

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-533322

(P2012-533322A)

(43) 公表日 平成24年12月27日(2012.12.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 Q 1/68 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B O 2 4
<b>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 6 3
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/606 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/606	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-521710 (P2012-521710)	(71) 出願人	509012625
(86) (22) 出願日	平成22年7月19日 (2010.7.19)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年3月19日 (2012.3.19)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/042487		ス サンフランシスコ ディーエヌエー
(87) 国際公開番号	W02011/011339		ウェイ 1
(87) 国際公開日	平成23年1月27日 (2011.1.27)	(74) 代理人	100109726
(31) 優先権主張番号	61/302,084		弁理士 園田 吉隆
(32) 優先日	平成22年2月5日 (2010.2.5)	(74) 代理人	100101199
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 義教
(31) 優先権主張番号	61/227,049	(72) 発明者	アッバス, アレクサンダー, アール,
(32) 優先日	平成21年7月20日 (2009.7.20)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(33) 優先権主張国	米国 (US)		70, サン カルロス, カルメリータ
			ドライブ 2164
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 クローン病のための遺伝子発現マーカー

## (57) 【要約】

本発明は、炎症性腸疾患発病学に対する遺伝子発現プロファイリングの方法に関し、哺乳類被験体からの試験試料における一又は複数の I B D マーカーの、コントロールに対する異なる発現が決定され、試験試料における異なる発現は試験試料が得られた哺乳類被験体における I B D を示す。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

哺乳類被験体における炎症性腸疾患（IBD）の存在を診断する方法であって、被験体から得られた試験試料における配列番号：5、6、8、11、12、2、14、16、18、20及び22の何れか一つに示されるポリペチドをコードする核酸の、コントロールの発現レベルに対する異なる発現レベルを決定することを含んでなり、前記異なる発現レベルは試験試料が得られた被験体におけるIBDの存在を示す方法。

**【請求項 2】**

異なる発現レベルが、配列番号：5、6、8、11、12、2、14及び16の何れか一つに示されるポリペチドをコードする核酸のより低いレベルの発現であり、より低いレベルの発現は試験試料が得られた被験体におけるIBDの存在を示す請求項1に記載の方法。

10

**【請求項 3】**

異なる発現レベルが、配列番号：18、20、及び22の何れか一つに示されるポリペチドをコードする核酸のより高いレベルの発現であり、より高いレベルの発現は試験試料が得られた被験体におけるIBDの存在を示す請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記哺乳類被験体がヒト患者である請求項1、2、又は3に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記発現レベルのエビデンスが、遺伝子発現プロファイリングの方法によって得られる請求項4に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

前記方法が、PCRに基づいた方法である請求項4に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記発現レベルが、一又は複数の参照遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルに対して正規化される請求項5に記載の方法。

**【請求項 8】**

少なくとも2つの前記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを含んで成る請求項1、2又は3に記載の方法。

**【請求項 9】**

少なくとも3つの前記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを含んで成る請求項1、2又は3に記載の方法。

30

**【請求項 10】**

少なくとも4つの前記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを含んで成る請求項1又は2に記載の方法。

**【請求項 11】**

少なくとも5つの前記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを含んで成る請求項1又は2に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記IBD検出をまとめたレポートを作成する工程を更に含んで成る請求項1、2又は3に記載の方法。

40

**【請求項 13】**

前記IBDが、クローン病である請求項1、2又は3に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記試験試料が、結腸組織生検からである請求項1、2、又は3に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記生検が、回腸結腸、上行結腸、下行結腸、及びS状結腸からなる群から選択される組織からである請求項14に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記生検が、炎症性結腸領域由来である請求項14に記載の方法。

50

**【請求項 17】**

前記生検が、非炎症性結腸領域由来である請求項 14 に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記決定工程は前記哺乳類被験体における IBD の再発を示し、且つ前記哺乳類被験体は以前に IBD と診断され、以前に診断された前記 IBD に対して治療を受けている請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

**【請求項 19】**

前記治療が手術を含む請求項 18 に記載の方法。

**【請求項 20】**

前記決定工程が、前記哺乳類被験体における前記 IBD の再発を示す請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

10

**【請求項 21】**

治療を必要とする哺乳類被験体の炎症性腸疾患 IBD を治療する方法であって、  
(a) 被験体から得られた試験試料における配列番号：5、6、8、11、12、2、14、16、及び 18 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸の、コントロールの発現レベルに対する異なる発現レベルを決定する工程；及び  
(b) 前記被験体に有効量の IBD 治療薬を投与する工程  
を含んでなる方法。

**【請求項 22】**

異なる発現レベルが、配列番号：5、6、8、11、12、2、14 及び 16 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸のより低いレベルの発現であり、より低いレベルの発現は試験試料が得られた被験体における IBD の存在を示す請求項 21 に記載の方法。

20

**【請求項 23】**

異なる発現レベルが、配列番号：18、20、及び 22 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸のより高いレベルの発現であり、より高いレベルの発現は試験試料が得られた被験体における IBD の存在を示す請求項 21 に記載の方法。

**【請求項 24】**

前記哺乳類被験体がヒト患者である請求項 21、22 又は 23 に記載の方法。

**【請求項 25】**

前記発現レベルのエビデンスが、遺伝子発現プロファイリングの方法によって得られる請求項 24 に記載の方法。

30

**【請求項 26】**

前記方法が PCR に基づいた方法である請求項 24 に記載の方法。

**【請求項 27】**

前記発現レベルが、一又は複数の参照遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルに対して正規化される請求項 26 に記載の方法。

**【請求項 28】**

少なくとも 2 つの前記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを含んで成る請求項 21、22 又は 23 に記載の方法。

40

**【請求項 29】**

少なくとも 3 つの前記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを含んで成る請求項 21、22 又は 23 に記載の方法。

**【請求項 30】**

少なくとも 4 つの前記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを含んで成る請求項 21、又は 22 に記載の方法。

**【請求項 31】**

少なくとも 5 つの前記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを含んで成る請求項 21、又は 22 に記載の方法。

**【請求項 32】**

50

前記 I B D 検出をまとめたレポートを作成する工程を更に含んで成る請求項 2 1、2 2 又は 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記 I B D がクローン病である請求項 2 1、2 2、又は 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記試験試料が、結腸組織生検からである請求項 2 1、2 2 又は 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記生検が、回腸結腸、上行結腸、下行結腸、及び S 状結腸からなる群から選択される組織からである請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記生検が、炎症性結腸領域からである請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記生検が、非炎症性結腸領域からである請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記決定工程は前記哺乳類被験体における I B D の再発を示し、且つ前記哺乳類被験体は以前に I B D と診断され、以前に診断された前記 I B D に対して治療を受けている請求項 2 1、2 2 又は 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記治療が手術を含む請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記決定工程が、前記哺乳類被験体における前記 I B D の再発を示す請求項 2 1、2 2 又は 2 3 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記 I B D 治療薬が、アミノサリチル酸である請求項 2 1、2 2、又は 2 3 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記 I B D 治療薬がコルチコステロイドである請求項 2 1、2 2 又は 2 3 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記 I B D 治療薬が、免疫抑制剤である請求項 2 1、2 2 又は 2 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、炎症性腸疾患の検出及び診断における使用を含む、炎症性腸疾患病理発生における遺伝子発現プロファイルに関する。

【0002】

(関連出願の詳細)

免疫関連及び炎症疾患は、正常な生理機能では、発作又は傷害に反応して、発作又は傷害からの修復を開始し、外来生物体に対する生得的及び後天的防御を開始するのに重要な、かなり複雑で、多くの場合は多重に相互関連した生物学的経路の現れ又は結果である。疾患又は病理は、これらの正常な生理学的経路が、反応の強さに直接関連してか又は、異常な調節又は過度な刺激の結果として、自己に対する反応として、又はこれらの組合せとして、更なる発作又は傷害を引き起こすときに生じる。

【0003】

これらの疾患の発生は、多くの場合、多段階経路及びしばしば多数の異なった生物学的システム/経路に関与しているが、一又は複数のこれら経路の重要な点における介在により改善又は治療効果を有し得る。治療的介在は有害なプロセス/経路の拮抗作用又は有益なプロセス/経路の刺激のいずれかにより生じる。

【0004】

多くの免疫関連疾患が知られており、広範囲にわたって研究されている。このような疾

10

20

30

40

50

患には、免疫媒介炎症疾患、非免疫媒介炎症疾患、感染疾患、免疫欠損症、異常増殖等が含まれる。

【 0 0 0 5 】

炎症性腸疾患（「IBD」）という用語は、腸管（腸）に炎症を起こし、時に反復性の筋痙攣又は下痢を起こす原因不明の慢性炎症性障害の一群を意味する。米国におけるIBDの罹患率は、人口10万人あたり約200人と推定されている。IBD患者は、潰瘍性大腸炎（「UC」）を伴うグループ、及びクローン病（「CD」）を伴うグループの、2つの主要グループに分けられる。UC及びCD共、慢性の再発性疾患であり、未だはっきり分かっていない環境的刺激にさらされている遺伝的に感受性の固体に生じる複雑な臨床的実体である。（Bonen及びCho, Gastroenterology. 2003; 124:521-536; Gaya等. Lancet . 2006;367:1271-1284）。

