

段階から適切な*in silico*解析を行い、オフターゲット候補遺伝子の数がどのくらいあるか（理論値と比較してどの程度の位置づけであるか）、また、高い相補性で結合する遺伝子としてどのようなものであるか、等を把握しておき、開発候補品を選択する際の判断根拠の1つにするのがよいと思われる。また、候補品が絞られた段階において、必要に応じ、*in vitro*解析を行うことが望ましいと思われる。

アンチセンスとmRNAの不適合性の分類

今回の解析では、アンチセンスのオフターゲット候補遺伝子を探索する際、ミスマッチを許容して探索を行ったが、インサクションやデリションも不適合性の要因として考えられる（図表112）。これら3つのパラメーターは、1つのアンチセンスと1つのmRNAの間で混在するケースも考えられる（図表112）。このように、オフターゲット候補遺伝子を整理するには、理論的にはインサクションやデリションを加味した分類が可能であるが、この作業には検索アルゴリズムの整備が同時に必要となる。*In silico*解析の検索アルゴリズムを開発することも本研究分野の重要な課題である。

なお、我々はライフサイエンス統合データベースセンターの内藤雄樹氏の協力のもと、ミスマッチ、インサクション、デリションを複合的に許容した検索プログラムの開発を行っている。試験的に作製したプログラムの成果の一部を以下の報告書に記載している。

「厚生労働科学研究 創薬基盤推進研究事業」「医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発、Ⅲ．核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発」26年度報告書

オフターゲット効果の評価におけるヒト肝細胞キメラマウスの有用性

ヒト肝細胞キメラマウスにおいてもオフターゲット効果による発現抑制が観察され、ヒトにおけるオフターゲット効果の発現を動物個体で検証できるポテンシャルが示された。一方で、ヒト肝細胞キメラマウスを用いた解析では、50%未満に発現が減少す

る割合はヒト培養細胞での検討と比べると著しく少なかった（図表102、106）。この傾向は、マウス細胞とマウス個体の比較においても認められたものの、ヒト肝細胞キメラマウスでは特に顕著であった。

“Present”と判定された遺伝子数はヒト培養細胞とヒト肝細胞キメラマウスで大きな差はなく、マイクロアレイで評価対象となる遺伝子数に違いはないと考えられる（図表110）。また、正常マウスとヒト肝細胞キメラマウスの比較においても、“Present”と判定された遺伝子数に差はなく（図表110）、また、投与したアンチセンスの量に関しても大きな違いはない。ヒト肝細胞キメラマウスにおいて、遺伝子発現変動が小さい要因の1つと考えられるのは、ヒト肝細胞キメラマウスでは正常マウスに比べて、肝臓におけるアンチセンスの取り込み効率が低い可能性が考えられる。今回用いたヒト肝細胞キメラマウスであるPXBマウス（図表15）については、ヒト化されているのは実質細胞であるヘパトサイトのみであり、血管内皮細胞などの非実質細胞はマウス型である。従って、ヘパトサイトレベルでのアンチセンスの取り込み効率が低い可能性が考えられる。今回の解析から、ヒト肝細胞キメラマウスの有用性が示唆されたので、引き続き投与量の検討を行い、オフターゲット効果の発現を個体で解析することの有用性を精査したい。

E. まとめ

本研究において、以下の点を明らかにした。

1. 13、15、18塩基長のGapmer型アンチセンスのいずれにおいても、明確なオフターゲット効果が観察され、相補性が高いほど発現抑制を受ける遺伝子の割合が大きかった。
2. Gapmer型アンチセンスの塩基長が長くなるほど、ミスマッチの影響は小さくなり、多くのミスマッチが入っても発現抑制される確率が高くなる傾向にあった。しかし、塩基長が長くなると相補結合する遺伝子の数が著しく少なくなるため、結果的には、短い塩基長のアンチセ

ンスの方がオフターゲット遺伝子の数が多くなることが示唆された。

3. 今回の解析から、各塩基長のGapmer型アンチセンスについて、相補性の程度と発現抑制される遺伝子の割合の関係が明らかになったが、発現抑制される遺伝子と発現抑制されない遺伝子を*in silico*解析から予測することは現時点では難しいことがわかった。
4. マウス肝培養細胞とマウス肝臓のオフターゲット効果の比較から、リポフェクション法で十分量のアンチセンスを導入する培養細胞よりもマウス組織の方が発現抑制の程度が弱い傾向にあった。重要な点として、個体の組織において強く発現抑制されたオフターゲット遺伝子は、培養細胞においても強く発現抑制されており、培養細胞の試験系で個体のオフターゲット効果を高い確率で予測できることがわかった。
5. ヒト肝細胞キメラマウスにおいてもオフターゲット効果による発現抑制が観察され、ヒトにおけるオフターゲット効果の発現を動物個体で検証できるポテンシャルが示された。ただし、今回検討を行った投与量ではアンチセンスの肝臓内への導入が十分でなかったと考えられるなど、今後精査すべき課題も明らかとなった。

【謝辞】

本研究の遂行にあたり、御協力を頂きましたタカラバイオ（マイクロアレイ解析）、ビッツ（データ解析）、ジーンデザイン（オリゴ合成）、フェニックスバイオ（ヒト肝細胞キメラマウス）、積水メディカル（ヒト肝細胞キメラマウス）の各社に心より感謝申し上げます。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Shimo, T., Tachibana, K., Saito, K., Yoshida, T., Tomita, E., Waki, R., Yamamoto, T., Doi, T., Inoue, T., Kawakami, J., Obika, S.: Design and evaluation of locked nucleic acid-based splice-switching oligonucleotides *in vitro.*, *Nucleic Acids Res.*, 42(12), 8174-8187 (2014).
 - 2) 井上貴雄: 核酸医薬品開発の動向, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 45(4), 288-298 (2014).
 - 3) 井上貴雄: 核酸医薬品開発の現状, PHARMSTAGE, 14(3), 1-3 (2014).
 - 4) 井上貴雄, 吉田徳幸: 核酸医薬品の実用化促進に向けた取り組み, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 132, 13-15 (2014).
- 学会発表等
- 1) 井上貴雄: 核酸医薬の実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究への取り組み, 日本化学会第95春期年会 (2015.3, 千葉)
 - 2) 吉田徳幸, 内藤雄樹, 佐々木澄美, 内田恵理子, 小比賀聡, 内藤幹彦, 佐藤陽治, 井上貴雄: アンチセンス医薬品のオフターゲット効果の安全性評価に関する研究, 日本薬学会第135年会 (2015.3, 兵庫)
 - 3) 佐々木澄美, 吉田徳幸, 内田恵理子, 内藤幹彦, 佐藤陽治, 井上貴雄: 核酸医薬品の細胞内取り込み機構に関する解析, 日本薬学会第135年会 (2015.3, 兵庫)
 - 4) 萩原衆子, 山本誠司, 吉田徳幸, 佐々木澄美, 飯村信, 小泉誠, 内藤幹彦, 佐藤陽治, 植村英俊, 井上貴雄「修飾型オリゴ核酸による自然免疫活性化の評価法に関する研究, 日本薬学会第135年会 (2015.3, 兵庫)
 - 5) 井上貴雄: 核酸医薬品開発のポイント -開発の現状・市場動向・課題・レギュラトリーサイエンス-, R & D支援センターセミナー (2015.3, 東京)
 - 6) 井上貴雄: 核酸医薬開発とレギュラトリーサイエンス研究, 第18回バイオメディカル研究会 (2015.3, 大阪)
 - 7) 井上貴雄: 核酸医薬品の安全性確保のための評

