTTGC
 TGGCTTAAAA CTCAAGACAG CTGCAACCAG AAGTTTTGTT GAAATGGAGA CTTTAAACTT
 ATGGTAATTA CTCTTCTGG AACTAGCAT GTAGAAAGCA ATTCAGTTAA CTCTGCCAG

10

【 0 1 2 1】

【化 7 3】

AGGATTACCA GCTTTAGCTG TGAAAAATG GGCTCCCGGA TGTAAATCA CTAAACATG
 AGATCTTGTA TCCAAAGAGG CTTCAAATGA TGCCTTACAG AAAACGATGC TCCAGATGGG
 CACTTCTAAA TGCTAACTCT TCATCAAGTA TCTTCTGGA TTCAAGCTCA AAATTAATG
 GCTGCAAAAT AGTAGGAATA AAAATCACAT ATTTTACACT TTAGAAAAGG ATATTGATGA
 TCAACCTGCA TGGTGATAAT TATGATGAGA TACCCAGTG ATTTAATGAT GTTAGAAAGA
 ATTAATGGG AGAGAATTGC TAACAGCTTT CTGATCTCT TAACTATGGA GATGTCATTC
 ATTTATTTCT GGGGTGAAAA TTATAGCTTG CTTTTGACA TTGCTGCTAG TATTGTTCTT
 TGTTGCTTA AAAATGTCT CTCTTTAGAA AACTCTTGA GCAGTTAAAC AGTTTTTTTT
 CTGATTCATA TCATTGCTTT TAATAACATG TAAAGGCTGT GTGTAGAGCA AACTATATAA
 AATGAGTAGA AAGGGCTTAC TCATGTTAAT TGGCATCCTT GATGATTTTA GTTGAGATTC
 CTTAACATTT ATTTTAGATC ACATCTTTAC GTAACCTATT TTTCTAATG TTTTCCATCG
 TGCTTAAAA TGATGCTGGT ATATCAGGAG ATTGCAGTAT TATAGTCATA CTCCCAATC
 CCTAGAGGAG AGGAAAGACT AATTCTTGTT TTAAGGGCCC CTGGAGATAC CTTTTATTAA
 GGTGAAAAA GGTCAACACA GCCTGAAAAT AAGAAAAATA TATACTAGCA ATTACTAATT
 TTCTAAATGT GTGTATCTCT GCTGTACTAA TGTGTGAACA ATATGTCGTG CATAAFACTG
 TAGCTGGTCG TGGTATGTCA ATACATTCTG TGAGTGTGTA CAGTCTGAGT GATCAGTTTT
 CTATTTTTAT GTGTAAAAA AATAACTTGT CGTATCCCAT TTAAAGGCCA ATTTCTGTAT
 TCAGGCAGGC ATATGTACAT ACATGAATAA AGCCAACAAA AGTGTGCACA TGTAAAAAAA
 AAAAAAAAA (配列番号 14)

20

30

開示したバイオマーカーは、配列番号 14 によってコードされるタンパク質であり得る。

【 0 1 2 2】

開示したバイオマーカーは、以下の核酸配列 (GenBank mRNA ID : AI 40
 271427) を有する遺伝子であり得る :

【 0 1 2 3】

【化 7 4】

TTTTTTTTTT TTTTTTTTAA CAGGAGTTAT TTCTGATTTT ATTTATAATA TAAAAATGTT
 CAAGTGTCAA CAGTCAGGTG TTCAGACATT TCAGGACAGG ATTCCCATCT GTTTCTGTTT
 GGGATTTTTT TTTTTTTTTT AAACAATTAC CTTTTTGACA AATTAGCAGT GGACCCAGTT
 PTTGGGGGTG GGAGGGCAGG ACTGGAGACG AGTGGATGTC ATAGGTGGGT TGGGGGCTAG
 GAGGCAGCCT GTGAGAAGGA AATGGTGTTA CTTTATTGCT AAAAGGGGAA TACACTGTCC
 AGTGGCTCTT CTCGGTCCCA GCGTGACCAT GCATCCAATC TAAAGAATCT GAAATGCAAA
 GGACATGCAG GTGTAAAATA GAAAAGACGA CCTGTAAACG AAGGTGCTGC AAAGGACGGA
 GGGGCGTCCT GG (配列番号 18)

10

開示したバイオマーカーは、配列番号 18 によってコードされるタンパク質であり得る。

【0124】

1つより多い生物学的マーカー、たとえば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、もしくは21の核酸 (nucleic) マーカー、および/または2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、もしくは25個のポリペプチドマーカーを、検出または決定し得る。

【0125】

B. バイオマーカーのタンパク質検出

一部の実施形態では、DP細胞およびDS細胞などの発毛性真皮細胞は、タンパク質発現を検出するアッセイで検出、同定、および富化することができる。DP細胞およびDS細胞などの発毛性真皮細胞は、それだけには限定されないが、免疫学的アッセイ、分光測光アッセイ、蛍光測定アッセイ、および比色定量 (colorimetric) アッセイを含めた様々な慣用技術を用いて検出、同定、および富化することができる。

20

【0126】

一部の実施形態では、DP細胞およびDS細胞などの発毛性真皮細胞を、本明細書中に開示した1つ以上のバイオマーカーと特異的に結合する抗体を用いて検出する。セルグリシン (SRGN)、Src様アダプター-コードポリペプチド3 (SLA)、トロンボモジュリン (THBD)、Runt関連転写因子2 (RUNX2)、Runt関連転写因子3 (RUNX3)、プロトカドヘリン17 (PCDH17)、リンパ球抗原75 (LY75)、胎盤増殖因子 (PGF)、アミロイドベータ (A4) 前駆体タンパク質結合性ファミリーAメンバー2 (APBA2)、プロスタグランジンE合成酵素 (PTGES)、ミオシンIF (MYO1F)、Gタンパク質共役型受容体84 (GPR84)、転写延長因子A (SII) 様2 (TCEAL2)、コラーゲンXXIII型アルファ1 (COL23A1)、ST8アルファ-N-アセチル-ノイラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ4 (ST8SIA4)、マトリックスメタロペプチダーゼ8 (MMP8)、発生多能性関連4 (DPPA4)、および内皮細胞特異的分子2 (ECSM2) の抗体が、たとえば、Abcam (マサチューセッツ州Cambridge)、R&D Systems (ミネソタ州Minneapolis)、Santa Cruz Biotechnology (カリフォルニア州Santa Cruz)、およびSigma-Aldrich (モンタナ州St. Louis) から市販されている。