10

【 0 0 0 6 】

臨床的に、IBDは、しばしば慢性の、予測不可能な経過となる多様な徴候によって特徴づけられる。血性下痢及び腹痛には、発熱及び体重減少がしばしば伴う。貧血が一般的に見られ、重度の疲労も同様である。関節痛から急性関節炎におよぶ関節症状、並びに肝機能の異常が、一般的にIBDに伴う。IBD患者はまた、一般集団と比較して結腸癌の増加した危険度を有する。IBDの急性「攻撃」の間、仕事及び他の通常の活動は普通不可能であり、患者はしばしば入院する。

【 0 0 0 7 】

IBDの原因は依然として不明であるが、遺伝的、感染性、及び免疫学的感受性等の複数の要因が関係していると思われる。IBDは白人にはるかに一般的であり、特にユダヤ系の白人に多い。症状が慢性的炎症性の性質であることにより、感染的原因の可能性に対する熱心な調査が急ぎ行われた。急性炎症を刺激する薬剤が見つかったものの、IBDに関連した慢性的炎症の原因となるものは見つからない。IBDが自己免疫性疾患であるという仮説は、前述した関節炎等のIBDの腸外の症状、及び免疫反応を抑制することが知られている副腎性グルココルチコイド、シクロスポリン及びアザチオプリン等の治療薬を用いた治療によるIBDに対する既知の陽性反応により支持されている。加えて、胃腸管は、身体の他のどの器官よりも、連続的に食物由来のタンパク質、細菌性副産物（LPS）等の潜在的抗原性物質に連続的に曝されている。IBDのサブタイプは、UC及びCDである。

20

30

【 0 0 0 8 】

しばしば所定の患者がどちらの病気に罹っているのか言うのが難しいほど、UCとCDの診断基準には十分な重複がある；しかしながら、局在性のように、典型的に見られる病変のタイプは異なっている。UCは殆どは直腸に近位の結腸中に見られ、特徴的な病変は粘膜の表在性潰瘍であり；CDは腸の何処にでも見られ、胃、食道及び十二指腸にも時折併発し、病変は通常は広汎な直線状の裂溝として記述される。炎症が腸壁の全ての層に広がり、腸間膜並びにリンパ節も関与する点で、CDはUCと異なる。CDは、口から肛門まで消化管のいかなる一部にも影響を及ぼし得る。疾患はしばしば不連続であり、すなわち、腸の重症の部分は、明らかに疾患のない領域から分けられる。CDにおいて、腸壁はまた、厚くなり閉塞に至ることがある。加えて、瘻孔及び亀裂は珍しくない。

40

【 0 0 0 9 】

IBDの現在の治療法は、通常は、抗炎症剤又は免疫抑制剤、例えばスルファサラジン、コルチコステロイド、6-ルカプトプリン/アザチオプリン、又はシクロスポリンの投与を含み、これは通常は部分的な結果をもたらすだけである。抗炎症/免疫抑制療法が失敗すると、結腸切除術が防御の最後ラインである。直腸に関連しないCDに対する典型的な手術は切除術（腸の疾患部分の除去）及び瘻造設術なしの吻合術（再結合）である。小腸又は大腸の部分は取り除かれ得る。CD患者の約30%が診断後最初の年の内に手術を必要とする。その後の年では、割合は一年当たり約5%である。不幸にも、CDは高い再発率を特徴とする；患者の約5%が最初の手術後、毎年二回目の手術を必要とする。

【 0 0 1 0 】

50

炎症性腸疾患の診断の精密化は、標準的な分類基準を使用して疾患の進行状態を評価することを含む。I B Dにおいて使用される分類システムは、大腸炎を軽度、中程度、又は重篤として分類するT r u e l o v e及びW i t t s インデックス (Truelove S.C.及びWitts, L.J. Br Med J. 1955;2:1041-1048)、並びにLennard-Jones (Lennard-Jones JE. Scand J Gastroenterol Suppl 1989;170:2-6) 及び単純な臨床大腸炎活性指数 (S C C A I) (Walmsley等 Gut. 1998;43:29-32) である。これらのシステムは、毎日の便通、直腸出血、体温、心拍数、ヘモグロビンレベル、赤血球沈降速度、体重、ヘマトクリットスコア、及び血清アルブミン値のような変量を追跡する。

#### 【 0 0 1 1 】

症例のおよそ10 - 15%において、潰瘍性大腸炎又はクローン病の確定診断は行うことはできず、かかる症例はしばしば「不確定大腸炎」と称される。診断を補助し得、それぞれが血液中の抗体をアッセイする二つの抗体検出試験が利用できる。抗体は「核周辺型抗好中球抗体」(p A N C A)と「抗出芽酵母抗体」(A S C A)である。潰瘍性大腸炎の殆どの患者はp A N C A抗体を持っているがA S C A抗体を持っておらず、クローン病の殆どの患者は抗体を持っているがp A N C A抗体を持っていない。しかしながら、これらの二つの試験は、ある患者は何れの抗体も持っておらず、あるクローン病患者はp A N C A抗体のみを持っている場合があるので、難がある。臨床実務では、多数の変量の測定よりも分子マーカーに基づきI B Dの存在及び/又は進行を示しうる信頼性ある試験は、I B Dの患者を同定し及び/又は治療するために有用であろう。無仮説の連鎖・連関研究では、U Cに関連している遺伝子座、特に染色体6上のM H C領域(Rioux等Am J Hum Genet. 2000;66:1863-1870; Stokkers等Gut. 1999; 45:395-401; Van Heel等Hum Mol Genet. 2004;13:763-770)、染色体12上のI B D 2遺伝子座(Parkes等Am J Hum Genet. 2000;67:1605-1610; Satsangi等Nat Genet. 1996;14:199-202)及び染色体5上のI B D 5遺伝子座(Giallourakis等Am J. Hum Genet. 2003;73:205-211; Palmieri等Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:497-506; Russell等Gut. 2006;55:1114-1123; Waller等Gut. 2006;55:809-814)が同定されている。染色体7q上にU Cに対する連関の推定遺伝子座を同定するU K規模の連鎖スキンの後、更なる研究で、U Cの細胞性解毒に関与するA B C B 1 (M D R 1) 遺伝子の変異体を結びつけた(Satsangi等Nat Genet. 1996;14:199-202; Brant等Am J Hum Genet. 2003;73:1282-1292; Ho等Gastroenterology. 2005;128:288-296)。

#### 【 0 0 1 2 】

炎症性腸疾患 (I B D) において観察される慢性的小腸炎を生じる複雑な遺伝子-遺伝子及び遺伝子-環境関係の同定と理解に向けての補完的アプローチは、マイクロアレイ遺伝子発現解析である。マイクロアレイは、組織及び細胞レベルでの遺伝子発現の包括的な像を明らかにし、根底にある病態生理学的過程の理解を助ける(Stoughton等Annu Rev Biochem. 2005;74:53-82)。マイクロアレイ解析は最初は1997年にI B Dの患者に応用され、C Dの患者の手術切除中の96遺伝子の発現を、関節リウマチの患者の滑液組織と比較した(Heller等Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94:2150-2155)。I B D患者からの手術標本を調べるためにマイクロアレイプラットフォームを使用する更なる研究により、疾患試料をコントロールと比較した場合に異なるように調節された多くの新規遺伝子が同定された(Dieckgraefe等Physiol Genomics. 2000;4:1-11; Lawrance等Hum Mol Genet. 2001;10:445-456)。

#### 【 0 0 1 3 】

現在のエビデンスは、炎症性腸疾患、クローン病(C D)及び潰瘍性大腸炎(U C)が、重要な環境的相互作用及び刺激を伴う複雑な非メンデル型多遺伝子性疾患であることを示唆する(Gaya等Lancet 2006;367:1271-1284)。N O D 2 / C A R D 1 5 遺伝子の多様体が、C Dに対する感受性と関係しているという発見は画期的な発見とされ、C Dの進行における自然及び適応免疫反応の役割への広範な感心をもたらした。

#### 【 0 0 1 4 】

近年、全ゲノムスキャン(G W S)が、C Dに関与する多くの遺伝性多様体を同定して

きた。最初の全ゲノムスキャンは、日本人のCD集団で実行され (Yamazaki等, Hum Mol Genet 2005;14:3499-3506)、その後の研究は、北アメリカ及びヨーロッパのCD集団において試みられている。