価技術開発，創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会「医薬品・医療機器の実用化促進のための官民共同研究の進捗と展望」（2015.2，東京）

- 8) 井上貴雄：日本発核酸医薬の創出に向けて，抗体医薬・核酸医薬開発コンソーシアムシンポジウム（2015.1，東京）
- 9) 井上貴雄：核酸医薬品の開発動向とレギュラトリーサイエンス研究への取り組み，第19回分子複合医薬研究会（2014.11，大阪）
- 10) Yoshida, T., Sasaki, K., Obika, S., Sato, Y., Inoue, T. : Evaluation of Off-target Effects of Antisense Oligonucleotides, 10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (2014.10, San Diego)
- 11) 井上貴雄：核酸医薬品開発の動向と課題，第27回大阪大学医工情報連携シンポジウム ～創薬と医療から日本の未来を考える～(2014.9，大阪)
- 12) 井上貴雄：核酸医薬品の実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究への取り組み，アンチ

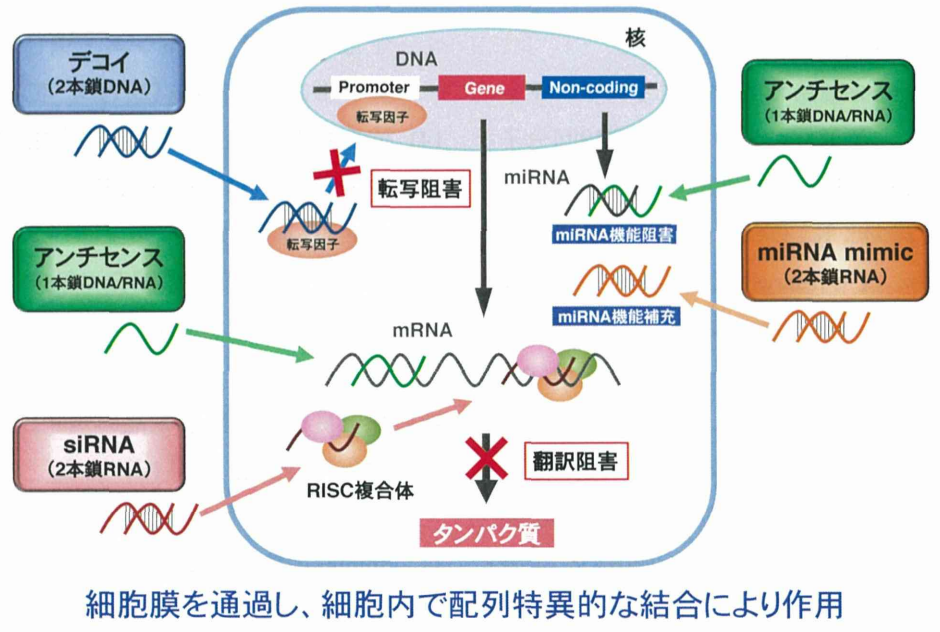
センス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2014（2014.9，東京）

- 13) 萩原衆子，山本誠司，吉田徳幸，佐々木澄美，飯村信，小泉誠，佐藤陽治，植村英俊，井上貴雄：オリゴ核酸による自然免疫活性化の評価法に関する研究，アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2014（2014.9，東京）
- 14) 佐々木澄美，吉田徳幸，内田恵理子，佐藤陽治，井上貴雄：siRNAの細胞内取り込み機構の解析，第6回日本RNAi研究会（2014.8，広島）
- 15) 井上貴雄：核酸医薬開発の動向と課題，次世代医薬「核酸医薬」創出に向けたStrategy2014（2014.7，東京）
- 16) 井上貴雄：核酸医薬品の規制，第41回日本毒理学学会学術年会（2014.7，兵庫）

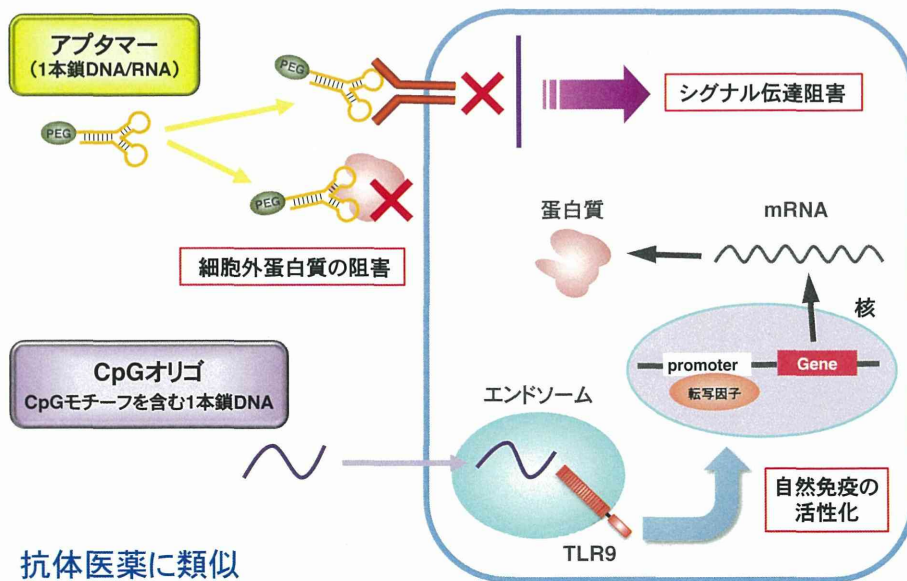
G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【図表1】 多様な核酸医薬品(細胞内で機能)



【図表2】 多様な核酸医薬品(細胞外で機能)