30

40

【0127】

抗体は、蛍光標識、化学発光標識、発色団、抗体、酵素マーカー、放射性同位元素、親和性タグおよび光反応基などの検出可能な標識で標識することができる。

【0128】

C. バイオマーカーの核酸検出

一部の実施形態では、DP細胞およびDS細胞などの発毛性真皮細胞は、mRNA発現などの核酸発現を検出するアッセイで検出、同定、および富化することができる。全試料

50

またはポリ(A)RNA試料中の特定のmRNAの存在量を検出および決定するための、いくつかの幅広く使用されている手順が存在する。たとえば、ノーザンブロット分析、ヌクレアーゼ保護アッセイ(NPA)、*in situ*ハイブリダイゼーション、または逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)、およびマイクロアレイ分析を用いて、特定のmRNAを検出することができる。

【0129】

理論的には、これらの技法のそれぞれを用いて、特定のRNAを検出し、その発現レベルを正確に決定することができる。一般に、ノーザン分析は、転写物の大きさに関する情報を提供する唯一の方法であり、他方で、NPAは、複数のメッセージを同時に検査するための一方法である。*in situ*ハイブリダイゼーションは、特定の遺伝子の発現を組織または細胞型内で局在化させるために使用し、RT-PCRは遺伝子発現を検出および定量する最も高感度な方法である。

10

【0130】

相対的定量RT-PCRは、内部対照を目的の遺伝子と同時に増幅することを含む。内部対照を用いて試料を正規化する。正規化した後、特定のmRNAの相対的存在量の直接比較を試料にわたって行うことができる。すべての実験試料にわたって一定の発現レベルを有する(すなわち、実験処置によって影響を受けない)内部対照を選択することが重要である。一般的に使用される内部対照(たとえば、GAPDH、 β -アクチン、シクロフィリン)はしばしば発現が変動し、したがって、適切な内部対照でない場合がある。さらに、最も一般的な内部対照は、研究中のmRNAよりもはるかに高いレベルで発現される。相対的RT-PCRの結果が有意義であるためには、PCR反応のすべての産物を増幅の直線範囲内で分析しなければならない。これは、広く異なるレベルの存在量の転写物では困難となる。

20

【0131】

競合的RT-PCRを絶対的定量に用いる。この技法は、大きさまたは配列のわずかな相違によって内因性の標的から識別することができる競合相手のRNAの設計、合成、および正確な定量を含む。公知の量の競合相手のRNAを実験試料に加え、RT-PCRを行う。内因性標的からのシグナルを競合相手からのシグナルと比較して、試料中に存在する標的の量を決定する。

【0132】

RNAなどの核酸を検出する方法は、一般に、標的核酸とハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブの使用を含む。したがって、開示した生物学的マーカーのうちの一つ以上を検出するためのプライマーまたはプローブとして使用するための、オリゴヌクレオチドも提供される。開示したオリゴヌクレオチドは、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、もしくは21に記載のもの、またはその相補体などの、開示した核酸バイオマーカーのうちの一つ以上の断片であり得る。たとえば、オリゴヌクレオチドには、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、もしくは21に記載の少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100個の連続的な核酸、またはその相補体が含まれ得る。さらに、オリゴヌクレオチドには、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、もしくは21と少なくとも65%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の配列同一性を有する核酸配列の少なくとも6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100個の連続的な核酸、またはその相補体が含まれ得る。したがって、オリゴヌクレオチドには、ストリンジェン

30

40

50

トな条件下で配列番号 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、もしくは 21 の核酸配列からなるオリゴヌクレオチドとハイブリダイズする核酸配列の少なくとも 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100 個の連続的な核酸、またはその相補体が含まれ得る。

【0133】

また、開示したオリゴヌクレオチドのうちの 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または 21 個を含有する、マイクロアレイなどのアレイも提供される。これらのアレイを使用して、複数のバイオマーカーを同時に検出することができる。

10

【0134】

D、DP 細胞および DS 細胞について富化された細胞集団

また、DP 細胞および DS 細胞などの発毛性真皮細胞について富化された皮膚細胞の集団も提供される。皮膚細胞の集団は、本明細書中に開示した 1 つ以上のバイオマーカーを発現する細胞について、少なくとも約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、または 40% 富化され得る。最初の皮膚細胞集団は、哺乳動物被験体から、好ましくはヒトから得ることができる。最初の皮膚細胞集団は、DP および / または DS 細胞を含有する細胞培養物から得ることができる。最初の皮膚細胞集団は、たとえば、DP 細胞、DS 細胞、線維芽細胞、メラニン形成細胞、およびケラチノサイトを含有することができるという点で、不均一であり得る。最初の皮膚細胞集団は、たとえば、発毛性および非発毛性の真皮細胞をどちらも含有することができるという点で、不均一であり得る。好ましい実施形態では、富化された発毛性真皮細胞集団は、発毛性 DP 細胞および / または DS 細胞などの発毛性真皮細胞のみを含有するという点で、均一である。

20

【0135】

タンパク質発現に基づいて細胞集団を富化する方法は当分野で公知であり、それだけに限定されないが、フローサイトメトリーおよび免疫学的分離技法が含まれる。DP 細胞および DS 細胞を富化するための好ましい技法では、Invitrogen の Cell Selection (商標) ビオチン結合剤キットなどの市販の試薬を使用する。一般に、1 つ以上の開示したバイオマーカーに対する、ビオチン標識した抗体を皮膚細胞の懸濁液に加える。次に、ストレプトアビジンをコンジュゲートさせたビーズを懸濁液に加え、1 つ以上のバイオマーカーに対して陽性の細胞と結合した、ビオチン標識した抗体と結合させる。その後、磁石を使用して DP 細胞および / または DS 細胞を他の皮膚細胞から分離し、それにより 2 つの細胞集団を形成する。一方の集団は DP 細胞および / または DS 細胞が富化されており、他方の集団は顕著に低下した数の DP 細胞および / または DS 細胞を有する。

30

【0136】

また、表皮細胞と組み合わせた、DP 細胞および / または DS 細胞などの富化された発毛性真皮細胞の皮膚細胞集団も提供される。表皮：真皮は、約 0 : 1、1 : 1、1 : 2 および 1 : 10 の比で懸濁液中に存在することができる。発毛性真皮細胞および表皮細胞の懸濁液には、メラニン形成細胞などの追加の細胞型がさらに含まれていることができる。

40

【0137】

また、富化された発毛性真皮細胞および表皮細胞の凝集体も提供される。表皮：真皮は、約 0 : 1、1 : 1、1 : 2 および 1 : 10 の比で凝集体中に存在することができる。発毛性真皮細胞および表皮細胞の凝集体には、メラニン形成細胞などの追加の細胞型がさらに含まれていることができる。細胞は、非粘着組織培養皿中での懸濁液の成長によって、または培養細胞の遠心分離によって凝集させることができる。特定の実施形態では、適切な凝集増強物質を、移植の前、または移植時に細胞に加える。適切な凝集増強物質には、それだけには限定されないが、フィブロネクチン (fibronectin) またはグリコサミノグリカン、デルマタン硫酸、コンドロイチン (chondroitin) 硫