#### 【0015】

染色体1p31上のIL-23R遺伝子の多型が、CDに關与することがまず最初に米国の研究において觀察され (Duerr等, Science 2006;314:1461-1463)、これが現在欧州で広く再現されIL-23/Th17経路への興味をもたらしている (The Wellcome Trust Case Control Consortium, Nature 2007;447:661-678)。過去2年間、ヨーロッパ系の集団における多くの全ゲノム相関解析 (GWAS) は、32の確認されたCD感受性遺伝子/遺伝子座を同定した。 (Barrett等, Nat Genet 2008, Aug;40(8):955-62)。これらは、CDに特異的である自然免疫遺伝子; NOD2 (2001年に最初に記述 (Hugot等, Nature 2001;411(6837):599-603; Ogura等, Nature 2001;411(6837):603-6)) 及びオートファジー遺伝子ATG16L1及びIRGM (The Wellcome Trust Case Control Consortium, Nature 2007;447:661-678) を含み、細菌の細胞内プロセスにおける欠陥がCDの病変形成における中心的特性を構成することを明瞭に示す。IL-23Rの生殖細胞変異体がCDにおいて保護的であることは、Th17作動性慢性腸炎への (p40サブユニットを共有するIL-12より) IL-23の貢献を詳述しているネズミの実験と一致した (Duerr等, Science 2006;314(5804):1461-3; Maloy等, Mucosal Immunol 2008;1(5):339-49)。UCにおけるメタアナリシス及びその後の研究は、3つの他のIL-23経路遺伝子 (IL12B、JAK2及びSTAT3) が全てIBD感受性遺伝子であることを実証した (Barrett等, Nat Genet 2008, Aug;40(8):955-62)。

10

20

#### 【0016】

現在、CDにおける大規模な腸全ゲノム発現研究はない。今、新規な遺伝子相関 (genetic associations) の詳細な機能及び発現を検証する早急な必要性がある。我々は以前に、UC患者からの結腸生検における遺伝子プロファイルを調査するために全ゲノム発現技術を用いた (Noble等, Gut 2008, Oct;57(10):1398-405)。調査結果は、健康な成人結腸における発現勾配及び多くの新規遺伝子並びにデフェンシン5及び6等の確立された候補遺伝子の発現変化を含んだ。健康な成人結腸クラスタ解析は、左右結腸間の遺伝子発現における差異を示し、発生遺伝子HOXA13、HOXB13、GLI1及びGLI3が主にこの分離を促進した。UCでは、血清アミロイドA1 (SAA1) 及びデフェンシンA5及び6が増加され、DEFA5及び6発現における増加は免疫組織化学及びin situハイブリダイゼーションによりパネート細胞化生に更に特徴づけられた。

30

#### 【0017】

ますます、腸上皮性細胞 (IEC) は、腸免疫ホメオスタシスにおいて重要な役割を果たすことが觀察されている。実際、腸病原体の認識及び細胞性ストレスシグナルへの応答における、NOD2/CARD15の役割の発見及び病原体関連分子構造 (PAMP) 受容体の働きは、IECを腸の免疫学的防御の最前線に持ち出した (Strober等, J.Clin.Invest 2007;117(3):514-21)。IEC反応は、この経路の中心的な調整因子である核転写因子NF-κBを標的にする。

#### 【0018】

活性及び炎症中の遺伝子発現における異なりを理解するために、多くのマイクロアレイ研究が免疫細胞サブセットにおいて実施されてきた。6つの細胞タイプの集合からの全ゲノム発現は、研究者に免疫細胞において特異的な発現特性を持つインシリコ免疫反応遺伝子のコレクションの同定を可能にした (Abbas等, Genes Immun 2005;6:319-331)。これらの遺伝子は、研究者が、免疫細胞サブセットにおけるシグナル経路を差別化すること、及び免疫反応において役割を果たすことが知られる遺伝子及び未知機能の遺伝子の炎症性反応を特徴付けることを可能にした。

40

#### 【0019】

内視鏡で採取した粘膜生検は、研究者が、重篤ではない疾患の患者を包含する大きな範囲の患者由来の組織をマイクロアレイすることを可能にした。Langmann等はマイクロアレ

50

イを使用し、結腸及び回腸末端の巨視的に非罹患の領域からの生検標本中の22283の遺伝子を分析した(Langmann 等 Gastroenterology. 2004;127:26-40)。細胞解毒及び生体内分解に関与した遺伝子(プレグナンXレセプター及びMDR1)はUCの患者の大腸において有意に下方制御されたが、CDの患者からの生検中におけるこれら遺伝子の発現には差がなかった。Costelloと同僚達(Costello 等 PLoS Med. 2005;2:e199)は、健常なコントロール、CD及びUCの患者由来の内視鏡S状結腸生検中における33792配列の発現を調べた。新規なタンパク質を表す多くの配列が異なって調節されており、インシリコ解析では、これらのタンパク質が疾患病理-転写因子、シグナル伝達分子及び細胞接着に関する推定機能を有していたことが示唆された。

#### 【0020】

UCの患者の研究において、Okahara等(Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1091-1097)は、非炎症生検と比較した場合、炎症生検において、遊走阻止因子関連タンパク質14(MRP14)、増殖関連癌遺伝子ガンマ(GRO)及び血清アミロイドA1(SAA1)が上方制御される一方、TIMP1及びelfinが下方制御されていることを観察した。41のケモカインと21のケモカインレセプターを観察し、Puleston等は、ケモカインCXCLs1-3及び8及びCCL20がアクティブな大腸CD及びUCにおいて上方制御されていたことを証明した(Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:109-120)。総括してこれらの研究は、初期のマイクロアレイプラットフォーム及び組織収集の異質性を例証している。しかしながら、これらの問題にかかわらず、多くの遺伝子の差次的発現が一貫して観察された。

IBDの研究における上記の進歩にもかかわらず、哺乳動物においてIBDを検出することができ、この疾患を効果的に治療するための更なる診断及び治療剤に対して大なる需要が存在している。

#### 【0021】

ここで述べた全ての刊行物は、その刊行物が引用されているものに関連した方法及び/又は材料を開示し記述するために出典明示によりここに援用される。ここに引用された刊行物は本出願の出願日前の開示に対して引用している。本発明のより早い優先日又は先の日付が刊行物に先立つことができないことを発明者が自認していると思なされるべきではない。更に、実際の公開日は示されたものとは異なる場合があり、個々に立証を要する。

#### 【発明の概要】

#### 【0022】

本発明は、正常な組織と比較して炎症性腸疾患(IBD)中において過剰発現されるポリヌクレオチド及びポリペプチド、及びその哺乳動物被験体におけるIBDの存在を検出又は診断し、その後IBDが適切なIBD治療剤で検出される被験体を続いて治療するために、ポリペプチド及びそのコード核酸を使用する方法を提供する。

#### 【0023】

本発明はまた、クローン病(CD)を含むIBDの存在を検出し進行を決定するための方法を提供する。

#### 【0024】

ここに開示される発明は、哺乳類動物組織又は細胞試料における一又は複数の遺伝子発現マーカーの発現を調査する方法及びアッセイを提供し、かかる一又は複数のバイオマーカーは、組織又は細胞試料が得られた哺乳類動物被験体が、よりIBDに罹患し易いかを予測する。本発明の様々な実施態様では、発明及びアッセイは、表1に挙げられるような遺伝子発現マーカーの発現を調査し、発現がコントロールサンプルと比較して異なって発現されるか決定する。

#### 【0025】

一態様では、発明は、該被験体から得られた試験試料において、(i)表1から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は(ii)表1に挙げられた一又は複数の遺伝子のRNA転写物又はその発現産物のコントロールにおける発現レベルに対する異なる発現レベルを決定することを含んで成り、発現の異なるレベルは、

10

20

30

40

50



試験試料が得られた被験体における I B D の存在を示す。全ての実施態様において、配列番号：5、6、8、11、12、2、14、16、18、20 及び 22 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸の発現レベルが決定される。

【0026】

一実施態様では、哺乳類動物被験体における I B D の存在を診断又は検出する方法は、( i ) 表 1 から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は ( i i ) 表 1 に列挙された一又は複数の遺伝子の R N A 転写物又はその発現産物の発現レベルが、コントロールにおける発現レベルに対して低いことを決定することを含み、上記発現の低いレベルが、試験試料が得られた被験体における I B D の存在を示す。全ての実施態様において、配列番号：5、6、8、11、12、2、14、及び 16 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸の発現レベルが決定される。

10

【0027】

別の実施態様では、哺乳類動物被験体における I B D の存在を診断又は検出する方法は、( i ) 表 1 から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は ( i i ) 表 1 に列挙された一又は複数の遺伝子の R N A 転写物又はその発現産物の発現レベルが、コントロールにおける発現レベルに対して高いことを決定することを含み、上記発現の高いレベルが、試験試料が得られた被験体における I B D の存在を示す。全ての実施態様において、配列番号：18、20 及び 22 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸の発現レベルが決定される。

20

【0028】

一態様では、発明は、以前に I B D を診断され現在は寛解している哺乳類動物における I B D の再発を診断又は検出することを対象とする。被験体は、I B D の治療を終えていてもよく、又は現在 I B D の治療を受けていてもよい。一実施態様では、該方法は、該被験体から得られた試験試料において、( i ) 表 1 から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は ( i i ) 表 1 に挙げられた一又は複数の遺伝子の R N A 転写物又はその発現産物の、コントロールでの発現レベルに対する異なる発現レベルを決定することを含み、発現の差は、被験体が I B D の再発をより起こし易いことを示す。全ての実施態様において、配列番号：5、6、8、11、12、2、14、16、18、20 及び 22 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸の発現レベルが決定される。全ての実施態様において、試験サンプルは、入手可能であれば、最初の I B D 診断時、前又は後に得られた哺乳類動物被験体の前の試験サンプルと比較され得る。

30

【0029】

全態様において、哺乳類動物被験体は好ましくはヒト患者であり、例えば I B D と診断された又は I B D を発症する危険性があるヒト患者である。被験体は、また、以前に I B D の治療を受けたが I B D の再発の危険性がある I B D 患者であり得る。