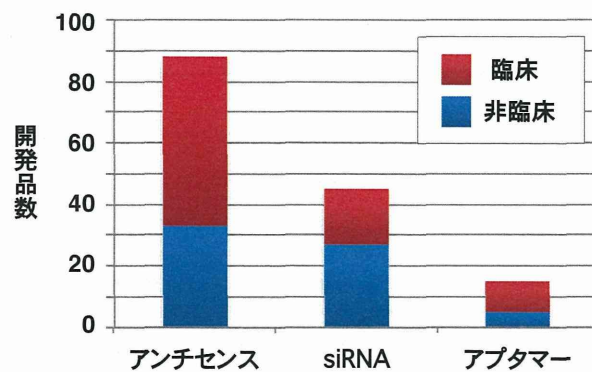
【図表3】

核酸医薬品の分類

	アンチセンス	miRNA アンチセンス	siRNA	miRNA mimic	デコイ	アプタマー	CpGオリゴ
構造	1本鎖 DNA/RNA	1本鎖 DNA/RNA	2本鎖 RNA	2本鎖RNA, ヘアピン型1本鎖 RNA	2本鎖 DNA	1本鎖 DNA/RNA	1本鎖 DNA
塩基長	12-21 20-30	12-16	20-25	20-25 > 49	20程度	26-45	20程度
標的	mRNA Pre-mRNA	miRNA	mRNA	mRNA	蛋白質 (転写因子)	蛋白質 (細胞外蛋白)	蛋白質 (TLR9)
作用部位	細胞内 (核内)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (核内)	細胞外	細胞 ^外 (エンドソーム 内)
作用機序	mRNA分解 スプライシング 阻害	miRNA阻害	mRNA分解	miRNAの補充	転写阻害	機能阻害	自然免疫の 活性化
開発段階	承認 2品目 Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 1	Phase 2	承認 1品目 Phase 3	Phase 2
主な 開発企業	Isis, Santaris, Prosensa, Sarepta	Santaris, Regulus, MiRagen,	Alnylam, Quark, Arrowhead	Mirna, MiRagen	Anges-MG, Adynxx	Pfizer, Regado, NOXXON	Pfizer, Dynavax
その他	人工核酸 キャリア無し	Miravirsen キャリア無し	キャリア有り	キャリア有り 癌治療	NF-κB, AYX-1	PEG化 人工塩基対	ワクチン アジュバント

【図表4】

核酸医薬品の開発状況

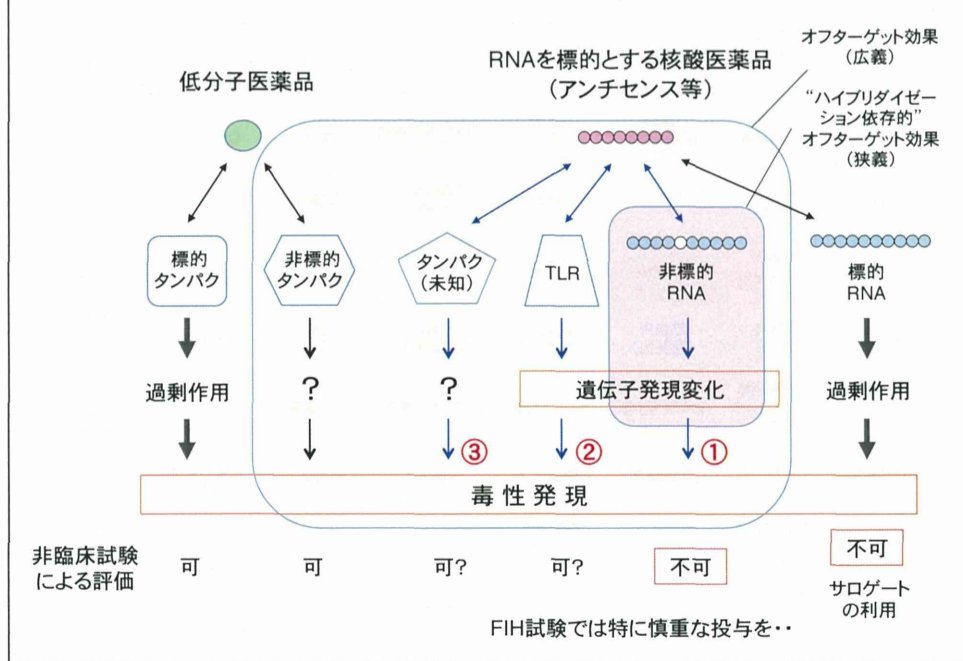


アンチセンス: 上市 2品目, Phase3 8品目
 siRNA: 0品目, 1品目
 アプタマー: 1品目, 2品目

↓
 アンチセンスの安全性評価
 の整備に着手

2012年度版
 世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望
 シードプランニング社 を改変

【図表5】 RNAを標的とする核酸医薬品の毒性発現機序の分類



【図表6】

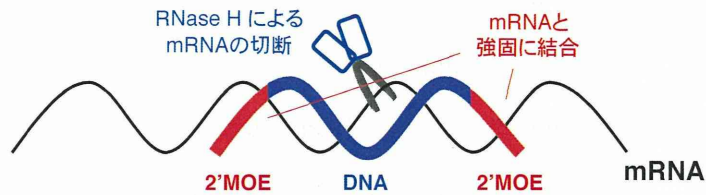
RNAを標的とする核酸医薬品の分類

	アンチセンス			siRNA
	Gapmer型	スプライシング制御型	miRNA阻害型	
開発品目数 (臨床試験&上市)		~50 (Phase3:8品目, 上市:2品目)		~15 (Phase3:1品目)
標的	mRNA	pre-mRNA	miRNA	mRNA
作用原理	RNase H	立体障害	立体障害	RISC
作用機構	mRNAの分解	pre-mRNAとスプライス因子の結合阻害	miRNAとmRNAの結合阻害	mRNAの分解
オフターゲット効果が生じる配列法則性	未解明	未解明	未解明	解明

【図表7】

Gapmer型アンチセンスの構造と作用機構

RNase H: DNA/RNA二本鎖を認識し、RNAを切断するエンドヌクレアーゼ

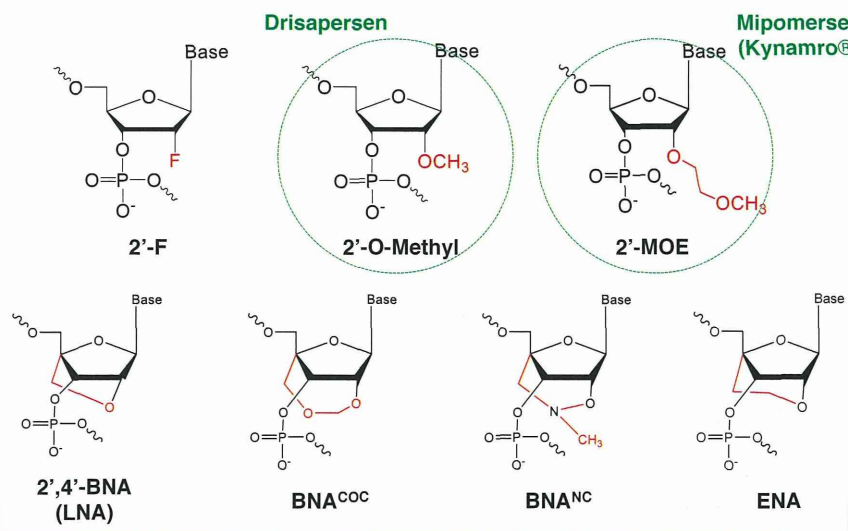


- オリゴ核酸の両端にmRNAとの結合力が強い「糖部を修飾した修飾型核酸 (2'-MOE、LNA、ENA等)」を導入する。
- オリゴ核酸の中央“Gap”部分はRNase Hが基質として認識できるよう、DNA骨格にする(すなわち、糖部の2'位を修飾しない)。
- 一般に、Gapmer型アンチセンスはリン酸部がS化されている。

