

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-512426
(P2024-512426A)

(43)公表日 令和6年3月19日(2024.3.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 Q	1/68 (2018.01)	C 1 2 Q	1/68		4 B 0 2 9
C 1 2 Q	1/6869(2018.01)	C 1 2 Q	1/6869	Z	4 B 0 6 3
C 1 2 M	1/00 (2006.01)	C 1 2 M	1/00	A	
C 1 2 M	1/34 (2006.01)	C 1 2 M	1/34	Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全126頁)

(21)出願番号	特願2023-555635(P2023-555635)	(71)出願人	519434813
(86)(22)出願日	令和4年3月9日(2022.3.9)		ボストンジーン コーポレイション
(85)翻訳文提出日	令和5年11月6日(2023.11.6)		BostonGene Corpora tion
(86)国際出願番号	PCT/US2022/019546		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87)国際公開番号	WO2022/192399		453 ウォルサム ソーヤー・ロード
(87)国際公開日	令和4年9月15日(2022.9.15)		95 스위트 500
(31)優先権主張番号	63/158,818		95 Sawyer Rd. Suite
(32)優先日	令和3年3月9日(2021.3.9)		500 Waltham, Massac husetts 02453 Unite d States of America
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		508057896
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(71)出願人	コーネル・ユニバーシティー CORNELL UNIVERSITY アメリカ合衆国14850ニューヨーク 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 胃がん腫瘍微小環境

(57)【要約】

胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん（GC）腫瘍微小環境（TME）タイプに少なくとも部分的に基づいて、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するための技術。技術は、対象のRNA発現データを取得するステップと；RNA発現データを使用して対象のGC TMEシグネチャを生成するステップと；GC TMEシグネチャを使用して、複数のGC TMEタイプの中から対象のGC TMEタイプを同定するステップと；対象のGC TMEタイプを使用して、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するステップとを含み、GC TMEシグネチャは、複数の遺伝子群のそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、RNA発現データを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

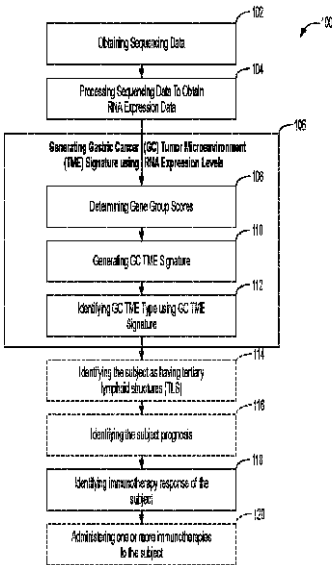


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、

(a) 対象の RNA 発現データを取得するステップと；

(b) 前記 RNA 発現データを使用して前記対象の GC TME シグネチャを生成するステップと；

(c) 前記 GC TME シグネチャを使用して、複数の GC TME タイプの中から前記対象の GC TME タイプを同定するステップと；

(d) 前記対象の GC TME タイプを使用して、前記対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するステップと

を実行するステップを含んでなる、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん (GC) 腫瘍微小環境 (TME) タイプに少なくとも部分的に基づいて、前記対象が前記免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定する方法であって、

前記 RNA 発現データが、表 1 に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかの遺伝子群の各群における少なくともいくつかの遺伝子の RNA 発現レベルを示し、

前記 GC TME シグネチャが、前記複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、

前記生成するステップが、前記 RNA 発現レベルを使用して前記遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、方法。

【請求項 2】

前記 RNA 発現データが、表 2 に列挙された第 2 の複数の遺伝子群の少なくともいくつかの各群における少なくともいくつかの遺伝子の第 2 の RNA 発現レベルをさらに示し、

前記 GC TME シグネチャが、前記第 2 の複数の遺伝子群の少なくともいくつかのそれぞれの遺伝子群に対する第 2 の遺伝子群スコアをさらに含んでなり、

前記生成するステップが、前記第 2 の RNA 発現レベルを使用して前記第 2 の遺伝子群スコアを判定するステップをさらに含んでなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 RNA 発現データが、表 2 に列挙された第 2 の複数の遺伝子群の少なくともいくつかの各群における少なくともいくつかの遺伝子の第 2 の RNA 発現レベルをさらに示す、請求項 1 に記載の方法であって、前記方法が、

(e) 前記 RNA 発現データを使用して前記対象の第 2 の GC TME シグネチャを生成するステップ

をさらに含んでなり、前記第 2 の GC TME シグネチャが、前記第 2 の複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する第 2 の遺伝子群スコアを含んでなり、前記生成するステップが、前記第 2 の RNA 発現レベルを使用して前記第 2 の遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、方法。

【請求項 4】

前記対象の RNA 発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって以前に取得された、配列決定データを取得するステップを含んでなる、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記配列決定データが、少なくとも 100 万回の読み取り、少なくとも 500 万回の読み取り、少なくとも 1000 万回の読み取り、少なくとも 2000 万回の読み取り、少なくとも 5000 万回の読み取り、又は少なくとも 1 億回の読み取りを含んでなる、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記配列決定データが、全エクソーム配列決定 (WES) データ、バルク RNA 配列決定 (RNA-seq) データ、単一細胞 RNA 配列決定 (scRNA-seq) データ、又は次世代配列決定法 (NGS) データを含んでなる、請求項 4 又は 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

前記配列決定データが、マイクロアレイデータを含んでなる、請求項 4 又は 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 GC TME シグネチャを生成する前に、前記 RNA 発現データを 100 万当たりの転写物 (TPM) 単位に正規化するステップ
をさらに含んでなる、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象の RNA 発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定するステップを含んでなる、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法

10

【請求項 10】

前記生物学的サンプルが、前記対象の胃腸組織を含んでなり、任意選択的に前記生物学的サンプルが、前記対象の腫瘍組織を含んでなる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 RNA 発現レベルが、

(i) NK 細胞群: NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KL
RK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、G
ZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；

(ii) T 細胞群: TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、
TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(iii) B 細胞群: CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFR
SF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL
5、PAX5、STAP1；

(iv) Treg 群: FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR
8、IKZF4、IKZF2；

(v) MDSC 群: IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I
1、IL6；

(vi) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群: LGALS1、COL1A1、COL1A
2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL
6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP
5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL
1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA
3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、
CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11
、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(vii) 増殖速度群: MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1
、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1
、MCM2、MCM6；及び

(viii) Lgr5 ISC 群: ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、AR
HGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CC
DC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPA
4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、
IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、
LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT
、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、
SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOA
T1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UT
RN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZN
F680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

20

30

40

50

の遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記RNA発現レベルが、

(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KL
RK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、G
ZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；

(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、
TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFR
SF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL
5、PAX5、STAP1；

(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR
8、IKZF4、IKZF2；

(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I
1、IL6；

(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A
2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL
6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP
5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL
1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA
3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、
CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11
、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1
、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1
、MCM2、MCM6；及び

(viii) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、AR
HGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CC
DC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPA
4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、
IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、
LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT
、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、
SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOA
T1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UT
RN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZN
F680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

の遺伝子群のそれぞれからの各遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる、請求項1～11
のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記RNA発現レベルが、

(a) MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TA
P2、NLRC5、TAPBP；

(b) MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA
-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1
、CIITA；

(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRS
F9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICO
SLG、TNFSF9、CD70；

(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；

(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；

(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRC1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；

(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；

(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；

(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；

(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；

(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；

(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；

(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；

(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び

(s) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF68

10

20

30

40

50

0、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

の遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、特定の遺伝子群について、前記特定の遺伝子群内の少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、前記特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、

(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KL
RK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、G
ZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；

(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、
TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFR
SF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL
5、PAX5、STAP1；

(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR
8、IKZF4、IKZF2；

(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I
1、IL6；

(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A
2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL
6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP
5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL
1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA
3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、
CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11
、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1
、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1
、MCM2、MCM6；及び

(viii) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、AR
HGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CC
DC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPA
4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、
IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、
LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT
、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、
SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOA
T1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UT
RN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZN
F680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

をはじめとする遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれに対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、それぞれの遺伝子群について、それぞれの遺伝子群における遺伝子のそれぞれのRNA発現レベルを使用して、それぞれの特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、

(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KL
RK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、G
ZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；

(i i) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(i i i) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；

(i v) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；

(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；

(v i) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(v i i) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び

(v i i i) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

をはじめとする遺伝子群のそれぞれに対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、

(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；

(i i) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(i i i) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；

(i v) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；

(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；

(v i) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL

10

20

30

40

50

6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び

(viii) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

の遺伝子群の1つにおける遺伝子の少なくとも一部についてのRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定するステップを含んでなる、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、

(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；

(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；

(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；

(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；

(vi) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び

(viii) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、AR

HGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

10

の遺伝子群のそれぞれにおける各遺伝子についてのRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、特定の遺伝子群について、前記特定の遺伝子群内の少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、前記特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、

(a) MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；

(b) MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；

20

(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；

(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；

(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；

(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；

30

(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；

(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；

40

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；

(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；

(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；

(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；

(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；

50

(p) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群: LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX;

(q) 血管新生群: VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5;

(r) 増殖速度群: MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6; 及び

(s) Lgr5 ISC 群: ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PI

TPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

【請求項 19】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプル GSEA (ssGSEA) 技術を使用して、

(a) MHC I 群: HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP;

(b) MHC II 群: HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA;

(c) 共活性化分子群: CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70;

(d) エフェクター細胞群: IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B;

(e) T細胞輸送群: CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6;

(f) NK細胞群: NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRC1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3;

(g) T細胞群: TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1;

(h) B細胞群: CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1;

10

20

30

40

50

(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；

(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；

(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；

(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；

(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；

(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CAA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；

(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び

(s) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

の遺伝子群のそれぞれ1つにおける遺伝子の少なくとも一部についてのRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを決定するステップを含んでなる、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプルGSEA(ssGSEA)技術を使用して、

(a) MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；

(b) MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；

(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRS

10

20

30

40

50

F 9、CD 27、CD 80、CD 86、CD 40LG、CD 83、TNFSF 4、ICOSLG、TNFSF 9、CD 70；

(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；

(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；

(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRP1、SH2D1B、NCR3；

(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；

(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；

(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；

(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；

(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；

(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；

(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；

(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；

(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；

(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；

(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；

(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び

(s) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、

10

20

30

40

50

SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93

の遺伝子群のそれぞれにおける各遺伝子についてのRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記GC TMEシグネチャを生成するステップが、前記遺伝子群スコアを正規化するステップをさらに含んでなり、前記正規化するステップが、前記遺伝子群スコアにランク推定及び／又は中央値スケーリングを適用するステップを含んでなる、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記複数のGC TMEタイプが、それぞれの複数のGC TMEシグネチャクラスタに関連付けられ、

前記GC TMEシグネチャを使用して複数のGC TMEタイプの中から前記対象のGC TMEタイプを同定するステップが、

前記対象のGC TMEシグネチャを前記複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；

前記対象のGC TMEタイプを、前記対象のGC TMEシグネチャが関連付けられている前記複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するGC TMEタイプとして同定するステップと

を含んでなる、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することによって、複数セットのRNA発現データを取得するステップと；

前記複数セットのRNA発現データから複数のGC TMEシグネチャを生成するステップと；

前記複数のGCシグネチャをクラスタリングして、前記複数のGC TMEシグネチャクラスタを取得するステップと

を含んでなり、前記複数セットのRNA発現データのそれぞれが、表1に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを示し、前記複数のGC TMEシグネチャのそれぞれの特定の1つについて、前記複数のGC TMEシグネチャのそれぞれが、前記複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、

前記生成するステップが、それに対して前記特定の1つのGC TMEシグネチャが生成されているRNA発現データの特定のセットにおける前記RNA発現レベルを使用して、前記遺伝子群スコアを判定することによって前記GC TMEシグネチャを判定するステップを含んでなる、

前記複数のGC TMEシグネチャクラスタを生成するステップをさらに含んでなる、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記クラスタリングが、密集クラスタリング、スペクトルクラスタリング、k平均クラスタリング、階層クラスタリング、及び／又は凝集クラスタリングを含んでなる、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記階層クラスタリングが、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを使用して実行される、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記対象のGC TMEシグネチャを使用して前記複数のGC TMEシグネチャクラスタを更新するステップをさらに含んでなり、前記対象のGC TMEシグネチャが、閾値数の対象に対する閾値数のGC TMEシグネチャの1つであり、前記閾値数のGC

10

20

30

40

50

TMEシグネチャが生成されると、前記GC TMEシグネチャクラスタが更新される、請求項23～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記閾値数のGC TMEシグネチャが、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも500、少なくとも1000、又は少なくとも5000のGC TMEシグネチャである、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記更新するステップが、密集クラスタリング、スペクトルクラスタリング、k平均クラスタリング、階層クラスタリング、及び／又は凝集クラスタリングを適用するステップを含んでなる、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記階層クラスタリングが、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを使用して実行される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

第2の対象のGC TMEタイプを判定するステップをさらに含んでなり、前記第2の対象のGC TMEタイプが、前記更新されたGC TMEシグネチャクラスタを使用して同定され、前記同定するステップが、

前記第2の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得されたRNA発現データから、前記第2の対象のGC TMEシグネチャを判定するステップと；

前記第2の対象のGC TMEシグネチャを前記複数の前記更新されたGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；

前記第2の対象のGC TMEタイプを、前記第2の対象のGC TMEシグネチャが関連付けられている前記複数の更新されたGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するGC TMEタイプとして同定するステップと

をさらに含んでなる、請求項23～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記複数の複数のGC TMEタイプが、GC TMEタイプA、GC TMEタイプB、GC TMEタイプC、GC TMEタイプD、及びGC TMEタイプEを含んでなる、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記対象がGC TMEタイプEを有すると同定された場合、前記対象が三次リンパ構造(TLS)を有すると同定されるステップをさらに含んでなる、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記対象がGC TMEタイプEを有すると同定された場合、任意選択的に、全生存期間(OS)又は無増悪生存期間(PFS)によって測定される、良好な予後を有する可能性が高いと同定するステップをさらに含んでなる、請求項1～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

前記第2の複数の遺伝子群における遺伝子のRNA発現レベルが、

(i) Th17シグネチャ群：IL17F、IL17A、IL26、IL22、RORC、BATF、IL23R、CCR6；

(ii) ガンマデルタ($\gamma\Delta$) T細胞群：TRGC1、TRDC、TRDV2、TRGC2、TRDV1；

(iii) 腫瘍抑制因子群：LATS1、LATS2、FBXW7、BAP1、KLF4、SASH1、CASP3、MLKL、SOCS1；

(iv) 発がん遺伝子群：KRAS、AKT1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV3、MET、CCND1、INPPL1、CHD1L、RACGAP1；

(v) Myc標的群：AIMP2、BYSL、CBX3、CDK4、DCTPP1、D

10

20

30

40

50

DX18、DUSP2、EXOSC5、FARSA、GNL3、GRWD1、HK2、HSPD1、HSPE1、IMP4、IPO4、LAS1L、MAP3K6、MCM4、MCM5、MPHOSPH10、MRTO4、MYBBP1A、MYC、NDUFAF4、NIP7、NOC4L、NOLC1、NOP16、NOP2、NOP56、NPM1、PA2G4、PES1、PHB、PLK1、PLK4、PPAN、PPRC1、PRMT3、PUS1、RABEPK、RCL1、RRP12、RRP9、SLC19A1、SLC29A2、SORD、SRM、SUPV3L1、TBRG4、TCOF1、TFB2M、TMEM97、UNG、UTP20、WDR43、WDR74；

(v i) Th2シグネチャ群：IL4、IL5、IL13、IL10、GATA3、CCR4；及び

(v i i) Th1シグネチャ群：IFNG、IL2、CD40LG、IL21、TBX21、STAT4、IL12RB2

の遺伝子群のうち少なくとも2つのそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる、請求項3～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記第2の複数の遺伝子群内の遺伝子のRNA発現レベルが、

(i) Th17シグネチャ群：IL17F、IL17A、IL26、IL22、RORC、BATF、IL23R、CCR6；

(i i) ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞群：TRGC1、TRDC、TRDV2、TRGC2、TRDV1；

(i i i) 腫瘍抑制因子群：LATS1、LATS2、FBXW7、BAP1、KLF4、SASH1、CASP3、MLKL、SOCS1；

(i v) 発がん遺伝子群：KRAS、AKT1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV3、MET、CCND1、INPPL1、CHD1L、RACGAP1；

(v) Myc 標的群：AIMP2、BYSL、CBX3、CDK4、DCTPP1、DX18、DUSP2、EXOSC5、FARSA、GNL3、GRWD1、HK2、HSPD1、HSPE1、IMP4、IPO4、LAS1L、MAP3K6、MCM4、MCM5、MPHOSPH10、MRTO4、MYBBP1A、MYC、NDUFAF4、NIP7、NOC4L、NOLC1、NOP16、NOP2、NOP56、NPM1、PA2G4、PES1、PHB、PLK1、PLK4、PPAN、PPRC1、PRMT3、PUS1、RABEPK、RCL1、RRP12、RRP9、SLC19A1、SLC29A2、SORD、SRM、SUPV3L1、TBRG4、TCOF1、TFB2M、TMEM97、UNG、UTP20、WDR43、WDR74；

(v i) Th2シグネチャ群：IL4、IL5、IL13、IL10、GATA3、CCR4；及び

(v i i) Th1シグネチャ群：IFNG、IL2、CD40LG、IL21、TBX21、STAT4、IL12RB2の各遺伝子群からの各遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、

(i) Th17シグネチャ群：IL17F、IL17A、IL26、IL22、RORC、BATF、IL23R、CCR6；

(i i) ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞群：TRGC1、TRDC、TRDV2、TRGC2、TRDV1；

(i i i) 腫瘍抑制因子群：LATS1、LATS2、FBXW7、BAP1、KLF4、SASH1、CASP3、MLKL、SOCS1；

(i v) 発がん遺伝子群：KRAS、AKT1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV3、MET、CCND1、INPPL1、CHD1L、RACGAP

10

20

30

40

50

1 ;

(v) Myc 標的群 : AIMP2、BYSL、CBX3、CDK4、DCTPP1、DX18、DUSP2、EXOSC5、FARSA、GNL3、GRWD1、HK2、HSPD1、HSPE1、IMP4、IPO4、LAS1L、MAP3K6、MCM4、MCM5、MPHOSPH10、MRTO4、MYBBP1A、MYC、NDUFAF4、NIP7、NOC4L、NOLC1、NOP16、NOP2、NOP56、NPM1、PA2G4、PES1、PHB、PLK1、PLK4、PPAN、PPRC1、PRMT3、PUS1、RABEPK、RCL1、RRP12、RRP9、SLC19A1、SLC29A2、SORD、SRM、SUPV3L1、TBRG4、TCOF1、TFB2M、TMEM97、UNG、UTP20、WDR43、WDR74 ;

10

(vi) Th2 シグネチャ群 : IL4、IL5、IL13、IL10、GATA3、CCR4 ; 及び

(vii) Th1 シグネチャ群 : IFNG、IL2、CD40LG、IL21、TBX21、STAT4、IL12RB2 の遺伝子群の 1 つにおける遺伝子の少なくともいくつかの第 2 の RNA 発現レベルから、第 1 の遺伝子群の第 1 のスコアを判定するステップを含んでなる、請求項 34 又は 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプル GSEA (ssGSEA) 技術を使用して、

(i) Th17 シグネチャ群 : IL17F、IL17A、IL26、IL22、RORC、BATF、IL23R、CCR6 ;

20

(ii) ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T 細胞群 : TRGC1、TRDC、TRDV2、TRGC2、TRDV1 ;

(iii) 腫瘍抑制因子群 : LATS1、LATS2、FBXW7、BAP1、KLF4、SASH1、CASP3、MLKL、SOCS1 ;

(iv) 発がん遺伝子群 : KRAS、AKT1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV3、MET、CCND1、INPPL1、CHD1L、RACGAP1 ;

(v) Myc 標的群 : AIMP2、BYSL、CBX3、CDK4、DCTPP1、DX18、DUSP2、EXOSC5、FARSA、GNL3、GRWD1、HK2、HSPD1、HSPE1、IMP4、IPO4、LAS1L、MAP3K6、MCM4、MCM5、MPHOSPH10、MRTO4、MYBBP1A、MYC、NDUFAF4、NIP7、NOC4L、NOLC1、NOP16、NOP2、NOP56、NPM1、PA2G4、PES1、PHB、PLK1、PLK4、PPAN、PPRC1、PRMT3、PUS1、RABEPK、RCL1、RRP12、RRP9、SLC19A1、SLC29A2、SORD、SRM、SUPV3L1、TBRG4、TCOF1、TFB2M、TMEM97、UNG、UTP20、WDR43、WDR74 ;

30

(vi) Th2 シグネチャ群 : IL4、IL5、IL13、IL10、GATA3、CCR4 ; 及び

(vii) Th1 シグネチャ群 : IFNG、IL2、CD40LG、IL21、TBX21、STAT4、IL12RB2

40

の遺伝子群のそれぞれ 1 つにおける各遺伝子の RNA 発現レベルから、前記遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項 34 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

(c) の同定するステップが、前記第 2 の GC TME シグネチャを使用して実行される、請求項 34 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

(d) の同定するステップが、前記第 2 の GC TME シグネチャを使用して実行される、請求項 34 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

50

前記対象が G C T M E タイプ B に割り当てられた場合、免疫療法に応答する可能性が高いとして前記対象を同定するステップをさらに含んでなる、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記対象が G C T M E タイプ E に割り当てられた場合、免疫療法に応答する可能性が高いとして前記対象を同定するステップをさらに含んでなる、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記対象がマイクロサテライト安定型 (M S S) である、請求項 4 0 又は 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記対象がエプスタイン・バーウイルス (E B V) 低価又は E B V 陰性である、請求項 4 0 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記対象に免疫療法を投与するステップをさらに含んでなる、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記免疫療法が、 P D 1 阻害剤、任意選択的にペムブロリズマブを含んでなる、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

対象の免疫療法に対する疾患制御率 (D C R) を予測するための方法であって、前記方法が、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、

(i) 請求項 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の方法を使用して前記対象の G C T M E を同定するステップと；

(i i) 前記対象が G C T M E タイプ B 又は G C T M E タイプ E に割り当てられた場合、 G C T M E タイプ A 、 G C T M E タイプ C 、又は G C T M E タイプ D を有する対象と比較して、 D C R が増加している可能性があるとして前記対象を同定するステップと
を実行するステップを含んでなる、方法。

【請求項 4 7】

前記免疫療法が P D 1 阻害剤、任意選択的にペムブロリズマブを含んでなる、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

G C T M E タイプ B を有する対象の D C R が 5 0 % を超える、請求項 4 6 又は 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

G C T M E タイプ E を有する対象の D C R が 5 0 % を超える、請求項 4 6 又は 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記対象がマイクロサテライト安定型 (M S S) である、請求項 4 6 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記対象がエプスタイン・バーウイルス (E B V) 低価又は E B V 陰性である、請求項 4 6 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記対象に免疫療法を投与するステップをさらに含んでなる、請求項 4 6 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び

前記少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、前

10

20

30

40

50

記少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん（GC）腫瘍微小環境（TME）タイプに少なくとも部分的に基づいて、前記対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも1つのコンピュータ可読記憶媒体を含んでなるシステムであって、前記方法が、

（a）前記対象のRNA発現データを取得するステップと；

（b）前記RNA発現データを使用して前記対象のGC TMEシグネチャを生成するステップと；

（c）前記GC TMEシグネチャを使用して、複数のGC TMEタイプの中から前記対象のGC TMEタイプを同定するステップと；

（d）前記対象のGC TMEタイプを使用して、前記対象が前記免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するステップとを含んでなり、

前記RNA発現データが、表1に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかの遺伝子群の各群における少なくともいくつかの遺伝子のRNA発現レベルを示し、

前記GC TMEシグネチャが、前記複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、

前記生成するステップが、前記RNA発現レベルを使用して前記遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、システム。

【請求項54】

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、前記少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん（GC）腫瘍微小環境（TME）タイプに少なくとも部分的に基づいて、前記対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも1つのコンピュータ可読記憶媒体であって、前記方法が、

（a）前記対象のRNA発現データを取得するステップと；

（b）前記RNA発現データを使用して前記対象のGC TMEシグネチャを生成するステップと；

（c）前記GC TMEシグネチャを使用して、複数のGC TMEタイプの中から前記対象のGC TMEタイプを同定するステップと；

（d）前記対象のGC TMEタイプを使用して、前記対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するステップとを含んでなり、

前記RNA発現データが、表1に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかの遺伝子群の各群における少なくともいくつかの遺伝子のRNA発現レベルを示し、

前記GC TMEシグネチャが、前記複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、

前記生成するステップが、前記RNA発現レベルを使用して前記遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項55】

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び

前記少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、前記少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに対象の免疫療法に対する疾患制御率（DCR）を予測するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも1つの非一時的コンピュータ可読記憶媒体を含んでなるシステムであって、前記方法が、

（i）請求項1～54のいずれか一項に記載の方法を使用して前記対象のGC TME

10

20

30

40

50

を同定するステップと；

(i i) 前記対象が G C T M E タイプ B 又は G C T M E タイプ E に割り当てられた場合、G C T M E タイプ A、G C T M E タイプ C、又は G C T M E タイプ D を有する対象と比較して、D C R が増加している可能性があるとして前記対象を同定するステップと

を含んでなる、システム。

【請求項 5 6】

少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、前記少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサに対象の免疫療法に対する疾患制御率 (D C R) を予測するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも 1 つの非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、前記方法が、

(i) 請求項 1 ～ 5 5 のいずれか一項に記載の方法を使用して前記対象の G C T M E を同定するステップと；

(i i) 前記対象が G C T M E タイプ B 又は G C T M E タイプ E に割り当てられた場合、G C T M E タイプ A、G C T M E タイプ C、又は G C T M E タイプ D を有する対象と比較して、D C R が増加している可能性があるとして前記対象を同定するステップと

を含んでなる、非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全内容が参照により本明細書に援用される、「B C E L L - E N R I C H E D T U M O R M I C R O E N V I R O N M E N T S」と題された 2 0 2 1 年 3 月 9 日出願の米国仮特許出願第 6 3 / 1 5 8 , 8 1 8 号明細書の出願日の 3 5 U . S . C . § 1 1 9 (e) に基づく利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

患者又は対象が有するがんの種類を正確に特性評価し、潜在的にその患者に 1 つ又は複数の効果的な治療法を選択することは、その患者の生存及び全体的な健康にとって極めて重要であり得る。がんの特徴を明らかにし、予後を予測し、効果的な治療法を同定し、がんを有する患者の個別化医療を支援する上での進歩が求められている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本開示の態様は、胃がんを有する対象を特徴付けるための技術に関する。本開示は、対象への G C T M E タイプの割り当てを可能にする、胃がんを有する対象から取得された R N A 発現データを使用して胃がん (G C) 腫瘍微小環境 (T M E) シグネチャを作製することによって、胃がんを有する対象の腫瘍微小環境 (T M E) を同定するための方法に部分的に基づいている。いくつかの実施形態では、対象の G C T M E タイプは、例えば、対象が良好な予後を有する可能性、及び／又は対象が、免疫療法剤 (例えば、免疫チェックポイント阻害剤) などの特定の治療薬による治療に応答する可能性があることなど、対象 (又は対象のがん) の 1 つ又は複数の特徴を示す。

【0004】

したがって、いくつかの態様では、本開示は、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、(a) 対象の R N A 発現データを取得するステップと；(b) R N A 発現データを使用して対象の G C T M E シグネチャを生成するステップと；(c) G C T M E シグネチャを使用して、複数の G C T M E タイプの中から対象の G C T M E タイプを同定するステップと；(d) G C T M E タイプを使用して、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するステップとを実行するステップを含んで

なる、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん（G C）腫瘍微小環境（T M E）タイプに少なくとも部分的に基づいて、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定する方法を提供し、R N A発現データは、表 1 に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかの遺伝子群の各群における少なくともいくつかの遺伝子の R N A 発現レベルを示し、G C T M E シグネチャは、複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、R N A 発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【0005】

本開示の態様には、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、（i）先行する請求項のいずれか一項に記載の方法を使用して対象の G C T M E を同定するステップと；（i i）対象が G C T M E タイプ B 又は G C T M E タイプ E に割り当てられた場合、G C T M E タイプ A、G C T M E タイプ C、又は G C T M E タイプ D を有する対象と比較して、D C R が増加している可能性があるとして対象を同定するステップとを実行するステップを含んでなる、対象の免疫療法に対する疾患制御率（D C R）を予測するための方法が含まれる。

【0006】

本開示の態様は、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサに、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん（G C）腫瘍微小環境（T M E）タイプに少なくとも部分的に基づいて、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも 1 つのコンピュータ可読記憶媒体を含んでなるシステムを含み、方法は、（a）対象の R N A 発現データを取得するステップと；（b）R N A 発現データを使用して対象の G C T M E シグネチャを生成するステップと；（c）G C T M E シグネチャを使用して、複数の G C T M E タイプの中から対象の G C T M E タイプを同定するステップと；（d）G C T M E タイプを使用して、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するステップとを含んでなり、R N A 発現データは、表 1 に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかの遺伝子群の各群における少なくともいくつかの遺伝子の R N A 発現レベルを示し、G C T M E シグネチャは、複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、R N A 発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【0007】

本開示の態様は、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサに、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん（G C）腫瘍微小環境（T M E）タイプに少なくとも部分的に基づいて、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも 1 つのコンピュータ可読記憶媒体を含み、（a）対象の R N A 発現データを取得するステップと；（b）R N A 発現データを使用して対象の G C T M E シグネチャを生成するステップと；（c）G C T M E シグネチャを使用して、複数の G C T M E タイプの中から対象の G C T M E タイプを同定するステップと；（d）G C T M E タイプを使用して、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するステップとを含んでなり、R N A 発現データは、表 1 に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかの遺伝子群の各群における少なくともいくつかの遺伝子の R N A 発現レベルを示し、G C T M E シグネチャは、複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、R N A 発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【0008】

本開示の態様は、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに対象の免疫療法に対する疾患制御率（DCR）を予測するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも1つの非一時的コンピュータ可読記憶媒体を含んでなるシステムを含み、方法は、（i）先行する請求項のいずれか一項に記載の方法を使用して対象のGC TMEを同定するステップと；（ii）対象がGC TMEタイプB又はGC TMEタイプEに割り当てられた場合、GC TMEタイプA、GC TMEタイプC、又はGC TMEタイプDを有する対象と比較して、DCRが増加している可能性があるとして対象を同定するステップとを含んでなる。

10

【0009】

本開示の態様は、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに対象の免疫療法に対する疾患制御率（DCR）を予測するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも1つの非一時的コンピュータ可読記憶媒体を含み、（i）先行する請求項のいずれか一項に記載の方法を使用して対象のGC TMEを同定するステップと；（ii）対象がGC TMEタイプB又はGC TMEタイプEに割り当てられた場合、GC TMEタイプA、GC TMEタイプC、又はGC TMEタイプDを有する対象と比較して、DCRが増加している可能性があるとして対象を同定するステップとを含んでなる。

20

【0010】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、表2に列挙された第2の複数の遺伝子群の少なくともいくつかの各群における少なくともいくつかの遺伝子のRNA発現レベルをさらに示し、ここで、GC TMEシグネチャは、第2の複数の遺伝子群の少なくともいくつかのそれぞれの遺伝子群に対する第2の遺伝子群スコアをさらに含んでなり、ここで、生成するステップは、第2のRNA発現レベルを使用して第2の遺伝子群スコアを判定するステップをさらに含んでなる。

【0011】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、表2に列挙された第2の複数の遺伝子群の少なくともいくつかの各群における少なくともいくつかの遺伝子のRNA発現レベルをさらに示し、方法は、（e）RNA発現データを使用して第2のGC TMEシグネチャを生成するステップをさらに含んでなり、第2のGC TMEシグネチャは、第2の複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する第2の遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、第2のRNA発現レベルを使用して第2の遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

30

【0012】

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって、以前に取得された配列決定RNAデータを取得するステップを含んでなる。

【0013】

いくつかの実施形態では、配列決定データは、少なくとも100万回の読み取り、少なくとも500万回の読み取り、少なくとも1000万回の読み取り、少なくとも2000万回の読み取り、少なくとも5000万回の読み取り、又は少なくとも1億回の読み取りを含んでなる。

40

【0014】

いくつかの実施形態では、配列決定データは、全エクソーム配列決定（WES）データ、バルクRNA配列決定（RNA-seq）データ、単一細胞RNA配列決定（scRNA-seq）データ、又は次世代配列決定法（NGS）データを含んでなる。いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含んでなる。

【0015】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、GC-TMEシグネチャを生成する前に、RNA発現データを100万当たりの転写物(TPM)単位に正規化するステップをさらに含んでなる。

【0016】

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定するステップを含んでなる。

【0017】

いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の胃腸組織を含んでなる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の腫瘍組織を含んでなる。

【0018】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、次の遺伝子群のうち少なくとも2つのそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる：(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii) Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPN1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93。

【0019】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、次の各遺伝子群からの各遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる：(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B

10

20

30

40

50

、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg 群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC 群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFR A、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び (viii) Lgr5ISC 群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93。

10

20

30

40

50

【0020】

いくつかの実施形態では、RNA 発現レベルは、次の遺伝子群のうち少なくとも2つのそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA 発現レベルを含んでなる：(a) MHC I 群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHC II 群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg 群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：M

PO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s) Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93。

10

20

30

40

50

【0021】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群における少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、特定の群に対する遺伝子群スコアを判定し、(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii) Lgr5ISC群：ABT

B2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93をはじめとする遺伝子群のうち少なくとも2つのそれぞれに対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

【0022】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、各遺伝子群について、各遺伝子群における各遺伝子のRNA発現レベルを使用して、各特定の群の遺伝子群スコアを判定し、(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii) Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93をはじめとする各遺伝子群に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

20

30

40

【0023】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA(ssGSEA)技術を使用して、次の遺伝子群の1つにおける遺伝子の少なくともいくつかのRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定するステップを含

50

んでなる：(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii) Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93。

10

20

30

【0024】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA(ssGSEA)技術を使用して、以下の各遺伝子群における各遺伝子のRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる：(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、AD

40

50

AMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93。

10

20

30

40

50

【0025】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群における少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、特定の群に対する遺伝子群スコアを判定し、(a) MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、

MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s) Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNCH1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93をはじめとする遺伝子群のうち少なくとも2つのそれぞれに対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

【0026】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA(ssGSEA)技術を使用して、次の遺伝子群のそれぞれ1つにおける少なくともいくつかの遺伝子のRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる：(a) MHCⅠ群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHCⅡ群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、CO

20

30

40

50

L6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s) Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93。

10

20

【0027】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA(ssGSEA)技術を使用して、以下の各遺伝子群における各遺伝子のRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる：(a) MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、

30

40

50

MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p)がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q)血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r)増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s)Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93。

10

20

30

40

50

【0028】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャを生成するステップは、遺伝子群スコアを正規化するステップをさらに含んでなり、ここで、正規化するステップは、ランク推定及び／又は中央値スケーリングを遺伝子群スコアに適用するステップを含んでなる。

【0029】

いくつかの実施形態では、複数のGC TMEタイプは、それぞれの複数のGC TMEシグネチャクラスタに関連付けられ、ここで、GC TMEシグネチャを使用して複数のGC TMEタイプの中から対象のGC TMEタイプを同定するステップは、対象のGC TMEシグネチャを複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；対象のGC TMEタイプを、対象のGC TMEシグネチャが関連付けられている複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するGC TMEタイプとして同定するステップとを含んでなる。

【0030】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数のGC TMEシグネチャクラスタを生成するステップをさらに含んでなり、複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することによって、RNA発現データの複数のセットを取得するステップと；RNA発現データの複数のセットから複数のGC TMEシグネチャを生成するステップとを含んでなり、RNA発現データの複数のセットのそれぞれは、表1に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかのそれぞれにおける少なくともいくつかの遺伝子のRNA発現レベルを示し；複数のGC TMEシグネチャのそれぞれは、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり；複数のGC TMEシグネチャの特定の1つ毎に、それに対して特定の1つのGC TMEシグネチャが生成されているRNA発現データの特定のセットにおけるRNA発現レベルを使用して、遺伝子群スコアを判定することによってGC TMEシグネチャを判定するステップと；複数のGCシグネチャをクラスタリングして、複数のGC TMEシグネチャクラスタを取得するステップとを含んでなる。

【0031】

いくつかの実施形態では、クラスタリングは、密集クラスタリング、スペクトルクラスタリング、k平均クラスタリング、階層クラスタリング、及び／又は凝集クラスタリングを含んでなる。いくつかの実施形態では、階層クラスタリングは、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを用いて実行される。