【0030】

本発明の方法の全態様について、ここに記載される一又は複数の遺伝子（又は一又は複数のこのような遺伝子により発現されるポリペプチドをコードする一又は複数の核酸）の発現レベルを決定することは、例えば遺伝子発現プロファイリングの方法によって得られる。遺伝子発現プロファイリングの方法は、例えば P C R に基づいた方法でありうる。

40

【0031】

様々な実施態様では、診断は、免疫組織化学（I H C）及び / 又は蛍光インサイツハイブリダイゼーション法（F I S H）等によって、( i ) 表 1 から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は ( i i ) 表 1 から選択された一又は複数の遺伝子の R N A 転写物又はその発現産物の発現レベルの定量化を含む。

【0032】

本発明の全態様について、遺伝子の発現レベルは、一又は複数の参照遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルに対して正規化され得る。

【0033】

本発明の全態様に対して、方法は、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8 又は 9 の前

50

記遺伝子、又はそれらの発現産物の発現レベルのエビデンスを決定することを更に含む得る。

【0034】

別の態様では、本発明の方法は、発現のレベルのエビデンスに基づいたこのような遺伝子の（つまりここに開示されるようなIBDマーカー）「パネル」の使用も考える。幾つかの実施態様では、IBDマーカーのパネルは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、又は9のIBDマーカーを含む。パネルは、コントロールに対してIBDにおいて過剰発現されるIBDマーカー、コントロールに対してIBDにおいて過剰発現及び過少発現の双方が生じるIBDマーカー、コントロールに対してIBDにおいて過剰発現も過少発現もされるIBDマーカーを含みうる。かかるパネルは、IBDが被験体に存在するか決定するために、一又は複数のIBDマーカーの異なる発現に対して哺乳類動物被験体をスクリーニングするために使用され得る。

10

【0035】

一実施態様では、パネルを作るIBDマーカーは表1から選択される。好ましい実施態様では、哺乳動物被験体においてIBDの存在を診断又は検出する方法は、被験体から得られた試験試料中のIBDマーカーのパネルからのRNA転写物又はその発現産物の、コントロールにおける発現レベルに対する発現レベル差を決定することを含み、ここで、発現レベルの差が、試験試料が得られた被験体におけるIBDの存在を示している。試験試料中の発現差異は、ここで検討されたようにコントロールに対して高い及び/又は低いものでありうる。

20

【0036】

本発明の全態様について、方法は、前記予測をまとめたレポートを作成する工程を更に含む得る。

【0037】

全態様について、本発明の方法により診断又は検出されるIBDは、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、又はCD及びUC双方である。

【0038】

本発明の全態様について、哺乳類動物被験体から得られた試験試料は、結腸組織生検に由来しうる。好ましい実施態様では、生検は、回腸結腸、上行結腸、下行結腸、及びS状結腸からなる群から選択される組織である。他の好ましい実施態様では、生検は、炎症性結腸領域又は非炎症性結腸領域から得られる。炎症性結腸領域は、急性炎症又は慢性炎症でありうる。

30

【0039】

全態様について、発現レベルの決定は一回以上生じうる。本発明の全態様について、発現レベルの決定は、患者が、何れかの手術の前及び/又は後の何れかの治療に課される前に行われうる。幾つかの実施態様では、決定工程は、術後の哺乳類動物におけるIBDの再発、又は前記哺乳類動物における前記IBDの突然の再発を示す。好ましい実施態様では、IBDはクローン病である。

【0040】

別の態様では、本発明は、IBDの存在がここに記載された方法によって検出された哺乳類動物を治療する方法に関する。例えば、哺乳類動物から得られた試験試料が、ここに記載されるIBDマーカーの一又は複数のRNA転写物又は対応遺伝子産物のコントロールに対する異なる発現を呈することを決定した後に、哺乳類動物被験体はIBD治療薬を投与されうる。

40

【0041】

一実施態様では、治療を必要とする哺乳類動物にてIBDを治療する方法は、（a）被験体から得られた試験試料において、（i）表1から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は（ii）表1から選択された一又は複数の遺伝子のRNA転写物又はその発現産物の、コントロールの発現レベルに対する異なる発現レベルを決定する工程であって、前記異なる発現レベルは、試験試料が得られた被験体にお

50

る I B D の存在を示す工程；及び ( b ) 前記被験体に有効量の I B D 治療剤を投与する工程を含む。全ての実施態様において、配列番号： 5、6、8、11、12、2、14、16、18、20 及び 22 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸の発現レベルが決定される。

【 0 0 4 2 】

好ましい実施態様では、I B D を治療する方法は、( a ) 被験体から得られた試験試料において、( i ) 表 1 から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は ( i i ) 表 1 に列挙された一又は複数の遺伝子の R N A 転写物又はその発現産物の発現レベルが、コントロールにおける発現レベルに対して低いことを決定する工程であって、発現のより低いレベルが、試験試料が得られた被験体における I B D の存在を示す工程；及び ( b ) 前記被験体に有効量の I B D 治療剤を投与する工程を含む。全ての実施態様において、配列番号： 5、6、8、11、12、2、14、及び 16 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸のより低いレベルの発現が決定される。

10

【 0 0 4 3 】

別の好ましい実施態様では、I B D を治療する方法は、( a ) 被験体から得られた試験試料において、( i ) 表 1 から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は ( i i ) 表 1 に列挙された一又は複数の遺伝子の R N A 転写物又はその発現産物の発現レベルが、コントロールにおける発現レベルに対してより高いことを決定する工程であって、発現のより高いレベルが、試験試料が得られた被験体における I B D の存在を示す工程を含む。全ての実施態様において、配列番号： 8、20 及び 22 の何れか一つに示されるポリペプチドをコードする核酸のより高いレベルの発現が決定される。

20

【 0 0 4 4 】

幾つかの好ましい実施態様では、I B D 治療剤は、一又は複数のアミノサリチル酸、コルチコステロイド及び免疫抑制剤である。

【 0 0 4 5 】

一態様では、上で検討された I B D マーカーのパネルは、哺乳類動物において I B D を治療する方法において有益である。一実施態様では、哺乳類動物は、マーカーのパネルに対してスクリーニングされ、I B D の存在が決定された場合には I B D 治療剤がここで検討されたように投与されうる。

【 0 0 4 6 】

他の態様では、本発明は、本発明の方法を実施するのに適した一又は複数の ( 1 ) 抽出緩衝液 / 試薬及びプロトコル；( 2 ) 逆転写緩衝液 / 試薬及びプロトコル；及び ( 3 ) q P C R 緩衝液 / 試薬及びプロトコルを含んでなるキットに関する。キットは、データ検索及び解析ソフトウェアを含んでもよい。

30

【 0 0 4 7 】

一実施態様では、異なる発現が I B D を示す遺伝子は、一又は複数の C C L 2 3、C X C L 1 3、I R T A 1、A T G 1 6 L 1、A T G 4 D、A T G 3、A T G 1 2、A T G 1 6 L 2、L C 3 B、又はそれらの何れかの組合せである。

【 0 0 4 8 】

本発明のこれらの及び更なる実施態様は、当業者にとって明らかであろう。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 9 】

【 図 1 】 図 1 は、ヒト I R T A 1 ポリペプチドをコードする核酸配列 ( 配列番号： 1 ) を示す。

【 図 2 】 図 2 は、図 1 の核酸配列によりコード化されるアミノ酸配列 ( 配列番号： 2 ) を示す。

【 図 3 】 図 3 は、ヒト C C L 2 3 ポリペプチドの C K b e t a 8 - 1 転写物をコードする核酸配列 ( 配列番号： 3 ) を示す。