50

酸、プロテオグリカン、ヘパリン硫酸およびコラーゲンなどの糖タンパク質が含まれる。

【0138】

C. キット

また、DP細胞および/またはDS細胞などの発毛性真皮細胞を検出、同定または富化するために使用する、本明細書中に開示した1つ以上のバイオマーカーと選択的に結合する抗体を含有する容器が含まれるキットも提供される。

【0139】

また、DP細胞および/またはDS細胞などの発毛性真皮細胞を検出するための、本明細書中に開示した1つ以上の核酸バイオマーカーとハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを含有する容器が含まれるキットも提供される。

10

【0140】

また、キットには、核酸バイオマーカーを検出するための試薬も含まれ得る。あるいは、キットは、タンパク質バイオマーカーと結合する抗体を含有することができる。抗体は、好ましくは検出可能な標識で標識されている。

【0141】

III. DPおよび/またはDS細胞を同定および単離する方法

本明細書中に開示した1つ以上のバイオマーカーを使用して、毛嚢形成を誘導する能力を有する、すなわち発毛性である細胞を同定することができる。したがって、本明細書中に開示した1つ以上のバイオマーカーを使用して、DP細胞および/またはDS細胞などの発毛性真皮細胞を同定することができる。一般に、細胞は、動物、たとえばマウスまたはヒトから収集する。細胞は自己または同種異系由来のものであり得る。組織、好ましくは頭皮組織を、ヒトの胎児、小児、または成人などの被験体から得て、当分野で公知の技法を用いて処理して、解離した(dissociated)細胞を得る。細胞は、DPおよび/またはDS細胞ならびに線維芽細胞およびケラチノサイトなどの他の皮膚細胞を含有する、細胞の混合集団であり得る。一部の実施形態では、細胞の混合集団には、真皮細胞および表皮細胞がどちらも含まれる。一部の実施形態では、細胞の混合集団には、発毛性真皮細胞および非発毛性真皮細胞がどちらも含まれる。

20

【0142】

皮膚細胞の混合集団中のDPおよび/またはDS細胞などの発毛性真皮細胞は、細胞を、本明細書中に開示した1つ以上のバイオマーカーの発現についてアッセイすることによって、同定することができる。たとえば、バイオマーカーは、セルグリシン(SRGN)、Src様アダプター-コードポリペプチド3(SLA)、トロポモジュリン(THBD)、Runt関連転写因子2(RUNX2)、Runt関連転写因子3(RUNX3)、プロトカドヘリン17(PCDH17)、リンパ球抗原75(LY75)、胎盤増殖因子(PGF)、アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合性ファミリーAメンバー2(APBA2)、プロスタグランジンE合成酵素(PTGES)、ミオシンIF(MYO1F)、Gタンパク質共役型受容体84(GPR84)、転写延長因子A(SII)様2(TCEAL2)、コラーゲンXXIII型アルファ1(COL23A1)、ST8アルファ-N-アセチル-ノイラミニドアルファ-2,8-シヤリルトランスフェラーゼ4(ST8SIA4)、マトリックスメタロペプチダーゼ8(MMP8)、発生多能性関連4(DPPA4)、内皮細胞特異的分子2(ECSM2)、またはその組合せであり得る。

30

40

【0143】

一実施形態では、1つ以上の発毛性バイオマーカーの発現について富化された細胞の集団は、CELLlection(商標)ビオチン結合剤キットを用いた細胞分取によって得られる。直接的および間接的な方法をどちらも用いることができる。基本的に、ビオチン標識した抗バイオマーカー抗体を、細胞試料に1μg/100万個の細胞で加える(間接方法)、またはストレプトアビジンでコーティングしたビーズに2μg/25μlのビーズで加え(直接方法)、4で終夜インキュベーションする。ストレプトアビジンでコーティングしたビーズは、磁石を用いて動かすことができる。次に、バイオマーカー陽性細胞

50

胞が、ビオチン標識した抗バイオマーカー抗体を介してストレプトアビジンでコーティングしたビーズに結合するように、ストレプトアビジンでコーティングしたビーズおよび細胞試料と一緒に混合する。その後、ビーズと結合した細胞を磁石によって他の細胞から分離する。その後、バイオマーカー陽性細胞を磁気ビーズから遊離させる。その後、磁石を用いてビーズを除去する。発毛性バイオマーカーに特異的な抗体を用いて細胞を富化する方法の模式図には、図1を参照されたい。

【0144】

別の実施形態では、バイオマーカーの発現はG u a v a分析器によって検出される。手短に述べると、最初に、細胞を、フィコエリスリンをコンジュゲートさせた抗バイオマーカー抗体と共に、4で0.5時間インキュベーションする。その後、細胞を、ウシ血清アルブミン(0.1%のBSA)と抗生物質(クリンダマイシン、アクチノマイシン、ストレプトマイシン)を含むダルベッコリン酸緩衝食塩水(DPBS)で2回洗浄する。バイオマーカーの発現レベルをG U A V A分析器によって測定する。

10

【0145】

一部の実施形態では、本方法は、本明細書中に開示した1つ以上の核酸バイオマーカーをコードしている核酸を細胞中で検出することを含むことができる。たとえば、バイオマーカーは、SRGN、SLA、THBD、RUNX2、RUNX3、PCDH17、LY75、PGF、APBA2、PTGES、MYO1F、GPR84、TCEAL2、COL23A1、ST8SIA4、MMP8、DPPA4、ECSM2、またはその組合せであり得る。核酸またはタンパク質バイオマーカーを同定する方法は当分野で公知である。定量的リアルタイムPCR、フローサイトメトリーおよび免疫学的技法が好ましい。

20

【0146】

IV. 富化されたDPおよびDS細胞の使用方法

DP細胞および/またはDS細胞などの発毛性真皮細胞の集団は、毛髪を置き換える、増大させる、または修復するために使用することができる。1つ以上のバイオマーカーの発現について選択または富化された、開示した発毛性真皮細胞は、発毛性について選択も富化もされていない真皮細胞を用いた従来技術の方法を超える改善を表す。したがって、開示した富化された発毛性真皮細胞は、新しい毛嚢の形成を誘導するために皮下または皮内注射することができる。新しい毛嚢は新しい毛幹を生じる。したがって、富化された発毛性真皮細胞は、新しい毛幹を生じる新しいまたは追加の毛嚢の形成を誘導することによって、既存の毛嚢を置き換えるまたは増大させることができる。あるいは、DP細胞および/またはDS細胞などの富化された発毛性真皮細胞の集団は、既存の毛嚢を誘導して新しい終毛を生じるようにするために、皮下または皮内注射することができる。たとえば、富化された発毛性真皮細胞の集団は、軟毛を生成する1つ以上の既存の毛嚢に隣接して注射することができる。その後、富化された発毛性真皮細胞は、軟毛の毛嚢を誘導して終毛を生成するようにする。富化された発毛性真皮細胞集団を使用するこれらの方法は、以下により詳細に記載されている。