【0032】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象のGC TMEシグネチャを使用して複数のGC TMEシグネチャクラスタを更新するステップをさらに含んでなり、対象のGC TMEシグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数のGC TMEシグネチャの1つであり、GC TMEシグネチャの閾値数が生成されると、GC TMEシグネチャクラスタが更新される。

10

【0033】

いくつかの実施形態では、閾値数のGC TMEシグネチャは、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも500、少なくとも1000、又は少なくとも5000のGC TMEシグネチャである。

【0034】

いくつかの実施形態では、更新は、密集クラスタリング、スペクトルクラスタリング、K平均クラスタリング、階層クラスタリング、及び／又は凝集クラスタリングを適用するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、階層クラスタリングは、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを用いて実行される。

20

【0035】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、第2の対象のGC TMEタイプを判定するステップをさらに含んでなり、ここで第2の対象のGC TMEタイプは、更新されたGC TMEシグネチャクラスタを使用して同定され、ここで同定するステップは、第2の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得されたRNA発現データから、第2の対象のGC TMEシグネチャを判定するステップと；第2の対象のGC TMEシグネチャを複数の更新されたGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；第2の対象のGC TMEタイプを、第2の対象のGC TMEシグネチャが関連付けられている複数の更新されたGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するGC TMEタイプとして同定するステップとを含んでなる。

30

【0036】

いくつかの実施形態では、複数のGC TMEタイプは、GC TMEタイプA、GC TMEタイプB、GC TMEタイプC、GC TMEタイプD、及びGC TMEタイプEを含んでなる。

【0037】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象がGC TMEタイプEを有すると同定された場合、対象が三次リンパ構造(TLS)を有すると同定するステップをさらに含んでなる。

【0038】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象が良好な予後を有する可能性が高いと同定するステップをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、良好な予後を有する高い可能性は、対象がGC TMEタイプEを有すると同定された場合、全生存期間(OS)又は無増悪生存期間(PFS)によって測定される。

40

【0039】

いくつかの実施形態では、第2の複数の遺伝子群における遺伝子のRNA発現レベルは、次の遺伝子群のうち少なくとも2つのそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる：(i) Th17シグネチャ群：IL17F、IL17A、IL26、IL22、RORC、BATF、IL23R、CCR6；(ii) ガンモデルタ(γΔ) T細胞群：TRGC1、TRDC、TRDV2、TRGC2、TRDV1；(iii)

50

i) 腫瘍抑制因子群: LAT S 1、LAT S 2、FBXW 7、BAP 1、KLF 4、SASH 1、CASP 3、MLKL、SOCS 1; (iv) 発がん遺伝子群: KRAS、AKT 1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV 3、MET、CCND 1、INPPL 1、CHD 1L、RACGAP 1; (v) Myc 標的群: AIMP 2、BYSL、CBX 3、CDK 4、DCTPP 1、DDX 18、DUSP 2、EXOSC 5、FARSA、GNL 3、GRWD 1、HK 2、HSPD 1、HSPE 1、IMP 4、IPO 4、LAS 1L、MAP3K 6、MCM 4、MCM 5、MPHOSPH 10、MRT O 4、MYBBP 1A、MYC、NDUFAF 4、NIP 7、NOC 4L、NOLC 1、NOP 16、NOP 2、NOP 56、NPM 1、PA2G 4、PES 1、PHB、PLK 1、PLK 4、PPAN、PPRC 1、PRMT 3、PUS 1、RABEPK、RCL 1、RRP 12、RRP 9、SLC 19A 1、SLC 29A 2、SORD、SRM、SUPV 3L 1、TBRG 4、TCOF 1、TFB 2M、TMEM 97、UNG、UTP 20、WDR 43、WDR 74; (vi) Th 2シグネチャ群: IL 4、IL 5、IL 13、IL 10、GATA 3、CCR 4; 及び (vii) Th 1シグネチャ群: IFNG、IL 2、CD 40LG、IL 21、TBX 21、STAT 4、IL 12RB 2。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、第2の複数の遺伝子群における遺伝子のRNA発現レベルは、以下の各遺伝子群からの各遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる: (i) Th 17シグネチャ群: IL 17F、IL 17A、IL 26、IL 22、RORC、BATF、IL 23R、CCR 6; (ii) ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞群: TRGC 1、TRDC、TRDV 2、TRGC 2、TRDV 1; (iii) 腫瘍抑制因子群: LAT S 1、LAT S 2、FBXW 7、BAP 1、KLF 4、SASH 1、CASP 3、MLKL、SOCS 1; (iv) 発がん遺伝子群: KRAS、AKT 1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV 3、MET、CCND 1、INPPL 1、CHD 1L、RACGAP 1; (v) Myc 標的群: AIMP 2、BYSL、CBX 3、CDK 4、DCTPP 1、DDX 18、DUSP 2、EXOSC 5、FARSA、GNL 3、GRWD 1、HK 2、HSPD 1、HSPE 1、IMP 4、IPO 4、LAS 1L、MAP3K 6、MCM 4、MCM 5、MPHOSPH 10、MRT O 4、MYBBP 1A、MYC、NDUFAF 4、NIP 7、NOC 4L、NOLC 1、NOP 16、NOP 2、NOP 56、NPM 1、PA2G 4、PES 1、PHB、PLK 1、PLK 4、PPAN、PPRC 1、PRMT 3、PUS 1、RABEPK、RCL 1、RRP 12、RRP 9、SLC 19A 1、SLC 29A 2、SORD、SRM、SUPV 3L 1、TBRG 4、TCOF 1、TFB 2M、TMEM 97、UNG、UTP 20、WDR 43、WDR 74; (vi) Th 2シグネチャ群: IL 4、IL 5、IL 13、IL 10、GATA 3、CCR 4; 及び (vii) Th 1シグネチャ群: IFNG、IL 2、CD 40LG、IL 21、STAT 4、IL 12RB 2。

20

30

【0041】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、次の遺伝子群の1つにおける遺伝子の少なくともいくつかの第2のRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定するステップを含んでなる: (i) Th 17シグネチャ群: IL 17F、IL 17A、IL 26、IL 22、RORC、BATF、IL 23R、CCR 6; (ii) ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞群: TRGC 1、TRDC、TRDV 2、TRGC 2、TRDV 1; (iii) 腫瘍抑制因子群: LAT S 1、LAT S 2、FBXW 7、BAP 1、KLF 4、SASH 1、CASP 3、MLKL、SOCS 1; (iv) 発がん遺伝子群: KRAS、AKT 1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV 3、MET、CCND 1、INPPL 1、CHD 1L、RACGAP 1; (v) Myc 標的群: AIMP 2、BYSL、CBX 3、CDK 4、DCTPP 1、DDX 18、DUSP 2、EXOSC 5、FARSA、GNL 3、GRWD 1、HK 2、HSPD 1、HSPE 1、IMP 4、IPO 4、LAS 1L、MAP3K 6、MCM 4、MCM 5、MPHOSPH 10、MRT O 4、MYB

40

50

BP1A、MYC、NDUFAF4、NIP7、NOC4L、NOLC1、NOP16、NOP2、NOP56、NPM1、PA2G4、PES1、PHB、PLK1、PLK4、PPAN、PPRC1、PRMT3、PUS1、RABEPK、RCL1、RRP12、RRP9、SLC19A1、SLC29A2、SORD、SRM、SUPV3L1、TBRG4、TCOF1、TFB2M、TMEM97、UNG、UTP20、WDR43、WDR74；(vi)Th2シグネチャ群：IL4、IL5、IL13、IL10、GATA3、CCR4；及び(vii)Th1シグネチャ群：IFNG、IL2、CD40LG、IL21、TBX21、STAT4、IL12RB2。

【0042】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA(ssGSEA)技術を使用して、次の遺伝子群のそれぞれ1つにおける各遺伝子のRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる：(i)Th17シグネチャ群：IL17F、IL17A、IL26、IL22、RORC、BATF、IL23R、CCR6；(ii)ガンマデルタ($\gamma\Delta$)T細胞群：TRGC1、TRDC、TRDV2、TRGC2、TRDV1；(iii)腫瘍抑制因子群：LATS1、LATS2、FBXW7、BAP1、KLF4、SASH1、CASP3、MLKL、SOCS1；(iv)発がん遺伝子群：KRAS、AKT1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV3、MET、CCND1、INPPL1、CHD1L、RACGAP1；(v)Myc標的群：AIMP2、BYSL、CBX3、CDK4、DCTPP1、DDX18、DUSP2、EXOSC5、FARSA、GNL3、GRWD1、HK2、HSPD1、HSPE1、IMP4、IPO4、LAS1L、MAP3K6、MCM4、MCM5、MPHOSPH10、MRT04、MYBBP1A、MYC、NDUFAF4、NIP7、NOC4L、NOLC1、NOP16、NOP2、NOP56、NPM1、PA2G4、PES1、PHB、PLK1、PLK4、PPAN、PPRC1、PRMT3、PUS1、RABEPK、RCL1、RRP12、RRP9、SLC19A1、SLC29A2、SORD、SRM、SUPV3L1、TBRG4、TCOF1、TFB2M、TMEM97、UNG、UTP20、WDR43、WDR74；(vi)Th2シグネチャ群：IL4、IL5、IL13、IL10、GATA3、CCR4；及び(vii)Th1シグネチャ群：IFNG、IL2、CD40LG、IL21、TBX21、STAT4、IL12RB2。

【0043】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法の(c)における同定するステップは、第2のGC-TMEシグネチャを使用して実行される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法の(d)における同定するステップは、第2のGC-TMEシグネチャを使用して実行される。

【0044】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象がGC-TMEタイプBに割り当てられた場合、免疫療法に応答する可能性が高いとして対象を同定するステップをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象がGC-TMEタイプEに割り当てられた場合、免疫療法に応答する可能性が高いとして対象を同定するステップをさらに含んでなる。

【0045】

いくつかの実施形態では、対象はマイクロサテライト安定型(MSS)である。いくつかの実施形態では、対象はエプスタイン・バーウイルス(EBV)低値、又はEBV陰性である。

【0046】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象に免疫療法を投与するステップをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、免疫療法はPD1阻害剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、PD1阻害剤はペムブロリズマブを含んでなる。

【0047】

いくつかの実施形態では、G C T M E タイプ B を有する対象の D C R は 5 0 % を超える。いくつかの実施形態では、G C T M E タイプ E を有する対象の D C R は 5 0 % を超える。

【 0 0 4 8 】

本開示の態様は、対象の胃がん（G C）腫瘍微小環境（T M E）タイプを同定するために使用され得る方法、システム、及びコンピュータ可読記憶媒体に関する。いくつかの態様では、本開示は、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、（a）対象の R N A 発現データを取得するステップと；（b）R N A 発現データを使用して対象の G C T M E シグネチャを生成するステップと；（c）G C T M E シグネチャを使用して、複数の G C T M E タイプの中から対象の G C T M E タイプを同定するステップとを実行するステップを含んでなる、対象の胃がん（G C）腫瘍微小環境（T M E）タイプを同定するための方法を提供し、R N A 発現データは、表 1 に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかの遺伝子群の各群における少なくともいくつかの遺伝子の R N A 発現レベルを示し、G C T M E シグネチャは、複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、R N A 発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

【 0 0 4 9 】

本開示の態様は、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサに、対象の胃がん（G C）腫瘍微小環境（T M E）タイプを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する、少なくとも 1 つのコンピュータ可読記憶媒体を含んでなるシステムを含み、方法は、対象の R N A 発現データを取得するステップと；R N A 発現データを使用して対象の G C T M E シグネチャを生成するステップと；G C T M E シグネチャを使用して、複数の G C T M E タイプの中から対象の G C T M E タイプを同定するステップとを含んでなり、R N A 発現データは、表 1 に列挙された複数の遺伝子群の少なくともいくつかの遺伝子群の各群における少なくともいくつかの遺伝子の R N A 発現レベルを示し、G C T M E シグネチャは、複数の遺伝子群の少なくともいくつかにおけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、R N A 発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

20

30

【 0 0 5 0 】

本開示の態様は、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、少なくとも 1 つのコンピュータハードウェアプロセッサに、対象の胃がん（G C）腫瘍微小環境（T M E）タイプを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する少なくとも 1 つのコンピュータ可読記憶媒体を含み、方法は、表 1 に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各群における少なくとも一部の遺伝子の R N A 発現レベルを示す、対象の R N A 発現データを取得するステップと；R N A 発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、R N A 発現データを使用した、複数の遺伝子群の少なくとも一部の各遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなる、対象の G C T M E シグネチャを生成するステップと；G C T M E シグネチャを使用して、複数の G C T M E タイプの中から対象の G C T M E タイプを同定するステップとを含んでなる。

40

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、対象は、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象が G C T M E タイプ E を有すると同定するステップと；対象が G C T M E タイプ E を有すると同定された場合、対象に免疫療法を投与するステップとをさらに含んでなる。

【 0 0 5 3 】

50

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって、以前に取得された配列決定RNAデータを取得するステップを含んでなる。

【0054】

いくつかの実施形態では、配列決定データは、少なくとも100万回の読み取り、少なくとも500万回の読み取り、少なくとも1000万回の読み取り、少なくとも2000万回の読み取り、少なくとも5000万回の読み取り、又は少なくとも1億回の読み取りを含んでなる。

【0055】

いくつかの実施形態では、配列決定データは、全エクソーム配列決定(WES)データ、バルクRNA配列決定(RNA-seq)データ、単一細胞RNA配列決定(scRNA-seq)データ、又は次世代配列決定法(NGS)データを含んでなる。いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含んでなる。

【0056】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、GC-TMEシグネチャを生成する前に、RNA発現データを100万当たりの転写物(TPM)単位に正規化するステップをさらに含んでなる。

【0057】

いくつかの実施形態では、対象のRNA発現データを取得するステップは、対象から得られた生物学的サンプルを配列決定するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の胃腸組織を含んでなる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の腫瘍組織を含んでなる。

【0058】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、(i)NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii)T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii)B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv)Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v)MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi)がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii)増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii)Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、S

10

20

30

40

50

LC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93の遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる。

【0059】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93の遺伝子群のそれぞれからの各遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる。

【0060】

いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、(a) MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIIITA；(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、K

LRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s) Lgr5ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93の遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる。

10

20

30

40

50

【0061】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STA

P1; (iv) Treg 群: FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2; (v) MDSC 群: IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6; (vi) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群: LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX; (vii) 増殖速度群: MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6; 及び (viii) Lgr5 ISC 群: ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNCH2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93をはじめとする遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

20

30

40

50

【0062】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、それぞれの遺伝子群について、それぞれの遺伝子群における遺伝子のそれぞれのRNA発現レベルを使用して、それぞれの特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、(i) NK細胞群: NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3; (ii) T細胞群: TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1; (iii) B細胞群: CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1; (iv) Treg 群: FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2; (v) MDSC 群: IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6; (vi) がん関連線維芽細胞 (CAF) 群: LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX; (vii) 増殖速度群: MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6; 及び (viii) Lgr5 ISC 群: ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DG

KG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93をはじめとする遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

【0063】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93の遺伝子群の1つの遺伝子の少なくとも一部についてのRNA発現レベルから、第1の遺伝子群の第1のスコアを判定するステップを含んでなる。

20

30

40

【0064】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA (ssGSEA) 技術を使用して、(i) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(ii) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、T

50

RAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(iii) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(iv) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(v) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(vi) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(vii) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(viii) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNCH2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93の遺伝子群のそれぞれにおける各遺伝子についてのRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

20

30

40

50

【0065】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、(a) MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFS

F10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg 群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC 群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p) がん関連線維芽細胞(CAF) 群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CTN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s) Lgr5 ISC 群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93をはじめとする遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

20

30

40

50

【0066】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA(ssGSEA)技術を使用して、(a) MHC I 群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHC II 群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、GFGBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BL

K、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93の遺伝子群のそれぞれ1つにおける遺伝子の少なくとも一部についてのRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを決定するステップを含んでなる。

10

20

30

40

50

【0067】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルGSEA(ssGSEA)技術を使用して、(a) MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、IT

K、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p) がん関連線維芽細胞(CAF)群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s) Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNCH2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93の遺伝子群のそれぞれにおける各遺伝子についてのRNA発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

20

30

40

50

【0068】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャを生成するステップは、遺伝子群スコアを正規化するステップをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、正規化するステップは、ランク推定及び／又は中央値スケーリングを遺伝子群スコアに適用するステップを含んでなる。

【0069】

いくつかの実施形態では、複数のGC TMEタイプは、それぞれの複数のGC TMEシグネチャクラスタに関連付けられ、ここで、GC TMEシグネチャを使用して複数のGC TMEタイプの中から対象のGC TMEタイプを同定するステップは、対象のGC TMEシグネチャを複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；対象のGC TMEタイプを、対象のGC TMEシグネチャが関連付けられている複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するGC TM

Eタイプとして同定するステップとを含んでなる。

【0070】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することによって、複数セットのRNA発現データを取得するステップと；複数セットのRNA発現データから複数のGC TMEシグネチャを生成するステップと；複数のGCシグネチャをクラスタリングして、複数のGC TMEシグネチャクラスタを取得するステップとを含んでなり、複数セットのRNA発現データのそれぞれが、表1に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを示し、複数のGC TMEシグネチャのそれぞれの特定の1つについて、複数のGC TMEシグネチャのそれぞれが、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップが、それに対して特定の1つのGC TMEシグネチャが生成されているRNA発現データの特定のセットにおけるRNA発現レベルを使用して、遺伝子群スコアを判定することによってGC TMEシグネチャを判定するステップを含んでなる、複数のGC TMEシグネチャクラスタを生成するステップをさらに含んでなる。

10

【0071】

いくつかの実施形態では、クラスタリングは、密集クラスタリング、スペクトルクラスタリング、k平均クラスタリング、階層クラスタリング、及び／又は凝集クラスタリングを含んでなる。いくつかの実施形態では、階層クラスタリングは、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを使用して実行される。

20

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象のGC TMEシグネチャを使用して複数のGC TMEシグネチャクラスタを更新するステップをさらに含んでなり、ここで対象のGC TMEシグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数のGC TMEシグネチャの1つであり、ここで閾値数のGC TMEシグネチャが生成されると、GC TMEシグネチャクラスタが更新される。

【0073】

いくつかの実施形態では、閾値数のGC TMEシグネチャは、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも500、少なくとも1000、又は少なくとも5000のGC TMEシグネチャである。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、更新は、密集クラスタリング、スペクトルクラスタリング、K平均クラスタリング、階層クラスタリング、及び／又は凝集クラスタリングを適用するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、階層クラスタリングは、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを使用して実行される。

【0075】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、第2の対象のGC TMEタイプを判定するステップをさらに含んでなり、ここで第2の対象のGC TMEタイプは、更新されたGC TMEシグネチャクラスタを使用して同定され、ここで同定するステップは、第2の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得されたRNA発現データから、第2の対象のGC TMEシグネチャを判定するステップと；第2の対象のGC TMEシグネチャを複数の更新されたGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；第2の対象のGC TMEタイプを、第2の対象のGC TMEシグネチャが関連付けられている複数の更新されたGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するGC TMEタイプとして同定するステップとを含んでなる。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、複数のGC TMEタイプは、GC TMEタイプA、GC TMEタイプB、GC TMEタイプC、GC TMEタイプD、及びGC TMEタイプEを含んでなる。

50

【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象がGC TMEタイプEを有すると同定された場合に、対象が三次リンパ構造（TLS）を有すると同定するステップをさらに含んでなる。

【0078】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象が良好な予後を有する可能性が高いと同定するステップをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、良好な予後を有する可能性の増加は、対象がGC TMEタイプEを有すると同定された場合、全生存期間（OS）又は無増悪生存期間（PFS）によって測定される。

【0079】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象に免疫療法を投与するステップをさらに含んでなる。対象がGC TMEタイプEを有すると同定された場合、免疫療法が投与されてもよい。対象がTLSを有すると同定された場合、免疫療法が投与されてもよい。いくつかの実施形態では、免疫療法はPD1阻害剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、PD1阻害剤はペムブロリズマブを含んでなる。

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図1】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、GCを有する、CGを有する疑いがある、又はGCを有するリスクがある対象について、胃がん（GC）腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための例示的なプロセスのフローチャートを示すダイアグラムである。

【図2】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、配列決定データを処理してRNA発現データを取得するための例示的なプロセスのフローチャートを示すダイアグラムである。

【図3】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、遺伝子群スコアを判定するための例示的な技術を示すダイアグラムである。

【図4】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、GC TMEシグネチャを使用して対象のGC TMEタイプを同定するための例示的な技術を示すダイアグラムである。

【図5A】本明細書に記載される技術のいくつかの態様による、20の遺伝子群スコアを含んでなるGC TMEシグネチャの例を使用して、5つの異なるGC TMEタイプ（A、B、C、D、E）に分類されたGCサンプルの例示的なヒートマップを提供する。遺伝子群は、ヒートマップの左側に縦方向に列挙されている。各列は1つのサンプルを表す。上部のパネルはサンプルの注釈に対応している。MFP：胃がんの種類；コホート：データセットのID；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；ステージ：腫瘍病期。

【図5B】表1に列挙された遺伝子群のペアワイズ遺伝子群スコア相関のヒートマップを提供する。

【図6】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、GC TMEタイプ全体にわたる遺伝子群スコア比較の一例を提供する。

【図7-1】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、サンプル全体にわたるGC TMEタイプ遺伝子群スコアと細胞デコンボリューションの例示的なヒートマップを提供する。列は1つのサンプルを表し、GC TMEタイプ毎に、B、E、D、A、及びCのように並べられる。上部のパネルはサンプルの注釈に対応している。MFP：GC TMEタイプ；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；コホート：データセットのID。下の棒グラフは、細胞組成率を表す。各色は1つの細胞型に対応する（右側の凡例による）。右側の箱ひげ図は、GC TMEタイプ全体にわたる細胞組成の比較を表す。

【図7-2】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、サンプル全体にわたるGC TMEタイプ遺伝子群スコアと細胞デコンボリューションの例示的なヒートマップを提供する。列は1つのサンプルを表し、GC TMEタイプ毎に、B、E、D、A

10

20

30

40

50

、及びCのように並べられる。上部のパネルはサンプルの注釈に対応している。MFP：GC TMEタイプ；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；コホート：データセットのID。下の棒グラフは、細胞組成率を表す。各色は1つの細胞型に対応する（右側の凡例による）。右側の箱ひげ図は、GC TMEタイプ全体にわたる細胞組成の比較を表す。

【図8A】図8A－8Fは、The Cancer Genome Atlas (TCGA) の組織学的データが、本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、本明細書に記載される方法によって同定されるGC TMEタイプ支持することを示す代表的なデータを提供する。線維組織及び線維芽細胞のレベルが高く、純度（例えば、悪性細胞の含有量）が低いことを示す、GC TMEタイプA（間葉系、EMT）及びGC TMEタイプC（線維性）の組織スライド（左）；リンパ球浸潤及び炎症性免疫表現型を示す、GC TMEタイプB（免疫富化、非線維性）組織学スライド（左から2番目）；高純度、免疫細胞砂漠、及び低い線維芽細胞数を示す、GC TMEタイプD（枯渇）組織学スライド（右から2番目）；リンパ浸潤（炎症性免疫表現型）及び胚（germinative）中心の存在（例えば、矢印で示される高レベルのB細胞）を示す、GC TMEタイプE（B細胞富化）組織スライド（右）を示す。

10

【図8B】GC TMEタイプAの相対的な細胞型含有量を表示する。

【図8C】GC TMEタイプBの相対的な細胞型含有量を表示する。

【図8D】GC TMEタイプCの相対的な細胞型含有量を表示する。

【図8E】GC TMEタイプDの相対的な細胞型含有量を表示する。

20

【図8F】GC TMEタイプEの相対的な細胞型含有量を表示する。

【図9－1】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、異なるGC TMEタイプ全体にわたる生存及び進行解析を示す代表的なデータを提供する。

【図9－2】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、異なるGC TMEタイプ全体にわたる生存及び進行解析を示す代表的なデータを提供する。

【図10】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、ほとんどのマイクロサテライト不安定型／不安定性（MSI）サンプルがGC TMEタイプBを有すると分類された一方で、ほとんどのマイクロサテライト安定型（MSS）サンプルがGC TMEタイプAを有すると分類されたことを示す代表的なデータを提供する。

【図11A】図11A－11Bは、GC TMEタイプ全体にわたる変異負荷の代表的なデータを提供する。GC TMEタイプB（すなわち、免疫富化タイプ）が、最も高い変異負荷（ML）を有することを示す。

30

【図11B】ACGRコホートデータに基づいて、最も高い純度（例えば、細胞充実性又は悪性細胞の量）（左）及び最も高い倍数性（右）が、GC TMEタイプDにあったことを示す。

【図12】EBV陽性状態と、GC TMEタイプB及びタイプE（免疫富化及びB細胞富化）との間の強い関係を示す、代表的なデータを提供する。1.0＝EBV陽性；0.0＝EBV陰性。

【図13】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に関連して使用されてもよい、コンピュータシステムの例示的な実装を示す。

40

【図14】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、胃がんTMEタイプ全体にわたるTh17T細胞及びガンマデルタγδT細胞シグネチャの比較を示す代表的なデータを提供する。

【図15】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、27の遺伝子群スコアを含んでなるGC TMEシグネチャの教師なし密集クラスタリングに基づいて、5つの異なるGC TMEタイプ（B、E、D、A、C）に分類された胃がんサンプルの代表的なヒートマップを提供する。遺伝子群は、ヒートマップの左側に縦方向に列挙されている。各列は1つのサンプルを示す。上段のパネルはサンプルの注釈に対応する。MFP：GCT；コホート：データセットのID；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；Stage：腫瘍の病期。

50

【図16-1】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、GC TMEタイプ全体にわたるTCGAコホートの景観及びEBV陽性／MSIサンプルの割合に関する代表的なデータを提供する。各列は1つのサンプルを示す。上段のパネルはGC TMEのタイプ：EBVの有無（黒はEBV陽性、白は陰性）；MSI又はMSSの状態；体細胞変異の数；GC TMEタイプのプロセスに対応する。右側は、EBV及びMSI／MSSの特徴を有する各GC TMEタイプにおけるサンプルの割合である。

【図16-2】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、GC TMEタイプ全体にわたるTCGAコホートの景観及びEBV陽性／MSIサンプルの割合に関する代表的なデータを提供する。各列は1つのサンプルを示す。上段のパネルはGC TMEのタイプ：EBVの有無（黒はEBV陽性、白は陰性）；MSI又はMSSの状態；体細胞変異の数；GC TMEタイプのプロセスに対応する。右側は、EBV及びMSI／MSSの特徴を有する各GC TMEタイプにおけるサンプルの割合である。

10

【図17】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、各GC TMEタイプを有すると分類された応答者の数の代表的なデータを提供する。PD＝進行性疾患、SD＝安定した疾患、PR＝部分奏効、CR＝完全奏効。

【図18-1】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、GC TMEタイプ、プロセスシグネチャ、及びCabaziコホートのサンプル全体にわたる細胞デコンボリューションの代表的なヒートマップを提供する。列は1つのサンプルを表し、GC TMEタイプ毎に、B、E、D、A、及びCのように並べられる。上段のパネルはサンプルの注釈に対応する。MFP：GC TMEタイプ；カバジタキセル治療に対するRecist（固形がんにおける奏効評価基準）；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；生検箇所：生検の箇所；特定部位：サンプルの追加生検箇所。下の棒グラフは、細胞組成率を表す。各色は1つの細胞型に対応する（右側の凡例による）。

20

【図18-2】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、GC TMEタイプ、プロセスシグネチャ、及びCabaziコホートのサンプル全体にわたる細胞デコンボリューションの代表的なヒートマップを提供する。列は1つのサンプルを表し、GC TMEタイプ毎に、B、E、D、A、及びCのように並べられる。上段のパネルはサンプルの注釈に対応する。MFP：GC TMEタイプ；カバジタキセル治療に対するRecist（固形がんにおける奏効評価基準）；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；生検箇所：生検の箇所；特定部位：サンプルの追加生検箇所。下の棒グラフは、細胞組成率を表す。各色は1つの細胞型に対応する（右側の凡例による）。

30

【図19-1】治療前及び治療後のサンプルにおけるGC TMEタイプを比較するための代表的なデータを提供する。左側パネルには、図17と同様に、治療前及び治療後のサンプルが示される。右側パネル：免疫療法治療に対するGC TMEタイプの動的変化が、主成分分析を用いて同定された。

【図19-2】治療前及び治療後のサンプルにおけるGC TMEタイプを比較するための代表的なデータを提供する。左側パネルには、図17と同様に、治療前及び治療後のサンプルが示される。右側パネル：免疫療法治療に対するGC TMEタイプの動的変化が、主成分分析を用いて同定された。

【図19-3】治療前及び治療後のサンプルにおけるGC TMEタイプを比較するための代表的なデータを提供する。左側パネルには、図17と同様に、治療前及び治療後のサンプルが示される。右側パネル：免疫療法治療に対するGC TMEタイプの動的変化が、主成分分析を用いて同定された。

40

【発明を実施するための形態】

【0081】

本開示の態様は、例えば、胃がんなどの特定のがんを有する対象を特性評価する方法に関する。本開示は、部分的に、対象の胃がんの腫瘍微小環境（TME）タイプを判定するための方法に基づいている。いくつかの実施形態では、方法は、RNA発現データから対象について計算されたGC TMEシグネチャに基づいて、対象を特定の胃がん（GC）TMEタイプを有すると同定するステップを含んでなる。GC TMEシグネチャは、悪

50

性細胞（例えば、がん細胞、腫瘍細胞など）及び特定の免疫細胞（例えば、T細胞、B細胞、Treg細胞など）に関連する遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでもよい。対象について同定されたGC TMEタイプは、様々な予後、診断、及び／又は治療用途を有してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、発明者らによって開発され、本明細書に記載される方法は、対象について特定されたGC TMEタイプに基づいて対象の予後を同定するのに有用である。いくつかの実施形態では、対象のGC TMEタイプの同定は、対象が特定の治療薬（例えば、免疫療法）による治療に応答する可能性があるかどうかを判定するのに有用である。

【0082】

胃がんは、世界で5番目に最も一般的ながんである。進行性胃がん患者の5年全生存率は、約20%程度である。胃がん腫瘍は非常に不均一であるため、治療上重大な課題が生じる。

【0083】

胃がんを分類する方法としては、一般に、組織学的分析及び／又は分子分析が挙げられる。組織学的分析は、胃腫瘍生検サンプルを取得し、組織を分析して特定の細胞形態の存在を確認し、分析に基づいて腫瘍を特性評価することを含んでなる。胃がんの組織学的分析の一例は、例えば、Ma et al. Oncol Lett. 2016 May; 11(5): 2959-2964によって記載されたようなローレン分類である。組織学的分析は一般に、費用がかかり、手間がかかり、時間がかかるものと考えられている。さらに、組織学的分類は典型的には、検査技師による主観的な判定に依存しているため、不正確さ又は人的ミスの可能性が存在する。

【0084】

組織学的分析の限界に対処するために、分子技術を使用して胃がんを分類する努力もなされてきた。しかし、例えば、Hennequin et al. 2016 Onco Immunology, 5: 2, DOI: 10.1080/2162402X.2015.1054598によって記載されたように、胃がん組織の分子分析を行う多くの研究は、腫瘍微小環境、特に腫瘍浸潤免疫リンパ球（TIL）の遺伝子発現研究に限定されている。したがって、本発明者らは、より広範に定義されたがんバイオマーカーではなく、腫瘍微小環境と悪性細胞の双方の根底にある生物学的性質に特に基づいて、GCタイプの分子特性評価のための方法を開発する必要があることを認識した。

【0085】

本開示の態様は、対象のGC腫瘍微小環境（TME）シグネチャ（本明細書では「GC TMEシグネチャ」と称される）を生成するために、胃がん（GC）を有する、GCを有する疑いがある、又はGCを発症するリスクがある対象から得られた生物学的サンプルから取得された発現データ（例えば、RNA発現データ）を解析し、このGC TMEシグネチャを使用して、対象が有してもよい特定のGC TMEタイプを同定するための統計的技術に関する。

【0086】

本発明者らは、対象のRNA発現データを使用して判定された特定の遺伝子群スコア（例えば、表1及び／又は表2に列挙された遺伝子群の少なくとも一部に対する遺伝子群スコア）を組み合わせ、以前に開発された方法よりも正確に、GCを有する患者を特性評価するGC TMEシグネチャが形成されてもよいことを認識した。次に、腫瘍微小環境に関連する遺伝子群からの遺伝子群スコアと、悪性細胞に関連する遺伝子群からの遺伝子群スコアとの組み合わせを含んでなるGC TMEシグネチャを使用して、対象が特定の胃がん（GC）腫瘍微小環境（TME）タイプを有すると同定されてもよい。いくつかの実施形態では、このようなGC TMEタイプは、予後及び／又は対象が特定の治療的介入（例えば、免疫療法剤）に応答する可能性を同定するのに有用である。

【0087】

本開示に記載される遺伝子群スコアの組み合わせからなるGC TMEシグネチャの使用は、本明細書に記載されるGC TMEシグネチャを生成するために使用される特定の

10

20

30

40

50

遺伝子群が、1) 胃がん腫瘍細胞、及び2) 胃がん腫瘍微小環境と関連することから、GCの分子腫瘍微小環境をよりよく反映するので、以前に記載されたGC分子バイオマーカー又は腫瘍微小環境分析を上回る改善を示す。遺伝子群のこれらの集中的な組み合わせ（例えば、表1及び／又は表2に列挙された遺伝子群の遺伝子の一部又は全部からなる遺伝子群）は、非慣習的であり、非常に多数の遺伝子からの発現データを組み込もうとする、又はTIELのみを考慮する以前に記載された分子シグネチャとは異なる。

【0088】

本明細書に記載されるGC TMEタイピング法には、いくつかの有用性がある。例えば、本明細書に記載される方法を使用して対象のGC TMEタイプを同定することにより、対象が以前に記載されたGC特性評価法では不可能な時点で、高侵襲性形態のGCを有する（又は発症するリスクが高い）と診断することが可能になってもよい。本明細書に記載されるGC TMEシグネチャによって可能になる、侵襲性GCタイプの早期検出は、その他の方法（例えば、組織学的分析）を使用してGCについて検査された患者に対して現在可能であるよりも、患者に対するより早期の化学療法介入を可能にすることにより、患者の診断技術を向上させる。

【0089】

本明細書に記載されるように、本発明者らはまた、本明細書に記載される方法によってGC TMEタイプEを有すると同定された対象は、三次リンパ系構造（TLS）を有する可能性が高く、したがって、良好な予後及び／又は治療的処置（例えば、免疫療法）に応答する可能性が高いという特徴を有すると判定した。実施例でさらに説明するように、GC TMEタイプBを有すると同定された対象は、MSS／MSI又はEBV状態に関係なく、免疫療法治療に応答することもまた観察された。GC TMEタイプE及びGC TMEタイプBの患者が、MSS／MSI又はEBVの状態とは無関係に、良好な予後を有するか、又は免疫療法に応答する可能性があるという認識は、免疫療法に応答する可能性が高いが、その他のGCの特性評価方法（例えば、MSS／MSI又はEBVの状態）を使用した場合には、典型的に、潜在的な非応答者として特徴付けられる特定の患者（例えば、MSS又はEBV低値の患者）を選択することを可能にするので、驚くべきことである。

【0090】

逆に、本発明者らは、本明細書に記載される方法を使用して、対象がGC TMEタイプA又はGC TMEタイプCを有すると同定されると、TLSを有する可能性がより低く、及び／又は侵襲性又は治療抵抗性の形態のGCを有する可能性がより高いと判定した。したがって、本発明者らによって開発され、本明細書に記載される技術は、患者の快適さを高め、対象にとって効果的であると予想されない化学療法の有害な副作用を回避することによって、患者の治療及び関連する転帰を改善する。