【 図 4 】 図 4 は、ヒト C C L 2 3 ポリペプチドの C K b e t a 8 転写物をコードする核酸配列 ( 配列番号： 4 ) を示す。

50

【図 5】図 5 は、図 3 の核酸配列によりコード化されるアミノ酸配列（配列番号：5）を示す。

【図 6】図 6 は、図 4 の核酸配列によりコード化されるアミノ酸配列（配列番号：6）を示す。

【図 7】図 7 は、ヒト C X C L 1 3 ポリペプチドをコードする核酸配列（配列番号：7）を示す。

【図 8】図 8 は、図 7 の核酸配列によりコード化されるアミノ酸配列（配列番号：8）を示す。

【図 9】図 9 は、ヒト A T G 1 6 L 1 ポリペプチド（アイソフォーム 2）をコードする核酸配列（配列番号：9）を示す。

【図 10】図 10 は、ヒト A T G 1 6 L 1 ポリペプチド（アイソフォーム 1）をコードする核酸配列（配列番号：10）を表す。

【図 11】図 11 は、図 9 の核酸配列によりコード化されるアミノ酸配列（配列番号：11）を表す。

【図 12】図 12 は、図 10 の核酸配列によりコード化されるアミノ酸配列（配列番号：12）を表す。

【図 13】図 13 は、ヒト A T G 4 D ポリペプチドをコードする核酸配列（配列番号：13）を表す。

【図 14】図 14 は、図 13 の核酸配列によりコード化されるアミノ酸配列（配列番号：14）を表す。

【図 15】図 15 は、ヒト A T G 3 ポリペプチドをコードする核酸配列（配列番号：15）を表す。

【図 16】図 16 は、図 15 の核酸配列によってコード化されるアミノ酸配列（配列番号：16）を表す。

【図 17】図 17 は、ヒト A T G 1 2 ポリペプチドをコードする核酸配列（配列番号：17）を表す。

【図 18】図 18 は、図 17 の核酸配列によってコード化されるアミノ酸配列（配列番号：18）を表す。

【図 19】図 19 は、ヒト A T G 1 6 L 2 ポリペプチドをコードする核酸配列（配列番号：19）を表す。

【図 20】図 20 は、図 19 の核酸配列によってコード化されるアミノ酸配列（配列番号：20）を表す。

【図 21】図 21 は、ヒト L C 3 B ポリペプチドをコードする核酸配列（配列番号：21）を表す。

【図 22】図 22 は、図 21 の核酸配列によってコード化されるアミノ酸配列（配列番号：22）を表す。

【図 23】図 23 は、クローン病及びコントロールを有する女性からの回腸末端部生検の階層的クラスタ分析を示す。データは C D 患者 8 人、正常の回腸末端部病理学を有する健康なコントロール 3 人、正常の回腸末端部病理学を有した U C 患者 1 人からの回腸末端部生検を含み、クラスタ化された。C D、U C 及びコントロール患者は、生検の炎症状態で注記された。赤で記す上方制御及び青で記す下方制御の度合いは、対数関数キーを使用して定量化されることができる。二面積がこの分離を推進すると考えられこれらは下方制御を実線の内側、上方制御を破線の内側でハイライトされた。

【図 24】図 24 は遺伝子発現における倍率変化を示し、コントロールに対する C D 生検を比較する。遺伝子注記：S A A 1 - 血清アミロイド A 1、R E G L - ラット再生脾臓由来様ヒト相同体、S 1 0 0 A 8 & 9 - カルシウム結合タンパク A 8 及び A 9、T N I P 3 - T N F A I P 3 相互作用プロテイン 3、I L - 8 - インターロイキン 8、I F - I 因子（補体）、K C N D 3 - カリウム電位依存性チャネル（S h a l 関連サブファミリー）メンバー 3、C L E C S F 1 2 - C - タイプ（カルシウム依存、糖質認識ドメイン）レクチン、再生脾臓由来 3 ガンマ - 脾臓関連プロテイン 2、T F E C 転写因子 E C、I G S F 6 - 免疫グ

10

20

30

40

50

ロブリンスーパーファミリーメンバー 6、A\_3\_2\_P\_9\_0\_3\_8\_5-未知、GW112-オルファクトメジン-4 前駆体 (OLM4)、MGC27165-4 免疫グロブリン (Ig) ドメインを含むタンパク質、MMP3-マトリックスメタロプロテアーゼ3、KLK12-カリクレイン12、TZFP-精巣Znフィンガータンパク質、REG4-再生臍島由来ファミリー、メンバー4、CLECSF9-C-タイプ (カルシウム依存、糖質認識ドメイン) レクチン、スーパーファミリーメンバー9、IF-I 因子 (補体)、AVP-プレプロアルギニンバソプレシン-ニューロフィジンII、AATK-アポトーシス関連チロシンキナーゼ、ECT2-上皮細胞形質転換配列2がん遺伝子、SLC26A2-溶質担体ファミリー26、XRA1-X線放射線耐性関連1、RPS28-リボソーム蛋白質S28、ISL1-インスリン遺伝子エンハンサータンパク質1、MGC29643-LY6/PLAURドメイン含有1、AQP8-アクアポリン8、FLJ25770-仮定タンパク質、ANKRD17-アンキリンリピートドメイン17、A\_3\_2\_P\_1\_9\_1\_0\_6\_6-PN0099に弱類似、FLJ12572-仮定タンパク質、LOC339881-真核生物翻訳開始因子4Bに類似、NKD1-ネイキッドクチクラ相同体1、CA1&2-炭酸脱水酵素1及び2、PRAC-前立腺、直腸及び結腸発現遺伝子タンパク質、LOC339881-仮定遺伝子、SLC14A2-溶質担体ファミリー14。

【図25】図25は遺伝子発現における倍率変化を示し、回腸結腸のCD及びコントロール生検を比較する。遺伝子注記：UBD-ジユピキチン、TIMD4-T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有プロテイン4前駆体、FLJ25393&FLJ27099-仮定タンパク質、SOX14-SRY (性決定領域Y)-ボックス14、BX108833-ソアレス乳児脳1NIB、HK2-ヘキソキナーゼ-2、RP11-653A5.1-新規タンパク質、TEX12-精巣発現配列12、III-前立腺特異性膜抗原様タンパク質、S100P-S100カルシウム結合タンパク質P、C1orf34-DEME-6プロテイン、プリオンタンパク質のSprnシャドウ (Sprn-shadow)、FOLH1-葉酸ヒドロラーゼ、LOC92552-MJDの相同体に類似、EYA2-アイズアブセント相同体2、CEACAM3-癌胎児性抗原関連の細胞接着分子3、C14orf81-仮定タンパク質LOC90925、MUC4-ムチン4、TNFRSF13C-腫瘍壊死因子-スーパーファミリーメンバー13C、HEBP1-ヘム結合タンパク質、ARHGAP24-RhoGTPアーゼ活性プロテイン24、LOC375180-ヒトLOC388920、SUSD2-スシドメイン含有2、AGXT2-アラニングリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ2、CYFIP2-細胞質FMR1相互作用プロテイン2、FNBP1-フォーミン (Formin) 結合タンパク質1、SLC28A2-溶質担体ファミリー28メンバー2、OTTHUMP00000011522-仮定タンパク質MGC27169、PAX8-ペアドボックス遺伝子8、CXCR4-CXCケモカイン受容体4、APOA1-アポリポタンパク質AI、C6orf32-第6染色体翻訳領域32、NPPC-Cタイプナトリウム利尿ペプチド、CCL23-ケモカイン (C-Cのモチーフ) リガンド23、APOC3-アポリポタンパク質C-III、IRTA1-免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連1、MGC27169-仮定タンパク質。

【図26】図26は遺伝子発現における倍率変化を示し、非炎症性CD及びコントロールS状結腸生検を比較する。

【図27】図27は遺伝子発現における倍率変化を示し、炎症性及び非炎症性CD S状結腸生検を比較する。

【図28】図28は、クローン病及びコントロールにおけるIL-23/Th17経路の表現分析を例示する。IL-23経路を炎症状態により分けられるCD及びコントロール生検における構成分子の遺伝子発現と共に描写する。遺伝子発現を箱髭図として示す。箱は25パーセンタイルから75パーセンタイルである。IL-23経路は、コントロールと比較してCD生検において、及び非炎症性CD生検と比較して炎症性CD生検において上方制御された。

【図29】図29は、クローン病及びコントロールにおけるオートファジー経路の発現分析を示す。遺伝子発現を伴うオートファジー経路を箱髭図として示す。調査された20遺

10

20

30

40

50

伝子の内 6 において異なる遺伝子発現が観察され、A T G 1 6 L I、A T G 4 D 及び A T G 3 は下方制御され、A T G 1 2、A T G 1 6 L 2 及び L C 3 B はわずかに上方制御された。P E -ホスファチジルエタノールアミンは、A T G 8 / L C 3 に共有結合し自己貪食膜へのその接着を介在する脂質である。

【図 3 0】図 3 0 は、上皮細胞マーカーによりクラスタ化された S 状結腸クローン病及びコントロール生検を示す。結腸生検を図の上部に沿って注記する：コントロール（例えば番号 1 - 5 及び 7 - 1 1）、非炎症性 C D（番号 6、1 2、3 4、5 0 - 5 1 及び 5 7）、炎症性 C D（番号 1 5、4 5、4 9、5 2 - 5 5、5 8 及び 6 0 - 6 1）、未処置 C D（番号 4 2、4 6 - 4 8、5 6 及び 5 9）。図の右に上皮性細胞サイトカインを注記する。赤で記す上方制御及び青で記す下方制御の度合いは、対数関数キーを使用して定量化されることができる。

10

【発明を実施するための形態】

【0 0 5 0】

（発明の詳細な説明）

A . 定義

特に定義しない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。Singleton 等, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2版, J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994)、及び March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4版, John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992) により当業者は本出願に使用した多くの用語の一般的な理解が得られる。

20

【0 0 5 1】

当業者は、本発明の実施に使用することができるであろう、ここに記載のものと同様もしくは等価な多くの方法及び材料が分かるであろう。実際、本発明は記載された方法及び材料に決して限定されるものではない。本発明の目的のために、次の用語を以下に定義する。

【0 0 5 2】

「炎症性腸疾患」又は「I B D」なる用語は、潰瘍性大腸炎及びクローン病に対する集合的な用語として使用される。該二種の疾患は一般には二つの異なった実体と考えられているが、表面上皮の斑状壊死、腺性陰窩に隣接した白血球の局所性蓄積、及び増加した数の上皮内リンパ球（I E L）及びある種のマクロファージサブセットのようなその共通する特性は単一の疾患群としてのその治療を正当なものにする。