30

【0147】

A. 毛嚢の誘導

開示したバイオマーカーのうちの1つ以上を発現する、DP細胞および/またはDS細胞などの富化された発毛性真皮細胞を使用して、被験体において新しい毛嚢を生じさせることができる。典型的には、富化された真皮細胞集団は自己または同種異系由来のものである。

40

【0148】

富化された発毛性真皮細胞を移植する被験体には、皮膚のある部位または領域で不十分な量の毛髪または不十分な毛髪成長速度を有する任意の被験体が含まれる。富化された発毛性真皮細胞を使用して、男性ホルモン性脱毛症、創傷、外傷、瘢痕、休止期脱毛、遺伝型禿頭症から生じる毛髪脱落、または毛髪成長を減少させるもしくは毛髪の脱落を引き起こすホルモン障害に伴う毛髪脱落を処置することができる。被験体は、遺伝的、行動性もしくは環境的な素因または他の要因に基づいて、これらの状態を有するか、またはこれら

50

の状態を発生する危険性にあり得る。他の適切な被験体には、毛髪成長の減少または毛髪の脱落を引き起こす、化学療法または放射線などの処置を受けた被験体が含まれる。また、富化された発毛性真皮細胞を使用して、毛嚢を必要とする皮膚の領域を生じる、頭皮もしくは毛髪の外傷、構造的毛幹異常、または皮膚移植などの外科的処置も処置することができる。

【0149】

特定の実施形態では、開示したバイオマーカーのうちの1つ以上を発現するDP細胞および/またはDS細胞などの富化された発毛性真皮細胞の集団を、被験体に移植する前に、表皮細胞と組み合わせる。好ましい移植の位置には、それだけには限定されないが、被験体の頭皮または顔面を含めた、身体の皮膚が含まれる。一実施形態では、富化された発毛性真皮細胞を単独で注射する。

10

【0150】

好ましい実施形態では、富化された発毛性真皮細胞および表皮細胞は、移植前に培養および拡大して、新しい毛嚢を形成させるために宿主の複数の部位に移植するために適した、十分に多数の細胞を得る。細胞は、真皮細胞の発毛活性が維持されるような様式で培養する。解離した真皮細胞および表皮細胞を培養する方法は当分野で公知である。真皮細胞は、表皮細胞とは別々に培養し得るか、または表皮細胞と同時培養し得る。真皮細胞を培養する例示的な方法は、Rohら、Physiol. Genomics、19巻：207～17頁(2004年)およびMcElweeら、Jour. Invest. Dermatol.、121巻(6号)：1267～75頁(2003年)に提供されている。

20

【0151】

適切な細胞培養培地には、ダルベッコ変法イーグル培地/栄養素混合物F-12(DMEM/F-12)、RPMI-1640およびハムF10(Sigma)などの市販の培地が含まれる。培地には、適宜、血清(ウシ胎仔血清、仔ウシ血清またはウマ血清など)、ホルモンまたは他の増殖因子(インスリン、上皮増殖因子、Wntポリペプチド、またはトランスフェリンなど)、イオン(ナトリウム、クロライドまたはカルシウムなど)、緩衝剤(HEPESなど)、ヌクレオシドもしくは微量元素を補充し得る。

【0152】

被験体に移植する細胞は、自己、同種異系または異種(xenogenic)由来のものであり得る。一実施形態では、開示したバイオマーカーのうちの1つ以上を発現する、DP細胞および/またはDS細胞などの富化された発毛性真皮細胞、ならびに表皮細胞は、単一の同種異系ドナーからの皮膚切片から得る。別の実施形態では、発毛性真皮細胞および表皮細胞は、複数のドナーからの皮膚切片から得る。たとえば、富化された発毛性真皮細胞があるドナーに由来し、表皮細胞が別のドナーに由来し得る。好ましい実施形態では、移植する細胞は自己由来のものである。

30

【0153】

富化された発毛性真皮細胞および表皮細胞は、被験体に移植する前に適切な比で組み合わせることができる。表皮：真皮の比は、0：1、1：1、1：2および1：10の範囲である。真皮細胞および表皮細胞は、移植前に、メラニン形成細胞などの追加の細胞型とさらに組み合わせることができる。移植する富化された発毛性真皮細胞および表皮細胞は、移植部位内での細胞の凝集を誘導および/または維持するために、移植前に物理的および/または生化学的な凝集に供することができる。たとえば、細胞は、非粘着組織培養皿中での懸濁成長によって、または培養細胞の遠心分離によって凝集させることができる。特定の実施形態では、適切な凝集増強物質を、移植の前、または移植時に細胞に加え得る。適切な凝集増強物質には、それだけには限定されないが、フィブロネクチンまたはグリコサミノグリカン、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、プロテオグリカン、ヘパリン硫酸およびコラーゲンなどの糖タンパク質が含まれる。

40

【0154】

開示したバイオマーカーのうちの1つ以上を発現する、DP細胞および/またはDS細胞

50

胞などの富化された発毛性真皮細胞は、当分野で公知のルーチン的な方法を用いて被験体に移植し得る。様々な投与経路および様々な部位を使用することができる。たとえば、細胞は、処置部位で真皮と外皮層の表皮との間に直接導入することができる。これは、処置部位の皮膚上に水疱を生じさせ、細胞を水疱の流体内に導入することによって、達成することができる。また、細胞は、表皮を通過して下に真皮まで伸びる適切な切開部内に導入してもよい。切開部は、ルーチン的な技法を用いて、たとえばメスまたは皮下注射針を用いて作製することができる。切開部は、一般に、切開の両側で表皮に直接近接するレベルまで、細胞で満たし得る。好ましい実施形態では、細胞は、P r u i t tらに対する米国特許出願公開第2007/0233038号に記載のデバイスを用いて送達する。

【0155】

注射する細胞の用量は、典型的には、約100万～約400万個の細胞/cm²である。

【0156】

別の実施形態では、複数の小さなレシピエント部位、たとえば、10、50、100、500または1000箇所以上を、細胞を移植する皮膚に形成する。それぞれの穿孔部を複数の細胞で満たすことができる。穿孔部の大きさおよび深さは変更することができる。皮膚における穿孔部はルーチン的な技法によって形成することができ、皮膚切開機器、たとえば、メスまたは皮下注射針またはレーザー（たとえば低出力レーザー）の使用が含まれる。あるいは、複数の間隔がつけられた穿孔部を皮膚に同時に形成するために形成および配置された、複数の間隔がつけられた切刃を有する、複数穿孔器具を使用することができる。細胞は、皮膚の複数の穿孔部に同時に導入することができる。