【0091】

いくつかの態様では、本開示は、胃がん対象の1つ又は複数の追加のGC TMEシグネチャ（例えば、表1に列挙された遺伝子群の一部又は全部からの遺伝子群スコアを含んでなるGC TMEシグネチャに加えて）を生成することに関する。例えば、本開示は、表2に列挙された遺伝子群の一部又は全部に対する1つ又は複数の遺伝子群スコアを含んでなる第2のGC TMEシグネチャを判定する方法を提供する。いくつかの実施形態では、第2のGCシグネチャは、Th17シグネチャ遺伝子群スコア及び／又はガンモデルタ（ $\gamma\Delta$ ）T細胞遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、Th17シグネチャ遺伝子群スコアは、次の遺伝子を含んでなるTH17遺伝子群における1つ又は複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、又は8つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して生成される：IL17F、IL17A、IL26、IL22、RORC、BATF、IL23R、及びCCR6。いくつかの実施形態では、 $\gamma\Delta$ T細胞遺伝子群スコアは、次の遺伝子を含んでなる $\gamma\Delta$ T細胞遺伝子群における1つ又は複数（例えば、1、2、3、4、又は5つ）の遺伝子のRNA発現レベルを使用して生成される：TRGC1、TRDC、TRDV2、TRGC2、及びTRDV1。特定の理論による拘束は望まないが、

Th17シグネチャ遺伝子群スコア及び／又は γ Δ T細胞遺伝子群スコアの計算は、単独で又はGC TME型との組み合わせのどちらかで、特定の治療薬に対する応答と関連するGC TMEタイプの動的変化を同定するのを助けてもよい。

【0092】

胃がん

本開示の態様は、胃がん（GC）を有する、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん（GC）TMEタイプを判定する方法に関する。本明細書の用法では、対象は、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、齧歯類（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）、イヌ、ネコ、ウマなどの哺乳類であってもよい。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。「個体」又は「対象」という用語は、「患者」と同義的に使用されてもよい。本明細書の用法では、「胃がん（gastric cancer）」又は「GC」又は「胃がん（stomach cancer）」は、対象の胃及び／又は腸の細胞（元々その中に存在するか転移した）に影響を与える、体内の1つ又は複数の様々な遺伝子変異によって引き起こされる、任意の胃がん又は胃腸がん、例えば、胃又は胃腸腺がん、又は任意のその他の種類の悪性腫瘍を指す。本明細書の用法では、「がん」は、固形腫瘍、血液がん、骨髄又はリンパ系のがんなどをはじめとする、対象における異常な細胞増殖によって引き起こされる任意の悪性及び／又は浸潤性増殖又は腫瘍を指す。胃がんの例としては、食道がん、胃がん、肝臓がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肛門がん、胃腺がん、肉芽腫性（ポリープ状）胃がん、潰瘍性胃がん、表層転移胃がん、びまん性転移胃がん、胃の悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、がん肉腫、及び消化管間質腫瘍（GST）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0093】

GCを有する対象は、例えば、がん性細胞（例えば、腫瘍細胞）の存在、発熱、腫れ、出血、悪心及び嘔吐、胸焼け、及び体重減少などのGCの1つ又は複数の徴候又は症状を示してもよい。いくつかの実施形態では、GCを有する対象は、GCの1つ又は複数の徴候又は症状を示さない。いくつかの実施形態では、GCを有する対象は、医療専門家（例えば、有資格医師）によって、1つ又は複数の徴候又は症状の不在下であっても、対象がGCを有することを示唆する1つ又は複数のアッセイ（例えば、臨床アッセイ、分子診断など）に基づいて、GCを有すると診断されている。

【0094】

GCを有する疑いのある対象は、典型的には、GCの1つ又は複数の徴候又は症状を示す。いくつかの実施形態では、GCを有する疑いがある対象は、GCの1つ又は複数の徴候又は症状を示すが、医療専門家（例えば、有資格医師）によって診断されておらず、及び／又は対象がGCを有することを示唆する検査結果（例えば、臨床検査、分子診断など）を受け取っていない。

【0095】

GCを有するリスクがある対象は、GCの1つ又は複数の徴候又は症状を示しても、又は示さなくてもよい。いくつかの実施形態では、GCを有するリスクがある対象は、対象がGCを発症する可能性を増大させる1つ又は複数のリスク因子を含んでなる。リスク因子の例としては、臨床サンプル中の前がん細胞の存在、対象ががん（例えば、GC）に罹患しやすくなる1つ又は複数の遺伝子変異を有すること、対象ががん（例えば、GC）を発症する可能性を高める1つ又は複数の薬物の服用、GCの家族歴などが挙げられる。

【0096】

図1は、被対象のGC TMEシグネチャを判定し、判定されたGC TMEシグネチャを使用して対象のGC TMEタイプを同定し、被験体のGC TMEタイプを使用して、対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定するための例示的なプロセス100のフローチャートである。

【0097】

プロセス100の様々な（例えば、一部又は全部の）動作は、任意の適切なコンピューティングデバイスを使用して実装されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、例示

的なプロセス100の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定で実装されてもよい。例えば、プロセス100の1つ又は複数の動作は、臨床環境又は研究室環境内に配置されたコンピューティングデバイス上で実装されてもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境内に配置された配列決定装置から、RNA発現データを直接取得してもよい。例えば、配列決定装置に含まれるコンピューティングデバイスは、配列決定装置からRNA発現データを直接取得してもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置から、RNA発現データを間接的に取得してもよい。本明細書に記載される技術の態様は特定の通信ネットワークに限定されないもので、例えば、臨床環境又は研究室環境内に配置されるコンピューティングデバイスは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して発現データを取得してもよい。

10

【0098】

追加的又は代替的に、例示的なプロセス100の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定から離れた設定で実装されてもよい。例えば、プロセス100の1つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定の外部に配置されたコンピューティングデバイス上で実装されてもよい。この場合、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置を使用して生成される、RNA発現データを間接的に取得してもよい。例えば、発現データは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して、コンピューティングデバイスに提供されてもよい。

20

【0099】

いくつかの実施形態では、図1に示されるようなプロセス100の全ての動作が、1つ又は複数のコンピューティングデバイスを使用して実装されるとは限らないことが理解されるべきである。例えば、対象に1つ又は複数の免疫療法を施す動作120は、手動で（例えば、臨床医によって）実行されてもよい。

【0100】

プロセス100は、対象の配列決定データが取得される動作102で始まる。いくつかの実施形態では、配列決定データは、任意の適切な配列決定技術を使用して、対象から得られた生物学的サンプル（例えば、胃生検及び／又は腫瘍組織）を配列決定することによって取得されてもよい。配列決定データは、任意の適切なソースからの任意の適切なタイプの配列決定データを含んでもよく、任意の適切な形式であってもよい。配列決定データ、配列決定データのソース、及び配列決定データの形式の例は、「RNA発現データの取得」と称されるセクションを含めて本明細書に記載されている。

30

【0101】

説明に役立つ一例として、いくつかの実施形態では、配列決定データはバルク配列決定データを含んでなってもよい。バルク配列決定データは、少なくとも100万回の読み取り、少なくとも500万回の読み取り、少なくとも1000万回の読み取り、少なくとも2000万回の読み取り、少なくとも5000万回の読み取り、又は少なくとも1億回の読み取りを含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データは、バルクRNA配列決定（RNA-seq）データ、単一細胞RNA配列決定（scRNA-seq）データ、又は次世代配列決定法（NGS）データを含んでなる。いくつかの実施形態では、配列決定データは、マイクロアレイデータを含んでなる。

40

【0102】

次に、プロセス100は動作104に進み、動作102で取得された配列決定データが処理されて、RNA発現データが取得される。これは、任意の適切な方法で行われてもよく、バルク配列決定データを100万当たりの転写物（TPM）単位（又はその他の単位）に正規化すること、及び／又はRNA発現レベルをTPM単位で対数変換することに伴ってもよい。データのTPM単位への変換と正規化については、図2を参照して本明細書で説明する。

50

【0103】

次に、プロセス100は動作106に進み、そこで、動作104で生成されたRNA発現データを使用して、胃がん（GC）腫瘍微小環境（TME）シグネチャが対象について生成される（例えば、図2を参照して本明細書に記載されるように、バルク配列データから、TPMユニットに変換され、その後対数正規化される）。

【0104】

本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、2つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27など）の遺伝子群を含んでなる。いくつかの実施形態では、2つ以上の遺伝子群スコアは、表1に示される遺伝子群の一部又は全部に対する遺伝子群スコア（遺伝子群濃縮スコア又は遺伝子群発現スコアと称されることもある）を含んでなる。

【0105】

したがって、動作106は、遺伝子群スコアが判定される動作108、GC TMEシグネチャが判定される動作110、及びGC TMEシグネチャを使用することによってGC TMEタイプが判定される動作112を含んでなる。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、表1に列挙された複数（例えば、一部又は全部）の遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20の遺伝子群（例えば、表1に列挙された遺伝子群）のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、表2に列挙された1、2、3、4、5、6、又は7つの遺伝子群に対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップをさらに含んでなる。特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアは、遺伝子群における少なくともいくつかの遺伝子のRNA発現レベル（例えば、動作104で取得されるRNA発現レベル）を使用して判定されてもよい。RNA発現レベルは、遺伝子セット濃縮解析（GSEA）技術を使用して処理され、特定の遺伝子群のスコアが判定されてもよい。

【0106】

例えば、いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャを判定するステップは、NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRC1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；がん関連線維芽細胞（CAF）群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及びLgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、C

AP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93をはじめとする少なくとも2つの遺伝子群のそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、GC TME 遺伝子シグネチャを判定するステップは、(a) MHC I 群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；(b) MHC II 群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；及び(c) 共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；(d) エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；(e) T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；(f) NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；(g) T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；(h) B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；(i) M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；(j) 抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；(k) チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；(l) Treg 群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；(m) 好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；(n) MDSC 群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；(o) M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；(p) がん関連線維芽細胞(CAF) 群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；(q) 血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；(r) 増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CC

20

30

40

50

NE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及び(s)Lgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMEM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93をはじめとする少なくとも2つの遺伝子群のそれぞれからの少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

10

【0108】

遺伝子群スコアを判定する態様は、図3を参照して本明細書に記載され、「遺伝子発現シグネチャ」という標題のセクションにある。

【0109】

上で説明したように、動作110でGC TMEシグネチャが生成される。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表1に列挙された遺伝子群の1つ又は複数（例えば、全て）に対する遺伝子群スコアのみからなる。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表1に列挙された少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群に対する各遺伝子群スコアは、表1に列挙された各遺伝子群の遺伝子の一部又は全部（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20など）の遺伝子群のRNA発現レベルを使用して判定される。その他の実施形態では、GC TMEシグネチャは、表1に列挙された遺伝子群スコアに加えて、1つ又は複数のその他の遺伝子群スコアを含む。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表2に列挙された少なくとも2、3、4、5、6、又は7つの遺伝子群からの遺伝子群スコアをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群に対する各遺伝子群スコアは、表2に列挙された各遺伝子群の遺伝子の一部又は全部（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20など）の遺伝子群のRNA発現レベルを使用して判定される。

20

30

【0110】

いくつかの実施形態では、動作110は、表1に列挙された遺伝子群の一部又は全部からの遺伝子群スコアのみを使用して、GC TMEシグネチャを生成するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、動作110は、表2に列挙された遺伝子群の一部又は全部に対する遺伝子群スコアを含んでなる、第2のGC TMEシグネチャを生成するステップをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、第2のGC TMEシグネチャは、Th17シグネチャ遺伝子群スコア（例えば、表2に列挙されたTh17シグネチャ遺伝子群の一部又は全部の遺伝子のRNA発現レベルを使用して生成された遺伝子群スコア）、及び／又はγΔT細胞遺伝子群スコア（例えば、表2に列挙されたγΔT細胞遺伝子群の一部又は全部の遺伝子のRNA発現レベルを使用して生成された遺伝子群スコア）を含んでなる。いくつかの実施形態では、第2のGC TMEシグネチャは、対象のGC TMEタイプを同定するために動作112で使用されない。いくつかの実施形態では、第2のGC TMEシグネチャは、免疫療法による治療後の対象のGC TMEタイプの変化を示す。

40

【0111】

50

次に、プロセス100は動作112に進み、動作110で生成されたGC TMEシグネチャを使用して、対象のGC TMEタイプが同定される。これは、任意の適切な様式で行われてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、可能なGC TMEタイプのそれぞれは、それぞれの複数のGC TMEシグネチャクラスタに関連付けられる。このような実施形態では、対象のGC TMEタイプは、対象のGC TMEシグネチャを複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；対象のGC TMEタイプを、対象のGC TMEシグネチャが関連付けられている複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するGC TMEタイプとして同定するステップとによって同定されてもよい。GC TMEタイプの例は、本明細書に記載されている。対象のGC TMEタイプを同定する態様は、以下の「GC TMEシグネチャの生成及びTMEタイプの同定」というタイトルのセクションを含めて、本明細書に記載されている。

10

【0112】

上で説明したように、対象のGC TMEタイプは動作112で同定される。いくつかの実施形態では、対象のGC TMEタイプは、以下のGC TMEタイプの1つであると特定される：GC TMEタイプA、GC TMEタイプB、GC TMEタイプC、GC TMEタイプD、又はGC TMEタイプE。

【0113】

次に、プロセス100は動作118に進み、動作112で同定されたGC TMEタイプを使用して、対象が免疫療法に応答する可能性が同定される。いくつかの実施形態では、対象が動作112でGC TMEタイプE又はGC TMEタイプBを有すると同定された場合、対象は動作118でその他のGC TMEタイプを有する対象と比較して、免疫療法（例えば、ペムブロリズマブなどのPD1抗体）に応答する可能性が高いと同定される。対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかを同定する態様は、以下の「治療適応症」と題されたセクションを含めて本明細書に記載される。

20

【0114】

いくつかの実施形態では、プロセス100は、動作118が完了した後に完了する。いくつかのこのような実施形態では、判定されたGC TMEシグネチャ、及び／又は同定されたGC TMEタイプ、及び／又は対象が免疫療法に応答するという同定された可能性は、その後の使用のために保存され、1人又は複数人のレシピエント（例えば、臨床医、研究者など）に提供され、及び／又はGC TMEシグネチャクラスタ（本明細書で後述する）を更新するために使用される。

30

【0115】

しかしながら、いくつかの実施形態では、動作112の後に1つ又は複数のその他の動作が実行される。例えば、図1の図示された実施形態では、プロセス100は、図1において破線で示された任意選択的動作114、116、及び120の1つ又は複数を含んでもよい。

【0116】

例えば、動作114では、対象について判定されたGC TMEタイプに基づいて、対象は三次リンパ構造（TLS）を有すると同定されてもよい。例えば、対象がGC TMEタイプEを有すると同定された場合、対象はTLSを有すると（動作114で）同定されてもよい。

40

【0117】

別の例では、動作116で、対象の予後が同定されてもよい。いくつかの実施形態では、対象が動作112でGC TMEタイプEを有すると同定され、及び／又は対象が動作114でTLSを有すると同定された場合、次に、対象は、動作116で良好な予後を有する可能性が高いと同定される（例えば、全生存期間（OS）又は無増悪生存期間（PFS）によって測定される）。

【0118】

別の例では、動作112で対象がGC TMEタイプB又はGC TMEタイプEを有

50

すると同定され、及び／又は動作 118 で免疫療法に応答する可能性が高いと同定された場合、動作 120 で対象に 1 つ又は複数の免疫療法が投与される。免疫療法の例が、本明細書で提供される。

【0119】

図 1 の例では、動作 114、116、及び 120 が任意であるとして示されているが、その他の実施形態では、（動作 114、116、及び 120 に加えて、又は動作 114、116、及び 120 の代わりに）1 つ又は複数のその他の動作が任意であってもよいことが理解されるべきである。例えば、いくつかの実施形態では、動作 102 及び 104 は任意であってもよい（例えば、配列決定データが事前に取得され、処理されて RNA 発現データが取得される場合、プロセス 100 は、以前に取得された RNA 発現データにアクセスすることによって動作 106 で開始されてもよい）。いくつかの実施形態では、プロセス 100 は、動作 114 及び 116 なしに、動作 102、104、106、118、及び 120 を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、プロセス 100 は、動作 116 なしに、動作 102、104、106、116、114、118、及び 120 を含んでなってもよい。

10

【0120】

生物学的サンプル

本開示の態様は、対象から得られた生物学的サンプルから配列決定データを取得することによって、対象の GC TME タイプを判定するための方法に関する。

【0121】

生物学的サンプルは、血液（例えば、全血、血清、又は血漿）などの任意の流体、リンパ節、胃、小腸をはじめとするが、これらに限定されるものではない、対象の体内の任意の供給源に由来してもよい。対象の体内のその他の供給源は、唾液、涙、滑液、脳脊髄液、胸膜液、心膜液、腹水体液、及び／又は尿、毛髪、皮膚（表皮、真皮、及び／又は皮下組織の一部を含む）、中咽頭、喉頭咽頭、食道、気管支、唾液腺、舌、口腔、鼻腔、膣腔、肛門腔、骨、骨髓、脳、胸腺、脾臓、虫垂、結腸、直腸、肛門、肝臓、胆道、膵臓、腎臓、尿管、膀胱、尿道、子宮、膈、外陰部、卵巣、子宮頸部、陰嚢、陰茎、前立腺、睾丸、精嚢、及び／又は任意のタイプの組織（例えば、筋肉組織、上皮組織、結合組織、又は神経組織）であってもよい。

20

【0122】

生物学的サンプルは、例えば、体液、1 つ又は複数の細胞、1 つ又は複数の組織片又は器官片のサンプルをはじめとする、任意の種類のサンプルであってもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象の胃腸組織サンプルを含んでなる。胃腸組織サンプルの例としては、粘膜組織、粘膜下組織、筋層組織、及び漿膜層組織（漿膜組織とも称される）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、胃腸組織サンプルは、胃に由来する 1 つ又は複数の細胞型（例えば、粘液細胞、壁細胞、主細胞、内分泌細胞など）を含んでなる。いくつかの実施形態では、胃腸組織サンプルは、例えば、腸細胞、パネート細胞、杯細胞、神経内分泌細胞など、胃腸組織に由来する 1 つ又は複数の細胞型を含んでなる。

30

【0123】

いくつかの実施形態では、消化管組織サンプルは、外科的処置（例えば、腹腔鏡手術、顕微鏡制御手術、又は内視鏡検査）、骨髓生検、パンチ生検、内視鏡生検、又は針生検（例えば、細針吸引、コア針生検、真空補助生検、又は画像誘導生検）を使用して、対象から得られてもよい。

40

【0124】

リンパ節又は血液のサンプルは、いくつかの実施形態では、例えば、血液サンプル又はリンパ節サンプルからの細胞などの細胞を含んでなるサンプルを指す。いくつかの実施形態では、サンプルは非がん性細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、サンプルはがん性細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、サンプルは血液細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、

50

、サンプルはリンパ節細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、サンプルはリンパ節細胞及び血液細胞を含んでなる。

【0125】

血液サンプルは、全血サンプル又は分画血液サンプルであってもよい。いくつかの実施形態では、血液サンプルは全血を含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルは分画血液を含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルはバフィーコートを含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルは血清を含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルは血漿を含んでなる。いくつかの実施形態では、血液サンプルは血栓を含んでなる。

【0126】

いくつかの実施形態では、血液サンプルを採取して、血液中の無細胞核酸（例えば、無細胞DNA）を得る。

【0127】

いくつかの実施形態では、サンプルは、がん性組織若しくは臓器、又は1つ又は複数のがん性細胞を有する疑いのある組織若しくは臓器に由来してもよい。いくつかの実施形態では、サンプルは、健康な（例えば、非がん性）組織又は臓器に由来してもよい。いくつかの実施形態では、対象からのサンプル（例えば、対象からの生検）は、健康な及びがん性の細胞及び／又は組織の双方を含んでもよい。特定の実施形態では、分析のために1つのサンプルが対象から採取される。いくつかの実施形態では、分析のために2つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又はそれ以上）のサンプルが対象から採取されてもよい。いくつかの実施形態では、対象からの1つのサンプルが分析される。特定の実施形態では、2つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又はそれ以上）のサンプルが分析されてもよい。対象からの2つ以上のサンプルが分析される場合、サンプルは同時に得られてもよく（例えば、同じ手順で2つ以上のサンプルが採取されてもよい）、又はサンプルは異なる時点（例えば、最初の処置の後、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10日間；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間；1、2、3、4、5、6、7、8、9、10ヶ月間、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年間、又は10、20、30、40、50、60、70、80、90、100年間の処置をはじめとする異なる処置中）で収集されてもよい。2つ目又はそれ以降のサンプルは、同じ領域（例えば、同じ腫瘍又は組織領域から）又は異なる領域（例えば、異なる腫瘍を含む）から採取又は取得されてもよい。2つ目又はそれ以降のサンプルは、1回又は複数回の治療後に対象から採取又は取得されてもよく、同じ領域又は異なる領域から採取されてもよい。非限定的例として、2つ目又はそれ以降のサンプルは、各サンプルのがんが異なる特徴を有するかどうか（例えば、患者の物理的に離れた2つの腫瘍から採取されたサンプルの場合）、又はがんが1回又は複数回の治療に反応したかどうか（例えば、治療の前後における同じ腫瘍からの2つ以上のサンプルの場合）を判定するのに有用であってもよい。

【0128】

本明細書に記載される生物学的サンプルのいずれも、任意の既知の技術を使用して対象から得られてもよい。例えば、それぞれその内容全体が参照により本明細書に援用される、生物学的サンプルの収集、処理、及び保存に関する以下の刊行物を参照されたい：Bi ospecimens and biorepositories: from a fterthought to science by Vaught et al. (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Feb; 21 (2): 253-5)、及びBi ological sample collection, processing, storage and information management by Vaught and Henderson (IARC Sci Publ. 2011; (163): 23-42)。

【0129】

本明細書に記載される対象からの任意の生物学的サンプルは、生物学的サンプルの安定性を維持する任意の方法を使用して保存されてもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルの安定性を維持するとは、生物学的サンプルの構成成分（例えば、DNA、RNA、タンパク質、又は組織構造若しくは形態）が測定されるまで分解するのを抑制し、その結果、測定値が、対象からサンプルを入手した時点におけるサンプルの状態を表すようになることを意味する。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、生物学的サンプルに浸透し、生物学的サンプルの構成成分（例えば、DNA、RNA、タンパク質、又は組織構造若しくは形態）を分解から保護できる組成物中に保存される。本明細書の用法では、分解とは、ある構成成分が1つの形態から別の形態に変化し、最初の形態が分解前と同じレベルでは検出されなくなることである。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは凍結保存を使用して保存される。凍結保存の非限定的例としては、ステップダウン凍結、ブラスト凍結、ダイレクトプランジ凍結、スナップ凍結、プログラム可能な冷凍庫を使用した低速凍結、及びガラス化などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは凍結乾燥を使用して保存される。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、対象から生物学的サンプルが収集された後、保存剤（例えば、RNAを保存するためのRNALater）が既に入っている容器に入れられ、次に凍結される（例えば、スナップ凍結によって）。いくつかの実施形態では、このような凍結状態での保存は、生物学的体サンプルの収集直後に行われる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、凍結される前に、保存剤中又は保存剤を含まない緩衝液中で室温又は4℃のどちらかで、しばらく（例えば、最長1時間、最長8時間、又は最長1日、又は数日間）保存されてもよい。

20

【0131】

保存剤の非限定的例としては、ホルマリン溶液、ホルムアルデヒド溶液、RNALater又はその他の同等の溶液、Trizol又はその他の同等の溶液、DNA/RNA Shield又は同等の溶液、EDTA（例えば、Buffer AE（10mMトリス・Cl；0.5mMEDTA、pH9.0））、及びその他の凝固剤、及びクエン酸デキストロース（Dextranase）（例えば、血液検体用）が挙げられる。

【0132】

いくつかの実施形態では、生物学的サンプルを収集及び／又は保存するために特別な容器が使用されてもよい。例えば、血液を保存するためにバキュテナーが使用されてもよい。いくつかの実施形態では、バキュテナーは保存剤（例えば、凝固剤又は抗凝血剤）を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、その中で生物学的サンプルが保存される容器は、より良好な保存の目的で、又は汚染回避の目的で、二次容器内に収容されてもよい。

30

【0133】

本明細書に記載される対象からの生物学的サンプルのいずれも、生物学的サンプルの安定性を維持する任意の条件下で保存されてもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、生物学的サンプルの安定性を維持する温度で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは室温（例えば、25℃）で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは冷蔵下（例えば、4℃）で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは冷凍下（例えば、-20℃）で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは超低温条件下（例えば、-50℃～-800℃）で保存される。いくつかの実施形態では、サンプルは液体窒素下（例えば、-1700℃）で保存される。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、-60℃～-8℃（例えば、-70℃）で最長5年間（例えば、最長1ヶ月間、最長2ヶ月間、最長3ヶ月間、最長4ヶ月間、最長5ヶ月間、最長6ヶ月間、最長7ヶ月間、最長8ヶ月間、最長9ヶ月間、最長10ヶ月間、最長11ヶ月間、最長1年間、最長2年間、最長3年間、最長4年間、又は最長5年間）保存される。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、本明細書に記載される方法のいずれかによって記載されるように、最長20年間（例えば、最長5年間、最長10年間、最長15年間、又は最長

40

50

20年間)保存される。

【0134】

RNA発現データの取得

本開示の態様は、対象からの生物学的サンプルから得られた配列決定データ又はRNA発現データを使用して、対象のGC-TMEタイプを判定する方法に関する。

【0135】

本明細書に記載の方法で使用されるRNA発現データは、典型的には、生物学的サンプルから取得された配列決定データに由来する。

【0136】

配列決定データは、任意の適切な配列決定技術及び／又は装置を使用して、生物学的サンプルから取得されてもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルの配列決定に使用される配列決定装置は、Illumina(商標)、Solid(商標)、Ion Torrent(商標)、PacBio(商標)、ナノポアベースの配列決定装置、サンガー配列決定装置、又は454(商標)配列決定装置をはじめとするが、これらに限定されるものではない、当該技術分野で知られている任意の適切な配列決定装置から選択され得る。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルの配列決定に使用される配列決定装置は、Illumina配列決定(例えば、NovaSeq(商標)、NextSeq(商標)、HiSeq(商標)、MiSeq(商標)、又はMiniSeq(商標))装置である。

10

【0137】

配列決定データが取得された後、それはRNA発現データを取得するために処理される。RNA発現データは、全トランスクリプトーム配列決定、全エクソーム配列決定、全RNA配列決定、mRNA配列決定、標的化RNA配列決定、RNAエクソーム捕捉配列決定、次世代配列決定法、及び／又はディープRNA配列決定をはじめとするが、これらに限定されるものではない、当該技術分野で知られている任意の方法を使用して取得されてもよい。いくつかの実施形態では、RNA発現データは、マイクロアレイアッセイを使用して取得されてもよい。

20

【0138】

いくつかの実施形態では、配列決定データが処理されて、RNA発現データが生成される。いくつかの実施形態では、RNA配列データは、発現データを生成するために、1つ又は複数のバイオインフォマティクス法、又は例えば、RNA配列定量化ツール(例えば、Kallisto)及びゲノム注釈ツール(例えば、Gencode v23)などのソフトウェアツールによって処理される。Kallistoソフトウェアについては、その全体が参照により本明細書に援用される、Nicolas L Bray, Harold Pimentel, Pall Melsted and Lior Pachter, Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification, Nature Biotechnology 34, 525-527 (2016), doi:10.1038/nbt.3519に記載されている。

30

【0139】

いくつかの実施形態では、マイクロアレイ発現データは、発現データを生成するために、「affy」又は「limma」などのバイオインフォマティクスRパッケージを使用して処理される。「affy」ソフトウェアについては、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Bioinformatics. 2004 Feb 12; 20(3):307-15. doi:10.1093/bioinformatics/btg405. "affy--analysis of Affymetrix GeneChip data at the probe level" by Laurent Gautier 1, Leslie Cope, Benjamin M Bolstad, Rafael A Irizarry PMID:14960456 DOI:10.1093/bioinformatics/btg405に記載されている。「limma」ソフトウェアについては、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Ritchie M

40

50

E, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, Smyth GK "limma powers differential expression analyses for RNA-seq and microarray studies." *Nucleic Acids Res.* 2015 Apr 20; 43 (7) : e47. 20. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv007> PMID: 25605792, PMCID: PMC4402510に記載されている。

【0140】

いくつかの実施形態では、配列決定データ及び／又は発現データは、5キロベース (kb) を超える長さを含んでなる。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも10 kbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも100 kbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも500 kbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも1メガベース (Mb) である。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも10 Mbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも100 Mbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも500 Mbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも1ギガベース (Gb) である。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも10 Gbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも100 Gbである。いくつかの実施形態では、取得されたRNAデータのサイズは少なくとも500 Gbである。

10

20

【0141】

いくつかの実施形態では、発現データは、バルクRNA配列決定を通じて取得される。バルクRNA配列決定には、大量の入力細胞集団 (例えば、異なる細胞型の混合物) から抽出されたRNA全体にわたる、各遺伝子の発現レベルを取得するステップが含まれてもよい。いくつかの実施形態では、発現データは、単一細胞配列決定 (例えば、scRNA-seq) を通じて取得される。単一細胞の配列決定には、個々の細胞の配列決定が含まれてもよい。

【0142】

いくつかの実施形態では、バルク配列決定データは、少なくとも100万回の読み取り、少なくとも500万回の読み取り、少なくとも1000万回の読み取り、少なくとも2000万回の読み取り、少なくとも5000万回の読み取り、又は少なくとも1億回の読み取りを含んでなる。いくつかの実施形態では、バルク配列決定データは、100万回の読み取り～500万回の読み取り、300万回の読み取り～1000万回の読み取り、500万回の読み取り～2000万回の読み取り、1000万回の読み取り～5000万回の読み取り、3000万回の読み取り～1億回の読み取り、又は100万回の読み取り～1億回の読み取り (又はそれらの間を含めた任意の読み取り回数) を含んでなる。

30

【0143】

いくつかの実施形態では、発現データは次世代配列決定 (NGS) データを含んでなる。いくつかの実施形態では、発現データは、マイクロアレイデータを含んでなる。

40

【0144】

複数の遺伝子の発現データ (例えば、発現レベルを示す) は、本明細書に記載される方法又は組成物のいずれに使用されてもよい。検査できる遺伝子の数は、最大で対象の全遺伝子を含んでもよい。いくつかの実施形態では、対象の全遺伝子について発現レベルが判定されてもよい。非限定的例として、本明細書に記載される任意の評価のために、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、11以上、12以上、13以上、14以上、15以上、16以上、17以上、18以上、19以上、20以上、21以上、22以上、23以上、24以上、25以上、26以上、27以上、28以上、29以上、30以上、35以上、40以上、50以上、60以上、70以上、80以上、90以上

50

、100以上、125以上、150以上、175以上、200以上、225以上、250以上、275以上、又は300以上の遺伝子を使用されてもよい。別の非限定的例の組として、発現データは、表1に列挙された各遺伝子群について、各遺伝子群から選択される、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも35、少なくとも50、少なくとも75、少なくとも100の遺伝子の発現データを含んでもよい。

【0145】

いくつかの実施形態では、RNA発現データは、RNA発現データが保存されている少なくとも1つのコンピュータ記憶媒体からRNA発現データにアクセスすることによって取得される。追加的又は代替的に、いくつかの実施形態では、RNA発現データは、任意の適切なタイプの通信ネットワークを介して1つ又は複数のソースから受信されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、RNA発現データは、サーバ（例えば、SFTPサーバ、又はIllumina BaseSpace）から受信されてもよい。

10

【0146】

本明細書に記載される技術の態様がこの点で限定されないように、取得されたRNA発現データは、任意の適切な形式であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、RNA発現データテキストベースのファイル（例えば、FASTQ、FASTA、BAM、又はSAM形式）で取得されてもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データが保存されるファイルは、配列決定データの品質スコアを含んでもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データが保存されるファイルは、配列識別子情報を含んでもよい。

20

【0147】

発現データは、いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルを含む。遺伝子発現レベルは、mRNA及び／又はタンパク質などの遺伝子発現の産物を検出することによって検出されてもよい。いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルは、サンプル中のmRNAのレベルを検出することによって判定される。本明細書の用法では、「判定する」又は「検出する」という用語は、このような物質の定性的又は定量的濃度レベルを導出することをはじめとする、サンプル中の物質の存在、不在、量（quantity）及び／又は量（amount）（有効量であり得る）を評価すること、又はさもなければ対象からのサンプル中のこのような物質の値及び／又は分類を評価することを含んでもよい。

【0148】

図2は、配列決定データを処理して配列決定データからRNA発現データを取得する、例示的なプロセス104を示す。プロセス104は、本明細書に記載される技術の態様がこの点で限定されないように、任意の適切なコンピューティングデバイス又はデバイス群によって実行されてもよい。例えば、プロセス104は、配列決定装置のコンピューティングデバイス部分によって実行されてもよい。その他の実施形態では、プロセス104は、配列決定装置の外部の1つ又は複数のコンピューティングデバイスによって実行されてもよい。

30

【0149】

プロセス104は、対象から得られた生物学的サンプルから配列決定データが取得される動作200で始まる。配列決定データは、例えば、「生物学的サンプル」という標題のセクションを含む本明細書に記載される方法のいずれかなどの任意の適切な方法を使用して取得される。

40

【0150】

いくつかの実施形態では、動作104で取得される配列決定データは、RNA-seqデータを含んでなる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、血液又は組織を含んでなる。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、例えば、1つ又は複数のGC腫瘍細胞などの1つ又は複数の腫瘍細胞を含んでなる。

【0151】

次に、プロセス104は動作202に進み、動作200で取得された配列決定データが100万キロベース当たりの転写物（TPM）単位に正規化される。正常化は、任意の適

50

切なソフトウェアを使用して任意の適切な様式で実行されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、TPM正規化は、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Wagner et al. (Theory Biosci. (2012) 131:281-285) に記載されている技術に従って実行されてもよい。いくつかの実施形態では、TPM正規化は、例えばgcrmaパッケージなどのソフトウェアパッケージを使用して実行されてもよい。gcrmaパッケージの態様については、その全体が参照により本明細書に援用される、Wu J, Gentry RIwcfJMJ (2021). “gcrma: Background Adjustment Using Sequence Information. R package version 2.66.0.” に記載されている。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子のTPM単位でのRNA発現レベルは、次式に従って計算されてもよい：

10

【数1】

$$A \cdot \frac{1}{\sum(A)} \cdot 10^6$$

式中、 $A = \frac{\text{遺伝子にマッピングされた全読み取り} \cdot 10^3}{\text{bp単位の遺伝子長}}$

20

【0152】

次に、プロセス104は動作204に進み、ここでTPM単位でのRNA発現レベル（動作202で判定された）が対数変換されてもよい。プロセス104は例示的なものであり、多様性が存在する。例えば、いくつかの実施形態では、動作202及び動作204の片方又は双方が省かれてもよい。したがって、いくつかの実施形態では、RNA発現レベルは、100万単位当たりの転写物に正規化されず、代わりに、別のタイプの単位に変換されてもよい（例えば、100万キロベース当たりの読み取り（RPKM）、100万キロベース当たりの断片（FPKM）、又はその他の適切な単位）。追加的又は代替的に、いくつかの実施形態では、対数変換が省かれてもよい。それに代えて、いくつかの実施形態では、いかなる変換も適用されないか、又は対数変換の代わりに1つ又は複数のその他の変換が適用されてもよい。

30

【0153】

プロセス104によって取得されたRNA発現データは、配列決定プロトコルによって生成された配列データ（例えば、次世代配列決定、サンガー配列決定などによって同定された核酸分子中の一連のヌクレオチド）、並びに配列データから推論又は判定され得る情報とも見なされてもよいその中に含まれる情報（例えば、供給源、組織型などを示す情報）を含み得る。いくつかの実施形態では、プロセス104によって取得された発現データは、FASTAファイルに含まれる情報、FASTQファイルに含まれる説明及び／又は品質スコア、BAMファイルに含まれる整列位置、及び／又は任意の適切なファイルから得られた任意のその他の適切な情報を含み得る。

40

【0154】

遺伝子発現シグネチャ

本開示の態様は、1つ又は複数の遺伝子発現シグネチャ（例えば、GCTMEシグネチャ）を判定するための発現データの処理に関する。いくつかの実施形態では、発現データ（例えば、RNA発現データ）は、コンピューティングデバイスを使用して処理されて、1つ又は複数の遺伝子発現シグネチャが判定される。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、医師、臨床医、研究者、患者、又はその他の個人などのユーザーによって操作されてもよい。例えば、ユーザーは、コンピューティングデバイスへの入力として発現データを提供してもよく（例えば、ファイルをアップロードすることによって

50

）、及び／又は発現データを使用して実行される、処理又はその他の方法を指定するユーザー入力を提供してもよい。

【0155】

いくつかの実施形態では、発現データは、コンピューティングデバイス上で実行される1つ又は複数のソフトウェアプログラムによって処理されてもよい。

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなるGC TMEシグネチャを判定する行為を含んでなる。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表1に列挙された遺伝子群の少なくとも1つ（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20）に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表2に列挙された遺伝子群のうち少なくとも1つ（例えば、1、2、3、4、5、6、又は7つ）の遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表1に列挙された少なくとも1つ（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアと、表2に列挙された遺伝子群のうち少なくとも1つ（例えば、1、2、3、4、5、6、又は7つ）に対する遺伝子群スコアとを含んでなる。