30

【0 0 5 3】

「クローン病」又は「C D」なる用語は、ここでは胃腸管の慢性的な炎症を含む症状を意味するために使用される。クローン関連炎症は通常は腸管を冒すが口から肛門までの至る所で発生し得る。C D は、腸管壁の全層にわたって広がり、腸間膜並びにリンパ節を含む点で U C とは異なる。該疾病はしばしば非連続的であり、つまり、腸の重篤に罹患しているセグメントが明らかに疾患がない領域から分離している。C D では、腸壁がまた厚くなり、これが閉塞を生じ得、瘻孔及び裂溝の発生が珍しくはない。ここで使用される場合、C D は、限定するものではないが、（回腸及び大腸を冒す）回結腸炎；（回腸を冒す）回腸炎；胃十二指腸 C D（胃及び十二指腸の炎症）；空回腸炎（空腸における炎症の斑状パッチ）；及びクローン（肉芽腫性）大腸炎（大腸のみを冒す）を含む C D の幾つかのタイプの一又は複数でありうる。

40

【0 0 5 4】

「潰瘍性大腸炎」又は「U C」なる用語は、ここでは大腸及び直腸の炎症を含む症状を意味するために使用される。U C の患者では、結腸粘膜を主として含む炎症反応がある。炎症は典型的には一様で連続的であり、正常な粘膜が介在する領域はない。表面粘膜細胞並びに陰窩上皮及び粘膜下層が好中球浸潤を伴う炎症反応に關与する。最終的には、この反応は典型的には上皮損傷及び上皮細胞の消失まで進行し、多発性潰瘍、線維症、異形成及び結腸の縦方向の退縮を生じる。

50

## 【 0 0 5 5 】

「非活動的」IBDなる用語は、ここでは、個体において過去に診断されたが現在は寛解しているIBDを意味するために使用される。これは、個体が診断されたが治療を受けていない活動的IBDと対照的なものである。加えて、活動的IBDは、寛解（つまり、不活動的IBDになる）になった過去に診断され治療されたIBDの再発であり得る。かかる再発はここではIBDの「突然の再発」とも称され得る。IBDのような活動的な自己免疫疾患を有する哺乳動物被験体は、高まった疾患活動の期間又は対応する徴候の戻りである突然の再発を被りうる。突然の再発は、深刻な感染、アレルギー反応、肉体的ストレス、情動性トラウマ、手術、又は環境因子に応答して生じ得る。

## 【 0 0 5 6 】

「調節する」なる用語は、ここでは、遺伝子の発現、又は一又は複数のタンパク質又はタンパク質サブユニットをコードするRNA分子又は等価なRNA分子のレベル、又は一又は複数のタンパク質又はタンパク質サブユニットの活性が、発現、レベル又は活性がモジュレータの不存在下で観察されたものより大きい又は少ないように、上方制御され又は下方制御されることを意味するために使用される。

## 【 0 0 5 7 】

「阻害する」、「下方制御する」、「低発現する」及び「減少する」なる用語は、交換可能に使用され、遺伝子の発現、又は一又は複数のタンパク質又はタンパク質サブユニットをコードするRNA分子又は等価なRNA分子のレベル、又は一又は複数のタンパク質又はタンパク質サブユニットの活性が、一又は複数のコントロール、例えば一又は複数の正及び／又は負の制御に対して低減されることを意味する。

## 【 0 0 5 8 】

「上方制御する」又は「過剰発現する」なる用語は、遺伝子の発現、又は一又は複数のタンパク質又はタンパク質サブユニットをコードするRNA分子又は等価なRNA分子のレベル、又は一又は複数のタンパク質又はタンパク質サブユニットの活性が、一又は複数のコントロール、例えば一又は複数の正及び／又は負の制御に対して上昇されることを意味する。

## 【 0 0 5 9 】

「診断」なる用語は、ここでは、分子的又は病理学的状態、疾患又は状態の同定を意味し、例えばIBDの同定等である。

## 【 0 0 6 0 】

「予後」なる用語は、ここでは、自己免疫の突然の再発及び手術後の再発を含むIBDの発生又は進行の可能性の予測を意味する。予後因子は、IBDをひとたび発症したら患者の再発率及び結果に影響を及ぼすIBDの自然経過に関連した変量である。悪い予後に関連しうる臨床的パラメータは、例えば、腹部腫瘍又は圧痛、皮疹、関節腫脹、口腔内潰瘍、及び腹鳴（腸にわたる腹鳴又は振とう音）を含む。予後因子は、異なったベースライン再発リスクを持つサブグループに患者を分類するために使用することができる。

## 【 0 0 6 1 】

IBDの「病理」は、患者の良好な状態を危うくさせる全ての現象を含む。IBDの病理は、主として、任意の既知の外来抗原の不在下での慢性又は急性炎症と続いての潰瘍を生じうる腸内の免疫系の異常な活性化に起因する。臨床的には、IBDは、しばしば慢性的な予測できない経過を生じる多様な徴候によって特徴付けられる。血性下痢及び腹痛はしばしば発熱及び体重減少を伴う。貧血は重度の疲労のように、希ではない。関節痛から急性関節炎にわたる関節の症状並びに肝機能の異常が通常IBDに伴う。IBDの急性の「攻撃」の間、仕事や他の通常の活動が普通不可能であり、しばしば患者は入院する。

## 【 0 0 6 2 】

これらの疾患の病因論は知られておらず、初期の病変ははっきりとは定まっていない；しかし、表面上皮の斑状壊死、腺性陰窩に隣接する白血球の局所性蓄積、及び増加した数の上皮内リンパ球及びある種のマクロファージサブセットが、特にクローン病における推定される初期の変化として記述されている。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 3 】

「処置（治療）」なる用語は、IBDに対する、治療的処置及び予防的又は防止的手段の双方を意味し、目的は標的の病理症状又は疾患を防止し又は遅延させ（低減させ）ることである。治療を必要とする者は、既にIBDである者並びにIBDになる傾向がある者又はIBDが防止されなければならない者を含む。IBDの診断がここに開示された方法によってひとたびなされたら、治療の目標は寛解を誘導し維持することである。

## 【 0 0 6 4 】

「IBD治療剤」としての使用に適した様々な薬剤は当業者に知られている。ここに記載しているように、かかる薬剤には、限定なしに、アミノサリチル酸類、副腎皮質ステロイド、及び免疫抑制剤が含まれる。

10

## 【 0 0 6 5 】

「試験試料」なる用語は、IBDになっていることが疑われ、IBDであることが知られ、又はIBDからの寛解にあることが知られている哺乳動物被験体からの試料を意味する。試験試料は、限定しないが、血液、精液、血清、尿、糞便、骨髄、粘膜、組織等を含む哺乳動物被験体における様々な供給源に由来し得る。試験試料は、限定するものではないが、上行結腸組織、下行結腸組織、S状結腸組織、回腸コロン及び終端の回腸組織を含む胃腸管の組織生検から得られ得る。

## 【 0 0 6 6 】

「コントロール」又は「コントロール試料」なる用語は、ネガティブな結果が試験試料におけるポジティブな結果を相関付けるのに役立つことが期待されるネガティブコントロールを意味する。本発明に適したコントロールには、限定しないが、正常なレベルの遺伝子発現を有していることが知られている試料、IBDとなっていないことが知られている哺乳動物被験体から得られた試料、及び正常であることが知られている哺乳動物被験体から得られた試料が含まれる。コントロールはまた過去にIBDと診断され治療され現在は寛解にある被験体から得られた試料であり得；かかるコントロールは寛解にある被験体におけるIBDの再発を決定するのに有用である。また、コントロールは、試験試料に含まれる細胞と同じ由来の正常細胞を含む試料でありうる。当業者であれば本発明での使用に適した他のコントロールが分かるであろう。

20

## 【 0 0 6 7 】

「マイクロアレイ」なる用語は、基質上の、ハイブリダイズ可能なアレイ要素、好ましくはポリヌクレオチドプローブの秩序だった配置を意味する。

30

## 【 0 0 6 8 】

単数又は複数で使用される場合、「ポリヌクレオチド」なる用語は、一般に任意のポリリボヌクレオチド又はポリデオキシリボヌクレオチドを意味し、これは未修飾RNA又はDNA又は修飾RNA又はDNAであり得る。よって、例えば、ここで定義されるポリヌクレオチドには、限定するものではないが、一本鎖及び二本鎖DNA、一本鎖及び二本鎖領域を含むDNA、一本鎖及び二本鎖RNA、及び一本鎖及び二本鎖領域を含むRNA、一本鎖であってもよく、又はより典型的には二本鎖であっても又は一本鎖又は二本鎖領域を含んでもよいDNA及びRNAを含む混成分子が含まれる。また「ポリヌクレオチド」なる用語は、ここで使用される場合RNA又はDNA又はRNAとDNAの双方を含む三本鎖領域を意味する。そのような領域のストランドは同じ分子由来でも又は異なった分子由来でもよい。その領域は一又は複数の分子の全てを含みうるが、より典型的には幾らかの分子の領域のみを含む。三本ヘリックス領域の分子の一つがしばしばオリゴヌクレオチドである。「ポリヌクレオチド」なる用語は特にcDNAを含む。その用語には、一又は複数の修飾塩基を含むDNA（cDNAを含む）及びRNAが含まれる。よって、安定性又は他の理由のために修飾された骨格を持つDNA又はRNAは、その用語がここで意図するところの「ポリヌクレオチド」である。更に、イノシンのような希な塩基又はトリチウム化塩基のような修飾された塩基を含むDNA又はRNAはここで定義される「ポリヌクレオチド」という用語内に含まれる。一般に、「ポリヌクレオチド」という用語は未修飾のポリヌクレオチドの全ての化学的、酵素的及び/又は代謝的に修飾された形態並び