【図表8】

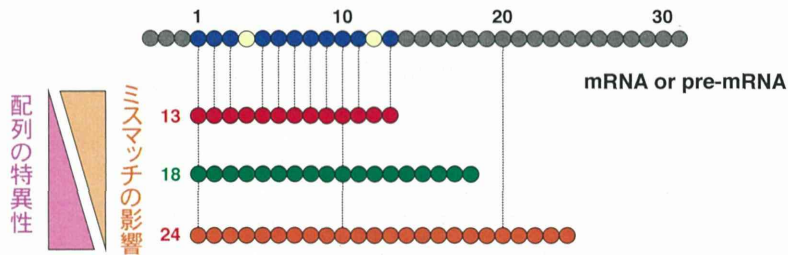
修飾型核酸

(株)ジーンデザイン・佐藤秀昭氏より供与



架橋型人工核酸: 日本発の技術, RNA鎖と結合力が強い
現在も日本が世界をリード

【図表9】 ハイブリダイゼーション依存的オフターゲット効果とアンチセンス塩基長の関係(二面性)



- ・ 塩基長が短いほど、完全相補するRNA数は多くなる
→ オフターゲット候補遺伝子は増加する
- ・ 塩基長が長いほど、アンチセンス-RNA間の結合力は増大する
→ ミスマッチ等があってもRNAとの結合力が保持される
(ミスマッチ等があってもオフターゲット効果が起こりやすくなる)

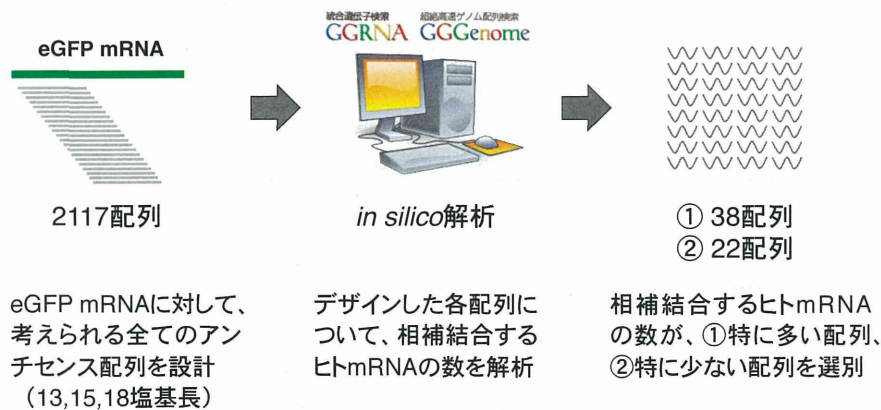


様々な塩基長でオフターゲット効果が生じる配列条件を調べる必要がある

【図表10】 eGFP mRNAを分解する
Gapmer型アンチセンスのスクリーニング

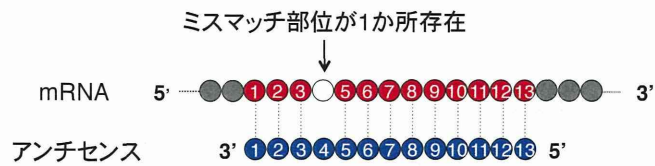
Step.1

相補的に結合するヒトmRNAの数が ①特に多い or ②特に少ない
配列の選別 (*in silico*解析)



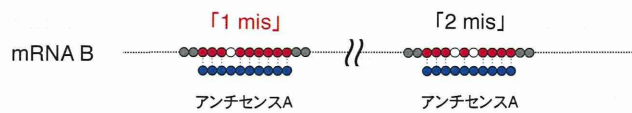
【図表11】

アンチセンスとmRNA間の「ミスマッチ」の概念



→ 「1ミスマッチ(1 mis)を有するオフターゲット候補遺伝子」に分類

・1つのmRNA上に「1 mis」、「2 mis」の結合様式が混在する場合



→ 不適合箇所が最も少ない「1 mis」が最も影響が大きいと判断

→ 「1ミスマッチ(1 mis)を有するオフターゲット候補遺伝子」に分類

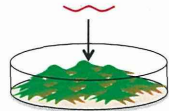
【図表12】

eGFP mRNAを分解する Gapmer型アンチセンスのスクリーニング

Step.2

eGFP mRNAの分解活性が高い配列の選別 (*in vitro*解析)

抗eGFPアンチセンス
(13,15,18塩基長)



60配列

eGFP安定発現
HEK293細胞



qRT-PCR解析

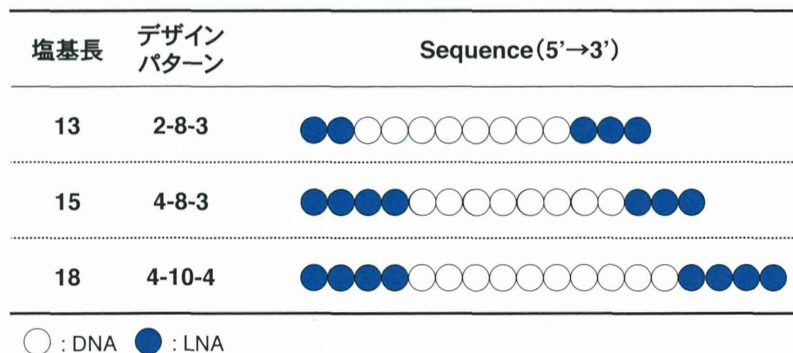
リアルタイムPCRに
より、eGFP mRNA
の発現量を解析



8配列

eGFP mRNA
分解活性が高い
配列を選別

【図表13】 Gapmer型アンチセンスのデザイン



【図表14】 ヒト培養細胞を用いたオフターゲット効果の検証
に用いたアンチセンス一覧

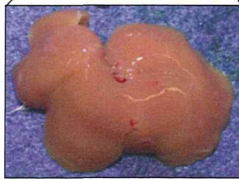
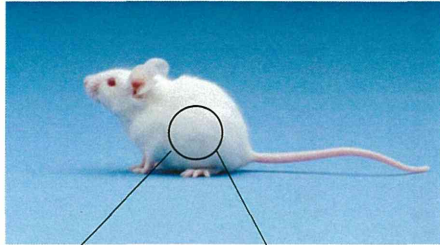
塩基長	名称	オフターゲット候補遺伝子数 (選択の指標)
13	ASO13-1	できるだけ多い
	ASO13-2	できるだけ多い
	ASO13-3	できるだけ少ない
15	ASO15-1	できるだけ多い
	ASO15-2	できるだけ多い
	ASO15-3	できるだけ少ない
18	ASO18-1	できるだけ多い
	ASO18-2	できるだけ少ない