【0157】

遺伝子群スコアを判定するために使用される遺伝子群内の遺伝子の数は、変動してもよい。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群の全ての遺伝子の全てのRNA発現レベルを使用して、特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアが判定されてもよい。その他の実施形態では、全ての遺伝子よりも少ない数のRNA発現データが使用されてもよい（例えば、少なくとも2つの遺伝子、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、2～10の遺伝子、5～15の遺伝子、3～30の遺伝子、又はこれらの範囲内の任意のその他の適切な範囲についてのRNA発現レベル）。

【0158】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、MHC Iに対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBPによって定義されるMHC I遺伝子群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、又は少なくとも7つの遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

【0159】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、MHC IIに対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITAによって定義されるMHC II遺伝子群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

【0160】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、共活性化分子群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70によって定義される共活性化分子群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少な

10

20

30

40

50

くとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、又は少なくとも10の遺伝子)のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

【0161】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、エフェクター細胞群の遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8Bによって定義されるエフェクター細胞群における、少なくとも3つの遺伝子(例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、少なくとも10遺伝子、又は10以上の遺伝子)のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、T細胞輸送群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6によって定義されるT細胞輸送群における、少なくとも3つの遺伝子(例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、又は少なくとも8つの遺伝子)のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

20

【0163】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、NK細胞群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRC1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3によって定義されるNK細胞群における、少なくとも3つの遺伝子(例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、少なくとも10の遺伝子、又は10以上の遺伝子)のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

30

【0164】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、T細胞群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、PLK1、CCNB1、MCM2、及びMCM6によって定義されるT細胞群における、少なくとも3つの遺伝子(例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、又は少なくとも10の遺伝子)のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

【0165】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、B細胞群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1によって定義されるB細胞群における、少なくとも3つの遺伝子(例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、少なくとも10の遺伝子、又は10以上の遺伝子)のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

40

【0166】

50

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、M1シグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23Aによって定義されるM1シグネチャ群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、又は少なくとも8つの遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

【0167】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、抗腫瘍サイトカイン群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21によって定義される抗腫瘍サイトカイン群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、又は少なくとも5つの遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

10

【0168】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、チェックポイント阻害群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIIRによって定義されるチェックポイント阻害群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、少なくとも10の遺伝子、又は10以上の遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

20

【0169】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、Treg群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2によって定義されるTreg群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、又は少なくとも6つの遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

30

【0170】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、好中球シグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1によって定義される、好中球群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、又は少なくとも9つの遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

【0171】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、MDSC群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6によって定義されるMDSC群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、又は少なくとも6つの遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

40

【0172】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、M2シグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGL

50

EC1、CD68によって定義されるM2群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、又は少なくとも7の遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

【0173】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、がん関連線維芽細胞（CAF）群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOXによって定義されるがん関連線維芽細胞（CAF）群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、少なくとも10の遺伝子、又は10以上の遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

10

【0174】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、血管新生群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5によって定義される血管新生群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、少なくとも10の遺伝子、又は10以上の遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、増殖速度群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6によって定義される増殖速度群における、少なくとも3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、又は少なくとも6つの遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

30

【0176】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、Lgr5 ISC群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、MPP3、NPNT、PITPNC1、PLP1、RASSF4、RNF157、SCN2B、SEPT6、SERTAD4、SLC1A2、SLC38A4、SLCO3A1、SLIT2、SOAT1、SORBS2、SOX4、TACC1、TMM182、TNFRSF19、UTRN、ZNF141、ZNF273、ZNF493、ZNF626、ZNF678、ZNF680、ZNF714、ZNF85、ZNF92、ZNF93によって定義されるLgr5 ISC群中の少なくと

40

50

も3つの遺伝子（例えば、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、少なくとも10の遺伝子、又は10以上の遺伝子）のRNA発現レベルを使用して計算されてもよい。

【0177】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも3つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、MHC I群：HLA-A、HLA-B、HLA-C、B2M、TAP1、TAP2、NLRC5、TAPBP；MHC II群：HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DMB、HLA-DQB1、HLA-DQA1、CIITA；共活性化分子群：CD28、CD40、TNFRSF4、ICOS、TNFRSF9、CD27、CD80、CD86、CD40LG、CD83、TNFSF4、ICOSLG、TNFSF9、CD70；エフェクター細胞群：IFNG、GZMA、GZMB、PRF1、GZMK、ZAP70、GNLY、FASLG、TBX21、EOMES、CD8A、CD8B；T細胞輸送群：CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL3、CCL4、CX3CR1、CXCL16、CXCR6；NK細胞群：NKG7、CD160、CD244、NCR1、KLRC2、KLRK1、CD226、GZMH、GNLY、IFNG、KIR2DL4、EOMES、GZMB、FGFBP2、KLRF1、SH2D1B、NCR3；T細胞群：TBX21、ITK、CD3D、CD3E、CD3G、TRAC、TRBC1、TRBC2、CD28、CD5、TRAT1；B細胞群：CD19、MS4A1、TNFRSF13C、CR2、TNFRSF17、TNFRSF13B、CD22、CD79A、CD79B、BLK、FCRL5、PAX5、STAP1；M1シグネチャ群：NOS2、TNF、IL1B、SOCS3、CMKLR1、IRF5、IL12A、IL12B、IL23A；抗腫瘍サイトカイン群：TNF、IFNB1、IFNA2、CCL3、TNFSF10、IL21；チェックポイント阻害群：PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、PDCD1LG2、BTLA、HAVCR2、TIGIT、VSIR；Treg群：FOXP3、CTLA4、IL10、TNFRSF18、CCR8、IKZF4、IKZF2；好中球シグネチャ群：MPO、ELANE、PRTN3、CTSG、CXCR1、CXCR2、FCGR3B、CD177、FFAR2、PGLYRP1；MDSC群：IDO1、ARG1、IL10、CYBB、PTGS2、IL4I1、IL6；M2シグネチャ群：IL10、MRC1、MSR1、CD163、CSF1R、IL4I1、SIGLEC1、CD68；がん関連線維芽細胞（CAF）群：LGALS1、COL1A1、COL1A2、COL5A1、ACTA2、FAP、LRP1、CD248、COL6A1、COL6A2、COL6A3、COL11A1、CXCL12、FBLN1、LUM、MFAP5、MMP3、MMP2、PDGFRB、PDGFRA、FN1、COL1A1、COL1A2、COL4A1、COL3A1、VTN、LGALS7、LGALS9、LAMA3、LAMB3、LAMC2、TNC、COL5A1、COL11A1、LGALS3、CA9、MMP9、MMP2、MMP1、MMP3、MMP12、MMP7、MMP11、PLOD2、ADAMTS4、ADAMTS5、LOX；血管新生群：VEGFA、VEGFB、VEGFC、PDGFC、CXCL8、CXCR2、FLT1、PGF、KDR、ANGPT1、ANGPT2、TEK、VWF、CDH5；増殖速度群：MKI67、ESCO2、CETN3、CDK2、CCND1、CCNE1、AURKA、AURKB、E2F1、MYBL2、BUB1、CCNB1、MCM2、MCM6；及びLgr5 ISC群：ABTB2、AFAP1L1、APCDD1、ARHGEF4、ARNT2、AXIN2、BCL2、BEX1、BEX2、CAP2、CCDC46、CYP2E1、DGKG、DLGAP1、DTL、DYNC2H1、EPHA4、FAM64A、FGFR4、FMNL2、FSTL1、GRAMD1A、GRK4、IGF1R、IGFBP4、IL17RD、KIF12、KIF26B、KLHL13、LDHB、LGR5、LIFR、LOC285141、MDFIC、

10

20

30

40

50

M P P 3、N P N T、P I T P N C 1、P L P 1、R A S S F 4、R N F 1 5 7、S C N 2 B、S E P T 6、S E R T A D 4、S L C 1 A 2、S L C 3 8 A 4、S L C O 3 A 1、S L I T 2、S O A T 1、S O R B S 2、S O X 4、T A C C 1、T M E M 1 8 2、T N F R S F 1 9、U T R N、Z N F 1 4 1、Z N F 2 7 3、Z N F 4 9 3、Z N F 6 2 6、Z N F 6 7 8、Z N F 6 8 0、Z N F 7 1 4、Z N F 8 5、Z N F 9 2、Z N F 9 3をは
じめとする遺伝子群の少なくとも2つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【 0 1 7 8 】

遺伝子群の一覧を以下の表 1 に示す。

【 0 1 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1: 遺伝子群の一覧、左の列は遺伝子群の名称を示し、右の列は遺伝子群内の遺伝子の例を示す。いくつかの実施形態では、GC TME シグネチャは、この表内の 2 つ以上の遺伝子群のスコアを含んでもよい。いくつかの実施形態では、GC TME シグネチャは、この表内の太字で示される遺伝子群のスコアを含んでもよい。表 1 に示される遺伝子群の名称は、図の作成方法のために、一部の図(例えば、図5A、5B、7、8A、15、16、18、及び19)ではスペースの代わりに「_」を使用して表示されることに留意すべきである。例えば、「T 細胞」は、これらの図では「T_細胞」として表示される。また、「M1 シグネチャ」は、図中では「M1_シグネチャ」とラベル付けされる。

遺伝子群名称	構成遺伝子
MHC I	HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, TAP2, NLRC5, TAPBP
MHC II	HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DMA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, CIITA
共活性化分子	CD28, CD40, TNFRSF4, ICOS, TNFRSF9, CD27, CD80, CD86, CD40LG, CD83, TNFSF4, ICOSLG, TNFSF9, CD70
エフェクター細胞	IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, CD8B
T 細胞輸送	CXCL9, CXCL10, CXCL11, CX3CL1, CCL3, CCL4, CX3CR1, CXCL16, CXCR6
NK 細胞	NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, EOMES, GZMB, FGFBP2, KLRF1, SH2D1B, NCR3
T 細胞	TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, CD28, CD5, TRAT1
B 細胞	CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, BLK, FCRL5, PAX5, STAP1
M1 シグネチャ	NOS2, TNF, IL1B, SOCS3, CMKLR1, IRF5, IL12A, IL12B, IL23A
抗腫瘍サイトカイン	TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, IL21
チェックポイント阻害	PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, TIGIT, VSIR
Treg	FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF18, CCR8, IKZF4, IKZF2
好中球シグネチャ	MPO, ELANE, PRTN3, CTSG, CXCR1, CXCR2, FCGR3B, CD177, FFAR2, PGLYRP1
MDSC	IDO1, ARG1, IL10, CYBB, PTGS2, IL4I1, IL6
M2 シグネチャ	IL10, MRC1, MSR1, CD163, CSF1R, IL4I1, SIGLEC1, CD68
腫瘍促進サイトカイン	IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, IL6
CAF	LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL5A1, ACTA2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL11A1, CXCL12, FBLN1, LUM, MFAP5, MMP3, MMP2, PDGFRB, PDGFRA, FN1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL3A1, VTN, LGALS7, LGALS9, LAMA3, LAMB3, LAMC2, TNC, ELN, COL5A1, COL11A1, LGALS3, CA9, MMP9, MMP2, MMP1, MMP3, MMP12, MMP7, MMP11, PLOD2, ADAMTS4, ADAMTS5, LOX
血管新生	VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5
増殖速度	MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, MCM6
(ロイシンリッチリピート含有 G タンパク質共役型受容体 5) Lgr5 ISC	ABTB2, AFAP1L1, APCDD1, ARHGEF4, ARNT2, AXIN2, BCL2, BEX1, BEX2, CAP2, CCDC46, CYP2E1, DGKG, DLGAP1, DTL, DYNC2H1, EPHA4, FAM64A, FGFR4, FMNL2, FSTL1, GRAMD1A, GRK4, IGF1R, IGFBP4, IL17RD, KIF12, KIF26B, KLHL13, LDHB, LGR5, LIFR, LOC285141, MDFIC, MPP3, NPNT, PITPNC1, PLP1, RASSF4, RNF157, SCN2B, SEPT6, SERTAD4, SLC1A2, SLC38A4, SLCO3A1, SLIT2, SOAT1, SORBS2, SOX4, TACC1, TMEM182, TNFRSF19, UTRN, ZNF141, ZNF273, ZNF493, ZNF626, ZNF678, ZNF680, ZNF714, ZNF85, ZNF92, ZNF93

10

20

30

40

【0180】

いくつかの実施形態では、GC TME タイプが割り当てられた後、対象からの発現データがさらに解析される。本開示は、対象の TME タイプのシフト及び／又は対象の免疫療法に対する応答のシフトを同定するために使用され得る、二次 GC TME シグネチャに部分的に基づいている。いくつかの実施形態では、第 2 の GC TME シグネチャは、表 2 に列挙された複数の遺伝子群における遺伝子の RNA 発現レベルを使用して生成される。

【0181】

いくつかの実施形態では、第 2 の GC TME シグネチャは、次の遺伝子群のうち少な

50

くとも2つのそれぞれからの少なくとも3つ（例えば、少なくとも2、3、4、5、2～10の間、及びそれらの間の任意の整数、又は10を超える）遺伝子のRNA発現レベルを含んでなる：(i) Th17シグネチャ群；(ii) ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞群；(iii) 腫瘍抑制因子群；(iv) 発がん遺伝子群；(v) Myc 標的群；(vi) Th2シグネチャ群；及び(vii) Th1シグネチャ群。

【0182】

いくつかの実施形態では、第2のGC TMEシグネチャは、次の遺伝子群のそれぞれからの遺伝子のそれぞれのRNA発現レベルを含んでなる：(i) Th17シグネチャ群；(ii) ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞群；(iii) 腫瘍抑制因子群；(iv) 発がん遺伝子群；(v) Myc 標的群；(vi) Th2シグネチャ群；及び(vii) Th1シグネチャ群。

10

【0183】

第2のGC TMEシグネチャの遺伝子群スコアは、遺伝子セット濃縮 (GSEA) を使用して（例えば、単一サンプルGSEA技術を使用して）、判定されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、ssGSEAは、表2に列挙された1つ又は複数（例えば、1、2、3、4、5、6、又は7つ）の遺伝子群を使用して、RNA発現データに対して実行される。いくつかの実施形態では、表2の各遺伝子群は、表2に列挙された1つ又は複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、又はそれ以上）の遺伝子を含んでなる。いくつかの実施形態では、さらなる解析は、Th17遺伝子群及びガンマデルタT細胞 ($\gamma\Delta$ T細胞) 遺伝子群に対してssGSEAを実行し、Th17シグネチャ及びガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞シグネチャを生成するステップを含んでなる。GSEA及びssGSEAの態様については、本明細書に記載される。

20

【0184】

いくつかの実施形態では、さらなる解析は、発現データの細胞デコンボリューション解析及び／又は組織学的解析（例えば、ローレンサブタイプを評価することによって）を実行するステップを含んでなる。

30

【0185】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数のさらなるシグネチャ（例えば、a第2のGC TMEシグネチャ）を判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群における少なくとも2つの遺伝子のRNA発現レベルを使用して、特定の群に対する遺伝子群スコアを判定し、

(i) Th17シグネチャ群：IL17F、IL17A、IL26、IL22、RORC、BATF、IL23R、CCR6；

(ii) ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞群：TRGC1、TRDC、TRDV2、TRGC2、TRDV1；

(iii) 腫瘍抑制因子群：LATS1、LATS2、FBXW7、BAP1、KLF4、SASH1、CASP3、MLKL、SOCS1；

(iv) 発がん遺伝子群：KRAS、AKT1、EGFR、PIK3CA、PIK3CB、MYC、VAV3、MET、CCND1、INPPL1、CHD1L、RACGAP1；

(v) Myc 標的群：AIMP2、BYSL、CBX3、CDK4、DCTPP1、DX18、DUSP2、EXOSC5、FARSA、GNL3、GRWD1、HK2、HSPD1、HSPE1、IMP4、IPO4、LAS1L、MAP3K6、MCM4、MCM5、MPHOSPH10、MRT04、MYBBP1A、MYC、NDUFAF4、NIP7、NOC4L、NOLC1、NOP16、NOP2、NOP56、NPM1、PA2G4、PES1、PHB、PLK1、PLK4、PPAN、PPRC1、PRMT3

40

50

、PUS1、RABEPK、RCL1、RRP12、RRP9、SLC19A1、SLC29A2、SORD、SRM、SUPV3L1、TBRG4、TCOF1、TFB2M、TMEM97、UNG、UTP20、WDR43、WDR74；

(v i) Th2シグネチャ群：IL4、IL5、IL13、IL10、GATA3、CCR4；及び

(v i i) Th1シグネチャ群：IFNG、IL2、CD40LG、IL21、TBX21、STAT4、IL12RB2

をはじめとする遺伝子群のうち少なくとも1つのそれぞれに対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【0186】

【表2】

表2:遺伝子群の一覧、左列は遺伝子群の名称を提供し、右列は遺伝子群における遺伝子の例を提供する。表2に示される遺伝子群の名称は、図の作成方法に起因して、一部の図(例えば、図15、16、18、及び19)ではスペースの代わりに「_」を使用して表示されることに留意すべきである。例えば、「Th17シグネチャ」は、これらの図では「Th17_シグネチャ」と表示される。また、「MYC標的」は図では「MYC_標的_2」と表示される。

遺伝子群	遺伝子群遺伝子
Th17シグネチャ	IL17F, IL17A, IL26, IL22, RORC, BATF, IL23R, CCR6
ガンマデルタ ($\gamma\Delta$) T細胞	TRGC1, TRDC, TRDV2, TRGC2, TRDV1
腫瘍抑制因子	LATS1, LATS2, FBXW7, BAP1, KLF4, SASH1, CASP3, MLKL, SOCS1
発がん遺伝子	KRAS, AKT1, EGFR, PIK3CA, PIK3CB, MYC, VAV3, MET, CCND1, INPPL1, CHD1L, RACGAP1
MYC標的	AIMP2, BYSL, CBX3, CDK4, DCTPP1, DDX18, DUSP2, EXOSC5, FARSA, GNL3, GRWD1, HK2, HSPD1, HSPE1, IMP4, IPO4, LAS1L, MAP3K6, MCM4, MCM5, MPHOSPH10, MRT04, MYBBP1A, MYC, NDUFAF4, NIP7, NOC4L, NOLC1, NOP16, NOP2, NOP56, NPM1, PA2G4, PES1, PHB, PLK1, PLK4, PPAN, PPRC1, PRMT3, PUS1, RABEPK, RCL1, RRP12, RRP9, SLC19A1, SLC29A2, SORD, SRM, SUPV3L1, TBRG4, TCOF1, TFB2M, TMEM97, UNG, UTP20, WDR43, WDR74
Th2シグネチャ	IL4, IL5, IL13, IL10, GATA3, CCR4
Th1シグネチャ	IFNG, IL2, CD40LG, IL21, TBX21, STAT4, IL12RB2

【0187】

上で説明したように、本開示の態様は、対象のGC TMEシグネチャを判定することに関する。そのシグネチャには、遺伝子群スコア(例えば、表1及び／又は表2に列挙された遺伝子群のRNA発現データを使用して生成された遺伝子群スコア)が含まれてもよい。GC TMEシグネチャを判定する態様については、次に図3を参照して説明される。

【0188】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表1に列挙された1つ又は複数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20)の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定するために、遺伝子セット濃縮解析(GSEA)技術を使用して生成された遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表1に列挙された8つ又は複数の(例えば、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18

、19、又は20)の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定するために、遺伝子セット濃縮解析(GSEA)技術を使用して生成された遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、各遺伝子群スコアは、遺伝子群内の少なくとも一部の遺伝子のRNA発現レベルを使用して、遺伝子セット濃縮解析(GSEA)技術を使用して生成される。いくつかの実施形態では、GSEA技術を使用するステップは、単一サンプルGSEAを使用するステップを含んでなる。単一サンプルGSEA(ssGSEA)の態様については、その全内容が参照により本明細書に援用される、Barbie et al. Nature. 2009 Nov 5; 462(7269):108-112に記載されている。いくつかの実施形態では、ssGSEAは次式に従って実行される：

【数2】

$$\text{ssGSEAスコア} = \frac{\sum_{i=1}^N r_i^{1.25}}{\sum_{i=1}^N r_i^{0.25}} - \frac{(M-N+1)}{2}$$

(式中、 r_i は発現マトリックス内の i 番目の遺伝子のランクを表し、 N は遺伝子セット内の遺伝子の数(例えば、ssGSEAを使用して、第1の遺伝子群内の遺伝子の発現レベルを使用して第1の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定した場合の、第1の遺伝子群内の遺伝子の数)を表し、 M は発現マトリックス内の遺伝子の総数を表す)。GSEAを実行する追加の適切な技術は当該技術分野で知られており、制限なく本明細書に記載される方法で使用する事が想定される。いくつかの実施形態では、複数の濃縮スコアを生成するために、GC-TMEシグネチャは、例えば、GSE15459、GSE34942、GSE26253、GSE62254、GSE13861、GSE26901、GSE29272、GSE84437、GSE26899、GSE28541、GSE113255、PRJEB25780、SRP219269、及びTCGA-胃サンプル(例えば、STAD-TCGAプロジェクト)などの1つ又は複数の対象コホートからの発現データなどの複数の対象からの発現データに対して、GSEAを実行することによって計算される。

【0189】

図3は、遺伝子群スコアが、プロセス100の動作108の一部としてどのように判定されてもよいかの例を示す。図3の例に示されるように、「GC-TMEシグネチャ」は、複数の遺伝子群のそれぞれについて判定された複数の遺伝子群スコア320を含んでなる。各遺伝子群スコアは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群300内の1つ又は複数(例えば、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つなど、又は全部)の遺伝子のRNA発現データに対してGSEA310を実行する(例えば、ssGSEAを使用して)ことによって計算される。

【0190】

例えば、図3に示されるように、遺伝子群1(例えば、Treg群)に対する遺伝子群スコア(「遺伝子群スコア1」とラベル付けされる)が、遺伝子群内の1つ又は複数の遺伝子のRNA発現データから計算される。別の例として、遺伝子群2(例えば、T細胞群)に対する遺伝子群スコア(「遺伝子群スコア2」とラベル付けされる)は、遺伝子群2内の1つ又は複数の遺伝子のRNA発現データから計算される。別の例として、遺伝子群3(例えば、NK細胞群)に対する遺伝子群スコア(「遺伝子群スコア3」とラベル付けされる)は、遺伝子群3内の1つ又は複数の遺伝子のRNA発現データから計算される。別の例として、遺伝子群4(例えば、B細胞群)に対する遺伝子群スコア(「遺伝子群スコア4」とラベル付けされる)は、遺伝子群4内の1つ又は複数の遺伝子のRNA発現データから計算される。別の例として、遺伝子群5(例えば、MDS群)に対する遺伝子群スコア(「遺伝子群スコア5」とラベル付けされる)は、遺伝子群5内の1つ又は複数

の遺伝子のRNA発現データから計算される。別の例として、遺伝子群6（例えば、CAF群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア6」とラベル付けされる）は、遺伝子群6内の1つ又は複数の遺伝子のRNA発現データから計算される。別の例として、遺伝子群7（例えば、増殖速度群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア7」とラベル付けされる）は、遺伝子群7内の1つ又は複数の遺伝子のRNA発現データから計算される。別の例として、遺伝子群8（例えば、eLgr5ISC群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア8」とラベル付けされる）は、遺伝子群8内の1つ又は複数の遺伝子のRNA発現データから計算される。

【0191】

図3の例は、遺伝子発現群スコアが、8遺伝子群のそれぞれのセットに対する8つの遺伝子群スコアを含むことを示すが、その他の実施形態では、第1の遺伝子発現シグネチャは、任意の適切な数の群のスコアを含んでもよいことが理解されるべきである（例えば、8だけでなく；群の数は8よりも少ない場合も多い場合もある）。図3の縦の省略記号で示されるように、GC-TMEシグネチャの遺伝子群スコアを判定するステップは、本明細書に記載される技術の態様がこの点で限定されないように、各遺伝子群内の1つ又は複数のそれぞれの遺伝子からのRNA発現データを使用して、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、又はそれ以上の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなってもよい。別の例では、GC-TMEシグネチャには、上記の表1に列挙された遺伝子群のサブセットのみのスコアが含まれてもよい。別の例として、遺伝子発現群スコアには、表1に列挙された遺伝子群以外の2つ又は複数の遺伝子群に対する1つ又は複数のスコアが含まれてもよい（表1の群のスコアに加えて、又は例えば表に列挙された遺伝子群など、表1の群の1つ又は複数のスコアの代わりに）。

10

20

【0192】

いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群のRNA発現レベルは、発現レベルを格納するフィールドを有する少なくとも1つのデータ構造で具現化されてもよい。データ構造又はデータ構造群は、GSEA技術（例えば、ssGSEA技術）を実装し、少なくとも1つのデータ構造における発現レベルを処理して、特定の遺伝子群のスコアを算出するコードを含んでなるソフトウェアへの入力として提供されてもよい。

【0193】

遺伝子群スコアを判定するために使用される遺伝子群内の遺伝子の数は、変動してもよい。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群の全ての遺伝子の全てのRNA発現レベルを使用して、特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアが判定されてもよい。その他の実施形態では、全ての遺伝子よりも少ない数のRNA発現データが使用されてもよい（例えば、少なくとも2つの遺伝子、少なくとも3つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、2～10の遺伝子、5～15の遺伝子、又はこれらの範囲内の任意のその他の適切な範囲についてのRNA発現レベル）。

30

【0194】

いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群のRNA発現レベルは、発現レベルを格納するフィールドを有する少なくとも1つのデータ構造で具現化されてもよい。データ構造又はデータ構造群は、特定の遺伝子群のスコアを生成するために適切なスケーリング（例えば、中央値スケーリング）を実行するように構成されたコードを含んでなるソフトウェアへの入力として提供されてもよい。

40

【0195】

いくつかの実施形態では、ssGSEAは、表1に記載された3つ以上（例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20）の遺伝子群を含んでなる発現データに対して実行される。いくつかの実施形態では、遺伝子群のそれぞれは、表1に列挙された1つ又は複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、3

50

2、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、又はそれ以上)の遺伝子を別々に含んでなる。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、表1の20の遺伝子群全てに対してssGSEAを実行することによって生成され、各遺伝子群は、表1に列挙された全ての遺伝子を含む。

【0196】

いくつかの実施形態では、発現データ(例えば、対象又は対象のコホートの発現データ)のGC TMEシグネチャを生成するために、1つ又は複数(例えば、複数)の濃縮スコアが正規化される。いくつかの実施形態では、濃縮スコアは中央値スケールリングによって正規化される。いくつかの実施形態では、濃縮スコアは、ランク推定及び中央値スケールリングによって正規化される。いくつかの実施形態では、中央値スケールリングは、濃縮スコアの範囲をクリッピングするステップを含んでなり、例えば、約-1.0~約+1.0、-2.0~約+3.0、-3.0~約+3.0、-4.0~+4.0、-5.0~約+5.0にクリッピングする。いくつかの実施形態では、中央値スケールリングは対象のGC TMEシグネチャを生成する。

【0197】

いくつかの実施形態では、対象のGC TMEシグネチャはクラスタリングアルゴリズムを使用して処理され、GC腫瘍微小環境タイプ(例えば、GC TMEタイプ)が同定される。いくつかの実施形態では、クラスタリングは教師なしクラスタリングを含んでなる。いくつかの実施形態では、教師なしクラスタリングは、密集クラスタリングアプローチを含んでなる。いくつかの実施形態では、教師なしクラスタリングは、階層クラスタリングアプローチを含んでなる。いくつかの実施形態では、クラスタリングは、サンプル間類似性を計算する(例えば、[-1, 1]の範囲の値をとるピアソン相関係数を使用する)ステップと、距離行列を、各サンプルがノードを形成し、2つのノードがピアソン相関係数に等しい重みを有するエッジを形成するグラフに変換するステップと、指定された閾値より低い重みを持つエッジを削除するステップと、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを適用して、クラスタへのグラフの分割を計算するステップとを含んでなる。いくつかの実施形態では、観察されたクラスタの最適な重み閾値は、最小DaviesBouldin、最大Calinski-Harabasz、及びSilhouette技術を使用することによって計算された。いくつかの実施形態では、低ポピュレーションクラスタ(サンプルの5%未満)の分離は除外される。

【0198】

いくつかの実施形態では、対象のGC TMEシグネチャは、GC TMEタイプの既存のクラスタと比較され、その比較に基づいてGC TMEタイプが割り当てられる。

【0199】

遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定するいくつかの態様は、その全内容が参照により本明細書に援用される、「SYSTEMS AND METHODS FOR GENERATING, VISUALIZING AND CLASSIFYING MOLECULAR FUNCTIONAL PROFILES」と題された米国特許出願公開第2020-0273543号明細書にも記載されている。

【0200】

GC TMEシグネチャの生成とTMEタイプの同定

本明細書に記載されるように、図1は、対象のGC TMEシグネチャの判定、GC TMEシグネチャを使用した対象のGC TMEタイプの同定、及び同定されたGC TMEタイプに基づいて対象が免疫療法に応答する可能性があるかどうかの同定を示す。

【0201】

本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される技術を使用して対象について判定されたGC TMEシグネチャを使用して、複数の異なるGC

TMEタイプの1つが対象について同定されてもよい。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプは、本明細書及び以下でさらに説明するように、GC TMEタイプA、GC TMEタイプB、GC TMEタイプC、GC TMEタイプD、及びGC TMEタイプEを含んでなる。いくつかの実施形態では、複数のGC TMEタイプのそれぞれは、複数のGC TMEシグネチャクラスタ内のそれぞれのGC TMEシグネチャクラスタに関連付けられる。対象のGC TMEタイプは、(1)対象のGC TMEシグネチャを複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに関連付けるステップと；(2)対象のGC TMEタイプを、対象のGC TMEシグネチャが関連付けられている複数のGC TMEシグネチャクラスタの特定の1つに対応するGC TMEタイプとして同定するステップとによって判定されてもよい。

10

【0202】

図4は、例示的なGC TMEシグネチャ400を示す。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、NK細胞群、T細胞群、B細胞群、Treg細胞群、MDSC群、CAF群、増殖速度群、及びLgr5 ISC群の遺伝子群に対する少なくとも8つの遺伝子群スコアを含んでなる。しかしながら、GC TMEシグネチャは、図4に示されるスコアの数より少ないスコア（例えば、表1に列挙された1つ又は複数の遺伝子群に対するスコアを省略することによって）、又は図4に示されるスコアの数より多いスコア（例えば、表1に列挙された遺伝子群に加えて、又は表1に列挙された遺伝子群の代わりに、1つ又は複数のその他の遺伝子群に対するスコアを含めることによって）を含んでもよいことが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャは、GC TMEシグネチャの遺伝子群スコア部分を格納するフィールドを含んでなる、少なくとも1つのデータ構造で具現化されてもよい。

20

【0203】

いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャクラスタは、(1)複数の対象について（本明細書に記載される技術を使用して）GC TMEシグネチャを得るステップと、(2)そのようにして得られたGC TMEシグネチャを複数のクラスタにクラスタリングするステップとによって生成されてもよい。この目的のためには、密集クラスタリングアルゴリズム、スペクトルクラスタリングアルゴリズム、k平均クラスタリングアルゴリズム、階層クラスタリングアルゴリズム、及び／又は凝集クラスタリングアルゴリズムをはじめとする適切なクラスタリング技術が使用されてもよいが、これらに限定されるものではない。

30

【0204】

例えば、サンプル間類似性は、ピアソン相関を使用して計算されてもよい。距離行列は、各サンプルがノードを形成し、2つのノードがピアソン相関係数に等しい重みを持つエッジを形成するグラフに変換されてもよい。指定された閾値よりも低い重みを持つエッジは削除されてもよい。ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを適用して、クラスタへのグラフの分割が計算されてもよい。観察されたクラスタの最適な重み閾値を数学的に判定するためには、最小DaviesBouldin、最大Calinski-Harabasz、及びSilhouette技術が使用されてもよい。低ポピュレーションクラスタ（サンプルの5%未満）の分離は除外されてもよい。

40

【0205】

したがって、いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャクラスタを生成するステップは、(A)複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することによって得られる複数セットのRNA発現データを取得するステップと；(B)複数セットのRNA発現データから複数のGC TMEシグネチャを生成するステップとを伴い、複数セットのRNA発現データのそれぞれは、第1の複数の遺伝子群（例えば、表1の遺伝子群の1つ又は複数）の遺伝子のRNA発現レベルを示し、複数のGC TMEシグネチャのそれぞれは、それぞれの遺伝群の遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、複数のTMEシグネチャの特定の1つ毎に、(i)それに対して特定の1つのGC TMEシグネチャが生成されているRNA発現データの特定のセットにおけるRNA発現レベ

50

ルを使用して、遺伝子群スコアを判定することによってGC TMEシグネチャを判定するステップと、(ii)複数のGCシグネチャをクラスタリングして、複数のGC TMEシグネチャクラスタを取得するステップとを含んでなる。

【0206】

得られたGC TMEシグネチャクラスタはそれぞれ、本明細書に記載される技術の態様がこの点で限定されないように、任意の適切な数のGC TMEシグネチャ（例えば、少なくとも10、少なくとも100、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも5000、100～10000、500～20000、又はこれらの範囲内の任意のその他の適切な範囲）を含有してもよい。

【0207】

この例のGC TMEシグネチャクラスタの数は5である。また、いくつかの実施形態では、クラスタの数が異なる可能性もあるが、本開示の重要な態様は、本明細書に記載される方法を使用してGC TMEシグネチャの生成に基づいて、GCが5つのタイプに特徴付けられてもよいという本発明者らの発見であることが理解されるべきである。

【0208】

例えば、図4に示されるように、対象のGC TMEシグネチャ400は、5つのGC TMEクラスタ402、404、406、408、及び410の1つに関連付けられてもよい。クラスタ402、404、406、408、及び410のそれぞれは、それぞれのGC TMEタイプに関連付けられてもよい。この例では、GC TMEシグネチャ400が各クラスタと比較され（例えば、距離に基づく比較又は任意のその他の適切なメトリックを使用して）、比較の結果に基づいて、GC TMEシグネチャ400は、最も近いGCシグネチャクラスタ（距離ベースの比較が実行される場合、又は距離のメトリック又は尺度が使用される任意の意味での「最も近い」）に関連付けられる。この例では、GC TMEシグネチャ400と（例えば、クラスタ410の質量中心又はそれを代表するその他の点の）間の距離D5の測定値は、GC TMEシグネチャ400と（例えば、クラスタ402、404、406、及び408の質量中心又はそれぞれを代表するその他の点の）間の距離D1、D2、D3、及びD4の測定値よりもそれぞれ小さいことから、GC TMEシグネチャ400は、GC TMEタイプクラスタ5、410に関連付けられている（一貫した陰影で示されているように）。

【0209】

いくつかの実施形態では、対象のGC TMEシグネチャは、GC TMEシグネチャを4つのGC TMEシグネチャクラスタの1つに割り当てるための機械学習技術（例えば、k近傍法（KNN）又は任意のその他の適切な分類子など）を使用することによって、5つのGC TMEシグネチャクラスタの1つに関連付けられ得る。機械学習技術は、クラスタ内のシグネチャによって表されるメタコホートにGC TMEシグネチャを割り当てるようにトレーニングされてもよい。

【0210】

いくつかの実施形態では、GC TMEタイプとしては、GC TMEタイプA、GC TMEタイプB、GC TMEタイプC、GC TMEタイプD、及びGC TMEタイプEが挙げられる。本明細書に記載されるGC TMEタイプは、例えば、特定の遺伝子発現シグネチャ又はスコアについての高いシグナル、又は特定のその他の遺伝子発現シグネチャ又はスコアについての低いシグナルなど、定性的特性によって記述されてもよい。いくつかの実施形態では、「高い」シグナルは、異なるタイプのGCを有する対象における同じ遺伝子又は遺伝子群のスコアと比較して、少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、50倍、100倍、1000倍、又はそれ以上増加した遺伝子発現シグナル又はスコア（例えば、濃縮スコア）を指す。いくつかの実施形態では、「低い」シグナルは、異なるタイプのGCを有する対象における同じ遺伝子又は遺伝子群のスコアと比較して、少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、50倍、100倍、1000倍、又はそれ以上低下した遺伝子発現シグナル又はスコア（例えば、濃縮スコア）を指す。