【0157】

それぞれの穿孔部に導入される細胞の数は、様々な要因、たとえば、開口部の大きさおよび深さならびに細胞の全体的な生存度および発毛活性に依存して変動する場合がある。一実施形態では、約50,000～約2,000,000個の細胞を1回の注射あたり送達する。細胞の濃度は、約5,000～約1,000,000個の細胞/μl、典型的には約50,000個の細胞/μl～約75,000個の細胞/μlであり得る。1回の注射あたり送達される細胞の代表的な体積は、約1～約10μl、好ましくは約4μlである。一実施形態では、1～100回の注射/cm²、典型的には1～30回の注射/cm²を、皮膚、好ましくは頭皮に行う。

【0158】

表皮細胞、真皮細胞、またはその組合せは、食塩溶液、リン酸緩衝食塩水、ダルベッコリン酸緩衝食塩水（「DPBS」）、DMEM、D-MEM-F-12またはBioLife Solutions（ワシントン州Bothell）のHYPO THERMOSOL-FRSなどの薬理学的および/または生理学的に適切なキャリア、または、それだけに限定されないが、ラクトピオン酸カリウム、リン酸カリウム、ラフィノース、アデノシン、アロプリノール、ペンタデンプン、プロスタグランジンE1、ニトログリセリン、および/もしくはN-アセチルシステインと混合した蒸留水もしくは脱イオン水が含まれる溶液などの保存溶液と、溶液内で組み合わせ得る。典型的には、注射する細胞は、細胞を培養するために使用する細胞培養培地に懸濁させる。用いる保存溶液は、BioLife Solutions（ワシントン州Bothell）のHYPO THERMOSOL-FRSなどの、標準の臓器および生物学的組織の保存用の水性の冷貯蔵溶液に類似であり得る。

【0159】

細胞およびキャリアを組み合わせ、注射に適した懸濁液を形成し得る。それぞれの注射には、典型的には約1.0μl～約10μlの組成物または懸濁液が含まれる。注射は、任意の適切な針、シリンジまたは他の機器を用いて行い得る。組成物または懸濁液を充填した、25ゲージの針を備えたシリンジを使用し得る。あるいは、無ハブのインスリンシリンジを用いて、組成物を哺乳動物の皮膚内に注射してもよい。また、懸濁液は、皮膚の表面の切開上に組成物または懸濁液を塗布すること、または組成物もしくは懸濁液を人

10

20

30

40

50

工的に作製した創傷内にピペットで移すことなどの、他の適切な方法によっても送達し得る。

【0160】

同種異系源に由来する真皮細胞および/または表皮細胞の使用は、移植した細胞の拒絶を防止するために、免疫抑制剤の投与、組織適合抗原の改変、または障壁デバイスの使用を必要とし得る。細胞は、単独で、またはレシピエント被験体における移植した細胞に対する免疫応答を阻害もしくは低下させるための障害物 (barrier) もしくは薬剤と併せて投与することができる。たとえば、被験体の正常の応答を阻害または妨害するために、免疫抑制剤を被験体に投与することができる。免疫抑制剤は、被験体においてT細胞/またはB細胞の活性を阻害する免疫抑制性薬、またはT細胞に対する抗体であり得る。適切な免疫抑制薬は市販されている。免疫抑制剤は、所望の治療効果(たとえば細胞の拒絶の阻害)を達成するために十分な用量で被験体に投与することができる。

10

【0161】

一部の実施形態では、毛髪成長を増強するために、細胞を移植する前、それと同時に、および/またはその後、被験体を、局所的および/または全身的に、毛髪成長促進物質で処置する。適切な毛髪成長促進物質には、たとえば、すべて市販されている、ミノキシジル、シクロスポリン、および天然または合成のステロイドホルモン、ならびにそのエンハンサーおよびアンタゴニスト、たとえば抗アンドロゲンが含まれ得る。

【0162】

B. 終毛の誘導

別の実施形態は、軟毛が終毛となるように誘導する方法を提供する。軟毛とは、小児および成人の身体を覆う、細い、色素のない毛髪である(ピーチファズ(peach fuzz))。終毛とは、発達した毛髪であり、より短くより細い軟毛よりも、一般により長く、より粗く、より太く、より色が濃い。軟毛の成長はホルモンによって影響を受けない一方で、終毛の成長はホルモンによって影響を受ける。また、軟毛は男性型禿頭症にも存在する。

20

【0163】

一実施形態では、開示したバイオマーカーのうちの1つ以上を発現するDP細胞および/またはDS細胞などの、発毛性真皮細胞について富化された皮膚細胞の集団を、上記のように皮膚に注射する。富化された発毛性真皮細胞を上記のように得て、これらは典型的には自己細胞または同種異系細胞である。細胞を、軟毛または軟毛の毛嚢に隣接して注射する。可能な限り多くの軟毛の毛嚢が終毛の毛嚢となるように誘導するために、富化された発毛性真皮細胞の複数回の注射を、軟毛を含有する皮膚の領域に送達することができる。注射の回数および注射する細胞の体積は、当業者によってルーチン的に決定できることが理解される。

30

【0164】

別の実施形態では、富化された発毛性真皮細胞は、毛嚢の形成を誘導し、軟毛の毛嚢が終毛の毛嚢となるように誘導するのに有効な量で、皮膚に注射する。一実施形態では、注射する細胞の数は、約2週間~約12週間の期間に毛嚢形成を誘導するのに有効である。別の実施形態では、注射した細胞は、約2週間~約12週間の期間に軟毛からの終毛の形成を誘導する。

40

【実施例】

【0165】

(実施例1)

毛髪誘導能力を有するおよび毛髪誘導能力を有さない遺伝子マーカーの同定

毛髪誘導能力を有するおよび毛髪誘導能力を有さない遺伝子マーカーの同定は、2つの部分で行った。第1に、DP/DS細胞で発現され、線維芽細胞またはケラチノサイトでは発現されない遺伝子を同定した。マイクロアレイ分析を用いて遺伝子発現をこれらの細胞型において比較した。第2に、DP/DS細胞中で発現される選択された遺伝子をさらにスクリーニングして、毛髪誘導能力を有するおよび毛髪誘導能力を有さないDP/DS

50

細胞間のRNA発現を比較した。リアルタイム定量的PCR (qPCR) 分析を用いて遺伝子発現をこれらの細胞型で比較した。

材料および方法

マーカーの同定に使用した方法論

全RNAを9個の細胞培養試料および3個の新しく単離した組織試料から調製した。12個の試料は以下の群に分けられた：

- 第1群：3人の独立したドナーからの培養したヒト真皮線維芽細胞 (HDF)、
- 第2群：3人の独立したドナーからの、培養したヒトケラチノサイト (HK)
- 第3群：3人の独立したドナーからの培養した真皮乳頭細胞 (DP細胞)、および
- 第4群：3つの独立したドナーのプールからの新しく単離した真皮乳頭 (DPfr)