いずれのアンチセンスもeGFP mRNAを効率よく分解することを確認

【図表15】

ヒト肝細胞キメラマウスとは

ヒトの肝臓を持つキメラ(=ハイブリッド)マウス



ヒト肝臓

【メリット】

★肝臓がヒト組織なので、ヒト肝臓での代謝予測ができる

★肝臓がヒト組織なので、ヒト肝臓での毒性予測ができる

【医薬品開発での問題点】

医薬品開発において、動物実験をパスしても、臨床試験(ヒト試験)で動物実験を反映しない結果のため、開発中止になる場合が多い(=ヒトと動物との間で種差がある)



ヒト肝細胞キメラマウスは、動物実験でヒトでの代謝や毒性などの臨床予測が期待できる有用なモデル動物

【図表16】

マイクロアレイデータ一覧

対象検体	使用アンチセンス	マイクロアレイグラフ			
		Table	Scatter Blot図	Histogram図	Cumulative図
ヒト培養細胞	ASO13-1	22	23	24	25
	ASO13-2	26	27	28	29
	ASO13-3	30	31	32	33
	ASO15-1	34	35	36	37
	ASO15-2	38	39	40	41
	ASO15-3	42	43	44	45
	ASO18-1	46	47	48	49
	ASO18-2	50	51	52	53
マウス培養細胞	mApoB-13	55	56	57	58
	mPCSK9-13	59	60	61	62
マウス個体	mApoB-13(24 hr)	67	68	69	70
	mApoB-13(48 hr)	71	72	73	74
	mPCSK9-13(24 h)	75	76	77	78
ヒト肝細胞キメラマウス	ASO13-1	102	103	104	105
	ASO13-2	106	107	108	109

【図表17】 GGRNAによるオフターゲット遺伝子の検索-13塩基長-

	GGRNA (Refseq60を対象)		
	0 mis	1mis	2mis
No.1	20	180	1971
No.2	19	224	2340
No.3	16	197	1901
No.4	16	145	1567
No.5	16	347	2751
No.6	14	186	1905
No.7	14	121	1567
No.8	14	110	1168
No.9	14	129	1528
No.10	14	303	2789
No.11	14	331	3079
No.12	14	230	2509
No.13	13	306	2633
No.14	13	224	2267
No.15	13	184	2015
:	:	:	:
No.698	0	34	370
No.699	0	16	345
No.700	0	12	427
No.701	0	20	444
No.702	0	17	478
No.703	0	18	549
No.704	0	57	925
No.705	0	68	1024
No.706	0	64	1034
No.707	0	64	937
No.708	0	38	665

【図表18】 GGRNAによるオフターゲット遺伝子の検索-15塩基長-

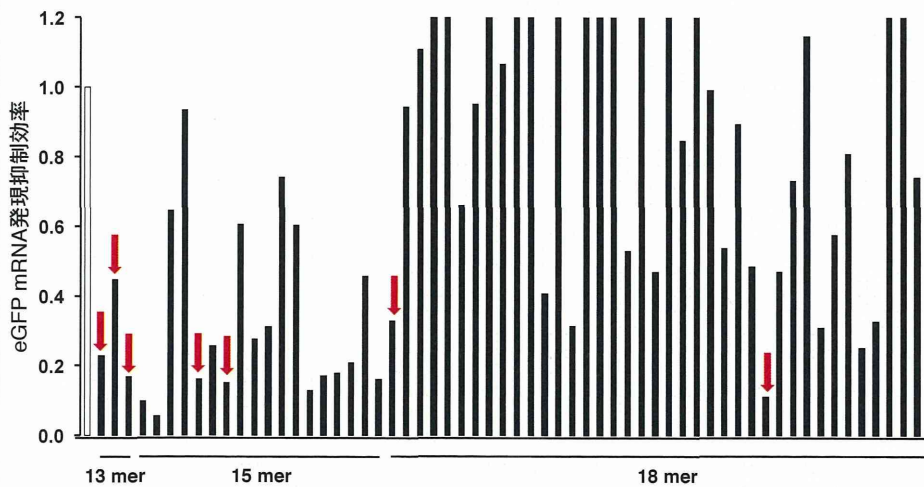
	GGRNA (Refseq60を対象)			
	0 mis	1mis	2mis	3mis
No.1	0	48	477	3060
No.2	1	41	497	2492
No.3	1	36	360	2585
No.4	1	36	440	2913
No.5	1	35	319	2471
No.6	1	34	335	2733
No.7	4	32	433	2961
No.8	0	31	376	2653
No.9	0	31	497	3145
No.10	0	30	332	2289
No.11	1	30	285	2130
No.12	0	29	221	1987
No.13	7	29	366	2418
No.14	1	29	393	2575
No.15	2	28	220	2064
::	:	:	:	:
No.696	0	0	7	242
No.697	0	0	19	368
No.698	0	0	29	462
No.699	0	0	70	859
No.700	0	0	15	340
No.701	0	0	28	339
No.702	0	0	23	319
No.703	0	0	13	306
No.704	0	0	17	277
No.705	0	0	34	530
No.706	0	0	34	489

【図表19】 GGRNAによるオフターゲット遺伝子の検索-18塩基長-

	GGRNA (Refseq60を対象)			
	0 mis	1mis	2mis	3mis
No.1	0	1	30	248
No.2	0	1	26	253
No.3	0	0	23	288
No.4	0	1	23	220
No.5	0	4	22	178
No.6	0	1	22	158
No.7	0	1	22	170
No.8	0	0	21	245
No.9	0	0	21	186
No.10	0	0	21	149
No.11	0	0	20	151
No.12	0	0	20	80
No.13	0	0	19	159
No.14	0	0	19	107
No.15	0	1	19	156
::				
No.693	0	0	0	15
No.694	0	0	0	31
No.695	0	0	0	23
No.696	0	0	0	24
No.697	0	0	0	22
No.698	0	0	0	9
No.699	0	0	0	39
No.700	0	0	0	15
No.701	0	0	0	20
No.702	0	0	0	18
No.703	0	0	0	45