10

20

30

40

50

【0211】

いかなる理論による拘束も望まないが、GCの腫瘍微小環境は、変動する数の免疫細胞、間質細胞、血管、及び細胞外マトリックスを含有してもよい。いくつかの実施形態では、「GC TMEタイプA」は「間葉系、EMT」タイプによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプA（間葉系）タイプは、その他のGC TMEタイプと比較して、最も高いLGR5＋幹細胞シグネチャを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプAのGC対象は、その他のGC TMEタイプと比較して、例えば、がん関連線維芽細胞（CAF）及び血管新生などの間質コンパートメント遺伝子群シグネチャも高い。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプA対象は、高レベルの腫瘍促進サイトカインと中程度の免疫コンパートメントシグネチャによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプA対象は、（その他のGC TMEタイプと比較して）低い腫瘍増殖速度を有する。いくつかの実施形態では、タイプA GC腫瘍は、びまん性である（例えば、ローレン分類によって評価されるように）。GC TMEタイプAは、いくつかの実施形態において、最も侵襲性のGC TMEタイプであることが観察されており、GC TMEタイプAを有する対象は、いくつかの実施形態において、その他のGC TMEタイプと比較して予後（例えば、全生存期間（OS））が不良であることが観察されている。

10

【0212】

いくつかの実施形態では、「GC TMEタイプB」は、「免疫富化、非線維性（IE）」タイプとも称される。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプB（IE）は、その他のGC TMEタイプと比較して、著しい数のエフェクター細胞及びNK細胞を含む高レベルの免疫活性浸潤によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプB対象は、最も高い腫瘍変異負荷（TMB）を有する。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプBを有する対象は、その他のGC TMEタイプと比較して予後（例えば、全生存期間（OS））が良好であることが観察されている。

20

【0213】

いくつかの実施形態では、「GC TMEタイプC」は、「線維性」又は「免疫非炎症」タイプとも称される。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプCは、高密度のコラーゲン形成を伴う高度に線維化した腫瘍微小環境によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプCは、その他のGC TMEタイプと比較して、血管新生の亢進を伴う最小のリンパ球浸潤によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、がん関連線維芽細胞（CAFs）シグネチャがGC TMEタイプCに豊富に存在する。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプCは、腫瘍促進サイトカインと抗腫瘍サイトカインの双方が高レベルであることを特徴とする。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプCを有する対象は、その他のGC TMEタイプを有する対象よりも予後（例えば、OSによって測定される）が不良である。

30

【0214】

いくつかの実施形態では、GC TMEタイプDは、「免疫砂漠」タイプとも称される。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプDは、その他のGC TMEタイプと比較して、悪性細胞の百分率が最も高いことを特徴とする。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプDは、（例えば、その他のGC TMEタイプと比較して）白血球／リンパ球浸潤がごくわずかであるか、又は完全に欠如していることを特徴とする。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプDは、その他のGC TMEタイプと比較して高レベルの腫瘍増殖速度によって特徴付けられる。

40

【0215】

いくつかの実施形態では、GC TMEタイプEは、「B細胞富化」タイプとも称される。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプEは、その他のGC TMEタイプと比較して、著しい数のB細胞を伴う高レベルの免疫浸潤によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプDは、その他のGC TMEタイプと比較して、低い増殖速度を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプ

50

Eを有する対象は、その他のGC TMEタイプと比較して予後（例えば、全生存期間（OS））が良好であることが観察されている。

【0216】

以下の表3、4、5、6、及び7は、1人又は複数人のGC対象からの発現データのssGSEA分析及び正規化（例えば、中央値スケールリング）によって生成されたGC TMEシグネチャ及び遺伝子群スコアの例を記載する。

【0217】

【表3】

表3:GC TMEタイプAを有するサンプルのGC TMEシグネチャの統計値。表の統計値は、GC TMEシグネチャの各遺伝子群スコアについて、平均、最小、最大、25パーセンタイル値、50パーセンタイル値、及び75パーセンタイル値を示す。

タイプ A、間葉系、EMT	平均	最小	最大	25%	50%	75%
CAF	0.30	-3.43	3.28	-0.28	0.42	0.97
血管新生	0.33	-3.44	3.63	-0.44	0.29	1.15
好中球シグネチャ	0.26	-2.46	4.00	-0.44	0.19	0.92
腫瘍促進サイトカイン	0.68	-2.54	4.00	-0.04	0.52	1.40
MDSC	-0.20	-4.00	2.69	-0.83	-0.24	0.40
M2 シグネチャ	0.18	-3.02	3.81	-0.46	0.19	0.85
M1 シグネチャ	-0.68	-3.98	3.21	-1.29	-0.69	-0.03
抗腫瘍サイトカイン	-0.66	-4.00	3.44	-1.28	-0.68	-0.02
MHCII	-0.03	-4.00	3.08	-0.49	0.01	0.47
共活性化分子	-0.28	-3.93	3.18	-0.88	-0.32	0.25
Treg	-0.28	-4.00	3.47	-0.90	-0.30	0.24
エフェクター細胞	-0.14	-2.56	4.00	-0.71	-0.14	0.36
T細胞	0.07	-4.00	3.08	-0.49	0.13	0.67
NK細胞	-0.17	-3.29	3.36	-0.64	-0.17	0.30
チェックポイント阻害	-0.24	-2.93	3.10	-0.72	-0.21	0.22
T細胞輸送	-0.41	-4.00	2.54	-1.09	-0.38	0.22
MHCI	-0.71	-4.00	2.72	-1.35	-0.63	-0.05
B細胞	0.41	-2.29	3.82	-0.41	0.32	1.18
Lgr5 ISC	1.24	-1.85	4.00	0.59	1.23	1.93
増殖速度	-1.59	-4.00	0.93	-2.21	-1.44	-0.82

【0218】

【表 4】

表4:GC TMEタイプBを有するサンプルのGC TMEシグネチャの統計値。表の統計値は、GC TMEシグネチャの各遺伝子群スコアについて、平均、最小、最大、25パーセンタイル値、50パーセンタイル値、及び75パーセンタイル値を示す。

タイプ B、免疫濃縮、 非線維化 (IE)	平均	最小	最大	25%	50%	75%
CAF	-0.56	-4.00	2.83	-1.32	-0.51	0.26
血管新生	-0.47	-4.00	3.94	-1.20	-0.48	0.26
好中球シグネチャ	0.07	-4.00	4.00	-0.75	-0.01	0.82
腫瘍促進サイトカイン	-0.33	-4.00	3.37	-1.00	-0.36	0.32
MDSC	0.59	-2.80	3.92	-0.17	0.66	1.39
M2 シグネチャ	0.46	-3.26	4.00	-0.29	0.47	1.30
M1 シグネチャ	0.60	-3.13	4.00	-0.20	0.53	1.31
抗腫瘍サイトカイン	0.86	-2.88	3.97	0.13	0.87	1.55
MHCII	0.65	-4.00	3.18	0.12	0.67	1.15
共活性化分子	1.00	-2.36	4.00	0.14	0.98	1.78
Treg	0.98	-1.86	4.00	0.17	0.92	1.68
エフェクター細胞	1.39	-1.47	4.00	0.62	1.38	2.09
T 細胞	0.79	-2.07	4.00	0.09	0.76	1.48
NK 細胞	1.52	-1.91	4.00	0.69	1.52	2.26
チェックポイント阻害	1.25	-1.93	4.00	0.38	1.19	2.05
T 細胞輸送	1.21	-2.56	3.88	0.57	1.34	1.98
MHCI	1.19	-3.52	4.00	0.50	1.30	1.92
B 細胞	0.27	-2.82	4.00	-0.49	0.11	0.88
Lgr5 ISC	-0.96	-4.00	2.07	-1.58	-0.97	-0.26
増殖速度	0.54	-2.33	3.26	0.06	0.55	1.00

【 0 2 1 9 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表5:GC TMEタイプCを有するサンプルのGC TMEシグネチャの統計値。表の統計値は、GC TMEシグネチャの各遺伝子群スコアについて、平均、最小、最大、25パーセンタイル値、50パーセンタイル値、及び75パーセンタイル値を示す。

タイプ C、線維化 (F)。	平均	最小	最大	25%	50%	75%
CAF	0.77	-3.39	3.62	0.05	0.81	1.48
血管新生	0.83	-2.36	4.00	0.06	0.76	1.54
好中球シグネチャ	0.56	-3.51	4.00	-0.39	0.30	1.38
腫瘍促進サイトカイン	0.78	-2.78	4.00	-0.08	0.73	1.61
MDSC	0.56	-4.00	4.00	-0.25	0.55	1.32
M2 シグネチャ	0.09	-3.91	3.63	-0.66	0.05	0.80
M1 シグネチャ	0.74	-2.10	4.00	-0.08	0.67	1.47
抗腫瘍サイトカイン	0.68	-3.12	4.00	-0.02	0.63	1.39
MHCII	-0.56	-4.00	3.01	-1.25	-0.41	0.24
共活性化分子	0.02	-2.47	3.54	-0.61	-0.07	0.60
Treg	-0.29	-3.63	4.00	-1.00	-0.38	0.38
エフェクター細胞	-0.48	-3.37	3.35	-1.06	-0.54	0.07
T 細胞	-0.64	-3.70	2.11	-1.29	-0.59	-0.01
NK 細胞	-0.40	-2.97	3.74	-0.97	-0.42	0.13
チェックポイント阻害	-0.26	-4.00	3.27	-0.84	-0.25	0.30
T 細胞輸送	0.04	-2.47	3.05	-0.62	0.01	0.69
MHCI	-0.15	-4.00	2.39	-0.78	-0.14	0.50
B 細胞	-0.47	-4.00	2.81	-1.06	-0.52	0.04
Lgr5 ISC	-0.14	-3.57	3.65	-0.85	-0.08	0.51
増殖速度	0.03	-3.37	3.59	-0.54	0.10	0.62

【 0 2 2 0 】

【表 6】

表6:GC TMEタイプDを有するサンプルのGC TMEシグネチャの統計値。表の統計値は、GC TMEシグネチャの各遺伝子群スコアについて、平均、最小、最大、25パーセンタイル値、50パーセンタイル値、及び75パーセンタイル値を示す。

タイプ D、免疫砂漠。	平均	最小	最大	25%	50%	75%
CAF	-0.86	-4.00	2.67	-1.52	-0.80	-0.13
血管新生	-0.71	-4.00	2.26	-1.41	-0.69	0.00
好中球シグネチャ	-0.55	-4.00	4.00	-1.24	-0.58	0.08
腫瘍促進サイトカイン	-0.72	-4.00	3.21	-1.38	-0.82	-0.15
MDSC	-0.95	-4.00	1.97	-1.63	-0.96	-0.36
M2 シグネチャ	-1.19	-4.00	1.50	-1.85	-1.17	-0.49
M1 シグネチャ	-0.65	-4.00	2.52	-1.36	-0.63	0.05
抗腫瘍サイトカイン	-0.85	-4.00	2.18	-1.50	-0.84	-0.26
MHCII	-1.29	-4.00	1.82	-2.14	-1.14	-0.31
共活性化分子	-0.81	-3.55	4.00	-1.46	-0.87	-0.20
Treg	-0.26	-3.05	4.00	-0.98	-0.38	0.35
エフェクター細胞	-0.69	-3.71	2.69	-1.24	-0.71	-0.10
T 細胞	-0.93	-3.83	2.19	-1.60	-0.92	-0.24
NK 細胞	-0.67	-3.89	2.50	-1.22	-0.66	-0.13
チェックポイント阻害	-0.76	-4.00	2.32	-1.37	-0.77	-0.12
T 細胞輸送	-0.90	-3.85	2.05	-1.57	-0.89	-0.23
MHCI	-0.48	-4.00	2.43	-1.22	-0.40	0.43
B 細胞	-0.35	-4.00	3.40	-0.96	-0.41	0.21
Lgr5 ISC	0.16	-2.56	4.00	-0.74	0.04	0.86
増殖速度	0.72	-2.39	3.50	0.18	0.73	1.24

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表7:GC TMEタイプEを有するサンプルのGC TMEシグネチャの統計値。表の統計値は、GC TMEシグネチャの各遺伝子群スコアについて、平均、最小、最大、25パーセンタイル値、50パーセンタイル値、及び75パーセンタイル値を示す。

タイプ E、B 細胞濃縮	平均	最小	最大	25%	50%	75%
CAF	-0.10	-3.90	3.13	-0.66	-0.06	0.53
血管新生	-0.14	-3.09	3.86	-0.84	-0.09	0.63
好中球シグネチャ	0.07	-2.85	4.00	-0.68	0.00	0.70
腫瘍促進サイトカイン	-0.18	-3.05	3.92	-0.90	-0.30	0.51
MDSC	0.02	-4.00	3.63	-0.68	0.00	0.67
M2 シグネチャ	0.36	-2.81	4.00	-0.32	0.31	1.10
M1 シグネチャ	0.06	-4.00	4.00	-0.64	0.02	0.66
抗腫瘍サイトカイン	0.02	-2.66	4.00	-0.56	-0.05	0.62
MHCII	0.60	-1.82	2.60	0.17	0.62	1.02
共活性化分子	0.96	-2.23	4.00	0.17	0.92	1.70
Treg	0.63	-2.97	4.00	-0.12	0.57	1.48
エフェクター細胞	0.96	-1.51	4.00	0.21	0.86	1.61
T 細胞	1.30	-1.16	4.00	0.67	1.26	1.88
NK 細胞	0.81	-2.32	4.00	0.16	0.73	1.39
チェックポイント阻害	0.94	-1.99	4.00	0.16	0.80	1.56
T 細胞輸送	0.46	-2.88	2.97	-0.20	0.45	1.18
MHCI	0.30	-3.93	2.92	-0.29	0.23	0.96
B 細胞	1.62	-2.00	4.00	0.88	1.50	2.31
Lgr5 ISC	0.10	-3.01	2.23	-0.41	0.00	0.65
増殖速度	-0.88	-3.94	2.62	-1.43	-0.83	-0.27

【0222】

いくつかの実施形態では、本開示は、GCを有する、GCを有する疑いがある、又はGCを有するリスクがある対象を、良好な予後（例えば、全生存期間（OS）又は無増悪生存期間（PFS）によって測定される）を有する可能性が高いと同定するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載されるように対象のGC TMEタイプを判定するステップを含んでなる。

【0223】

いくつかの実施形態では、方法は、対象がGC TMEタイプEに割り当てられた場合、その他のGC TMEタイプと比較して、対象がより低いGC進行リスクを有すると同定するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、「GC進行リスクの低下」は、対象におけるGCの予後が良好であること、又は進行性疾患を有する可能性が低下していることを示してもよい。いくつかの実施形態では、「GC進行リスクの低下」は、GCを有する対象が特定の治療に対してより応答性がより高いと予想されることを示してもよい。例えば、「GC進行リスクの低下」は、対象が、別のGC患者又はGC患者の集団（例えば、GCを有するが、対象と同じGC TMEタイプではない患者）と比較して、無増悪生存期間イベント（例えば、再発、再治療、又は死亡）を経験する可能性が、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%であることを示す。

【0224】

いくつかの実施形態では、方法は、対象がGC TMEタイプE以外のGC TMEタ

イブに割り当てられた場合に、対象が、その他のGC TMEタイプと比較してより高いGC進行リスクを有すると同定するステップをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、「GC進行リスクの増加」は、対象におけるGCの予後があまり良好でないこと、又は進行疾患を有する可能性が高いことを示してもよい。いくつかの実施形態では、「GC進行リスクの増加」は、GCを有する対象が、特定の治療に対する応答性が低いか又は反応せず、疾患症状の改善が少ない、又は全く示されないと予想されることを示してもよい。例えば、「GC進行リスクの増加」は、対象が、別のGC患者又はGC患者の集団（例えば、GCを有するが、対象と同じGC TMEタイプではない患者）と比較して、無増悪生存イベント（例えば、再発、再治療、又は死亡）を経験する可能性が、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%高いことを示す。

10

【0225】

本開示は、部分的には、特定のGC TMEタイプ（例えば、GC TMEタイプE）を有する対象が、その他のタイプのGC TMEを有する対象と比較して、三次リンパ系構造（TLS）を有する（又は有する可能性が高い）と特徴付けられるという認識に基づく。三次リンパ構造は、例えば、Sautes-Fridman et al. Nat Rev Cancer 19, 307-325 (2019)によって記載されたように、腫瘍をはじめとする慢性炎症部位の非リンパ組織で発生する異所性リンパ器官である。特定のがん（例えば、胃がん）の文脈で、TLSの存在は対象の予後の改善と関連している。したがって、いくつかの実施形態では、GC TMEタイプEを有すると同定された対象は、その他のGC TMEタイプを有する対象と比較して、PFSを有する可能性が増加するか、又は全生存期間（OS）が増加する。

20

【0226】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、判定を実行するために少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサの使用を含んでなる。

【0227】

いくつかの実施形態では、本開示は、GCを有することが疑われる対象、又はGCを有するリスクがある対象の予後を提供し、生存を予測し、又は患者のリスクを層別化するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載されるように対象のGC TMEタイプを判定するステップを含んでなる。

30

【0228】

新しいデータに基づいたGC TMEクラスタの更新

GC TMEクラスタを生成するための技術が、本明細書に記載されている。追加のGC TMEシグネチャが患者に対して計算されると、GC TMEクラスタが更新されてもよいことが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、対象のGC TMEシグネチャは、閾値数の対象に対する閾値数のGC TMEシグネチャの1つである。いくつかの実施形態では、閾値数のGC TMEシグネチャが生成されると、GC TMEシグネチャクラスタが更新される。例えば、新しい閾値数のGC TMEシグネチャ（例えば、1つの新しいシグネチャ、10つ新しいシグネチャ、100の新しいシグネチャ、500の新しいシグネチャ、10～1,000の範囲内の任意の適切なシグネチャの閾値数）が取得されると、新しいシグネチャは、GC TMEクラスタを生成するために以前に使用されたGC TMEシグネチャと組み合わせられてもよく、新旧のGC TMEシグネチャの組み合わせられたセットは、再度クラスタリングされ（例えば、本明細書に記載されるクラスタリングアルゴリズムのいずれか、又はその他の適切なクラスタリングアルゴリズムのいずれかを用いて）、GC TMEシグネチャクラスタの更新されたセットが取得されてもよい。

40

【0229】

このようにして、将来の患者から得られるデータは、将来の患者よりも前にGC TMEシグネチャが計算された患者から学習された情報を活用する様式で解析されてもよい。この意味で、本明細書に記載される機械学習技術（例えば、教師なしクラスタリング機械

50

学習技術)は適応性であり、新しい患者データの蓄積と共に学習する。このことは、将来患者が有してもよいGC TMEタイプの改善された特徴付を容易にし、これらの患者に対する治療法の選択を改善してもよい。

【0230】

治療適応症

本開示の態様は、対象のGC TMEタイプの判定に基づいて、対象のための治療薬を同定又は選択する方法に関する。本開示は、GC TMEタイプB又はGC TMEタイプEを有する対象が、その他のGC TMEタイプを有する対象と比較して、特定の治療法(例えば、免疫療法)に応答する可能性が高いという認識に部分的に基づいている。本発明者らは、驚くべきことに、GC TMEタイプE又はGC TMEタイプB患者の判定は、MSS/MSI又はEBV状態とは無関係に免疫療法に応答する可能性があることを発見した。

10

【0231】

いくつかの態様では、本開示は、対象の免疫療法に対する疾患制御率(DCR)を予測するための方法を提供し、方法は、対象のGC TMEタイプを判定するステップと、対象がGC TMEタイプB又はGC TMEタイプEに割り当てられた場合、GC TMEタイプA、GC TMEタイプC、又はGC TMEタイプDを有する対象と比較して、DCRが増加している可能性があるとして対象を同定するステップとを含んでなる。

【0232】

本明細書の用法では、「疾患制御率」又は「DCR」は、治療介入に対して完全奏効、部分奏効、及び安定した疾患を達成した進行性又は転移性がん患者の割合を指す。いくつかの実施形態では、GC TMEタイプB又はGC TMEタイプEを有すると判定された対象は、免疫療法に対して50%を超える(例えば、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、又は99%の)DCRを有する。いくつかの実施形態では、免疫療法はPD1阻害剤を含んでなる。PD1阻害剤の例としては、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミリマブ、JTX-4014、カムレリズマブ、シンチリマブ、ティスレイズマブ、トリパリマブ、ドスターリマブ、AMP-224、及びAMP-514が挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、免疫療法はペムブロリズマブを含んでなる。

20

【0233】

本開示は、GC TMEタイプB又はGC TMEタイプEを有する特定の対象は、たとえその対象が以前にエプスタイン・バーウイルス(EBV)低値及び/又はマイクロサテライト安定型(MSS)として特徴付けられていたとしても、免疫療法(例えば、ペムブロリズマブ)に応答するより高い可能性を有してもよいという認識に部分的に基づいている。このような患者は免疫療法に対する低応答者であることが以前に観察されていたため、これは驚くべきことである。

30

【0234】

本開示の態様は、対象のGC TMEタイプの判定に基づいて、GCを有する(又は有することが疑われる、又は有するリスクがある)対象を治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、1つ又は複数(例えば、1、2、3、4、5、又はそれ以上)の治療薬を対象に投与するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、対象に投与される1つ又は複数の治療薬は、小分子、ペプチド、核酸、放射性同位体、細胞(例えば、CAR T細胞など)、及びそれらの組み合わせから選択される。治療薬の例としては、化学療法(例えば、細胞傷害剤など)、免疫療法(例えば、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤などの免疫チェックポイント阻害剤)、抗体(例えば、抗HER2抗体)、細胞療法(例えば、CAR T細胞療法)、遺伝子サイレンシング療法(例えば、干渉RNA、CRISPRなど)、抗体薬物コンジュゲート(ADC)、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0235】

いくつかの実施形態では、対象に有効量の治療薬が投与される。「有効量」は、本明細

50

書の用法では、単独で、又は1つ又は複数のその他の活性薬剤と組み合わせて、対象に治療効果を与えるのに必要な各活性薬剤の量を指す。有効量は、当業者によって認識されるように、治療される特定の病状、病状の重篤度、年齢、体調、体格、性別及び体重をはじめとする個々の患者パラメーター、治療持続期間、併用療法の性質（存在する場合）、特定の投与経路、及び保健医療従事者の知識及び専門知識の範囲内の同様の要因に応じて変動する。これらの要因は当業者には良く知られており、日常的な実験のみで対処され得る。一般に、個々の構成成分又はそれらの組み合わせの最大用量、すなわち健全な医学的判断に従った最高安全用量を使用することが好ましい。しかしながら、患者が、医学的理由、心理的理由、又は事実上あらゆる他の理由で、より低い用量又は耐容用量を主張する可能性があることは、当業者には理解されるであろう。

10

【0236】

治療用化合物の半減期などの経験的考慮事項は、一般に投与量の決定に寄与する。例えば、ヒト化抗体又は完全ヒト抗体などのヒト免疫系と適合する抗体を使用して、抗体の半減期が延長され、抗体が宿主の免疫系によって攻撃されるのが防止されてもよい。投与頻度は、治療過程にわたって決定及び調整されてもよく、一般に（必須ではないが）がんの治療、及び／又は抑制、及び／又は抑制、及び／又は遅延に基づく。代案としては、抗がん治療薬の持続放出製剤が適切であってもよい。持続放出を達成するための様々な製剤及び装置が当該技術分野で公知である。

【0237】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗がん治療薬の用量は、1つ又は複数の用量の抗がん治療薬を投与された個体において経験的に決定されてもよい。個体には、抗がん治療薬の漸増投与量が投与されてもよい。投与された抗がん治療薬の有効性を評価するために、がんのつ又は複数の側面（例えば、腫瘍微小環境、腫瘍形成、腫瘍増殖、又はGC TMEタイプなど）が分析されてもよい。

20

【0238】

一般に、本明細書に記載される抗がん抗体のいずれかの投与では、最初の候補用量は約2 mg/kgであってもよい。本開示の目的のために、典型的な1日投与量は、上記の要因に応じて、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 300 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 3 \text{mg}/\text{kg}$ 、 $30 \text{mg}/\text{kg} \sim 100 \text{mg}/\text{kg}$ 又はそれ以上のいずれかの範囲であり得る。数日間又はそれ以上の期間にわたる反復投与では、病状に応じて、治療は、所望の症状の抑制又は改善が起こるまで、或いはがん又は1つ又は複数のその症状を緩和するのに十分な治療レベルが達成されるまで持続される。例示的な投薬レジメンは、約2 mg/kgの初回用量の抗体と、それに続く約1 mg/kgの抗体の毎週維持用量、又はそれに続く約1 mg/kgの隔週維持用量を投与するステップを含んでなる。しかしながら、実務家（例えば、医師）が達成したい薬物動態学的減衰のパターンに応じて、その他の投与レジメンが有用であってもよい。例えば、週に1～4回の投与が想定される。いくつかの実施形態では、約 $3 \mu\text{g}/\text{mg} \sim 2 \text{mg}/\text{kg}$ （約 $3 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、約 $10 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、約 $30 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、約 $100 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、約 $300 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、約1 mg/kg、及び約2 mg/kgなど）の範囲の投薬が使用されてもよい。いくつかの実施形態では、投与頻度は、1週間に1回、2週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、8週間に1回、9週間に1回、又は10週間に1回；又は1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、又は3ヶ月に1回、又はそれ以上である。この治療の進捗は、従来の技術及びアッセイによって、及び／又は本明細書に記載されるGC TMEタイプをモニタリングすることによってモニターされてもよい。投与レジメン（使用される治療薬を含めて）は、時間の経過と共に変化してもよい。

30

40

【0239】

抗がん治療薬が抗体ではない場合、それは、患者の体重1 kg当たり約0.1～300 mgの割合で1～3回に分けて、又は本明細書で開示されるように投与されてもよい。いくつかの実施形態では、正常体重の成人患者の場合、約 $0.3 \sim 5.00 \text{mg}/\text{kg}$ の範囲の用量が投与されてもよい。特定の投与レジメン、例えば用量、タイミング、及び／又

50

は反復は、特定の対象及びその個体の病歴、並びに個々の薬剤の特性（薬剤の半減期、及び当該技術分野で良く知られているその他の考慮事項など）に依存する。

【0240】

本開示の目的のために、抗がん治療薬の適切な投与量は、採用された特定の抗がん治療薬（又はその組成物）、がんの種類及び重篤度、抗がん治療薬が予防目的又は治療目的のどちらで投与されるか、以前の治療、患者の臨床歴及び抗がん治療薬に対する応答、並びに主治医の裁量に依存する。典型的には、臨床医は、所望の結果が達成される用量に達するまで、抗体などの抗がん治療薬を投与する。

【0241】

抗がん治療薬の投与は、例えば、受容者の生理学的状態、投与の目的が治療であるか又は予防であるか、及び当業者に知られているその他の要因に応じて、連続的又は断続的であり得る。抗がん治療薬（例えば、抗がん抗体）の投与は、事前選択された期間にわたって本質的に連続的であってもよく、又は例えば、がんの発症前、進行中、又は発症後のいずれかにおける一連の間隔をあけた用量であってもよい。

【0242】

本明細書の用法では、「治療する」という用語は、がん、GCの1つ又は複数の症状、又はGCに対する素因を治療し、回復させ、緩和し、軽減し、変化させ、救済し、改善し、向上させ、又は影響を及ぼす目的で、がん、がんの症状、又はがんに対する素因を有する対象へ、1つ又は複数の活性薬剤を含む組成物を適用又は投与することを指す。

【0243】

GCの緩和には、疾患の発症又は進行を遅延させること、又は疾患重篤度を軽減することが含まれる。疾患の緩和には、治癒結果は必須ではない。本明細書で使用されているように、疾患（例えば、がん）の発症を「遅延させる」とは、疾患の進行を延期する、妨げる、遅くする、遅らせる、安定化する、及び／又は先送りすることを意味する。この遅延は、治療される疾患及び／又は個体の病歴に左右され、様々な時間であり得る。疾患の発症を「遅延させる」又は緩和する方法、或いは疾患の発症を遅延させる方法とは、その方法を使用しない場合と比較して、所与の期間内に疾患の1つ又は複数の症状を発症する確率を低下させ、及び／又は所与の期間内に症状の程度を低下させる方法である。このような比較は典型的には、統計的に有意な結果が得られるのに十分な数の対象を使用した臨床研究に基づいている。

【0244】

疾患の「発症」又は「進行」は、疾患の初期症状及び／又は続いて起こる進行を意味する。疾患の発症は、当該技術分野で公知の臨床技術を使用して検出及び評価され得る。当該技術分野で公知の臨床技術の代案として、又はそれに加えて、疾患の発症は、その他の基準に基づいて検出可能であって、評価されてもよい。しかしながら、発症とは、検出されないこともある進行も指す。本開示の目的では、発症又は進行は、症状の生物学的経過を指す。「発症」には、発生、再発、開始が含まれる。本明細書の用法では、がんの「発症」又は「再発」には、最初の発症及び／又は再発が含まれる。

【0245】

抗体抗がん剤の例としては、アレムツズマブ（Campath）、トラスツズマブ（ハーセプチン）、イブリツモマブチウキセタン（Zevalin）、ブレンツキシマブベドチン（Adcetris）、Ado-トラスツズマブエムタンシン（Kadcyla）、ブリナツモマブ（Blincty）、ペバシズマブ（Avastin）、セツキシマブ（エルビタックス）、イピリムマブ（Yervoy）、ニボルマブ（Opdivo）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ）、アテゾリズマブ（Tecentriq）、アベルマブ（Bavencio）、デュルバルマブ（Imfinzi）、及びパニツマブ（Vectibix）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0246】

免疫療法の例としては、PD-1阻害剤又はPD-L1阻害剤、CTLA-4阻害剤、養子細胞移入、治療用がんワクチン、腫瘍退縮ウイルス療法、T細胞療法、及び免疫チエ

10

20

30

40

50

ックポイント阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0247】

放射線療法の例としては、電離放射線、ガンマ線、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線治療、近接照射療法、全身性放射性同位体、及び放射線増感剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0248】

外科療法の例としては、治癒手術（例えば、腫瘍除去手術）、予防手術、腹腔鏡手術、及びレーザー手術が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0249】

化学療法剤の例としては、R-CHOP、カルボプラチン又はシスプラチン、ドセタキセル、ゲムシタビン、Na b-パクリタキセル、パクリタキセル、ペメトレキセド、及びビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。化学療法の追加的な例としては、カルボプラチン、オキサリプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、ロバプラチン、トリプラチン、四硝酸塩、ピコプラチン、プロリンダク、アロプラチン、及びその他の誘導体などの白金製剤；カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン／SN38、ルビテカン、ベロテカン、及びその他の誘導体などのトポイソメラーゼⅠ阻害剤；エトポシド（VP-16）、ダウノルビシン、ドキソルビシン剤（例えば、リポソーム中のドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、ドキソルビシン類似体、又はドキソルビシン、及びそれらの塩又は類似体）、ミトキサントロン、アクリルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、アムサクリン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、テニポシド及びその他の誘導体などのトポイソメラーゼⅡ阻害剤；葉酸ファミリー（メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、アミノプテリン、及びそれらの類縁体又は誘導体）などの代謝拮抗薬；プリン拮抗薬（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、ペントスタチン、クロファラビン、及びそれらの類縁体又は誘導体）及びピリミジン拮抗薬（シタラビン、フロクスウリジン、アザシチジン、テガフル、カルモフル、カペシタビン（Capacitabine）、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、5-フルオロウラシル（5FU）、及びそれらの類縁体又は誘導体）；ナイトロジェンマスタード（例えば、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミド、メクロレタミン、トロホスファミド、ブレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、及びそれらの類縁体又は誘導体）などのアルキル化剤；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、及びそれらの類縁体又は誘導体）；トリアゼン（例えば、ダカルバジン、アルトレタミン、テモゾロミド、及びそれらの類縁体又は誘導体）；アルキルスルホン酸塩（例えば、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、及びそれらの類縁体又は誘導体）；プロカルバジン；ミトブロニトール、及びアジリジン（例えば、カルボコン、トリアジコン、チオテパ、トリエチレンメラミン（triethylenemelamine）、及びそれらの類縁体又は誘導体）；ヒドロキシ尿素、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン剤、ダウノルビシン、エピルビシン及びそれらの類縁体又は誘導体）などの抗生物質；アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン及びそれらの類縁体又は誘導体）；ストレプトミセスファミリーの抗生物質（例えば、ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン、及びプリカマイシン）；及び紫外線が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0250】

いくつかの態様では、開示は、GC TMEタイプを有すると同定された対象に、1つ又は複数の治療薬（例えば、1つ又は複数の化学療法剤などの1つ又は複数の抗がん剤）を投与するステップを含んでなる、胃がんを治療するための方法を提供し、ここで、対象のGC TMEタイプは、本開示によって記載される方法によって同定されている。

【0251】

いくつかの実施形態では、対象は、GC TMEタイプA、GC TMEタイプB、G

10

20

30

40

50

C T M EタイプC、G C T M EタイプD、又はG C T M EタイプEを有すると同定されている。いくつかの実施形態では、対象は、G C T M EタイプB又はG C T M EタイプEを有すると同定されている。

【0252】

本開示は、特定のG C T M Eタイプを有する対象が、特定の免疫療法（例えば、ペムプロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害剤）に良く応答する可能性があるという発明者らの認識に部分的に基づいている。いくつかの実施形態では、対象がG C T M EタイプE又はG C T M EタイプBを有すると同定された場合、治療薬はペムプロリズマブを含んでなる。ペムプロリズマブの投与量は良く知られており、例えば、3週間毎に200mg、又は6週間毎に400mgが、30分間かけて注入される。

10

【0253】

本開示の態様は、特定のG C T M Eタイプを有する対象が、免疫療法剤などの特定のG C療法に良く応答する可能性が低いという発明者らの認識に基づいている。したがって、いくつかの実施形態では、対象がG C T M EタイプC又はG C T M EタイプAを有すると同定された場合、治療薬は免疫療法以外の治療薬を含んでなる。その他の胃がん治療法の例としては、サイラムザ（ラムシルマブ）、ドセタキセル、ドキソルビシン塩酸塩、エンハーツ（Fam-トラスツズマブデルクステカン-n x k i）、5-FU（フルオロウラシル注射液）、Fam-トラスツズマブデルクステカン-n x k i、フルオロウラシル注射液、ハーセプチン（トラスツズマブ）、キイトルーダ（ペムプロリズマブ）、ロンサーフ（トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩）、マイトマイシン、ラムシルマブ、タキソテル（ドセタキセル）、トラスツズマブ、及びトリフルリジン及びチピラシル塩酸塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0254】

レポート

いくつかの態様では、本明細書に開示される方法は、予後及び／又は治療に関する推奨事項の準備を支援するためのレポートを作成することを含んでなる。生成されたレポートは情報の概要を提供するので、臨床医はG C T M Eのタイプ又は適切な治療法を同定し得る。本明細書に記載されるレポートは、紙のレポート、電子記録、又は当該技術分野で適切と見なされる任意の形式のレポートであってもよい。レポートは、当該技術分野で知られているコンピューティングデバイス（例えば、ハンドヘルドデバイス、デスクトップコンピュータ、スマートデバイス、ウェブサイトなど）上に表示及び／又は保存され得る。レポートは、当業者であれば理解できるように、適切なデバイスに表示及び／又は保存され得る。

30

【0255】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法は、商業的な診断目的に使用され得る。例えば、生成されたレポートには、が含まれてもよいが、これらに制限される（but is limited to）。本明細書に記載される遺伝子群のいずれかからの1つ又は複数の遺伝子の発現レベルに関する情報、臨床的及び病理学的因子、患者の予後分析、治療に対する予測応答、G C T M E環境の分類（例えば、本明細書に記載されるタイプの1つに属する）、代替治療の推奨、及び／又はその他の情報。いくつかの実施形態では、方法及びレポートは、生成されたレポートを維持するためのデータベース管理を含んでもよい。例えば、本明細書で開示される方法は、データベース内に対象（例えば、対象1、対象2など）の記録を作成し、特定のレコードに対象のデータを入力し得る。いくつかの実施形態では、生成されたレポートが、対象及び／又は臨床医に提供され得る。いくつかの実施形態では、ネットワーク接続は、受信又は出力するためのデータ及びレポートを含む、サーバコンピュータに確立され得る。いくつかの実施形態では、日付又はレポートの受信及び出力が、サーバコンピュータから要求され得る。