10

【0166】

RNAの抽出、精製、分析、標識、マイクロアレイ上のプロファイリングおよび一次マイクロアレイデータ分析は、ALMAC Diagnostics (米国ノースカロライナ州Durham) によって、マイクロアレイ実験に関する最小情報 (Minimum Information About a Microarray Experiment, MIAME) の標準に従って行った (Brazmaら、2001年、Nature Genetics、29巻：365~371頁およびMGED Societyのウェブサイト http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame_2.0.html を参照)。

20

【0167】

12個のRNA試料を、分光測光法およびAgilent Bioanalyzer分析によって品質について評価した。高品質のRNA試料を使用して標識した核酸試料を製作し、これらをAffymetrixヒトゲノムU133 Plus 2アレイ上でプロファイリングした。核酸調製物を、NuGEN (商標) Ovation (商標) RNA増幅システムV2を用いて増幅した (<http://www.nugeninc.com/nugen/index.cfm/products/amplification-systems/ovation-amp-v2/?keywords=3100-12> を参照)。その後、増幅したcDNAを、FL-Ovation (商標) cDNAビオチンモジュールV2を用いて標識した (<http://www.nugeninc.com/nugen/index.cfm/products/target-prep-modules/fl-ovation-biotin-v21/?keywords=4200-12> を参照)。

30

【0168】

生じた標識されたcDNAをAffymetrix GeneChip (登録商標) アレイ上にハイブリダイズさせた。ハイブリダイゼーション後、アレイを適切なフルイディクススクリプトを使用したGeneChip (登録商標) フルイディクスステーション450を用いて洗浄および染色した後、Affymetrix自動ローダー回転ラック内に挿入し、GeneChip (登録商標) スキャナー3000を用いて走査した。

40

【0169】

Rosetta Resolver 遺伝子発現分析システムをマイクロアレイのデータ分析に用いた。データの品質管理には、データ配布プロット分析、階層的クラスタリング、およびデータ整理分析が含まれており、主成分分析 (PCA) をデータに適用して主成分として公知の1組の発現パターンを生成した。域外値は検出されず、12個すべての試料をデータ分析に使用した。

【0170】

データ分析

複数の試験補正 (FDRを調整した P^* 値 < 0.001 および事後p値 < 0.001) を用いた統計分析 (ANOVA) を使用して、バックグラウンド補正および $3 \times$ 標準偏差 (> 7.94) および比誤差 (ratio error) p値 < 0.01 のフィルターを

50

通った、より低いストリンジェンシーの遺伝子に基づいた、3つの事後の比較（それぞれDP細胞対DPfr、HDF、およびHK）のための「ストリンジェントな遺伝子リスト」を作成した。

候補の妥当性確認

ストリンジェントな遺伝子リストからの108個の候補を、以下にプロファイリングされた遺伝子発現の相対的レベルに基づきさらなる妥当性確認のために選択した：

1. DPfr > DP細胞 > (HDFおよびHK)
2. DP細胞 > DPfr > (HDFおよびHK)。

【0171】

このさらなる妥当性確認は、標準の方法を用いたQPCRによって行った。妥当性確認を増幅したおよび増幅していないRNA試料の両方で行なったところ、結果は非常に類似しており、これは、RNA増幅が試料において顕著な変動性を導入しなかったことを示していた。

10

【0172】

ストリンジェントな遺伝子リストからの合計80個の候補が、上記1または2における所望の遺伝子発現プロファイルに当てはまる。それぞれの候補転写物は、特異的なヌクレオチド配列（標的配列）に対応する、1つ以上の特異的なAffymetrixプローブIDによって同定する。

QPCRを用いたさらなるスクリーニング

全RNAを、3人の独立したドナーからの毛髪誘導能力を有するDP細胞および3人の独立したドナーからの毛髪誘導能力を有さないDP細胞から調製した。

20

【0173】

Affymetrix標的ヌクレオチド配列が由来するヌクレオチド配列に基づいて、80個の候補遺伝子のQPCRプライマーを設計した。QPCR分析は、標準の方法を用いたQPCRによって行った。

結果

毛髪誘導性のDP細胞および/またはDS細胞で発現され、非誘導性のDP細胞および/またはDS細胞では発現されなかったいくつかの配列を同定した。表1は、毛髪誘導性DP/DS細胞で優先的に発現されるこれらのオリゴヌクレオチドマーカ配列のリストを、様々な公的データベースによって使用されている関連する配列識別子と共に含有する。

30

【0174】

【表 1 - 1】

表 1. 毛髪誘導性の DP 細胞および/または DS 細胞で発現されるが、非誘導性の DP 細胞および/または DS 細胞では発現されないオリゴヌクレオチドマーカ。

遺伝子名	Affymetrix	参照配列 ID	参照配列	
配列番号	プローブ ID		タンパク質 ID	
セルグリン (SRGN)	201859_AT			
配列番号 1	201858_S_AT	NM_002727	NP_002718	10
Src 様アダプター (SLA)		NM_006748	NP_001039021	
配列番号 2	203761_AT	NM_001045556	NP_001039022	
		NM_001045557	NP_006739	
トロンボモジュリン (THBD)	203887_S_AT			
配列番号 3	203888_AT	NM_000361	NP_000352	
Runt 関連転写因子 2 (RUNX2)	236858_S_AT	NM_001015051	NP_001015051	20
配列番号 4	236859_AT	NM_001024630	NP_001019801	
		NM_004348	NP_004339	
Runt 関連転写因子 3 (RUNX3)	204197_S_AT	NM_004350	NP_001026850	
配列番号 5	204198_S_AT	NM_001031680	NP_004341	
プロトカドヘリン 17	205656_AT			
配列番号 6	228863_AT	NM_001040429	NP_001035519	30
リンパ球抗原 75 (LY75)	205668_AT	NM_002349	NP_002340	
配列番号 7				
胎盤増殖因子 (PGF)	209652_S_AT	NM_002632	NP_002623	
配列番号 8				
アミロイドベータ前駆体タンパク質結合性ファミリー A メンバー 2 (APBA2)	209870_S_AT	NM_005503	NP_005494	
配列番号 9		NM_001130414	NP_001123886	40
プロスタグランジン E 合成酵素 (PTGES)	210367_S_AT	NM_004878	NP_004869	
配列番号 10				
ミオシン IF (MYO1F)	213733_AT	NM_012335	NP_036467	
配列番号 11				