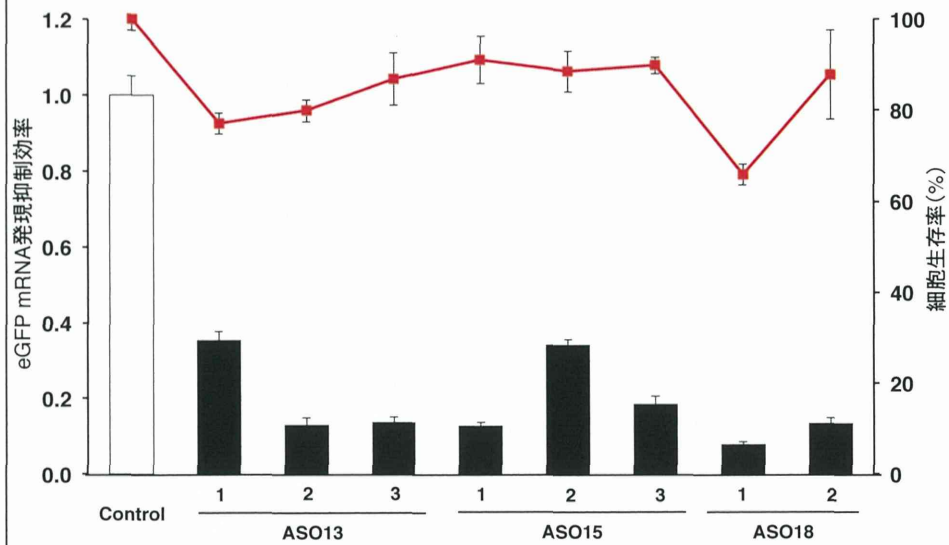
【図表20】

eGFP mRNAを分解する
アンチセンスのスクリーニング(結果)



- 矢印で示したアンチセンスを用いてマイクロアレイ解析を実施。
- 原著論文として未発表であるため、アンチセンス配列は掲載しない。

【図表21】 ヒト細胞を用いたオフターゲット効果の解析
-オンターゲット遺伝子(eGFP)分解効率の確認-



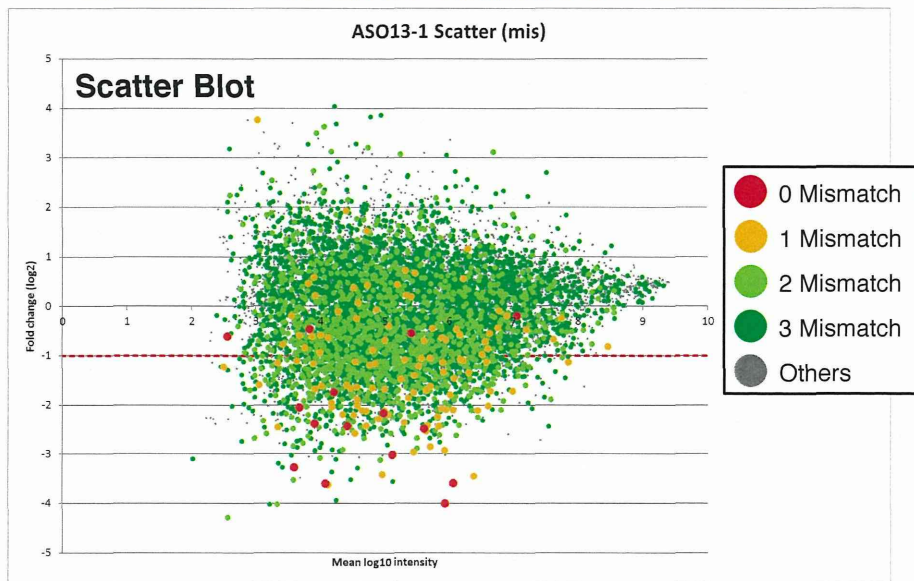
【図表22】
マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
- ASO13-1とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -

ASO13-1	Mismatch				Other	Total
	0	1	2	3		
1. In Silico Analysis	24	186	1997	7415	13412	26266
2. On Array	22	175	1801	6422	9189	20478
3. Present	15	114	1195	4246	4872	12404
4. Varied	12	99	906	3125	3626	9220
5. Down Regulated	11	66	370	815	547	2170
6. Percentage	73.3	57.9	31.0	19.2	11.2	17.5

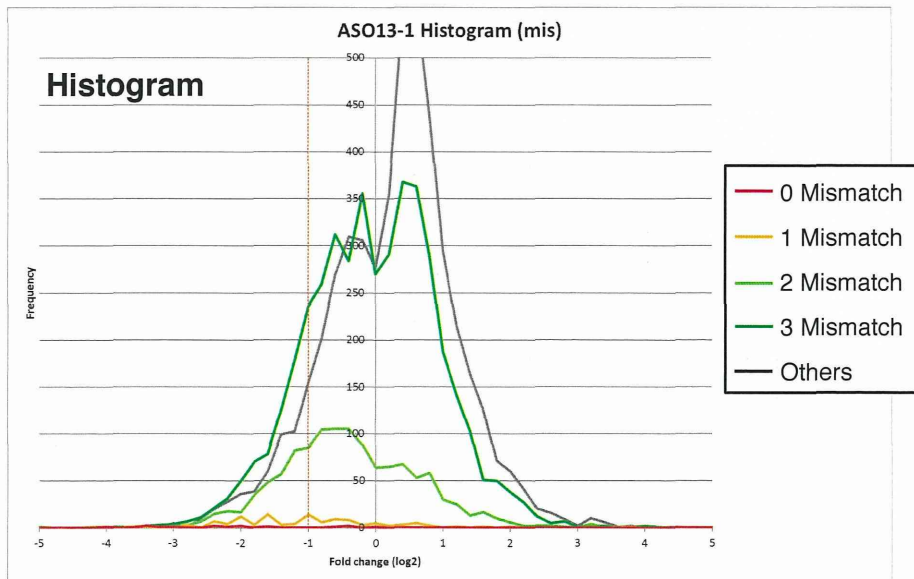
ASO13-1:eGFP mRNAに対して分解活性を有する1塩基長のアンチセンス

ASO13-1と相補性のない遺伝子(Other)が50%未満に減少する確率は「11.2%」であるのに対して、例えば、1塩基ミスマッチを有する遺伝子(Mismatch 1)が50%未満に減少する確率は「57.9%」である。