40

【0256】

コンピュータ実装

本明細書に記載される技術の実施形態（例えば、図1の方法など）のいずれかと関連し

50

て使用されてもよい、コンピュータシステム 1300 の例示的な実装が、図 13 に示される。コンピュータシステム 1300 は、1 つ又は複数のプロセッサ 1310 と、非一時的コンピュータ可読記憶媒体（例えば、メモリ 1320 及び 1 つ又は複数の不揮発性記憶媒体 1330）を含んでなる 1 つ又は複数の製品とを含む。本明細書に記載される技術の態様は、データの書き込み又は読み取りのための特定の技術に限定されないことから、プロセッサ 1310 は、任意の適切な方法でメモリ 1320 及び不揮発性記憶装置 1330 へのデータの書き込み及びそれからのデータの読み取りを制御してもよい。本明細書に記載される機能のいずれかを実行するために、プロセッサ 1310 は、プロセッサ 1310 による実行のためのプロセッサ実行可能命令を格納する非一過性コンピュータ可読記憶媒体として機能してもよい、1 つ又は複数の非一時的コンピュータ可読記憶媒体（例えば、メモリ 1320）に格納された、1 つ又は複数のプロセッサ実行可能命令を実行してもよい。

10

【0257】

コンピューティングデバイス 1300 はまた、コンピューティングデバイスがそれを介して（例えば、ネットワーク経由で）その他のコンピューティングデバイスと通信してもよいネットワーク入力／出力（I／O）インターフェイス 1340 を含んでもよく、またコンピューティングデバイスがそれを介して、ユーザーに出力を提供したりユーザーから入力を受信してもよい、1 つ又は複数のユーザー I／O インターフェイス 1350 を含んでもよい。ユーザー I／O インターフェイスには、キーボード、マウス、マイクロホン、表示装置（例えば、モニター又はタッチスクリーン）、スピーカ、カメラ、及び／又はその他の各種 I／O デバイスなどの装置が含まれてもよい。

20

【0258】

上記の実施形態は、数多くの方法のいずれかの方法で実装され得る。例えば、実施形態は、ハードウェア、ソフトウェア、又はそれらの組み合わせを使用して実装されてもよい。ソフトウェアで実装される場合、ソフトウェアコードは、単一のコンピューティングデバイスで提供されるか、複数のコンピューティングデバイスに分散して提供されるかを問わず、任意の適切なプロセッサ（例えば、マイクロプロセッサ）又はプロセッサの集合体上で実行され得る。上述の機能を実行する任意のコンポーネント又はコンポーネントの集合体は、上述の機能を制御する 1 つ又は複数のコントローラとして一般的に考えられ得ることが理解されるべきである。1 つ又は複数のコントローラは、専用ハードウェア、又はマイクロコード又はソフトウェアを使用してプログラムされた汎用ハードウェア（例えば、1 つ又は複数のプロセッサ）など、数多くの方法で実装され得る。

30

【0259】

この点において、本明細書に記載される実施形態の 1 つの実装は、1 つ又は複数のプロセッサ上で実行されると、1 つ又は複数の実施形態の上述の機能を実行するコンピュータプログラム（すなわち、複数の実行可能命令）でエンコードされた、少なくとも 1 つのコンピュータ可読記憶媒体（例えば、RAM、ROM、EEPROM、フラッシュメモリ又はその他のメモリ技術、CD-ROM、デジタル多用途ディスク（DVD）又はその他の光ディスク記憶装置、磁気カセット、磁気テープ、磁気ディスク記憶装置又はその他の磁気記憶装置、その他の有形の非一時的コンピュータ可読記憶媒体）を含んでなることが理解されるべきである。コンピュータ可読媒体は、その中に格納されたプログラムを任意のコンピューティングデバイスにロードして、本明細書で考察される技術の態様を実装できるように、可搬性であってもよい。さらに、実行時に上述の機能のいずれかを実行するコンピュータプログラムへの言及は、ホストコンピュータ上で実行されるアプリケーションプログラムに限定されないことが理解されるべきである。むしろ、本明細書では、コンピュータプログラム及びソフトウェアという用語は、1 つ又は複数のプロセッサをプログラムするために採用され、本明細書で考察される技術の態様を実装し得る、任意のタイプのコンピュータコード（例えば、アプリケーションソフトウェア、ファームウェア、マイクロコード、又は任意のその他の形態のコンピュータ命令）を指すために、一般的な意味で使用される。

40

50

【0260】

前述の実装の記述は、例示及び説明を提供するものであるが、網羅的であること、又は実装を開示された正確な形態に限定することを意図するものではない。修正及び変形は、上記の教示に照らして可能であり、又は実装の実践から得られてもよい。その他の実装態様では、これらの図に描かれている方法は、より少ない操作、異なる操作、異なる順序の操作、及び／又は追加の操作を含んでもよい。さらに、非依存ブロックは並行して実行されてもよい。

【0261】

上で説明したように、例示的な態様は、図に示された実装において、ソフトウェア、ファームウェア、及びハードウェアの多くの異なる形態で実装されてもよいことは明らかであろう。さらに、実装の特定の部分は、1つ又は複数の機能を実行する「モジュール」として実装されてもよい。このモジュールには、プロセッサ、特定用途向け集積回路（ASIC）、又はフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）などのハードウェア、又はハードウェアとソフトウェアの組み合わせが含まれてもよい。

【実施例】

【0262】

実施例1：胃がん腫瘍微小環境（TME）の同定

本実施例は、本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、対象のRNA発現データから対象のGC TMEシグネチャを生成するための例示的な技術を記述する。生成されたGC TMEシグネチャは、悪性細胞亜集団及び微小環境（TME）細胞亜集団の双方の存在量と、腫瘍内で発生する腫瘍促進プロセス及び腫瘍抑制プロセスの活性を反映及び／又は示し、個別化された腫瘍マップを構成する。

【0263】

生成された対象のGC TMEシグネチャは、5種類のGC TMEタイプ：GC TMEタイプA、GC TMEタイプB、GC TMEタイプC、GC TMEタイプD、及びGC TMEタイプEの中から、対象のGC TMEタイプを同定するために使用される。

【0264】

この実施例で記述されるプロセスのステップのいくつかの態様については、上記の図1～4を参照して本明細書でさらに詳細に記載されている。

【0265】

RNA発現データ（RNA-seqとマイクロアレイ発現データの双方を含めた）は、複数の公開データベースから取得した。データは、基本的な品質管理（QC）指標の対象とした。例えば、外れ値のサンプル及びRNA分解の徴候のあるサンプルは除外した。発現データの前処理には、正規化と対数変換を組み入れた。マイクロアレイの正規化は、`gcrma`パッケージを使って自動的に行われる。引き続いて、RNA-seqデータをTPM（100万当たりの転写物）単位に正規化した。TPM正規化技術については、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Wagner et al. (Theory Biosci. (2012) 131:281–285)に記載されている。TPMの正規化は、例えば、`gcrma`パッケージなどのソフトウェアパッケージを使用して実行してもよい。`gcrma`パッケージの態様については、その全体が参照により本明細書に援用される、Wu J, Gentry RIwcfJMJ (2021). “`gcrma: Background Adjustment Using Sequence Information`. R package version 2.66.0.”に記載されている。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子のTPM単位でのRNA発現レベルは、以下に従って計算してもよい：

【数3】

10

20

30

40

50

$$A \cdot \frac{1}{\sum(A)} \cdot 10^5$$

式中、 $A = \frac{\text{遺伝子にマッピングされた全読み取り} \cdot 10^3}{\text{bp単位の遺伝子長}}$

【0266】

対象について判定されたGC TMEタイプは、GC TMEシグネチャを使用して判定される。GC TMEシグネチャには、ssGSEAを使用して取得された遺伝子群スコア（例えば、表1に記載されている遺伝子群の1つ又は複数）が含まれる。GC TMEシグネチャの遺伝子群スコアは、対数変換されたRNA発現値（*valued*）から計算した。ssGSEAは、次式に従って実行した：

10

【数4】

$$\text{ssGSEAスコア} = \frac{\sum_{i=1}^N r_i^{1.25}}{\sum_{i=1}^N r_i^{0.25}} - \frac{(M-N+1)}{2}$$

20

（式中、 r_i は発現マトリックス内の*i*番目の遺伝子のランクを表し、*N*は遺伝子セット内の遺伝子の数（例えば、ssGSEAを使用して、第1の遺伝子群内の遺伝子の発現レベルを使用して第1の遺伝子群のスコアを判定した場合の、第1の遺伝子群内の遺伝子の数）を表し、*M*は発現マトリックス内の遺伝子の総数を表す）。GSEAを実行する追加の適切な技術は当該技術分野で知られており、制限なく本明細書に記載される方法で使用する事が想定される。いくつかの実施形態では、GCシグネチャは、例えば対象の1つ又は複数のコホートからの発現データなど、複数の対象からの発現データに対してssGSEAを実行することによって計算される。

【0267】

計算後、ランク推定と中央値スケールリングを使用してスコアをスケールリングしたが、これは、望ましくないバッチ効果を除去し、全てのデータセットを結合できるようにするために重要であった。中央値スケールリングは、各データセット内の各シグネチャの中央値とMAD（中央値絶対偏差）を推定し、式 $x_i - \text{median}(x) / \text{MAD}(x)$ を適用することで構成された。

30

【0268】

複数の患者について上記に従ってGC TMEシグネチャを計算した後、教師なしクラスタリングを実行してGC TMEクラスタを生成した。新しいサンプルを分類するには、GC TMEタイプを取得するために使用したデータセットと一緒にグループ化する。スコアをサンプルについて計算し、選択されたコホートと共にスケールリングする。その後、スケールリングされたメタコホートでトレーニングされた機械学習モデル（例えば、*k*近傍法、「*knn*」）を適用することで、サンプルタイプを予測し得る。

40

【0269】

この実施例では、ピアソン相関を使用してサンプル間の類似性を計算した。距離行列は、各サンプルがノードを形成し、2つのノードがピアソン相関係数に等しい重みを持つエッジを形成するグラフに変換した。指定された閾値よりも低い重みを持つエッジは削除した。ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを適用して、クラスタへのグラフの分割を計算した。観察されたクラスタの最適な重み閾値を数学的に判定するためには、最小Davies Bouldin、最大Calinski-Harabasz、及びSilhouette技術を使用した。低ポピュレーションクラスタ（サンプルの5%未満）の分離は除

50

外した。この解析の結果、5つのGC TMEタイプに対応する5つのGC TMEシグネチャクラスが生成された。

【0270】

GC TMEタイプの特性評価の例

いくつかの公的に入手可能ながんデータセットに対して前述のアプローチを使用すると、5つの異なるタイプのGCが観察された（図5A）。

【0271】

GC TMEタイプを同定するために、遺伝子発現データのメタコホートを公開データセットから収集した。20の遺伝子群スコアを含んでなるGC TMEシグネチャを使用して、各サンプルの異なる生物学的プロセスを推定した。各遺伝子群に含まれる遺伝子を表1に記載する。異なるデータセットからのバッチ効果を克服するために、クラスタリングの前にランク推定と中央値スケール変換を使用し、これによって5つのGC TMEタイプを同定した。GC TMEタイプを同定するためのプロセスの例を図1に記載する。教師なしクラスタリングを使用して、5つの安定したGC TMEタイプが同定された（図5A）：免疫富化／非線維化（タイプB）、枯渇（タイプD）、間葉系／EMT（タイプA）、線維化（タイプC）、及び「B細胞富化」（タイプE）である。

【0272】

図5Bは、表1に列挙された遺伝子群のペアワイズシグネチャ相関のヒートマップを提供する。データは、NK細胞群、T細胞群、B細胞群、Treg群、MDSC群、CAF群、増殖速度群、及びLgr5 I SC群に対する遺伝子群スコアが、対象のGC TMEのタイピングを容易にしてもよいことを示す。したがって、いくつかの実施形態では、GC TMEシグネチャはこれらの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでもよい。しかしながら、その他の実施形態では、これらの遺伝子群スコアに加えて、又はこれらの遺伝子群スコアの代わりに、1つ又は複数のその他の遺伝子群に対する1つ又は複数の遺伝子スコアが使用されてもよい。

【0273】

GC TMEタイプEには、次によって特徴付けられる：低い又は中程度の間質／血管新生成分（例えば、GC TMEタイプA及びCよりも低い）、中程度又は高い免疫成分（例えば、GC TMEタイプBに類似する）、最も高いB細胞シグナル（例えば、全てのGC TMEタイプの中で）、低い又は中程度の新生物特性（例えば、低い増殖速度及び発がん遺伝子シグネチャの発現レベル、その他のGC TMEタイプと比較して、より高いレベルの腫瘍抑制因子シグネチャ）。

【0274】

いくつかの実施形態では、GC TMEタイプは、患者の転帰の予後徴候である。GC TMEタイプ間の解析を実行し、TCGA組織学的データと比較した。図6は、GC TMEタイプ全体にわたる選択されたプロセスシグネチャの比較を提供する。データは、GC TMEタイプA及びCが、最も高い血管新生及び間質（CAF＝がん関連線維芽細胞）シグナルを有する一方、GC TMEタイプEは最も高いB細胞シグナルを示し、T細胞シグナルも同様であることを示す。図7は、サンプル全体にわたる胃癌TMEタイプ遺伝子群シグネチャと細胞デコンボリューションの例示的ヒートマップを提供する。

【0275】

RNA-seqサンプルでは、高いB細胞含有量は、細胞デコンボリューションアルゴリズムベースの解析によっても裏付けられた。このアルゴリズムによって、バルクRNA-seqデータから細胞組成を再構築し、異なる細胞型（線維芽細胞、B細胞、T細胞、マクロファージなど）の百分率を推定できるようになる。GC TMEタイプEのサンプルは、B細胞の百分率が最も高いことを証明した（図5A）。各GC TMEタイプにおける各シグネチャの中央値と累積分布関数（CDF）を表8及び表9に提供する。

【0276】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8:胃がんにおける TME タイプ別のシグネチャ値の中央値

	A	B	C	D	E
血管新生	0.252944	-0.41224	0.611601	-0.56226	-0.07151
CAF	0.348466	-0.41863	0.671596	-0.67448	-0.05282
好中球シグネチャ	0.171127	-0.01064	0.282474	-0.51952	-0.00045
腫瘍促進サイトカイン	0.436955	-0.29628	0.589719	-0.67449	-0.23967
MDSC	-0.19092	0.50296	0.437124	-0.75104	0
M2 シグネチャ	0.159276	0.391135	0.039904	-0.96645	0.270758
M1 シグネチャ	-0.58993	0.423022	0.534411	-0.54993	0.013511

【 0 2 7 7 】

【表 9】

共活性化分子	-0.25588	0.8191	-0.0597	-0.70434	0.736773
抗腫瘍サイトカイン	-0.55553	0.692828	0.508098	-0.68359	-0.04134
MHCII	0.00543	0.653321	-0.38197	-1.1027	0.610592
Treg	-0.2602	0.773806	-0.32024	-0.33894	0.507427
エフェクター細胞	-0.11252	1.12815	-0.44909	-0.59551	0.699259
T 細胞	0.108771	0.614987	-0.47069	-0.71112	0.995619
NK 細胞	-0.14148	1.263625	-0.37989	-0.6012	0.611168
チェックポイント阻害	-0.19267	1.04053	-0.22015	-0.67449	0.701052
T 細胞輸送	-0.29942	1.014413	0.009406	-0.69793	0.347058
MHCI	-0.52738	1.068323	-0.11561	-0.32664	0.193498
B 細胞	0.257403	0.089833	-0.46515	-0.35592	1.238358
Lgr5 ISC	0.997763	-0.77192	-0.06831	0.039205	0
増殖速度	-1.18066	0.474955	0.079253	0.632717	-0.7031

10

20

30

【 0 2 7 8 】

40

50

【表 10】

表 9: 胃がんにおける TME タイプ別のシグネチャ値の平均累積分布関数 (CDF)

	A	B	C	D	E
血管新生	0.574	0.388	0.683	0.333	0.468
CAF	0.588	0.380	0.690	0.310	0.480
好中球シグネチャ	0.545	0.495	0.592	0.349	0.493
腫瘍促進サイトカイン	0.643	0.407	0.656	0.303	0.436
MDSC	0.443	0.630	0.624	0.268	0.499
M2 シグネチャ	0.552	0.613	0.524	0.237	0.590
M1 シグネチャ	0.328	0.628	0.657	0.336	0.507
共活性化分子	0.408	0.695	0.480	0.274	0.698
抗腫瘍サイトカイン	0.327	0.693	0.651	0.287	0.494
MHCII	0.512	0.709	0.394	0.262	0.702
Treg	0.409	0.702	0.406	0.409	0.627
エフェクター細胞	0.446	0.775	0.355	0.304	0.708
T 細胞	0.523	0.682	0.340	0.276	0.799
NK 細胞	0.438	0.791	0.370	0.299	0.677
チェックポイント阻害	0.421	0.742	0.415	0.295	0.696
T 細胞輸送	0.387	0.757	0.498	0.278	0.600
MHCI	0.324	0.768	0.458	0.400	0.571
B 細胞	0.565	0.531	0.346	0.376	0.807
Lgr5 ISC	0.771	0.265	0.456	0.517	0.515
増殖速度	0.192	0.673	0.537	0.722	0.303

10

20

30

【0279】

T C G A 組織学データを使用して、異なる G C T M E タイプに属するサンプルにおける免疫浸潤及び間質コンパートメントを比較した (図 8 A)。G C T M E タイプ A 及び C のサンプルは、高い間質含有量を有した。G C T M E タイプ D サンプルは、砂漠免疫、低い線維芽細胞組成、及び高い腫瘍細胞充実性を有した。逆に、G C T M E タイプ B 及び E サンプルは、高い免疫浸潤を示した。注目すべきことに、G C T M E タイプ E サンプルはまた、胚 (germinative) 中心/三次リンパ構造 (T L S)、すなわち非リンパ組織で発生する異所性リンパ器官の存在も示した (図 8 A の矢印で示す)。

40

【0280】

図 8 B ~ 8 F は、異なる G C T M E タイプの相対的細胞型含有量を図式化したものである。

【0281】

図 8 B は、W N T 活性化によって特徴付けられる G C T M E タイプ A の相対的な細胞

50

型含有量と、LGR5+幹細胞の分布率を表示し；タイプAはまた、低い腫瘍増殖速度とも関連付けられた。がん関連線維芽細胞がしばしば観察される。上皮間葉転換（EMT）の徴候が存在した。GC TMEタイプAを有する対象は、予後が不良であることが観察されている。

【0282】

図8Cは、細胞傷害性エフェクター細胞をはじめとする、高レベルの腫瘍浸潤免疫細胞によって特徴付けられる、GC TMEタイプBの相対的細胞型含有量を表示する。このタイプは、最も高い腫瘍変異負荷（TMB）を有する。高いPD-L1発現が、一般的に観察される。このGC TMEタイプは免疫療法にしばしば応答性であり、良好な予後と関連している。

10

【0283】

図8Dは、高い線維化及び高密度のコラーゲン形成に関連する、GC TMEタイプCの相対的な細胞型含有量を表示する。このタイプは、強烈な血管新生を伴う最小限のリンパ球浸潤（非炎症）によっても特徴付けられる。がん関連線維芽細胞（CAF）が豊富に存在する。高レベルの腫瘍促進サイトカイン及び抗腫瘍サイトカインの双方が観察されている。このGC TMEタイプは予後不良と関連している。

【0284】

図8Eは、白血球／リンパ球の浸潤はごくわずかであるか、又は完全に欠如しているが、悪性細胞の百分率が最も高いことを特徴とする、GC TMEタイプDの相対的な細胞型含有量を表示する。高い腫瘍増殖速度が観察されている。このGC TMEタイプは良好な予後と関連している。

20

【0285】

図8Fは、三次リンパ構造（TLS）の存在及び著しい数のB細胞を伴う高レベルの免疫浸潤を特徴とする、GC TMEタイプEの相対的な細胞型含有量を表示する。低い腫瘍増殖速度が観察されている。このGC TMEタイプは良好な予後と関連している。

【0286】

特定のGC TMEタイプが悪性特性と関連していることが認められ：間葉系Aタイプは、研究された転移性サンプルの大部分を構成しLGR5+幹細胞シグネチャの最も高いシグナルによって特徴付けられた。

【0287】

TLSは、結腸直腸がん、肺がん、腎明細胞がん、肉腫、尿路上皮膀胱がんなどの様々ながんで観察されている。TLSの存在は、治療の意思決定においてさらなる機会を提供してもよい。例えば、原発性消化管間質腫瘍におけるTLS陽性サンプルは、より良好な術後の転帰を示したことが観察されている。全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）の解析によって、間質富化及びWNT活性化GC TMEタイプA及びCと比較して、GC TMEタイプEの予後が良好であることが明らかになった（図9）。GC TMEタイプB、E、及びDのサンプルは、最も高い全生存率を有した。

30

【0288】

実施例2：追加の実施形態

TMEタイプとEBV、MSI、TMBの状態との関連

40

GCは、組織学的に腸型、びまん性、混合型に分類され、遺伝子プロファイリングに基づいて4つの分子型（すなわち、マイクロサテライト不安定（MSI）、EBV陽性、染色体不安定、ゲノム安定）に分類される。ここでは、GC TMEタイプ全体にわたるEBV、MSI、及び腫瘍変異負荷（TMB）の様々な状態を有するサンプルを検査した。図10は、異なるGC TMEタイプにおけるMSS及びMSIサンプルの比較を示す。図10に示されるように、ほとんどのMSIサンプルはGC TMEタイプB（すなわち、免疫富化）に位置し、GC TMEタイプBを有する対象は、免疫療法などの治療に応答するより高い可能性を有してもよいことが示される。

【0289】

図11A～11Bは、TCGAコホートにおけるGC TMEタイプ全体にわたる変異

50

負荷を示す。図 1 1 A に示されるように、免疫富化タイプは、他の全ての G C T M E タイプと比較して最も高い変異負荷 (M L) を有する。しかしながら、A C G R コホートでは、最も高い悪性細胞含有量 (すなわち、純度又は細胞充実性) 及び倍数性が、免疫枯渇タイプである G C T M E タイプ D で観察された (図 1 1 B、左)。追加の試験を実施して、全ての G C T M E タイプ全体にわたる T C G A コホートの E B V 状態を調べた。図 1 2 は、E B V 陽性状態 (すなわち「1. 0」) と、G C T M E タイプ B 及び E (それぞれ免疫富化及び B 細胞富化) との間の強い関係を示す。全体的な結果により、G C T M E タイプ B 及び E を有する対象は、良好な予後及び／又は無増悪生存期間 (P F S) を有する可能性が高いと判断されることが確認された。

【0290】

実施例 3 : G C タイピングのための T h 1 7 及び $\gamma \delta$ T 細胞シグネチャ

5 つの G C T M E タイプを同定した後、T h 1 7 (T ヘルパー 1 7) と $\gamma \delta$ T 細胞の遺伝子群スコア、及び腫瘍抑制因子、発がん遺伝子、M Y C 標的、T h 2 及び T h 1 に対する遺伝子群スコアをはじめとする、追加の遺伝子群スコアを評価した。追加の G C T M E シグネチャを生成するために使用された追加の遺伝子群は、表 2 に記載されている。

【0291】

比較解析の結果からは、免疫富化 G C T M E タイプ (B 及び E) では $\gamma \delta$ T 細胞のシグナルが高く、免疫砂漠サブタイプではシグナルが低いことが明らかになった。T h 1 7 はこれら 3 つのタイプ全てで高く、間葉系、W N T 活性化サブタイプ A ではシグナルが最も低かった (図 1 4)。新規 T h 1 7 及び $\gamma \delta$ T 細胞シグネチャと、T C G A コホートの G C T M E タイプとの組み合わせを図 1 5 に示す。G C T M E タイプの動的変化は、化学療法に対する応答と相関していてもよい。

【0292】

実施例 4 : 免疫療法

胃がんの免疫療法は有望な結果を示しており、エプスタイン・バーウイルス (E B V) 陽性サンプル又はマイクロサテライト不安定型／不安定性 (M S I) サンプル (又は高い変異負荷を有するサンプル) では、その他のがんタイプよりも優れた応答が示されている。G C タイピング (特にタイプ E 及び B) は、免疫療法に対する有害反応に関連する従来のバイオマーカー (例えば、マイクロサテライト安定 (M S S) 及び E B V 陰性) を有する患者の大規模集団の中から、免疫療法に対する応答者を同定してもよい。

【0293】

T C G A コホートの解析から、E B V 陽性サンプルの大部分はタイプ E とタイプ B に属することが明らかになり ; M S I サンプルもほとんどがタイプ B に位置していた (図 1 6)。実際、T C G A コホート中の合計 6 9 個のタイプ B サンプルからの 5 4 個のサンプルは、E B V 陽性又は変異負荷の高い M S I であった。1 5 のサンプルは E B V 陰性であり、マイクロサテライト安定型 (M S S) であるが、依然としてこれらのサンプルは、免疫療法に対するより良い応答者であってもよい。タイプ E では、サンプルの半分以上が E B V 陰性であり、M S S である (図 1 6)。

【0294】

公開データセットを使用して、E B V 及び M S S の状態を考慮して、転移性胃がんにおける免疫療法 (第二選択療法及び第三選択療法のペムプロリズマブ) に対する応答を様々な G C T M E タイプにわたって調査した。タイプ B 及び E の患者は疾病制御率 (D C R) がより高く、タイプ B では 9 / 9、タイプ E では 3 / 4 であった一方、その他のサブタイプではより低く、タイプ A では 3 / 6、タイプ C では 4 / 1 1、及びタイプ D では 1 / 4 であったことが観察された。次に、免疫療法処置に対する周知のマーカー、M S I サンプル及び E B V 陽性サンプルを有する全ての患者は、除外された。興味深いことに、タイプ B 及び E には、依然としてより高い百分率の応答者が含まれていた (図 1 7)。全ての計量は様々な群に対して計算され、表 1 0 に提示される。

【0295】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 10

群	全奏功率 (ORR)	疾患制御率 (DCR)
MSI / MSS	100% / 24% MSI: 4 個の内 4 (2 PR + 2 CR) MSS: 30 個の内 7 (6 PR + 1 CR)	100% / 53% MSI: 4 個の内 4 (2 PR + 2 CR) MSS: 30 個の内 16 (9 SD + 6 PR + 1 CR)
EBV (+) / EBV (-)	100% / 21% EBV+: 5 個の内 5 (5 PR) EBV-: 29 個の内 6 (3 PR + 3 CR)	100% / 52% EBV+: 5 個の内 5 PR EBV-: 29 個の内 15 (9 SD + 3 PR + 3 CR)
PD-L1(+) / PD-L1(-)	82% / 5% PD-L1+: 11 個の内 9 (6 PR + 3CR) PD-L1-: 22 個の内 1 PR	100% / 36% PD-L1+: 11 個の内 11 (2 SD + 6 PR + 3CR) PD-L1-: 22 個の内 8 (7 SD + 1 PR)
B+E / その他	69% / 10% B+E: 13 個の内 9 (6 PR + 3 CR) その他: 21 個の内 2 PR	92% / 38% B+E: 13 個の内 12 (3 SD + 6 PR + 3 CR) その他: 21 個の内 8 (6 SD + 2PR)
B / その他	89%/12% B: 9 個の内 8 (6 PR + 2 CR) その他: 25 個の内 3 (2 PR + 1 CR)	100%/44 B: 9 個の内 9 (1 SD + 6 PR + 2 CR) その他: 25 個の内 11 (8 SD + 2 PR + 1 CR)
E / その他	25%/33% E: 4 個の内 1 CR その他: 30 個の内 10 (8 PR + 2 CR)	75%/57% E: 4 個の内 3 (2 SD + 1 CR) その他: 30 個の内 17 (7 SD + 8 PR + 2 CR)

【0 2 9 6】

図 1 6 及び 1 7、並びに表 1 0 のデータによると、G C T M E タイピングは M S I / M S S 及び E B V 状態とは独立した予測パラメータとなる。M S I 及び E B V 高の患者は免疫療法に対して一貫した応答者であるが（表 1 0）、M S S 患者及び E B V 低の患者のかなりの割合は、E サブタイプ及び B サブタイプに属する場合、依然としてより優れた応答率を示し得る（図 1 7）。T C G A コホートからのタイプ E 患者の過半数は M S S 及び E B V 陰性であったため（図 1 6）、G C タイピングは、以前は応答者カテゴリーから逃れていたこの大規模な患者群のカバーを可能にしてもよい。タイプ E 及びタイプ B 転移性胃がん患者は、M S I 及び E B V の状態に関係なく、免疫療法（第二選択療法又は第三選択療法のペムプロリズマブ）に対してより高い疾患制御率（D C R）を有した。

【0 2 9 7】

記載された 5 つのサブタイプは全て、C a b a z i コホートで見いだされた（図 1 8）。全てのサブタイプにおいて、胃、G E J、食道からの散布つの分布は類似している。このコホートは、転移性サンプルはじめとする、様々な生検部位のサンプルを含んでなる。興味深いことに、最も転移性の高いサンプル（5 / 9）は、間葉系、W N T 活性化型（タイプ A）であると同定された。さらに、これら 5 つのタイプ A 転移性サンプルは、L G R 5 + 幹細胞シグネチャのシグナルが最も高く、したがって腫瘍幹細胞性が最も高い。タイプ E とタイプ D では転移性サンプルもまた観察された。

【0 2 9 8】

C a b a z i コホートからの 9 つのサンプルについて、G C T M E タイプを特定し、タイプの切り替えに対する治療の影響を分析するために、治療前と治療後の双方の生検が

配列決定された。これらのサンプルのうち2つは、治療後も最初のGC TMEタイプを保持していた（どちらのサンプルも免疫砂漠Dタイプであった）。その他の7つのサンプルは、様々なGC TMEタイプの切り替えを示した。興味深いことに、この群におけるカバジタキセルに対する部分的応答者は1人だけであり、線維化タイプCを免疫富化タイプBに変化させた（図19）。

【0299】

【表12】

表 11: 表 1 に列挙された遺伝子の NCBI 受入番号の例。

遺伝子	受入番号
ACTA2	NM_001141945; NM_001320855; NM_001613
ANGPT1	NM_001314051; NM_001146; NM_001199859; NM_139290; XR_928319
ANGPT2	NM_001118888; NM_001386335; NM_001386337; NM_001118887; NM_001147; NM_001386336
FASLG	NM_001302746; NM_000639
ARG1	NM_001369020; NM_000045; NM_001244438; NR_160934
B2M	XR_002957658; NM_004048; XM_005254549
CCND1	NM_053056
BCL2	NM_000657; XM_011526135; XM_017025917; NM_000633; XR_935248
TNFRSF17	NM_001192
BLK	NM_001330465; XM_011543829; XM_011543824; XM_011543827; XM_011543828; NM_001715; XM_011543825
BUB1	NM_004336; NM_001278617; XR_923001; NM_001278616
CA9	XR_428428; NM_001216; XR_001746374
CCNB1	NM_001354844; NM_031966; NM_001354845
CCNE1	XM_011527440; NM_001238; NM_001322259; NM_001322261; NM_001322262; NM_057182
CD3D	NM_001040651; NM_000732
CD3E	NM_000733
CD3G	XM_005271724; XM_006718941; NM_000073
CD5	NM_014207; NM_001346456
CD8A	NM_001145873; NM_001382698; NM_001768; NR_168478; NR_168479; NM_171827; NR_168480; NR_168481; NR_027353
CD8B	NM_172102; NM_172100; NM_001178100; NM_004931; NM_172101; NM_172213; NM_172099; XM_011533164
CD19	NM_001178098; NM_001385732; NM_001770; XR_950871; XM_006721103; NR_169755; XM_011545981
MS4A1	NM_021950; NM_152866; NM_152867
CD22	NM_001185100; NM_001185099; NM_024916; NM_001185101; NM_001771; NM_001278417
CD27	XM_017020232; XM_017020233; NM_001242; XM_017020234; XM_011521042
CD28	XM_011512195; NM_006139; XM_011512197; NM_001243078; NM_001243077; XM_011512194
CD80	NM_005191
CD86	NM_001206924; NM_006889; NM_176892; NM_001206925; NM_175862
CD40	NM_001302753; NM_001322422; NM_152854; NM_001322421; NM_001362758; NM_001250; NR_136327; XM_011529109; XM_005260619; XM_017028135; XM_017028136; NR_126502
CD40LG	NM_000074
CD68	NM_001251; NM_001040059

【0300】

10

20

30

40

【表 1 3】

CD70	NM_001252; NM_001330332
CD79A	NM_021601; NM_001783
CD79B	NM_001039933; NM_021602; NM_000626; NM_001329050
CDH5	NM_001114117; XM_024450133; NM_001795; XM_011522801
CDK2	NM_001290230; XM_011537732; NM_052827; NM_001798
CETN3	NM_004365; NM_001297765; NM_001297768
CCR8	NM_005201
CMKLR1	NM_001142343; NM_001142345; XM_017018820; NM_001142344; NM_004072
COL1A1	XM_005257058; XM_005257059; XM_011524341; NM_000088
COL1A2	NM_000089
COL3A1	NM_000090; NM_001376916
COL4A1	NM_001845; XM_011521048; NM_001303110
COL5A1	XM_017014266; XR_001746183; NM_000093; NM_001278074
COL6A1	NM_001848
COL6A2	NM_001849; NM_058175; NM_058174
COL6A3	NM_057164; NM_057167; NM_057166; NM_004369; NM_057165
COL11A1	XM_017000337; XM_017000335; XM_017000336; NR_134980; NM_080629; XM_017000334; NM_001190709; NM_001854; NM_080630
CR2	NM_001877; NM_001006658; XM_011509206;
CSF1R	NM_001375320; NM_005211; NR_164679; NM_001349736; NM_001288705; NM_001375321; NR_109969
CTLA4	NM_005214; NM_001037631
CTSG	NM_001911; XM_011536499
CX3CR1	NM_001171174; NM_001337; NM_001171171; NM_001171172
CYBB	NM_000397
CYP2E1	NM_000773
DGKG	NM_001346; NM_001080745; NM_001080744
E2F1	NM_005225
ELANE	XM_011527776; XM_011527775; NM_001972
EPHA4	NM_001304537; NM_001363748; NM_004438; NM_001304536
FAP	XM_011510797; NM_004460; XM_011510796; XR_001738668; XM_017003585; XR_922891; NM_001291807
FBLN1	NM_006485; NM_006486; NM_001996; NM_006487
FCGR3B	; NM_001271036; NM_001271037; NM_001244753; NM_000570; NM_001271035
FGFR4	NM_213647; NM_022963; NM_002011; NM_001291980; NM_001354984
FLT1	NM_001160030; NM_001159920; XM_011535014; XM_017020485; NM_001160031; NM_002019
FN1	NM_001306129; NM_001365519; NM_212474; NM_001365517; NM_001306132; NM_001365522; NM_001306131; NM_001365521; NM_212476; NM_212478; NM_212475; NM_001365523; NM_001365524; NM_002026; NM_001365520; NM_212482; NM_001365518; NM_054034; NM_001306130
FFAR2	NM_005306; NM_001370087; XM_017026711
GRK4	XM_011513452; XM_017008058; XM_005247962; XM_011513447; XM_011513449; XM_011513455; XM_017008052; XM_017008059; XM_017008064; XM_017008065; NM_182982; XM_011513457; XM_017008054; XM_024454015; XR_001741211; XR_924943; NM_001004057; NM_001350173; XM_006713880; XM_017008063; XM_011513450; XM_011513453; XM_011513454; XM_017008053; XM_017008056; XM_017008062; XM_017008066; XM_011513448; XM_011513451; XM_011513456; XM_017008057; XR_924941; NM_001004056; NM_005307; XM_017008055; XR_001741210
GZMH	NM_001270781; XM_011536683; NM_033423; NM_001270780