【表 1 - 2】

G タンパク質共役型受容

体 84 (GPR84)	223767_AT	NM_020370	NP_065103	
配列番号 12				
230680_AT				
配列番号 13	230680_AT			
232687_AT				
配列番号 14	232687_AT			10
転写延長因子 A(SII)様 2 (TCEAL2)	211276_AT	NM_080390	NP_525129	
配列番号 15				
コラーゲン XXIII 型アルファ 1 (COL23A1)	229168_AT	NM_173465	NP_775736	
配列番号 16				20
ST8 アルファ-N-アセチ ル-ノイラミニドアルファ- 2,8-シアリルトランスフェラ ーゼ 4 (ST8S1A4)	230261_AT	NM_005668	NP_005659	
配列番号 17	242943_AT	NM_175052	NP_778222	
242303_AT				
配列番号 18	242303_AT			
マトリックスメタロペプチダ ーゼ 8 (MMP8)	207329_AT	NM_002424	NP_002415	
配列番号 19				
発生多能性関連 4 (DPPA4)	219651_AT	NM_018189	NP_060659	
配列番号 20	232985_S_AT			
内皮細胞特異的分子 2 (EGSM2)	227780_S_AT	NM_001077693	NP_001071161	
配列番号 21				40

本明細書中で提供する特定のオリゴヌクレオチドマーカ-は、本発明によるポリペプチドマーカ-として使用することができる1つ以上のポリペプチドをコードしている。具体的には、これらのポリペプチドマーカ-は配列番号22~46である。表2は、これらのポリペプチドマーカ-配列のリストを、様々な公的データベースによって使用されている関連するオリゴヌクレオチド配列の識別子と共に含有する。表2から認めることができるように、様々なオリゴヌクレオチドマーカ-は、オリゴヌクレオチドマーカ-のmRNAスプライシングの変動が原因で、1つを超えるポリペプチドをコードしている。

【 0 1 7 6 】

【 表 2 - 1 】

表 2. オリゴヌクレオチドマーカーによってコードされるポリペプチドマーカー。

遺伝子名 (配列番号)	参照配列タンパク質 ID (配列番号)	
セルグリシン (SRGN) (配列番号 1)	NP_002718 (配列番号 22)	
Src 様アダプター (SLA) (配列番号 2)	NP_001039021 (配列番号 23) NP_001039022 (配列番号 24) NP_006739 (配列番号 25)	10
トロンボモジュリン (THBD) (配列番号 3)	NP_000352 (配列番号 26)	
Runt 関連転写因子 2 (RUNX2) (配列番号 4)	NP_001015051 (配列番号 27) NP_001019801 (配列番号 28) NP_004339 (配列番号 29)	20
Runt 関連転写因子 3 (RUNX3) (配列番号 5)	NP_001026850 (配列番号 30) NP_004341 (配列番号 31)	
プロトカドヘリン 17 (PCDH17) (配列番号 6)	NP_001035519 (配列番号 32)	
リンパ球抗原 75 (LY75) (配列番号 7)	NP_002340 (配列番号 33)	
胎盤増殖因子 (PGF) (配列番号 8)	NP_002623 (配列番号 34)	30
アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合 性ファミリーA メンバー2 (APBA2) (配列番号 9)	NP_005494 (配列番号 35) NP_001123886 (配列番号 36)	
プロスタグランジン E 合成酵素 (PTGES) (配列番号 10)	NP_004869 (配列番号 37)	
ミオシン 1F (MYO1F) (配列番号 11)	NP_036467 (配列番号 38)	40
G タンパク質共役型受容体 84 (GPR84) (配列番号 12)	NP_065103 (配列番号 39)	
転写延長因子 A(SII)様 2 (TCEAL2) (配列番号 15)	NP_525129 (配列番号 40)	
コラーゲン XXIII 型アルファ 1 (COL23A1) (配列番号 16)	NP_775736 (配列番号 41)	
ST8 アルファ-N-アセチル-ノイラミニドアルフ	NP_005659 (配列番号 42)	50

【 0 1 7 7 】

【表 2 - 2】

ア-2,8-シアリルトランスフェラーゼ 4 (ST8SIA4) (配列番号 17)	NP_778222 (配列番号 43)	
マトリックスメタロペプチダーゼ 8 (MMP8) (配列番号 19)	NP_002415 (配列番号 44)	
発生多能性関連 4 (DPPA4) (配列番号 20)	NP_060659 (配列番号 45)	10
内皮細胞特異的分子 2 (ECSM2) (配列番号 21)	NP_001071161 (配列番号 46)	

別段に定義しない限りは、本明細書中で使用したすべての技術用語および科学用語は、開示した発明が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書中で引用した出版物およびそのために引用した材料は、具体的に参考として組み込まれている。

20

【 0 1 7 8 】

当業者は、本明細書中に記載した本発明の具体的な実施形態の多くの均等物を認識する、または日常的な範囲の実験を用いて確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることを意図する。

【 図 1 】

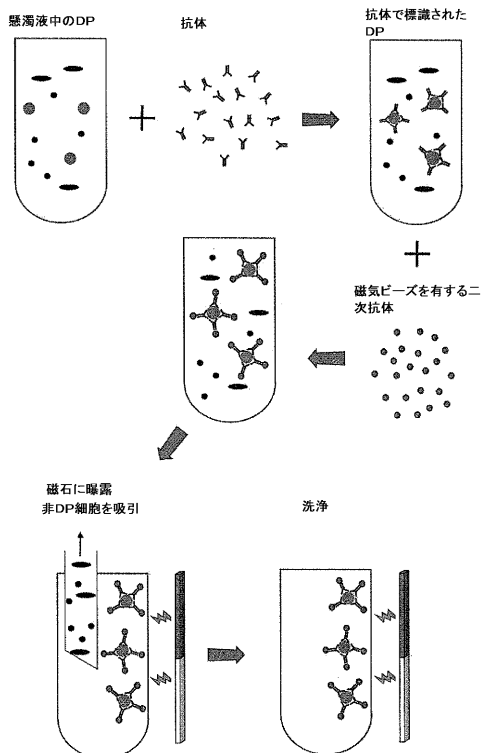


FIGURE 1

【配列表】

2013500474000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/043042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12N5/071		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2009/086000 A2 (ADERANS RES INST INC [US]; STENN KURT [US]; PARIMOO SATISH [US]; YANG) 9 July 2009 (2009-07-09) page 5, lines 3-7; table 6 page 17, line 25 - page 18, line 22 ----- -/--	1-8, 10-21 9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 September 2010		Date of mailing of the international search report 07/02/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Landré, Julien

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/043042

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. (means)
- on paper
- in electronic form
- b. (time)
- in the international application as filed
- together with the international application in electronic form
- subsequently to this Authority for the purpose of search
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/043042**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims 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. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:

1-25(partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/043042

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WU JIN-JIN ET AL: "Hair follicle reformation induced by dermal papilla cells from human scalp skin." ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH SEP 2006 LNKD- PUBMED:16897077, vol. 298, no. 4, September 2006 (2006-09), pages 183-190, XP002600300 ISSN: 0340-3696	15-25
Y	abstract page 184, column 2, lines 7-10 page 189, column 1, lines 41-44 page 189, column 2, lines 1-5 page 189, column 2, lines 11-18 page 189, column 2, lines 25-33 page 189, column 2, lines 39-48 -----	1-14
X	EP 1 757 307 A1 (SHISEIDO CO LTD [JP]) 28 February 2007 (2007-02-28)	15-25
Y	the whole document -----	1-14
A	HIRAM DE ALMEIDA ET AL: "Human Scalp Dermal Papilla and Fibrous Sheath Cells have a different expression profile of Matrix Metalloproteinases in vitro when compared to Scalp Dermal Fibroblasts" ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH ; FOUNDED IN 1869 AS ARCHIV FÜR DERMATOLOGIE UND SYPHILIS, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/S00403-005-0587-3, vol. 297, no. 3, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 121-126, XP019341158 ISSN: 1432-069X the whole document -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/043042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009086000 A2	09-07-2009	US 2010291580 A1	18-11-2010
EP 1757307 A1	28-02-2007	WO 2005120575 A1	22-12-2005
		KR 20070041445 A	18-04-2007
		US 2008089873 A1	17-04-2008

International Application No. PCT/ US2010/ 043042

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention: 1; Claims: 1-25(partially)

A method for 1) detecting trichogenic dermal cells, 2) producing an enriched population of trichogenic dermal cells using SRGN, trichogenic dermal cells produced by the method of 2), method of treatment using said cells.

Inventions: 2-18; Claims: 1-25(partially)

For each individual marker mentioned in claims 1, 11, 13: A method for 1) detecting trichogenic dermal cells, 2) producing an enriched population of trichogenic dermal cells using said marker, trichogenic dermal cells produced by the method of 2), method of treatment using said cells.

Invention: 19; Claims: 1-25(partially)

A method for 1) detecting trichogenic dermal cells, 2) producing an enriched population of trichogenic dermal cells using all the markers mentioned in claims 1, 11, 13, trichogenic dermal cells produced by the method of 2), method of treatment using said cells.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 K 35/36 (2006.01)			C 1 2 N	5/00	2 0 2 A	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)			A 6 1 K	35/36		
A 6 1 L 27/00 (2006.01)			A 6 1 P	17/14		
A 6 1 F 2/10 (2006.01)			A 6 1 L	27/00	C	
			A 6 1 F	2/10		

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

(72)発明者 テューマー, ジェフリー キーラー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 6, ブルックライン, アスピンウォール アベ
 ニュー 2 1 3

(72)発明者 マステューギン, ヴラディミール
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 0, レキシントン, エマーソン ガーデنز
 ロード 1 0

(72)発明者 チャオ, ジーゼン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, リード ストリート 4 7

(72)発明者 ザワズカ, アガサ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 2 9, エセックス, タートルバック ロード 1
 6

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QQ08 QR08 QR42 QR55 QR62 QS25 QS36 QX02
 4B065 AA93X BA25 CA44
 4C081 AB20 BA12 BA13 BC01 CD34 DA01 DA13 DA15 EA02 EA11
 4C087 AA01 AA02 AA03 BB48 CA04 MA16 MA66 MA67 NA10 NA14
 ZA92
 4C097 AA22 AA23 BB01 DD15

专利名称(译)	在治疗脱发的方法中检测/富集毛状真皮细胞，细胞的方法及其用途		
公开(公告)号	JP2013500474A	公开(公告)日	2013-01-07
申请号	JP2012521825	申请日	2010-07-23
申请(专利权)人(译)	Aderans研究所，Incorporated的雷开球德		
[标]发明人	テューマージェフリーキーラー マステューギンヴラディミール チャオジーゼン ザワズカアガサ		
发明人	テューマー, ジェフリー キーラー マステューギン, ヴラディミール チャオ, ジーゼン ザワズカ, アガサ		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/532 G01N33/553 C12Q1/68 C12N5/071 A61K35/36 A61P17/14 A61L27/00 A61F2/10		
CPC分类号	A61P17/14 C12N5/0627 G01N33/6881 G01N2800/20		
FI分类号	G01N33/53.Y G01N33/53.D G01N33/532.A G01N33/553 C12Q1/68.ZNA.A C12N5/00.202.A A61K35/36 A61P17/14 A61L27/00.C A61F2/10		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ08 4B063/QR08 4B063/QR42 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS36 4B063/QX02 4B065/AA93X 4B065/BA25 4B065/CA44 4C081/AB20 4C081/BA12 4C081/BA13 4C081/BC01 4C081/CD34 4C081/DA01 4C081/DA13 4C081/DA15 4C081/EA02 4C081/EA11 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/AA03 4C087/BB48 4C087/CA04 4C087/MA16 4C087/MA66 4C087/MA67 4C087/NA10 4C087/NA14 4C087/ZA92 4C097/AA22 4C097/AA23 4C097/BB01 4C097/DD15		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/227964 2009-07-23 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了鉴定毛发真皮细胞的方法，所述真皮细胞包括真皮乳头细胞和真皮鞘细胞，当注射到皮肤中时能够诱导毛囊形成。已经发现生物标志物可用于检测，鉴定和区分毛发真皮细胞，即能够从非毛源性皮肤细胞诱导毛囊形成的毛细胞真皮细胞。通过选择和富集所公开的生物标志物的真皮细胞，可以产生富集的毛源性真皮细胞的群体。这些富集的真皮细胞可用于诱导毛囊形成。

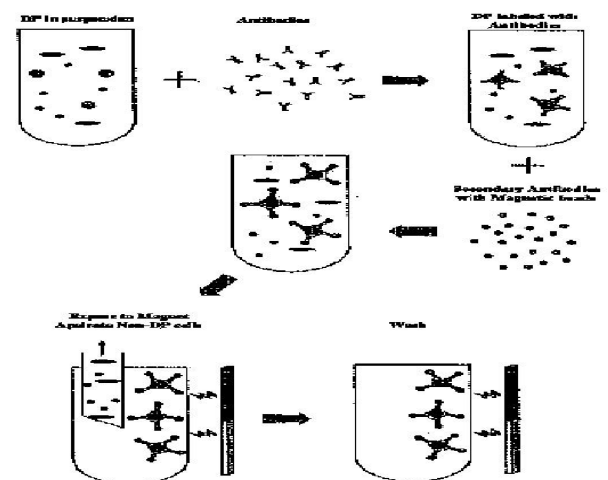


FIGURE 1