40

50



に単純細胞及び複雑細胞を含む細胞及びウイルスに特徴的なDNA及びRNAの化学的形態を包含する。

【0069】

「オリゴヌクレオチド」という用語は、限定するものではないが、一本鎖デオキシリボヌクレオチド、一本鎖又は二本鎖リボヌクレオチド、RNA:DNAハイブリッド及び二本鎖DNAを含む比較的短いポリヌクレオチドを意味する。一本鎖DNAプローブオリゴヌクレオチドのようなオリゴヌクレオチドは、例えば市販されている自動オリゴヌクレオチド合成機を使用して、化学的方法によってしばしば合成される。しかしながら、オリゴヌクレオチドは、インビトロ組換えDNA媒介法を含む様々な他の方法によって、及び細胞及び生物中でのDNAの発現によって、作製することができる。

10

【0070】

「異なって（差次的に）発現された遺伝子」、「異なる（差次的）遺伝子発現」という用語及びその同義語は、交換可能に使用され、正常な又はコントロール患者でのその発現と比較して、疾患、特にUC又はCDのようなIBDに罹患している患者においてより高いか又はより低いレベルまで発現が活性化される遺伝子を意味する。その用語はまた発現が同じ疾患の異なった段階でより高いか又はより低いレベルまで活性化される遺伝子を含む。異なって発現された遺伝子は核酸レベル又はタンパク質レベルで活性化されるか又は阻害されるか、あるいは選択的スプライシングを受けて異なったポリペプチド産物になりうることもまた理解される。そのような差異は、例えばmRNAレベル、ポリペプチドの表面発現、分泌又は他の分割の変化によって裏付けられうる。異なる遺伝子発現は、正常な被験者と疾患、特にIBDに罹患している患者との間で、あるいは同じ疾患の様々な段階の間で異なる、二又はそれ以上の遺伝子又はその遺伝子産物間での発現の比較、又は二又はそれ以上の遺伝子又はその遺伝子産物間での発現の比の比較、又は更には同じ遺伝子の二つの異なってプロセシングされた産物の比較を含む。異なる発現は、例えば正常細胞及び疾患細胞の間、又は異なった疾患事象又は疾患段階を被った細胞間で、遺伝子又はその発現産物における時間的又は細胞性発現パターンの定量的な差異並びに定性的な差異の双方を含む。本発明の目的に対して、「異なる遺伝子発現」は、正常な被験者と疾患の患者における、又は疾患の患者の疾患の進行の様々な段階における所与の遺伝子の発現において少なくとも約1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約4.5倍、少なくとも約5倍、少なくとも約5.5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍の差があるときに、存在すると考えられる。

20

30

【0071】

RNA転写物に関する「過剰発現」なる用語は、検体において検出される全ての又はmRNAの参照セットであり得る、参照mRNAのレベルに対する正規化によって決定される転写物のレベルを意味するために使用される。

【0072】

「遺伝子増幅」なる語句は、遺伝子又は遺伝子断片の複数コピーが特定の細胞又は細胞株中で形成される過程を意味する。複製領域（増幅DNAの伸展）はしばしば「アンプリコン（増幅産物）」と称される。通常、生産されたメッセンジャーRNA（mRNA）の量、つまり遺伝子発現のレベルは、発現した特定の遺伝子から作製されたコピー数の割合でまた増加する。

40

【0073】

一般に、「マーカー」又は「バイオマーカー」なる用語は、その遺伝がモニタできる制限酵素認識部位又は遺伝子のような染色体上の同定可能な物理的位置を意味する。マーカーは「遺伝子発現マーカー」と称される遺伝子の発現領域、又は既知のコードディング機能のないDNAのあるセグメントでありうる。ここで使用される「IBDマーカー」は表1に挙げられた遺伝子を意味する。

【0074】

50

ハイブリダイゼーション反応の「ストリンジェンシー」は、当業者によって容易に決定され、一般的にプローブ長、洗浄温度、及び塩濃度に依存する経験的な計算である。一般に、プローブが長くなると適切なアニーリングのための温度が高くなり、プローブが短くなると温度は低くなる。ハイブリダイゼーションは、一般的に相補鎖がその融点より低い環境で存在する場合における変性DNAの再アニールする能力に依存する。プローブとハイブリダイズ可能な配列との間の所望のホモロジーの度合いが高くなると、使用できる相対温度が高くなる。その結果、より高い相対温度は、反応条件をよりストリンジェントにするが、低い温度はストリンジェンシーを低下させる。ハイブリダイゼーション反応のストリンジェンシーの更なる詳細及び説明は、Ausubel等, Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995)を参照のこと。

10

#### 【0075】

ここに定義される「ストリンジェントな条件」又は「高いストリンジェントな条件」は、(1)洗浄のために低イオン強度及び高温、例えば、50℃で0.015Mの塩化ナトリウム/0.0015Mのクエン酸ナトリウム/0.1%のドデシル硫酸ナトリウムを用いる；(2)ハイブリダイゼーションの間にホルムアミド等の変性剤、例えば、42℃で750mMの塩化ナトリウム、75mMクエン酸ナトリウムを含むpH6.5の0.1%ウシ血清アルブミン/0.1%フィコール/0.1%ポリビニルピロリドン/50mMのリン酸ナトリウムバッファーによる50%(v/v)ホルムアミドを用いる；又は(3)0.2×SSC(塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム)、50%ホルムアミド中での42℃での洗浄とその後の55℃でのEDTAを含む0.1×SSCからなる高いストリンジェンシーの洗浄を伴う、42℃での50%ホルムアミド、5×SSC(0.75MのNaCl、0.075Mのクエン酸ナトリウム)、50mMのリン酸ナトリウム(pH6.8)、0.1%のピロリン酸ナトリウム、5×デンハード液、超音波処理サケ精子DNA(50µg/ml)、0.1%SDS、及び10%のデキストラン硫酸を用いる。

20

#### 【0076】

「中程度のストリンジェントな条件」は、Sambrook等, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (New York: Cold Spring Harbor Press, 1989に記載されているようにして同定され、上述のものよりストリンジェンシーが低い洗浄溶液及びハイブリダイゼーション条件(例えば、温度、イオン強度及び%SDS)の使用を含む。中程度のストリンジェントな条件の一例は、37℃で、20%ホルムアミド、5×SSC(150mMのNaCl、15mMのクエン酸三ナトリウム)、50mMリン酸ナトリウム(pH7.6)、5×デンハード液、10%デキストラン硫酸、及び20mg/mlの変性剪断サケ精子DNAを含む溶液での終夜にわたるインキュベーションと、それに続く37-50℃で1×SSCでのフィルターの洗浄である。当業者であれば、プローブ長などの因子に適合させる必要に応じて、どのようにして温度、イオン強度等を調節するかが分かるであろう。

30

#### 【0077】

本発明の文脈において、任意の特定の遺伝子セットに列挙された遺伝子の「少なくとも1つ」、「少なくとも2つ」、「少なくとも5つ」等の標記は、列挙された遺伝子の何れか一つ又は任意のかつ全ての組合せを意味する。

#### 【0078】

「スプライシング」及び「RNAスプライシング」なる用語は交換可能に使用され、イントロンを除去し、エキソンを結合させて、真核生物細胞の細胞質中に移動する連続したコード化配列を有する成熟mRNAを生産するRNAプロセッシングを意味する。

40

#### 【0079】

理論的には、「エキソン」なる用語は、成熟RNA産物に提示される介在遺伝子の任意のセグメントを意味する(B. Lewin. Genes IV Cell Press, Cambridge Mass. 1990)。理論的には、「イントロン」なる用語は、転写されているがその何れかの側のエキソンを共にスプライシングすることによって転写物内から除去されるDNAの任意のセグメントを意味する。作用的には、エキソン配列は参照配列番号によって定義される遺伝子のmRNA配列で生じる。作用的には、イントロン配列は、エキソン配列によって一括されその5

50

、及び3'境界にGT及びAGスプライスコンセンサス配列を有する遺伝子のゲノムDNA内の介在配列である。

「干渉RNA」又は「低分子干渉RNA ( siRNA )」は、標的遺伝子の発現を低減させる通常は約30ヌクレオチド長未満の二本鎖RNA分子である。干渉RNAは既知の方法を使用して同定し合成することができ (Shi Y., Trends in Genetics 19(1):9-12 (2003)、国際公開第2003056012号及び国際公開第2003064621号)、siRNAライブラリは例えば Dharmacon, Lafayette, Coloradoから商業的に入手できる。