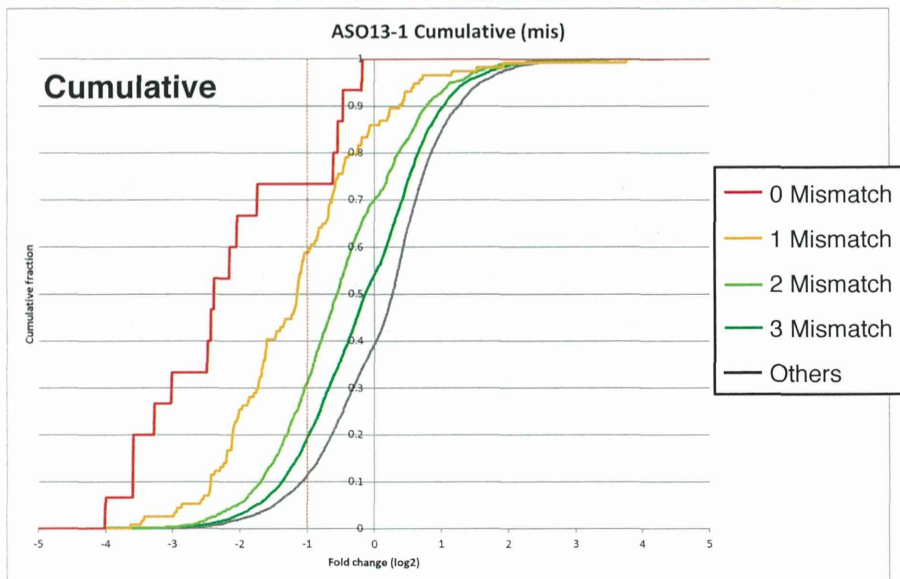
【図表23】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-1とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -



【図表24】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-1とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -



【図表25】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-1とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -

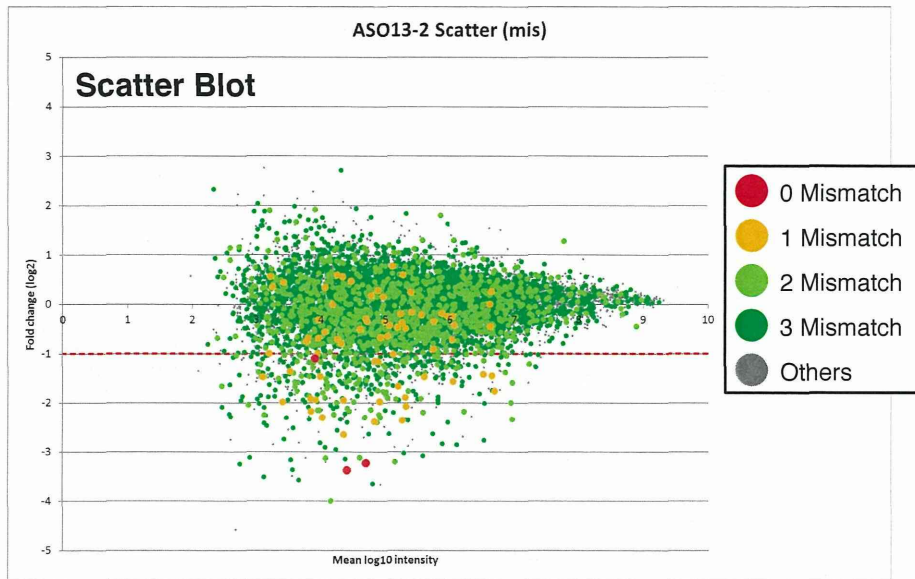


【図表26】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-2とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -

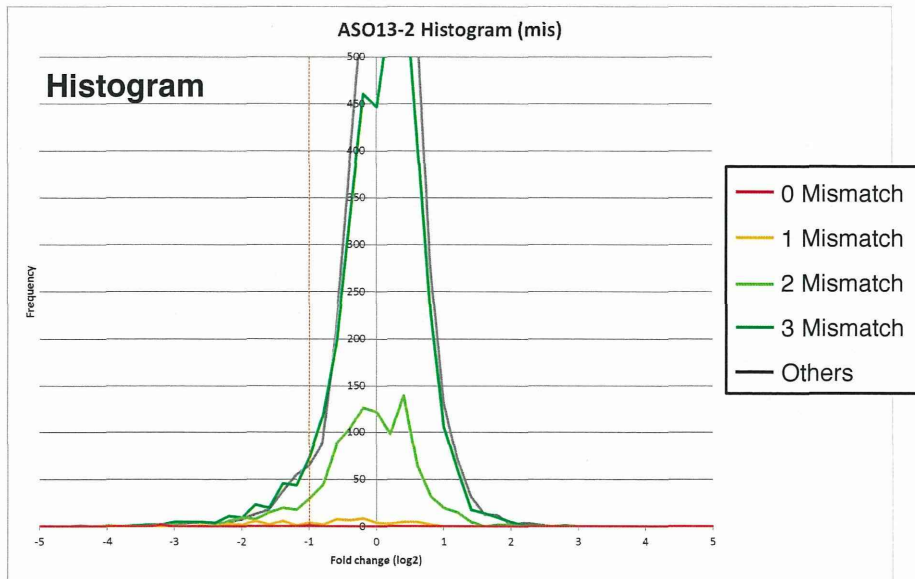
ASO13-2	Mismatch				Other	Total
	0	1	2	3		
1. In Silico Analysis	6	121	1607	7005	13121	26266
2. On Array	6	112	1457	6058	8960	20478
3. Present	3	70	977	3805	5110	12366
4. Varied	3	41	548	2038	2571	6479
5. Down Regulated	3	24	108	249	209	754
6. Percentage	100	34.3	11.1	6.5	4.1	6.1

数値の解釈は図表22と同様である

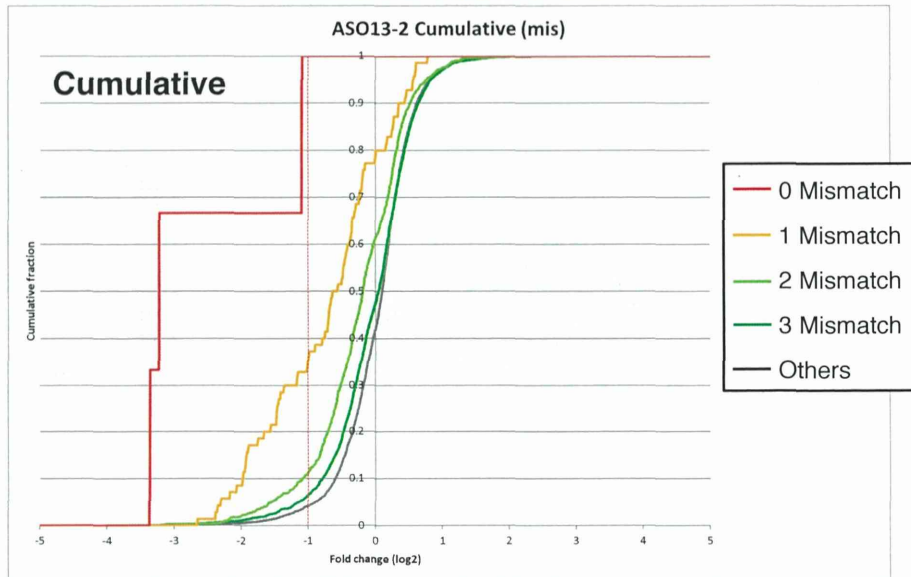
【図表27】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-2とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -



【図表28】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-2とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -



【図表29】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-2とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -

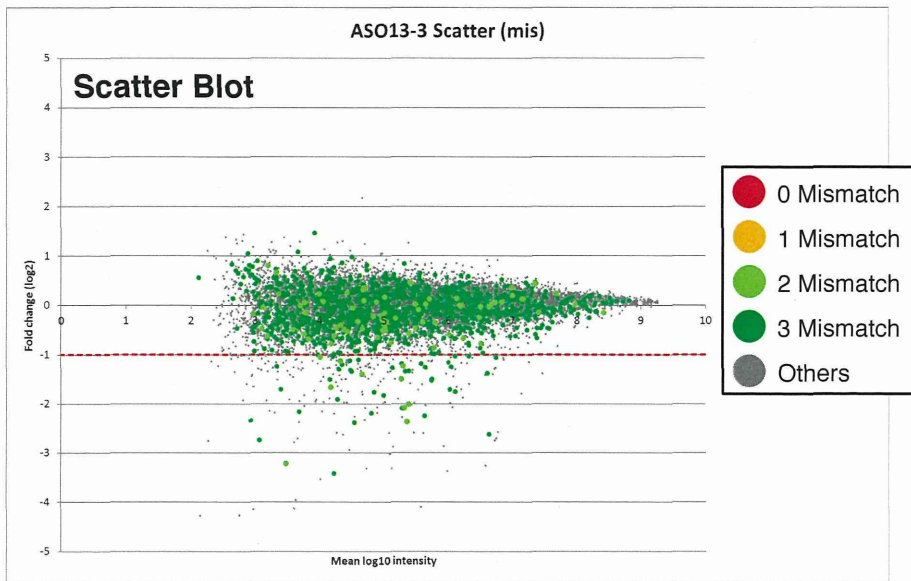


【図表30】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-3とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -

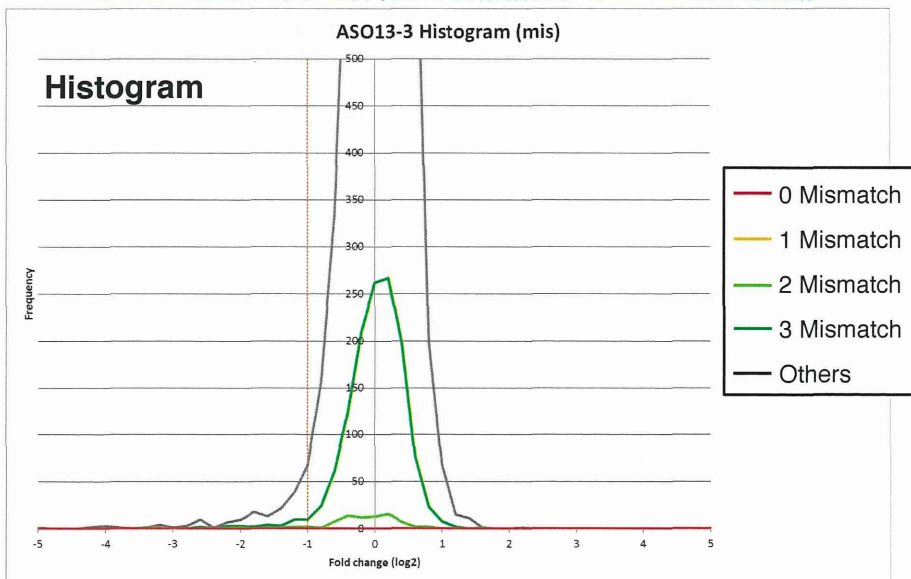
ASO13-3	Mismatch				Other	Total
	0	1	2	3		
1. In Silico Analysis	0	1	147	2177	23306	26266
2. On Array	0	0	121	1926	17862	20478
3. Present	0	0	85	1294	10458	12234
4. Varied	0	0	28	278	1905	2299
5. Down Regulated	0	0	10	35	171	234
6. Percentage	NA	NA	11.8	2.7	1.6	1.9

数値の解釈は図表22と同様である

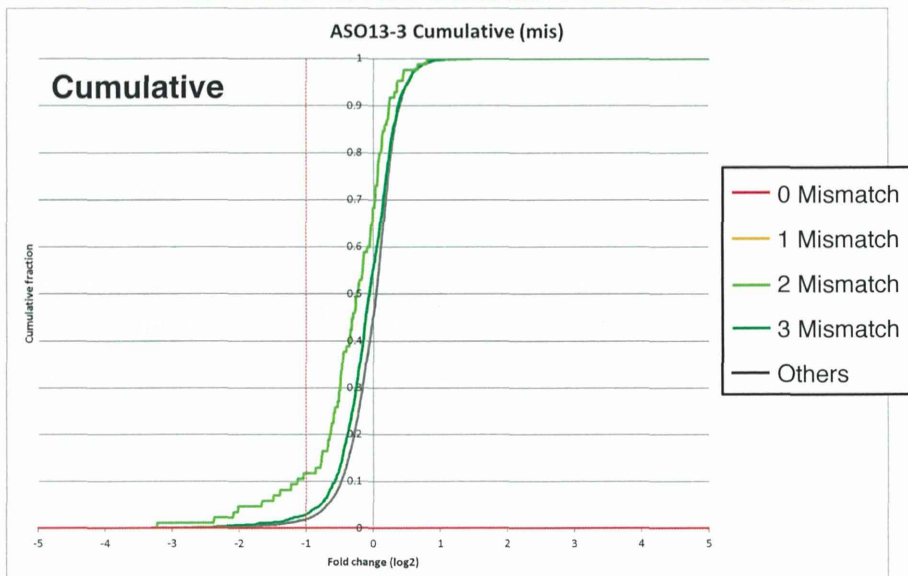
【図表31】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-3とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -



【図表32】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-3とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -



【図表33】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO13-3とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -



【図表34】 マイクロアレイの解析結果(ヒト細胞)
 - ASO15-1とミスマッチを許容して相補結合するmRNAの発現変動 -

ASO15-1	Mismatch					Other	Total
	0	1	2	3	4		
1. In Silico Analysis	1	35	338	2573	7340	12328	26266
2. On Array	1	33	302	2329	6389	8232	20478
3. Present	1	21	175	1489	4160	4476	12322
4. Varied	1	19	149	1184	3276	3507	9724
5. Down Regulated	1	17	90	550	1162	774	3178
6. Percentage	100	81.0	51.4	36.9	27.9	17.3	25.8

数値の解釈は図表22と同様である