10

20

30

40

【0 3 0 1】

50

【表 1 4】

GZMA	NM_006144
GZMB	NM_001346011; NM_004131; NR_144343
GZMK	NM_002104
HLA-A	XM_041680767; XR_005976896; NM_001242758; XM_041680768; NM_002116
HLA-B	NM_005514
HLA-C	NM_002117; NM_001243042
HLA-DMA	NM_002118
HLA-DPA1	NM_001242525; NM_033554; NM_001242524
HLA-DPB1	NM_002121
HLA-DQA1	NM_002122; XM_006715079;
HLA-DQB1	NM_001243962; NM_001243961; NM_002123
HLA-DRA	NM_019111
HLA-DRB1	XM_024452553; NM_001359194; XR_002958969; NM_001243965; NM_002124; NM_001359193; XR_002958970
TNC	XM_005251975; XM_006717096; XM_011518628; XM_017014681; XM_011518626; XM_005251973; XM_006717098; XM_005251972; XM_006717097; XM_011518629; XM_017014680; XM_011518625; XM_017014679; XM_005251974; XM_006717101; XM_017014678; XM_024447530; NM_002160
IFNA2	NM_000605
IFNB1	NM_002176
IFNG	NM_000619
IGF1R	XM_011521517; XM_024449913; NM_000875; XM_017022137; XM_011521516; XM_017022136; NM_152452; XM_017022138; XM_017022139; NM_001291858
IGFBP4	NM_001552
IL1B	NM_000576; XM_017003988
IL6	NM_001318095; NM_000600; NM_001371096; XM_011515390; XM_005249745
CXCL8	NM_000584; NM_001354840
CXCR1	NM_000634
CXCR2	XM_017003990; XM_017003992; NM_001168298; NM_001557; XM_005246530; XM_017003991
IL10	NM_000572; NR_168467; NR_168466; NM_001382624
IL12A	NM_000882; NM_001354583; NM_001354582; NM_001397992
IL12B	NM_002187
TNFRSF9	NM_001561; XM_006710618
IDO1	NM_002164
CXCL10	NM_001565; NR_168520
IRF5	NM_001242452; XM_006715974; NM_001364314; NM_032643; XM_011516160; XM_011516158; NM_001347928; NM_001098629; XM_011516159; NM_001098627; NM_001098630
ITK	NM_005546; XM_017009443
KDR	NM_002253
KIR2DL4	NM_001080770; NM_001080772; NM_002255; NM_001258383
KLRC2	NM_002260
LAG3	NM_002286; XM_011520956
LAMA3	XM_011525981; XM_017025743; XR_001753199; NM_001127717; NM_000227; XM_011525978; XM_011525979; NM_198129; XM_011525980; XM_017025744; XM_011525982; NM_001302996; NR_130106; NM_001127718
LAMB3	XM_005273124; NM_001127641; XM_017001272; NM_000228; NM_001017402
LAMC2	NM_005562; NM_018891; XM_017001273
LDHB	NM_001315537; NM_002300; XM_006719074; NM_001174097
LGALS1	NM_002305

10

20

30

40

【0 3 0 2】

50

【表 15】

LGALS3	NM_001357678; NR_003225; NM_002306; NM_001177388
LGALS9	XM_011524796; NM_001330163; NR_024043; XM_006721893; XM_006721895; NM_002308; XM_006721892; XM_017024623; NM_009587
LIFR	XM_017009463; NM_001127671; NM_001364298; NM_002310; XM_017009462; XM_011514042; NM_001364297
LOX	NM_001317073; NM_002317; NM_001178102
LRP1	NM_002332
LUM	NM_002345
MCM2	NM_004526; XM_024453531; NR_073375
MCM6	NM_005915
CIITA	XR_932842; NM_001379332; XM_006720880; XM_011522491; XR_932846; NM_001379334; XM_011522487; XR_932847; NM_001379333; XM_011522486; XM_011522494; XM_024450280; XR_932841; NM_000246; NM_001286402; XM_011522489; XM_024450281; XR_001751904; NM_001286403; NM_001379331; XM_011522485; NR_104444; XM_011522484; XM_011522490; NM_001379330
MIF	NM_002415
CXCL9	NM_002416
MKI67	NM_002417; NM_001145966; XM_006717864; XM_011539818
MMP1	NM_001145938; NM_002421;
MMP2	NM_001302509; NM_001127891; NM_001302508; NM_001302510; NM_004530
MMP3	NM_002422
MMP7	NM_002423
MMP9	NM_004994
MMP11	NM_005940; NR_133013
MMP12	NM_002426
MPO	NM_000250
MPP3	XM_017024657; NM_001932; XM_017024660; XR_001752515; NR_003562; XM_006721916; NR_148344; XM_017024655; XM_017024658; XR_001752512; NR_148345; XM_006721915; XM_017024656; NR_148342; XM_017024659; XR_001752516; XR_001752517; XR_002958011; XR_934466; NM_001330233; NM_001353080; NR_148343
MRC1	NM_002438; NM_001009567
MSR1	NM_138716; NM_002445; XM_024447161; NM_138715; NM_001363744
MYBL2	NM_002466; NM_001278610
NKG7	XM_006723228; XM_005258955; NM_005601; NM_001363693
NOS2	NM_153292; NM_000625
PAX5	NM_001280547; NM_001280553; NM_016734; NM_001280548; NR_103999; NM_001280551; NM_001280555; NM_001280554; NM_001280552; NM_001280556; NM_001280549; NM_001280550; NR_104000
PDCD1	XM_017004293; NM_005018; XM_006712573
PDGFRA	NM_001347828; NM_001347829; XM_005265743; XM_017008281; NM_001347827; NM_001347830; NM_006206; XM_006714041
PDGFRB	NM_001355016; NM_002609; NM_001355017; NR_149150
PGF	NM_002632; NM_001293643; NM_001207012
PLK1	NM_005030
PLOD2	XM_017006625; XM_024453599; NM_000935; NM_182943; XR_001740176; XM_005247535
PLP1	NM_001128834; NM_000533; NM_001305004; NM_199478
PRF1	NM_005041; NM_001083116
PRTN3	XM_011528136; NM_002777
PTGS2	NM_000963

10

20

30

40

【0303】

【表 1 6】

SCN2B	NM_004588
CCL3	NR_168496; NR_168495; NM_002983; NR_168494
CXCL11	NM_005409; NM_001302123
CX3CL1	NM_001304392; NM_002996
CXCL12	NM_000609; XR_001747171; XR_001747172; NM_199168; NM_001277990; XR_001747174; NM_001178134; XR_001747173; NM_001033886
SLC1A2	XM_017018138; XM_017018139; NM_001252652; XM_005253067; XM_011520285; XM_017018137; NM_001195728; XM_017018136; NM_004171
SIGLEC1	NM_001367089; NM_023068
SOAT1	NM_003101; NR_045530; XM_011509911; NM_001252511; XM_011509912; NM_001252512
SOX4	NM_003107
AURKA	NM_001323304; NM_001323303; NM_198435; NM_198437; XM_024451974; NM_198433; NM_198434; NM_198436; XM_017028034; XM_017028035; NM_001323305; NM_003600
TACC1	XM_005273625; XM_005273629; NM_001352787; NM_001352795; NR_148051; XM_005273628; NM_001330521; NM_001352800; NM_001352802; NM_006283; XM_011544632; NM_001146216; NM_001352797; NM_001122824; NM_001352782; NM_001352801; NM_001352804; NR_148048; NM_001352779; NM_001352792; NM_001352796; NM_001352780; NM_001352781; NM_001352788; NM_001352790; NM_001352794; NR_148049; NR_148047; NR_148050; XM_011544636; NM_001352778; NM_001352784; NM_001352785; NM_001352786; NM_001352789; NM_001352791; NM_001352798; NM_001352799; XM_011544635; NM_001352783; NM_001352793; NM_001352803; NR_148052; NR_148053
TAP1	NM_000593; NM_001292022
TAP2	NM_001290043; NM_000544; NM_018833
TAPBP	XM_017011227; XM_011514828; NM_003190; NM_172208; NM_172209
TEK	NM_001375475; NM_000459; NM_001290077; NM_001290078; NM_001375476
TGFB1	NM_000660; XM_011527242
TGFB2	NM_003238; NR_138149; NR_138148; NM_001135599
TGFB3	NM_001329938; NM_003239; NM_001329939
TNF	NM_000594
TNFSF4	XR_002957545; XM_017002230; XM_017002229; NM_003326; XR_001737393; XR_002957543; XR_001737394; NM_001297562; XM_017002228; XR_001737395; XM_011509964
TNFRSF4	XM_011542074; NM_003327; XM_017002232; XM_011542077; XM_011542075; XM_011542076; XM_017002231
UTRN	XM_011536102; XM_017011245; XM_024446536; NM_007124; XM_005267133; XM_011536101; XM_017011243; XM_005267127; XM_005267130; XM_006715560; XM_017011244; NM_001375323
VEGFA	NM_001171625; NM_003376; NM_001033756; NM_001171624; NM_001171626; NM_001171630; NM_001025366; NM_001317010; NM_001025368; NM_001025370; NM_001171623; NM_001171622; NM_001171628; NM_001171629; NM_001204385; NM_001025367; NM_001025369; NM_001171627; NM_001204384; NM_001287044
VEGFB	NM_003377; NM_001243733
VEGFC	NM_005429
VTN	NM_000638
VWF	NM_000552
ZAP70	XM_017004868; XR_001738927; NM_001378594; NM_207519; XM_017004869; NM_001079; XR_001738926; XM_017004870; XM_017004867; XR_001738925

10

20

30

40

【0 3 0 4】

【表 17】

ZNF85	XM_011528264; NM_001256172; NM_003429; NM_001256171; NM_001256173; XM_011528263; NR_045830
ZNF141	NM_001348277; NM_003441; NM_001348279; NM_001348278; XM_011513562; XM_017008591; NM_001348280
MFAP5	NM_001297709; NR_123733; NR_123734; NM_001297711; NM_003480; NM_001297710; NM_001297712
AXIN2	XM_011525319; XM_011525320; NM_001363813; XM_017025192; XM_017025193; XM_011525321; NM_004655
EOMES	NM_001278182; XM_005265510; NM_005442; NM_001278183
SORBS2	XM_005263312; XM_017008740; XM_017008751; XM_017008760; XM_017008764; XM_017008770; NM_001145674; NM_001270771; NM_001394266; NM_001395207; NM_021069; XM_017008738; XM_017008741; XM_017008748; XM_017008754; XM_017008762; XM_017008765; XM_017008766; NM_001145671; NM_001394247; NM_001394252; NM_001394258; NM_001394262; NM_001394263; NM_001394274; NM_001394275; NM_001394277; XM_017008743; XM_017008755; XM_017008758; XM_017008768; XM_017008771; XM_024454258; NM_001145672; NM_001394245; NM_001394246; NM_001394257; NM_001394260; NM_001394265; NM_001394267; XM_005263308; XM_005263310; XM_017008753; XM_017008763; XM_017008772; XM_017008774; XM_024454260; NM_001145675; NM_001394264; NM_001394272; XM_005263311; XM_005263313; XM_017008739; XM_017008756; XM_017008767; NM_001145670; NM_001145673; NM_001394256; NM_001394268; NM_001394270; NM_001394271; XM_005263307; XM_017008757; NM_001394248; NM_001394254; NM_001394261; NM_003603; XM_006714390; XM_017008750; XM_017008752; XM_017008769; XM_017008775; NM_001394249; NM_001394250; NM_001394255; NM_001394259; XM_006714388; XM_017008744; XM_017008759; XM_017008761; XM_017008773; XM_024454257; XM_024454259; XR_002959769; NM_001394251; NM_001394253; NM_001394273; NM_001394276
LGR5	NR_110596; NM_001277227; NM_001277226; NM_003667
TNFSF10	NR_033994; NM_001190943; NM_003810; NM_001190942
TNFSF9	NM_003811
TNFRSF18	NM_148901; NM_004195; XM_017002722; NM_148902
PGLYRP1	NM_005091
SOCS3	NM_003955; NM_001378933; NM_001378932
AURKB	NM_001313950; NM_001313953; XM_017025311; XM_017025307; XM_017025308; XM_017025309; NM_001313952; NM_004217; NM_001313954; NR_132730; NR_132731; XM_017025310; NM_001284526; XM_011524072; NM_001256834; NM_001313951; NM_001313955
DLGAP1	XM_005258173; XM_017026082; NM_001308390; NM_001398527; NM_001398532; XM_005258172; XM_006722367; XM_005258171; XM_011525771; NM_001242762; NM_001242765; NM_001398526; NM_001398535; NM_001398539; NM_001398540; XM_017026081; XM_017026080; XM_017026083; XM_017026084; XM_024451288; NM_001242763; NM_001242766; NM_004746; NM_001398530; NM_001398531; NM_001398537; NM_001398542; NM_001398543; XM_017026085; NM_001242764; NM_001398541; NM_001398546; XM_011525770; NM_001003809; NM_001242761; NM_001398525; NM_001398528; NM_001398533; NM_001398545; XM_005258174; NM_001398534; NM_001398536; NM_001398544
CD83	NM_001040280; NM_001251901; NM_004233
CD163	XR_002957389; XM_024449278; NM_203416; NM_001370145; NM_001370146; NM_004244; NR_163255
SLIT2	NM_004787; XM_011513909; XM_005248211; XM_017008845; XM_011513910; NM_001289136; XM_006713986; NM_001289135

【0305】

10

20

30

40

50

【表 18】

NCR1	XM_011527528; NM_004829; XM_011527530; NM_001145457; NM_001242357; XM_011527529; XR_001753801; NM_001242356; NM_001145458
ADAMTS4	XR_001737548; NM_001320336; NM_005099; XR_001737549
ARNT2	NM_014862
CAP2	NM_001363534; NM_006366; NM_001363533
GNLY	XM_005264085; NM_001302758; XM_005264087; NM_006433; XM_005264084; NM_012483
CXCR6	NM_001386435; NM_001386436; NM_006564; NM_001386437
CD226	XM_017025527; NM_006566; NM_001303619; XM_017025525; XM_006722374; XM_017025526; XM_005266642; NM_001303618; XM_005266643
ZNF273	NM_001385647; NR_169738; NR_169743; NR_169744; NM_001385643; XM_024446635; NM_001385650; NM_021148; NR_169745; NR_169741; XM_024446640; NR_003099; NM_001385645; NM_001385649; NR_169747; NR_169748; NR_170871; XM_024446636; NM_001385644; NR_169746; NM_033548; NM_001385646; NR_169742; NM_001385652; NM_001388021
ADAMTS5	XM_024452053; XM_024452054; NM_007038
CD160	NM_007053; XM_005272929; XM_011509104; NR_103845
FSTL1	XM_024453327; NM_007085
IKZF2	XM_011510804; XM_011510815; NM_001371277; XM_011510803; XM_011510808; XM_011510816; NM_001371275; XM_005246386; XM_011510807; XM_011510810; XM_011510811; NM_001371276; XM_005246385; XM_011510809; NM_001079526; NM_001371274; NM_001387220; NM_016260; XM_005246384; XM_011510817; XM_011510818; XM_017003591; XM_011510805; XM_011510812; XM_011510819; XM_017003592; XM_011510802
SEPT6	XR_001755675; NM_015129; XM_011531318; NM_145800; NM_145802; XM_006724748; XR_001755676; XR_001755677; NM_145799; XM_011531317; XM_006724750; XM_005262400
ICOSLG	NM_001395918; NM_001283050; XM_011529514; NM_001283051; NM_001283052; NM_015259; XM_024452060; NM_001365759; XM_011529516
TNFRSF13B	NM_012452
ABTB2	NM_145804
PITPNC1	XM_017024443; NM_181671; XM_005257216; XM_017024442; XM_017024445; NM_012417; XM_017024444
STAP1	NM_012108; NM_001317769; XM_017008018
SLCO3A1	XM_005254889; XR_931795; XM_005254891; XR_931796; NM_001145044; XM_011521456; NM_013272; NR_135775
CD274	NM_001314029; NR_052005; NM_001267706; NM_014143
ICOS	NM_012092
MDFIC	NM_199072; NM_001166345; NM_001166346
TBX21	NM_013351
IL22	NM_020525
ARHGEF4	NM_001375902; NM_001375900; NM_001375901; NM_001375904; NM_001367493; NM_001375903; NM_015320; NM_001395416; NM_032995
TRAT1	NM_016388; NM_001317747
FOXP3	XM_006724533; NM_001114377; NM_014009; XM_017029567
KLRF1	XM_017019415; NM_001291822; XR_931301; NM_001366534; NR_120305; NM_001291823; NM_016523; NR_159359; NR_159360; NR_159361
DTL	XM_011509614; NM_001286229; NM_001286230; NM_016448
IL23A	XM_011538477; NM_016584
CD244	NM_001166663; XR_001737229; XM_011509622; NM_016382; NM_001166664; XM_011509623; XM_011509621

【0306】

10

20

30

40

50

【表 19】

IL17RD	NM_001318864; NM_017563; XM_011533849; XM_005265238
KIF26B	XM_017030182; XM_017030183; NM_018012
SLC38A4	NM_018018; XM_005268997; NM_001143824
TNFRSF19	XM_005266445; NM_001354985; NM_148957; XM_017020651; NM_001204458; NM_018647; XM_011535146; NM_001204459; XM_005266446
BEX1	NM_018476
PDGFC	XM_011532124; XM_017008456; XM_017008455; NM_016205; NR_036641
SERTAD4	NM_001354173; XR_921894; NM_001375428; NM_019605
CD248	NM_020404
CD177	XM_017027021; XM_017027022; NM_020406
GRAMD1A	XM_011527153; XM_017027035; XM_011527155; XM_024451622; XM_024451623; NM_001320035; NM_020895; XM_011527149; XM_011527156; NM_001136199; NM_001320036; XM_011527154; XM_017027034; NM_001320034
CXCL16	NM_001100812; NM_001386809; NM_022059
IL21	NM_021803; NM_001207006
VSIR	NM_022153
IKZF4	XM_017019810; XM_017019814; XM_017019813; XM_017019809; NM_001351089; NM_022465; XM_017019807; XM_017019815; XM_017019816; XM_024449130; NM_001351090; NM_001351091; XM_011538664; XM_011538669; XM_017019806; XM_017019808; XM_017019811; XM_005269086; XM_005269089; XM_024449128; XM_024449129; XM_024449131; NM_001351092; XM_017019812
DYNC2H1	XM_006718903; NM_001377; NM_024606; NM_001080463; XM_017018291; XM_017018292; XM_017018293
PDCD1LG2	XM_005251600; NM_025239
ZNF93	NM_031218; NM_001004126
FCRL5	XM_011510032; XM_011510030; XM_011510031; XM_011510033; NM_031281; NM_001195388
FGFBP2	NM_031950
RASSF4	NM_178145; NM_032023
NLRC5	XM_005256196; XM_011523373; XR_001751997; NM_001330552; NM_001384961; NM_001384969; NM_001384972; NM_001384973; NR_169518; XM_005256201; XR_001751999; XR_001752000; NM_001384951; NM_001384959; NM_032206; NR_169513; XM_006721300; XM_017023770; NM_001384950; NM_001384958; NM_001384964; NR_169520; XM_017023771; XR_001751998; NM_001384954; NM_001384966; NR_169514; NR_169517; NM_001384967; NM_001384971; XM_006721298; XR_429734; NM_001384965; NM_001384970; NR_169512; NR_169519; XM_005256194; XM_011523376; NM_001384953; NM_001384956; NM_001384957; NM_001384962; NM_001384963; NR_169515; NR_169516; NM_001384952; NM_001384955; NM_001384960; NM_001384968
BEX2	NM_001168400; NM_001168399; NM_001168401; NM_032621
HAVCR2	NM_032782
KLHL13	NM_001168300; NM_001394866; NM_001394863; NM_033495; XM_011531410; NM_001168301; NM_001168302; XM_011531409; NM_001394865; XM_017029950; NM_001168299; NM_001394864; NM_001168303
KIF12	XR_002956749; NM_001388308; XM_024447405; XM_024447406; XR_002956751; XM_005251683; XM_006716947; XM_024447407; XR_002956750; NM_138424
FMNL2	NM_052905; XM_011510532; XM_011510533; XM_011510534; XM_011510536; NM_001004417; XM_011510535; XR_241279; NM_001004422; XM_005246263; XM_011510530; NM_001004421; XM_011510531; XM_005246265
RNF157	XM_005257007; NM_001330501; XM_017024120; XM_017024117; XR_001752422; XM_011524273; NM_052916

【0307】

10

20

30

40

50

【表 20】

TNFRSF13C	NM_052945
SH2D1B	NM_053282
TMEM182	XM_011510632; XM_017003376; XM_017003375; NM_144632; XM_006712288; NM_001321344; NM_001321345; XM_006712287; XR_427070; NM_001321343; NM_001321346
AFAP1L1	XM_011537558; NM_001323062; NM_001323063; XM_017009036; NM_001146337; NM_152406
APCDD1	NM_153000; XM_011525603
ZNF714	NR_117088; NR_117087; NR_117086; NM_182515
BTLA	NM_001085357; NM_181780; XM_011512447; XM_017005748
ESCO2	NM_001017420; XR_949378; XM_011544422; XM_011544421
ZNF92	NM_001287533; NM_007139; NM_152626; NM_001287534; NM_001287532
ZNF626	NM_145297; NM_001076675
TIGIT	XR_002959502; NM_173799; XM_024453388
NPNT	NM_198278; NM_001184693; XM_011531822; XM_011531825; XM_011531820; XM_017007984; NM_001184691; NM_001184692; XM_011531824; XM_011531823; XM_005262888; NM_001033047; NM_001184690
NCR3	NM_001145467; XM_011514459; XM_006715049; NM_001145466; NM_147130
IL4I1	NM_001385639; NM_172374; NM_152899; NR_047577; NM_001258018; NM_001258017
ZNF493	NM_145326; NM_175910; NM_001076678
ZNF680	XR_428175; XM_024446744; XM_024446747; XR_001744687; XM_024446745; NM_001130022; NM_178558; XM_024446742; XM_006715959; XM_024446748; XM_024446743; XM_024446746; XR_002956428; XM_017012126; XM_017012127; XM_017012129; XM_017012128; XR_002956429
CCDC46	NR_126542.2; XR_001752444.1; XR_934412.2; XR_934414.2; NM_001353128.2; NM_001199165.4; NM_001353129.2; NM_001302891.3; NM_001353127.2; NM_001037325.3; XM_011524464.3; XM_005257119.5; XM_024450634.1; XM_011524465.2; XM_005257125.3; XM_011524466.2; XM_011524467.2; XM_005257126.4; XM_011524463.2; XM_011524462.3; XM_006721744.3
CCL4	NM_002984.4
CXCL5	NM_002994.5
ELN	XM_011515870.1; XM_011515874.1; XM_011515875.2; XM_011515868.2; XM_011515876.2; XM_011515873.2; XM_011515872.2; XM_011515877.2; XM_011515871.2; XM_017011814.2; XM_005250187.2; XM_011515869.1; NM_001081754.3; NM_001081753.3; NM_001278939.2; NM_001278915.2; NM_000501.4; NM_001278912.2; NM_001081755.3; XM_005250188.2; NM_001278916.2; NM_001278913.2; NM_001278914.2; NM_001278917.2; NM_001081752.3; XM_017011813.1; NM_001278918.2
FAM64A	NM_019013.3; NM_001195228.2; XM_017024778.1
HLA-DMB	NM_002118.5
KLRK1	NM_007360.4
LGALS7	NM_002307.4
LOC285141	NR_110644.1; XM_017003875.1; NM_001388469.1; NM_001290030.2; NM_001388471.1; NM_001388470.1; NM_001388468.1; NM_001388467.1; NM_001290031.1; XM_011511001.2; NM_001289947.2
TRAC	X02592.1
TRBC1	BC030533.1
TRBC2	ENSG00000211772
ZNF678	NR_102302.2, NM_001367910.1, NM_178549.4, NM_001367909.1, NM_001367911.1

【0308】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 12:表 2 に列挙された遺伝子の NCBI 受入番号の例。

遺伝子	受入番号
AIMP2	NM_001326611; NM_001326606; NM_001326607; NM_001326609; XM_005249847; NM_001362785; NM_001362787; NM_001326610; NM_006303; NM_018570
AKT1	NM_001014432; NM_005163; NM_001382430; NM_001382433; XR_002957536; NM_001014431; NM_001382431; NM_001382432
BAP1	XM_011534149; XM_011534150; XM_017007303; XM_011534151; XM_011534152; NM_004656
BATF	NM_006399
BYSL	NM_004053
CASP3	NM_032991; NM_001354783; NM_001354779; NM_001354780; NM_004346; NM_001354782; NM_001354784; NM_001354781; NM_001354777
CBX3	NM_016587; NM_007276; XM_005249611
CCND1	NM_053056
CCR4	XM_017005687; NM_005508
CCR6	NM_001394582; NM_031409; NM_004367
CD40LG	NM_000074
CDK4	NM_000075; NM_052984
CHD1L	NM_001256336; NM_001348459; NM_001348463; NM_001348465; NR_145681; NR_145684; NR_145685; NR_145695; NM_001348453; NM_001348457; NM_001348462; NM_004284; XM_024451049; ; NM_001348451; NR_046070; NR_145687; NM_001256338; NM_001348464; NR_145682; NR_145688; NR_145694; NR_145683; NR_145686; NR_145689; XM_024451051; NM_001348455; NM_001348458; NM_001348460; NM_024568; NR_145692; NR_145693; XR_001737550; NM_001348454; NM_001348456; NM_001348466; NR_145690; NR_145691; XM_024451050; NM_001256337; NM_001348452; NM_001348461
DCTPP1	NR_134470; NR_134471; NM_024096
DDX18	NM_006773
DUSP2	XM_017003546; NM_004418
EGFR	NM_001346899; NM_201282; NM_201284; NM_001346898; NM_001346900; NM_001346897; NM_201283; NM_001346941; NM_005228
EXOSC5	NM_020158
FARSA	NM_004461
FBXW7	XM_011532087; XM_024454122; NM_001257069; XM_011532084; XM_011532085; XM_011532088; NM_001013415; XM_024454124; XM_024454126; XM_024454121; XM_011532086; XM_024454123; NM_001349798; NM_018315; XM_024454125; NM_033632

10

20

30

【0 3 0 9】

40

50

【表 2 2】

GATA3	XM_005252443; NM_002051; XM_005252442; NM_001002295
GNL3	NM_206825; NM_206826; NM_014366
GRWD1	NM_031485
HK2	NM_000189; XM_005264280; XM_011532807; XM_017003945; NM_001371525
HSPD1	NM_002156; NM_199440
HSPE1	NM_002157
IFNG	NM_000619
IL10	NM_000572; NR_168467; NR_168466; NM_001382624
IL13	NM_001354991; NM_001354992; NM_002188; NM_001354993
IL17A	NM_002190
IL17F	XM_011514276; NM_052872; NM_172343
IL2	NM_000586
IL21	NM_021803; NM_001207006
IL22	NM_020525
IL23R	XM_005270516; XM_011540791; NM_144701; XR_001736993; XM_011540790
IL26	NM_018402
IL4	NM_000589; NM_001354990; NM_172348
IL5	XM_011543374; ; XM_005271988; XM_011543373; NM_000879
IMP4	NM_001320304; NM_001320311; NM_001320307; NM_001371726; NM_001371731; NM_033416; NM_001320305; NM_001320306; NM_001320309; NM_001371732; XM_024453221; NM_001371733; NM_001320310; NM_001371725; NM_001371728; NM_001371730; XM_024453220; NM_001371734
INPPL1	XM_024448505; XM_005273979; XM_024448503; XM_024448501; XM_024448504; NM_001567; XM_024448502; XM_011544999
IPO4	NR_051979; NM_024658
KLF4	NM_004235; NM_001314052
KRAS	NM_001369786; NM_033360; NM_004985; NM_001369787
LAS1L	XR_001755731; XR_430522; NM_001375329; NM_001375332; XM_017029879; XM_011531046; XR_001755732; NM_001375335; NM_031206; XM_005262306; XR_001755733; NM_001375328; NM_001375334; NM_001170650; XM_011531045; XR_938412; NM_001170649; NM_001375331; NR_164681; XR_001755730; NM_001375330; NM_001375333; NM_001375336; NM_001375337
LATS1	XM_017011477; XM_017011479; NM_001270519; XM_011536252; NM_001350340; NR_073033; NM_001350339; XM_017011474; NM_004690; XM_017011480; XM_017011482; XM_006715603; NM_001350392; XM_024446583
LATS2	XM_017020541; XM_017020542; XM_011535042; NM_014572; XM_005266342
MAP3K6	XM_017002771; NM_145319; XM_017002772; XR_946795; XR_946794; NM_004672; NM_001297609
MCM4	NM_005914; NM_182746
MCM5	XM_006724242; NM_006739
MET	NM_001324402; NM_001324401; XM_006715990; NM_001127500; XM_011516223; NM_000245; XR_001744772;
MLKL	XM_005255834; XM_011522936; XR_001751863; XR_001751860; XR_001751861; NM_152649; XR_002957791; NM_001142497; XR_001751858; XR_001751859; XR_429715; XR_001751862
MPHOSPH10	NM_005791
MRT04	XM_006710675; NM_016183
MYBBP1A	NM_001105538; XR_002957950; NM_014520; XM_011523616; XM_024450536
MYC	NM_002467; NM_001354870
NDUFAF4	NM_014165
NIP7	NM_001199434; NM_016101

10

20

30

40

【0 3 1 0】

【表 2 3】

NOC4L	XR_944714; XM_017019960; NM_024078
NOLC1	NM_012118
NOP16	NM_001291306; NM_001256540; NM_001291305; NM_001291308; NM_001256539; NM_001291307; XM_011534567; NR_134316; NM_016391; NR_134318; NM_001317975
NOP2	NM_001258308; NM_006170; XM_005253691; NM_001033714; NM_001258309; NM_001258310
NOP56	NM_006392; NR_145428; NR_027700
NPM1	NM_001037738; NR_149149; NM_001355007; NM_001355006; NM_001355009; NM_002520; NM_199185; NM_001355010
PA2G4	NM_006191
PES1	NM_001282328; NM_001243225; NM_001282327; NM_014303
PHB	NM_002634; XM_017024763; NM_001281715; NM_001281496; NM_001281497
PIK3CA	XM_011512894; NM_006218; XM_006713658;
PIK3CB	XM_011512895; NM_001256045; XM_017006619; NM_006219; XM_024453597; XM_017006621; XM_024453596; XR_002959542; XM_006713659
PLK1	NM_005030
PLK4	XM_017007663; NM_001190801; XM_017007662; NM_014264; XM_005262701; NM_001190799
PPAN	NM_001198690; NM_001040664
PPRC1	XM_011539549; XM_011539551; NM_015062; XM_024447914; XM_011539552; XM_017015983; XM_024447915; XR_001747067; NM_001288727; XM_006717731; XM_017015984; XM_024447916; XM_017015982; XM_024447913; XR_001747068; NM_001288728; XM_024447917; XM_005269656; XM_017015985
PRMT3	XR_002957114; NM_001145167; XM_017017081; XM_024448312; NM_001145166; XM_011519836; XR_001747718; NM_005788
PUS1	NM_001002020; XM_011538769; NM_025215; NM_001002019; XR_001748872; XM_011538768
RABEPK	XM_005251642; XM_005251644; XM_017014178; XM_017014179; XM_017014181; XM_017014180; XM_017014183; NM_001174153; XM_005251640; NM_001174152; XM_017014177; XM_024447373; XM_024447374; XM_017014182; XM_024447375; XR_002956742; NM_005833; XM_005251641; XM_011518120
RACGAP1	XM_017019221; XM_017019226; XM_017019227; NM_001126103; NM_001319999; NM_001320002; XM_017019222; XM_017019223; NM_001320005; XM_017019220; XM_024448958; NM_001126104; NM_001320003; XM_011538243; NM_001320000; NM_001320006; XM_006719359; XM_011538238; NM_013277; XM_017019224; XM_017019225; NM_001320004; NM_001320001; NM_001320007
RCL1	NM_001286699; NM_001286700; NM_001286701; NM_005772
RORC	XM_006711484; NM_001001523; NM_005060
RRP12	XM_024447919; NM_001284337; NM_001145114; NM_015179; XM_011539556; XM_024447920; XR_001747071
RRP9	NM_004704
SASH1	XM_017010598; XM_017010600; XM_017010605; XM_024446384; NM_015278; XM_017010599; XM_024446385; NM_001346505; NM_001346506; NM_001346507; NM_001346508; NM_001346509

10

20

30

40

【0 3 1 1】

50

【表 2 4】

SLC19A1	XM_011529701; XM_011529698; XM_011529706; XM_011529709; NM_001352511; XM_017028444; XM_017028445; NM_001205206; NM_001352512; XM_017028443; XM_011529696; XM_011529702; NM_001352510; NM_194255; XM_011529703; NM_001205207; NM_003056; XM_011529700
SLC29A2	XM_024448463; XM_017017633; XM_017017638; XM_011544974; XR_001747842; XM_017017632; XM_017017636; XM_024448462; XR_001747845; NM_001532; XM_024448464; NM_001300869; XR_001747844; NM_001300868; XM_024448461; XM_024448465; NR_125343
SOCS1	NM_003745
SORD	NR_034039; NM_003104
SRM	XM_017002179; NM_003132
STAT4	XM_011511705; NM_003151; XM_006712719; XM_017004784; ; NM_001243835
SUPV3L1	NR_136626; NM_001301683; NM_001323585; NM_003171; NM_001323586; NM_001323587; NM_001323588; NM_001323584; NR_136627
TBRG4	NM_004749; NM_199122; NM_030900; NM_001261834
TBX21	NM_013351
TCOF1	XR_427779; XR_427780; NM_001135243; NM_000356; XM_005268503; XM_005268507; XM_017009793; XM_017009795; NM_001008657; NM_001135245; NM_001371623; XM_005268504; XM_005268506; XM_011537678; XM_017009792; XR_427778; XM_005268502; NM_001008656; XM_005268509; XM_017009794; NM_001135244; XM_005268508; NM_001195141
TFB2M	XM_017002055; NM_022366; XM_011544248
TMEM97	XM_005257965; NM_014573
UNG	NM_003362; NM_080911
UTP20	NM_014503
VAV3	XM_017000053; NM_001079874; NM_006113; XM_017000054; XM_017000055; XM_005270360; XR_001736913; XM_005270361; XM_017000056; XM_024450319
WDR43	NM_015131
WDR74	NM_001369447; NM_001369448; NM_001369453; NR_161381; NM_001307977; NM_001369450; NM_001369449; NM_001369451; NM_018093
TRDC	ENST00000390477.2
TRDV1	ENST00000390452.2
TRDV2	ENST00000390469.2
TRGC1	ENST00000443402.6
TRGC2	ENST00000436911.6
IL12RB2	NR_047584.1; NR_047583.1; XM_011541384.2; XM_006710617.2; XM_005270827.2; XM_017001203.1; XM_005270828.3; XM_017001204.1; NM_001258214.1; NM_001319233.1; NM_001258216.1; NM_001258215.1; NM_001374259.2; NM_001559.3; XM_011541383.2

10

20

30

【0 3 1 2】

均等物

このように、本開示に記載される技術のいくつかの態様及び実施形態について説明してきたが、当業者であれば、様々な変更、修正、及び改良を容易に思いつくであろうことが理解されるであろう。このような変更、修正、及び改良は、本明細書に記載される技術の精神及び範囲内にあることが意図される。例えば、当業者は機能を果たす及び／又は結果及び／又は本明細書に記載される利点の1つ又は複数を得るための多様な別の手段及び／又は構造を容易に予見し、このような変形及び／又は修正のそれぞれは、本明細書に記載される実施形態の範囲内と見なされる。当業者であれば、日常の実験のみを使用して、本明細書に記載される特定の実施形態の多数の均等物を認識し、又は見極めることができるであろう。したがって、前述の実施形態は単なる例として提示され、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内で、発明の実施形態は、具体的に記載されるのとは別の様式で実施されてもよいと理解されるべきである。さらに、特徴、本明細書に記載されるシステム、物品、キット、及び／又は方法が相反しない場合、そのような特徴、システム、物品

40

50

、キット及び／又は方法の２つ以上の任意の組み合わせは、本開示の範囲内に含まれる。

【０３１３】

上記の実施形態は、数多くの方法のいずれかの方法で実装され得る。プロセス又は方法の遂行を伴う本開示の１つ又は複数の態様及び実施形態は、デバイス（例えば、コンピュータ、プロセッサ、又はその他のデバイス）によって実行可能なプログラム命令を利用して、プロセス又は方法を遂行し、又は遂行を制御してもよい。この点において、様々な発明的概念は、１つ又は複数のプログラムでエンコードされ、１つ又は複数のコンピュータ又はその他のプロセッサ上における実行時に、上述の様々な実施形態の１つ又は複数の遂行する方法を実行する、コンピュータ可読記憶媒体（又は複数のコンピュータ可読記憶媒体）（例えば、コンピュータメモリ、１つ又は複数のフロッピーディスク、コンパクトディスク、光ディスク、磁気テープ、フラッシュメモリ、フィールドプログラマブルゲートアレイ又はその他の半導体デバイスの回路構成、又はその他の有形のコンピュータ記憶媒体）として具現化され得る。コンピュータ可読媒体又は可読媒体群は、その上に格納されたプログラムを１つ又は複数の異なるコンピュータ又はその他のプロセッサにロードして、上述の態様の様々なものを実装できるように、可搬性であり得る。いくつかの実施形態では、コンピュータ可読媒体は非一時的媒体であってもよい。

10

【０３１４】

「プログラム」又は「ソフトウェア」という用語は、本明細書では一般的な意味で使用され、上で説明したように様々な態様を実装するように、コンピュータ又は他のプロセッサをプログラムするために使用できる、任意の種類のコンピュータコード又はコンピュータ実行可能命令のセットを指す。さらに、一態様によれば、１つ又は複数のコンピュータプログラムは、実行時に、本開示の方法を実行するための方法は、単一のコンピュータ又はプロセッサ上に常駐する必要はなく、いくつかの異なるコンピュータ又はプロセッサ間でモジュラー様式で分散させて、本開示の様々な態様の実装されてもよいことが理解されるべきである。

20

【０３１５】

コンピュータ実行可能命令は、１つ又は複数のコンピュータ又はその他のデバイスによって実行されるプログラムモジュールなど、多くの形式であってもよい。一般に、プログラムモジュールには、特定のタスクを実行する、又は特定の抽象データ型を実装する、ルーチン、プログラム、オブジェクト、コンポーネント、データ構造などが含まれる。典型的には、プログラムモジュールの機能は、様々な実施形態において必要に応じて組み合わせてもよく、分散させてもよい。

30

【０３１６】

また、データ構造は、任意の適切な形式でコンピュータ可読媒体に格納されてもよい。説明を簡単にするために、データ構造は、データ構造内の位置を通じて関連するフィールドを有するように示されてもよい。このような関係は、フィールド間の関係を伝えるコンピュータ可読媒体内の位置をフィールド用の記憶装置に割り当てることによって、同様に達成されてもよい。しかしながら、データ要素間の関係を確立するポインタ、タグ、又はその他の機構の使用をはじめとする任意の適切な機構を使用して、データ構造のフィールド内の情報間の関係が確立されてもよい。

40

【０３１７】

ソフトウェアで実装される場合、ソフトウェアコードは、単一のコンピュータに提供されるか複数のコンピュータに分散されるかにかかわらず、任意の適切なプロセッサ又はプロセッサの集合体上で実行され得る。

【０３１８】

さらに、コンピュータは、非限定的例として、ラックマウント型コンピュータ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、又はタブレットコンピュータなど、いくつかの形態のいずれかで具体化されてもよいことが理解されるべきである。さらに、コンピュータは、パーソナルデジタルアシスタント（ＰＤＡ）、スマートフォン、タブレット、又はその他の適切なポータブル又は固定電子デバイスをはじめとする、一般にコンピ

50

ュータとは見なされないが、適切な処理機能を備えたデバイスに組み込まれてもよい。

【0319】

また、コンピュータは、1つ又は複数の入出力デバイスを有してもよい。これらのデバイスは、とりわけ、ユーザーインターフェイスを表示するために使用され得る。ユーザーインターフェイスを提供するために使用され得る出力デバイスの例としては、出力を視覚的に提示するためのプリンタ又は表示画面、及び出力を聴覚的に提示するためのスピーカ又はその他の音声生成デバイスが挙げられる。ユーザーインターフェイスのために使用され得る入力デバイスの例としては、キーボードと、マウス、タッチパッド、及びデジタルペンなどのポインティングデバイスとが挙げられる。別の例として、コンピュータは、音声認識又はその他の可聴形式で入力情報を受信してもよい。

10

【0320】

このようなコンピュータは、ローカルエリアネットワーク、又は企業ネットワークなどのワイドエリアネットワーク、及びインテリジェントネットワーク（IN）又はインターネットをはじめとする、任意の適切な形式の1つ又は複数のネットワークによって相互接続されてもよい。このようなネットワークは、任意の適切な技術に基づいてもよく、任意の適切なプロトコルに従って動作してもよく、無線ネットワーク、有線ネットワーク、又は光ファイバネットワークを含んでもよい。

【0321】

また、説明したように、いくつかの態様は、1つ又は複数の方法として具体化されてもよい。方法の一部として実行される行為は、任意の適切な様式で順序付けされてもよい。したがって、例示的な実施形態では連続的な動作として示されていても、いくつかの動作を同時に実行することを含んでもよい、図示とは異なる順序で動作が実行される実施形態が構築されてもよい。

20

【0322】

本明細書で定義され使用される、全ての定義は、定義された用語の辞書定義、参照により援用される文献における定義、及び／又は通常の意味に優先すると理解されるべきである。

【0323】

本明細書及び特許請求の範囲において使用される不定冠詞「a」及び「an」は、相反することが明示される場合を除いて、「少なくとも1つ」を意味すると理解されるべきである。

30

【0324】

本明細書及び特許請求の範囲において使用される「及び／又は」という語句は、そのように結合された要素の「片方又は双方」、すなわち、ある場合には結合的に存在し、その他の場合には離散的に存在する要素を意味すると理解されるべきである。「及び／又は」で列挙された複数の要素は、同一様式で、すなわちそのように結合された要素の「1つ又は複数」と解釈されるべきである。具体的に特定された要素と関連するかどうかにかかわらず、「及び／又は」句によって具体的に特定される要素以外のその他の要素が任意選択的に存在してもよい。したがって、非限定的例として、「含んでなる」などの開放型言語と併せて使用される場合、「A及び／又はB」は、一実施形態では、Aのみ（任意選択的にB以外の要素を含む）；別の実施形態では、Bのみ（任意選択的にA以外の要素を含む）；さらに別の実施形態では、A及びBの双方（任意選択的にその他の要素を含む）などに言及し得る。

40

【0325】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される、1つ又は複数の要素の一覧を参照する「少なくとも1つの」という語句は、要素の一覧内の要素の任意の1つ又は複数から選択される少なくとも1つの要素を意味するものと理解されるが、必ずしも要素の一覧内に具体的に列挙された各要素及び全要素の少なくとも1つを含む必要はなく、要素の一覧内の要素の任意の組み合わせを排除しない。この定義はまた、「少なくとも1つの」という語句が指し示す要素の一覧内で具体的に特定された要素以外の要素が、特定された要素に関連し

50

ているかどうかにかかわらず、任意選択的に存在できるようにする。したがって、非限定的例として、「A及びBの少なくとも1つ」（又は、同等に「A又はBの少なくとも1つ」又は、同等に「A及び／又はBの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、Bが存在しない（及び任意選択的にB以外の要素を含む）少なくとも1つの、任意選択的に2つ以上のA；別の実施形態では、Aが存在しない（及び任意選択的にA以外の要素を含む）少なくとも1つの、任意選択的に2つ以上のB；さらに別の実施形態では、少なくとも1つの、任意選択的に2つ以上のAと、少なくとも1つの、任意選択的に2つ以上のB（及び任意選択的にその他の要素を含む）などを指し得る。

【0326】

特許請求の範囲において、並びに上記の明細書において、「を含んでなる」、「含む」、「保有する」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「収容する」、「から構成される」などの全ての移行句は開放型であり、すなわち含むが限定されるものではないことを意味すると理解される。「からなる」及び「から本質的になる」という移行句のみが、それぞれ閉鎖移行句又は半閉移行句でなければならない。

【0327】

「およそ」、「実質的に」、及び「約」という用語は、いくつかの実施形態では目標値の $\pm 20\%$ 以内、いくつかの実施形態では目標値の $\pm 10\%$ 以内、いくつかの実施形態では目標値の $\pm 5\%$ 以内、いくつかの実施形態では目標値の $\pm 2\%$ 以内を意味するために使用されてもよい。「およそ」、「実質的に」、及び「約」という用語は、目標値を含んでもよい。

【図面】

【図1】

【図2】

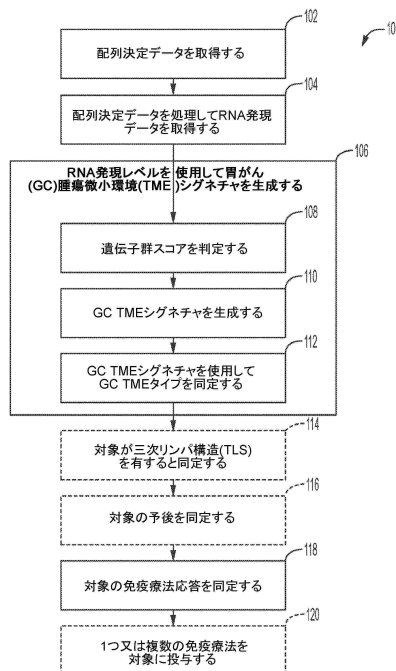


図1

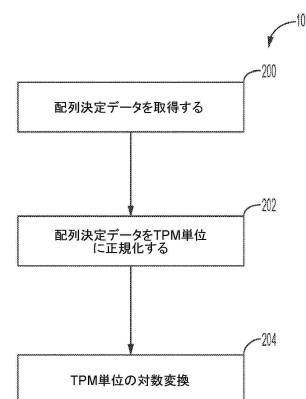


図2

【圖 3】

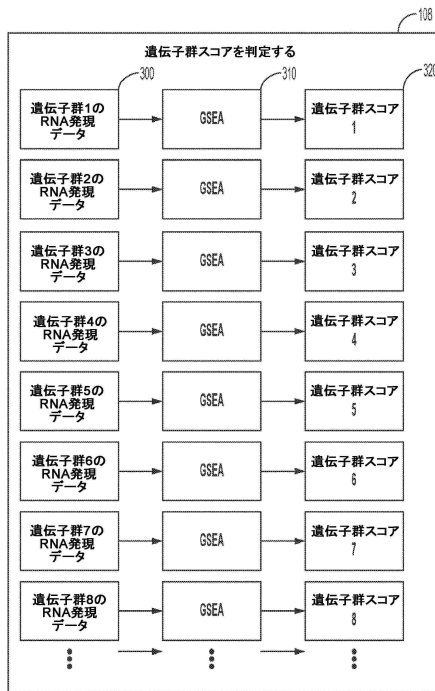


図3

【図 4】

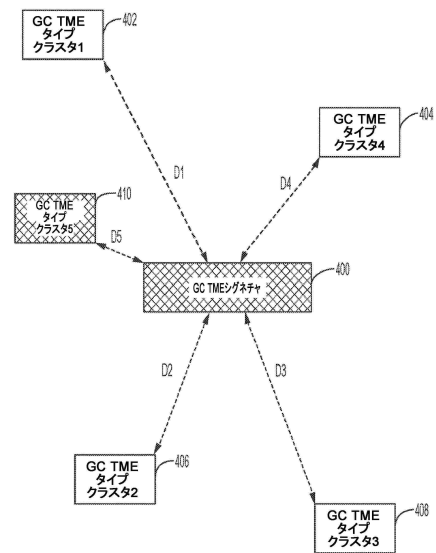


图4

【図 5 A】

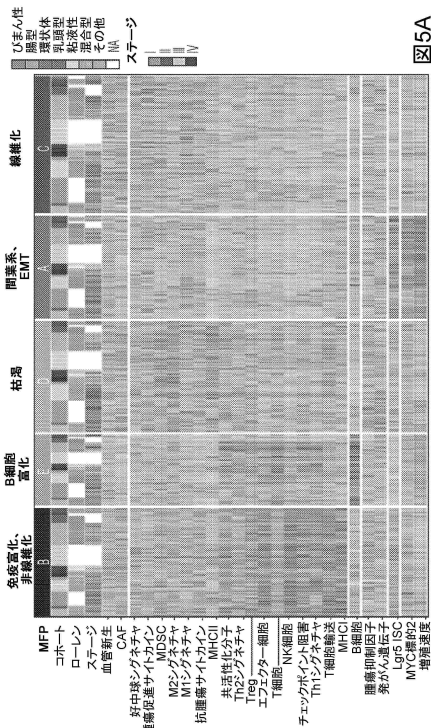
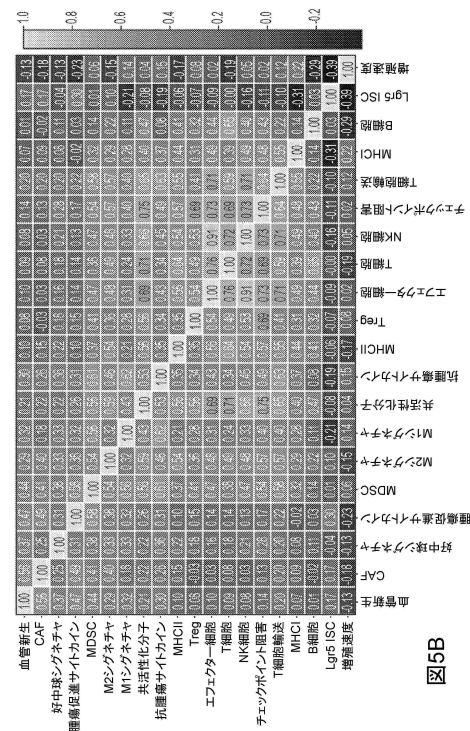


图 5A

【図 5 B】



5B

【図 6】

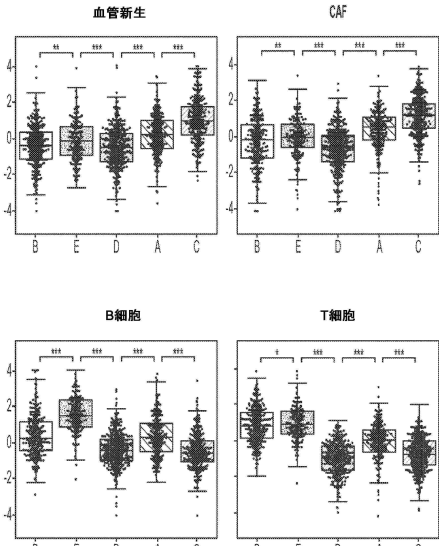


図6

【図 7 - 1】

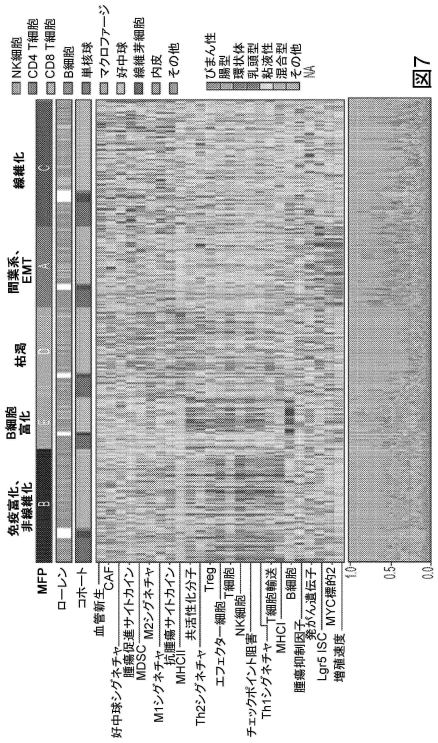


図7

【図 7 - 2】

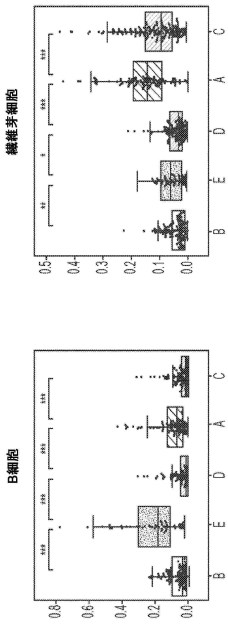


図7
(続き)

【図 8 A】

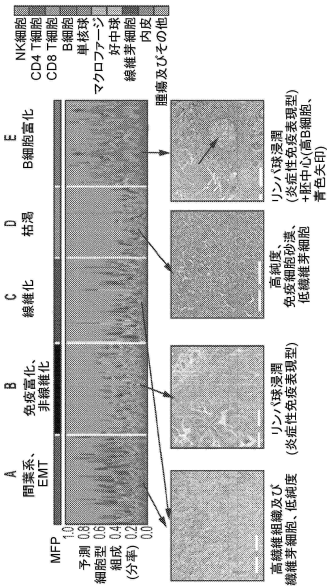


図8A

10

20

30

40

50

【図 8 B】

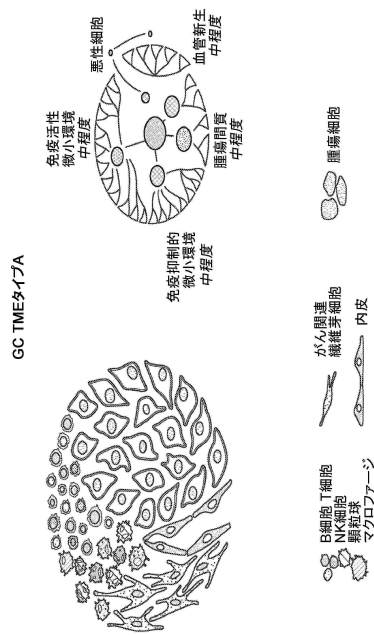


図8B

【図 8 C】

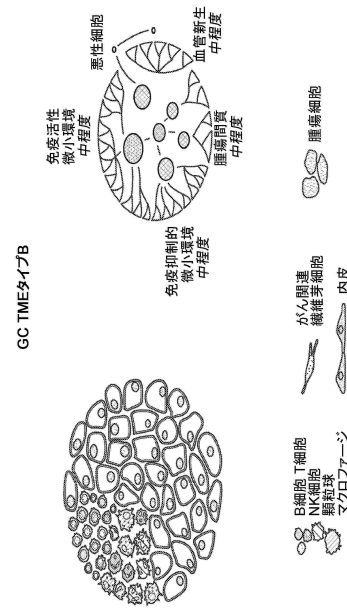


図8C

【図 8 D】

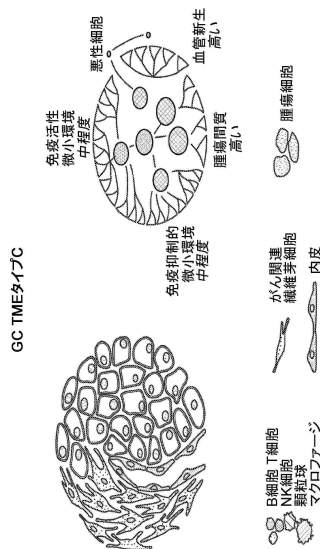


図8D

【図 8 E】

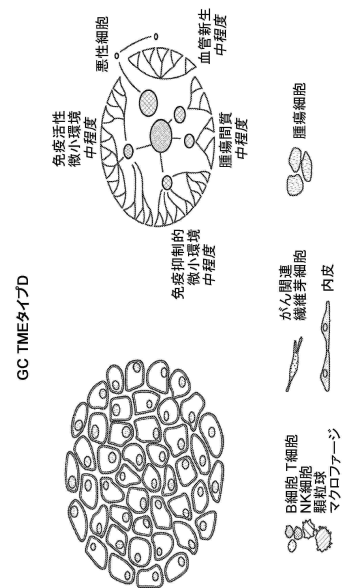


図8E

10

20

30

40

50

【図 8 F】

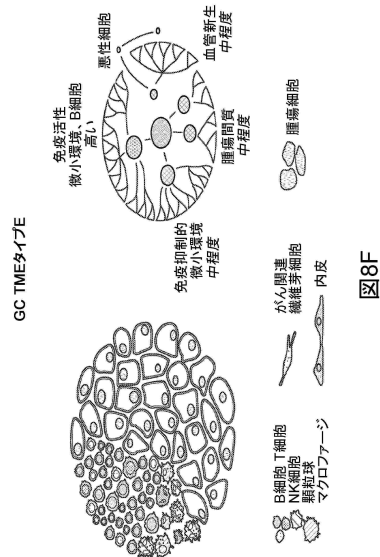


図8F

【図 9 - 1】

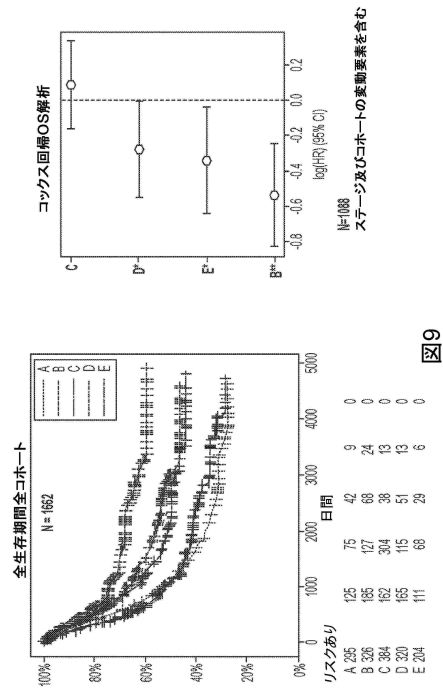


図9

【図 9 - 2】

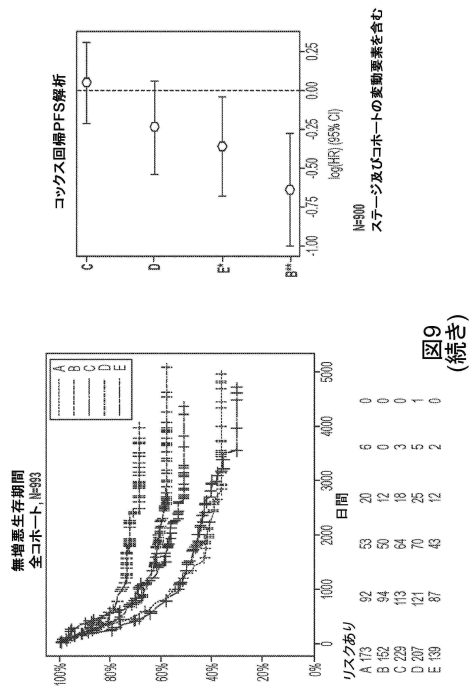
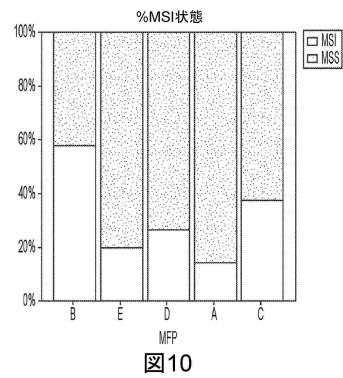


図9
(続き)

【図 10】



10

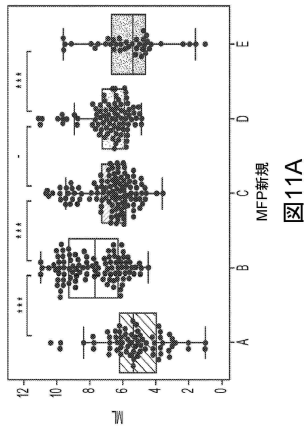
20

30

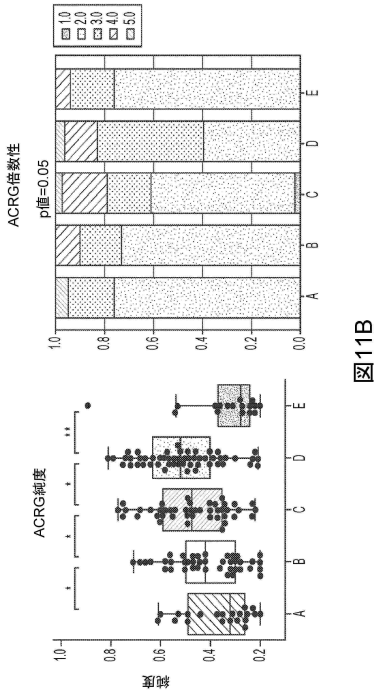
40

50

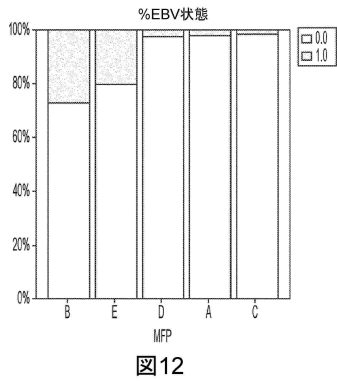
【図 1 1 A】



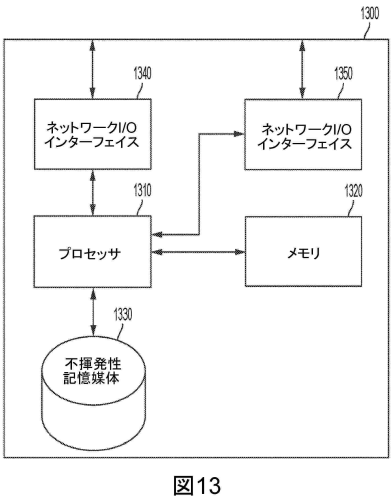
【図 1 1 B】



【図 1 2】



【図 1 3】



10

20

30

40

50

【図 1 4】

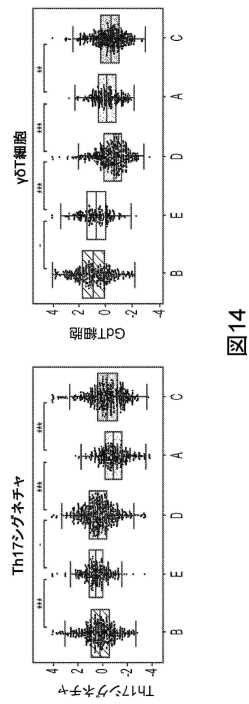


図 14

【図 1 5】

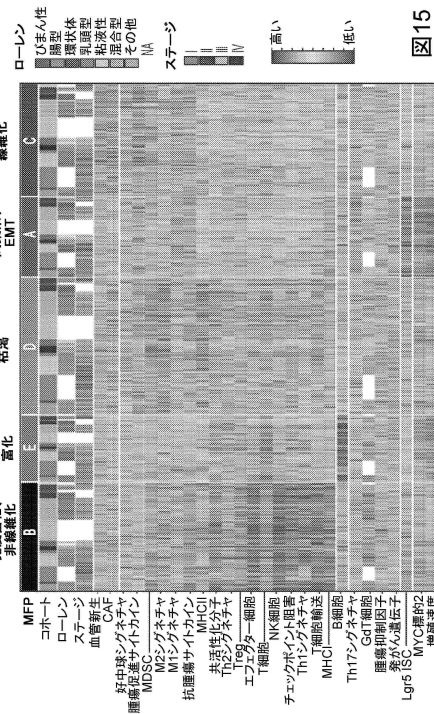


図 15

【図 1 6 - 1】

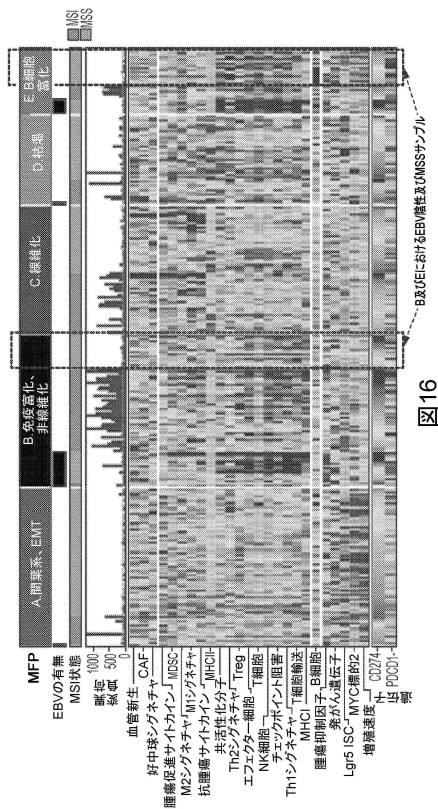


図 16

【図 1 6 - 2】

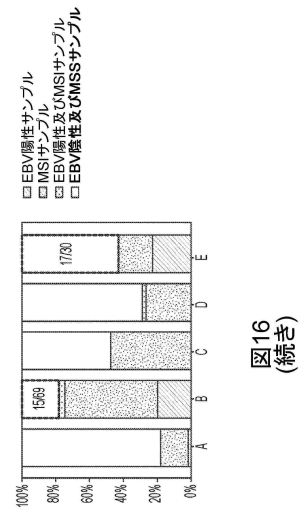


図 16 (続き)

10

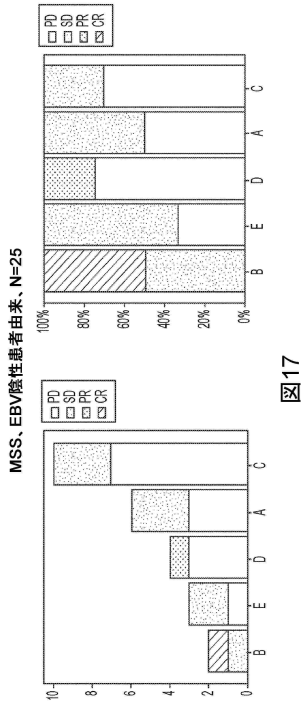
20

30

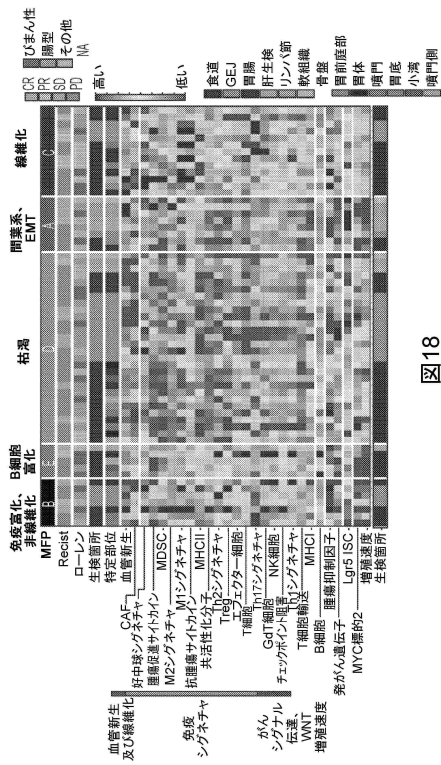
40

50

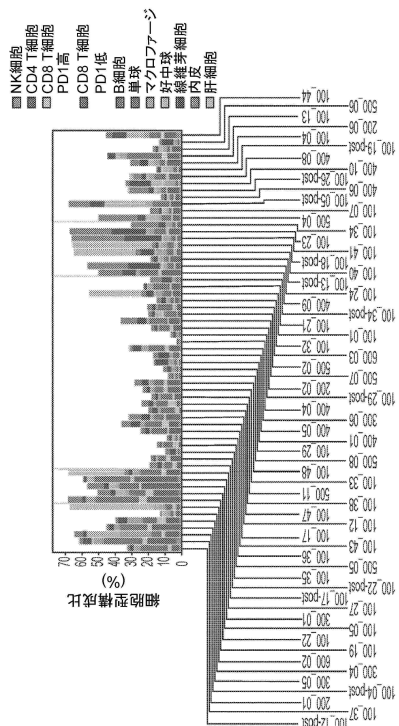
【図 1 7】



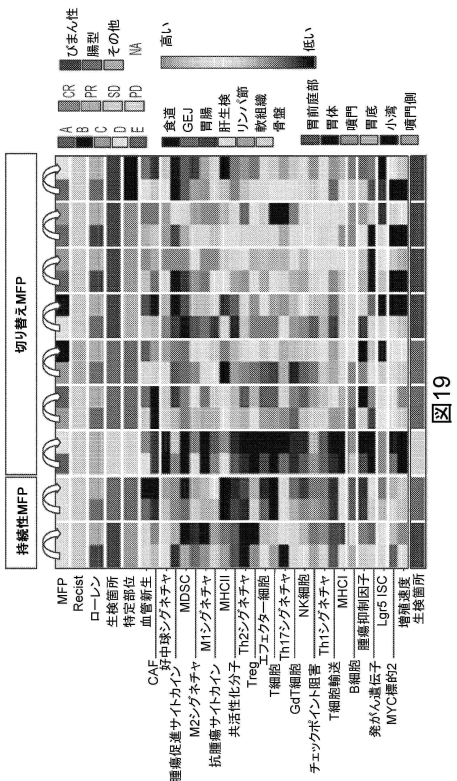
【図 1 8 - 1】



【図 1 8 - 2】



【図 1 9 - 1】



10

20

30

40

50

【図 19 - 2】

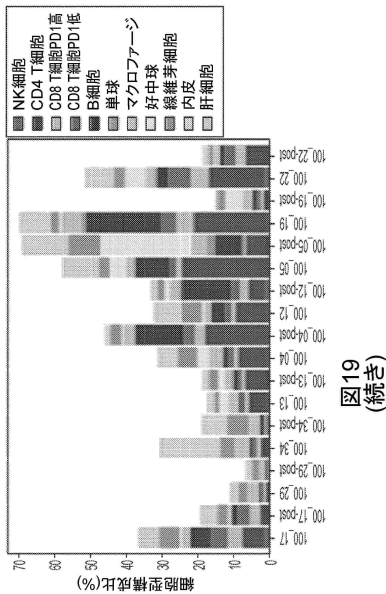


図19
(続き)

【図 19 - 3】

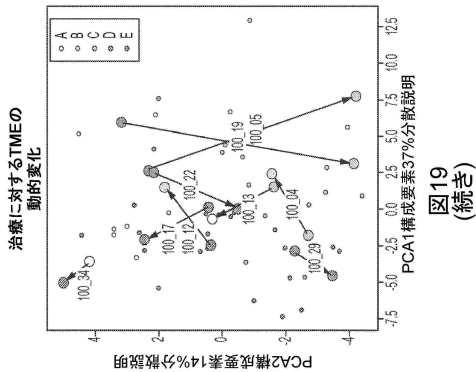


図19
(続き)

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019546

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/6886
ADD.

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)
C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112 133 365 A (NANFANG HOSPITAL SOUTHERN MEDICAL UNIV) 25 December 2020 (2020-12-25) paragraphs [0005] - [0010], [0015], [0043], [0052]; claim 4; figure 1A ----- -/--	1-19, 21-56

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 application or patent 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

20 June 2022

Date of mailing of the international search report

24/06/2022

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

Santagati, Fabio

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019546

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZENG DONGQIANG ET AL: "Tumor Microenvironment Characterization in Gastric Cancer Identifies Prognostic and Immunotherapeutically Relevant Gene Signatures", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 7, no. 5, 1 May 2019 (2019-05-01), pages 737-750, XP055930069, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0436 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article-pdf/7/5/737/2343675/737.pdf> figures 2, 5; table S9	1-19, 21-56
A	CEO JUNHUN ET AL: "Four distinct immune microenvironment subtypes in gastric adenocarcinoma with special reference to microsatellite instability", ESMO OPEN : CANCER HORIZONS, vol. 3, no. 3, 1 January 2018 (2018-01-01), page e000326, XP055931360, London ISSN: 2059-7029, DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000326 the whole document	1-56
A	O'DONNELL JAKE S ET AL: "Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy", NATURE REVIEWS CLINICAL ONCOLOGY, NATURE, NY, US, vol. 16, no. 3, 6 December 2018 (2018-12-06), pages 151-167, XP036706114, ISSN: 1759-4774, DOI: 10.1038/s41571-018-0142-8 [retrieved on 2018-12-06] the whole document	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			International application No PCT/US2022/019546
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)
CN 112133365	A	25-12-2020	NONE

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

州イサカ、バイン・トゥリー・ロード 3 9 5 番、スウィート 3 1 0

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸

(74)代理人 100109346

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 クドリャショワ、オルガ

ロシア国, 1 0 9 3 4 1 モスクワ ペレルバ 5 4 - 1 1

(72)発明者 コトロフ、ニキータ

キプロス国, ジャーマソゲイア 4 0 4 1 レメソス 5 クリスタキ クラノウ 2 1

(72)発明者 メリホワ、ダリア

アルメニア国, エレバン 0 0 7 0 ヴァルダナンツ ストリート 2 2 アpartment 6 9 ポス
トンジーン テクノロジーズ エルエルシー内

(72)発明者 グサコバ、マリア

ロシア国, クラスノダール クライ ウスチーラビンスク プロレタルスカヤ ストリート アパート
メント 1 9 2

(72)発明者 サマリナ、ナイラ

ロシア国, ロストフーナードヌ スタトシキ ストリート 1 9 9 アpartment 7 3

(72)発明者 ポズヴィロワ、スベトラーナ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 7 2 ウォータータウン エデンフィールド アベニ
ュー 1 3

(72)発明者 チチニン、ドミトリ

ロシア国, パヴロフスキー ポサド パヴロフーポサド ディストリクト ドラバ ストリート 4 1

(72)発明者 シャー、マニッシュ

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 2 8 ニュー ヨーク イースト 8 6 番 ストリート 5 2
5 アpartment 1 9 ビー

F ターム (参考) 4B029 AA07 AA23 BB20 FA12 FA15

4B063 QA19 QQ02 QQ03 QQ08 QQ53 QR36 QR72 QR77 QS34 QS36
QS38 QS39 QX02