#### 【0080】

「天然配列」ポリペプチドは、天然に生じる又は対立遺伝子変異体を含む天然由来のポリペプチドと同じアミノ酸配列を有するものである。かかる天然配列ポリペプチドは天然から単離することができ、又は組換え又は合成手段によって生産されうる。よって、天然配列ポリペプチドは、天然に生じるヒトポリペプチド、マウスポリペプチド、又は任意の他の哺乳動物種由来のポリペプチドのアミノ酸配列を有しうる。

#### 【0081】

ここでの「抗体」なる用語は最も広義に使用され、特にモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体 (例えば二重特異性抗体)、及びそれらが所望の生物活性を示す限り抗体断片を包含する。本発明はここに開示されたIBDマーカーの一又は複数に対する抗体を特に考慮する。かかる抗体は「抗IBDマーカー抗体」と称されうる。

#### 【0082】

ここで使用される「モノクローナル抗体」なる用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指す、すなわち、その集団を構成する個々の抗体が、モノクローナル抗体の生産中に生じ得、一般には少量で存在しうる可能な変異体を除いて、同一であり、及び/又は同じエピトープに結合する。かかるモノクローナル抗体には典型的には標的に結合するポリペプチド配列を含む抗体が含まれ、ここで、標的結合ポリペプチド配列は複数のポリペプチド配列から単一の標的結合ポリペプチド配列を選択することを含む方法によって得られた。

#### 【0083】

ここに記載のモノクローナル抗体は、特に、重鎖及び/又は軽鎖の一部が、特定の種から由来するか、特定の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一か相同である一方、鎖の残りが、他の種から由来するか、他の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一か相同である「キメラ」抗体、並びにそれらが所望の生物活性を示す限りはその抗体の断片を含む (米国特許第4816567号; 及びMorrison等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。ここで興味のあるキメラ抗体は、非ヒト霊長類 (例えば旧世界ザル、類人猿等) 由来の変域ドメイン抗原結合配列及びヒト定常領域配列を含む「プリマタイズ」抗体、並びに「ヒト化」抗体を含む。

#### 【0084】

非ヒト (例えば齧歯類) 抗体の「ヒト化」型とは、非ヒト免疫グロブリンから誘導された最小配列を含むキメラ抗体である。大部分では、ヒト化抗体はレシピエントの高頻度可変領域由来の残基が、マウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類のような所望の特異性、親和性及び能力を有する非ヒト種 (ドナー抗体) の高頻度可変領域由来の残基によって置換されたヒト免疫グロブリン (レシピエント抗体) である。

#### 【0085】

ここでの「インタクトな抗体」は二つの抗原結合領域とFc領域を含むものである。好ましくは、インタクトな抗体は機能性Fc領域を有する。

#### 【0086】

「抗体断片」は、好ましくはその抗原結合領域を含む、インタクトな抗体の一部を含む。抗体断片の例には、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub> 及びFv断片; ダイアボディ; 直鎖状抗体; 単鎖抗体分子; 及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれる。

#### 【0087】

「天然抗体」は、通常、2つの同一の軽(L)鎖及び2つの同一の重(H)鎖からなる約150000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は一つの共有ジスルフィド結合により重鎖に結合しており、ジスルフィド結合の数は、異なった免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で変化する。また各重鎖と軽鎖は、規則的に離間した鎖間ジスルフィド架橋を有している。各重鎖は、多くの定常ドメインが続く可変ドメイン( $V_H$ )を一端に有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン( $V_L$ )を、他端に定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメインは重鎖の第一定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列している。特定のアミノ酸残基が、軽鎖及び重鎖可変ドメイン間の界面を形成すると考えられている。

【0088】

10

「可変」なる用語は、可変ドメインのある部位が、抗体の中で配列が広範囲に異なっており、その特定の抗原に対する各特定の抗体の結合性及び特異性に使用されているという事実を意味する。しかしながら、可変性は抗体の可変ドメインにわたって一様には分布していない。軽鎖及び重鎖の可変ドメインの両方の高頻度可変領域と呼ばれる3つのセグメントに濃縮される。可変ドメインのより高度に保持された部分はフレームワーク領域(FR)と呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、シート構造を結合し、ある場合にはその一部を形成するループ結合を形成する、3つの高頻度可変領域により連結されたシート配置を主にとる4つのFRをそれぞれ含んでいる。各鎖の高頻度可変領域は、FR領域に近接して結合され、他の鎖の高頻度可変領域と共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している(Kabat等, Sequence of Proteins of Immunological Interest, 5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(1991)を参照)。

20

【0089】

ここで使用される場合の「高頻度可変領域」、「HVR」又は「HV」なる用語は、配列において高頻度可変であり、及び/又は構造的に定まったループを形成する抗体可変ドメインの領域を意味する。一般に、抗体は6つのHVRを含む；つまり、 $V_H$ に3つ( $H_1$ 、 $H_2$ 、 $H_3$ )、 $V_L$ に3つ( $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ )である。天然の抗体では、 $H_3$ 及び $L_3$ は6つのHVRの最大の多様性を示し、特に $H_3$ は抗体に微細な特異性を付与するのに独特の役割を果たすと考えられている。例えばXu等, Immunity 13:37-45 (2000); Johnson及びWu, Methods in Molecular Biology 248:1-25 (Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003)を参照。確かに、重鎖のみからなる天然に生じるラクダ抗体は軽鎖の不存在下で機能的で安定である。例えば、Hamers-Casterman等, Nature 363:446-448 (1993)及びSheriff等, Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996)を参照。

30

【0090】

多数の高頻度可変領域の描写が使用され、ここに包含される。カバット相補性決定領域(CDR)は配列変化に基づいており、最も一般的に使用されている(Kabat等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。Chothiaは、代わりに構造的ループの位置に言及している(Chothia及びLesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。AbM高頻度可変領域は、カバット高頻度可変領域とChothia構造的ループの間の妥協を表し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアにより使用される。「接触」高頻度可変領域は、利用できる複合体結晶構造の分析に基づく。これらの高頻度可変領域のそれぞれからの残基を以下に示す。

40

ループカバット AbM チョシア 接触

----- --- -----

L1 L24-L34 L24-L34 L26-L32 L30-L36

L2 L50-L56 L50-L56 L50-L52 L46-L55

L3 L89-L97 L89-L97 L91-L96 L89-L96

H1 H31-H35B H26-H35B H26-H32 H30-H35B

(カバット番号付け)

H1 H31-H35 H26-H35 H26-H32 H30-H35

(チョシア番号付け)

H2 H50-H65 H50-H58 H53-H55 H47-H58

H3 H95-H102 H95-H102 H96-H101 H93-H101

10

高頻度可変領域は次の通り「伸展高頻度可変領域」を含みうる：V<sub>L</sub>中に24-36又は24-34(L1)、46-56又は50-56(L2)及び89-97又は89-96(L3)と、V<sub>H</sub>中の26-35(H1)、50-65又は49-65(H2)及び93-102、94-102、又は95-102(H3)。これらの定義の各々に対して上掲のKabat等に従って、可変ドメイン残基を番号付けした。

20

#### 【0091】

「カバットに記載の可変ドメイン残基番号付け」又は「カバットに記載のアミノ酸位置番号付け」なる表現、及びそれらの変異形は、上掲のカバット等における、抗体の収集の重鎖可変ドメイン又は軽鎖可変ドメインに使用される番号付けシステムを意味する。この番号付けシステムを用いると、実際の線状アミノ酸配列は、可変ドメインのFR又はHVRの短縮又はFR又はHVRへの挿入に対応するより少ない又は更なるアミノ酸を含有しうる。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後に単一アミノ酸挿入(カバットによる残基52a)、及び重鎖FR残基82の後に挿入残基(例えばカバットによる残基82a、82b及び82c等)を含みうる。残基のカバット番号付けは、「標準の」カバット番号配列を有する抗体の配列の相同領域でのアラインメントにより、任意の抗体に対して決定され得る。

30

#### 【0092】

抗体のパパイン消化は、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗体結合断片を生成し、各々が単一の抗原結合部位と、名前が容易に結晶化するその能力を反映する残留「Fc」断片を有する。ペプシン処理は、2つの抗原結合部位を持ち、抗原になお架橋できるF(ab')<sub>2</sub>断片を生じる。

#### 【0093】

「Fv」は、完全な抗原認識及び抗原結合部位を含む最小抗体断片である。この領域は、強固な非共有結合の一つの重鎖と一つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。各可変ドメインの3つの高頻度可変領域が相互作用してV<sub>H</sub>-V<sub>L</sub>二量体の表面に抗原結合部位を形成するのはこの構造においてである。集団的には、6つの高頻度可変領域が抗体に抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン(又は抗原に特異的な3つの高頻度可変領域だけを含んでなるFvの半分)でさえ、結合部位全体よりは低い親和性ではあるが、抗原を認識しそれに結合する能力を有している。

40

#### 【0094】

Fab断片は軽鎖の定常ドメインと重鎖の第一定常ドメイン(CH1)をまた含んでいる。Fab'断片は、抗体ヒンジ領域からの一又は複数のシステインを含む重鎖CH1ドメインのカルボキシ末端に2, 3の残基が付加される点でFab断片とは異なる。Fab

50

' - S H は、ここでは、定常ドメインのシステイン残基が少なくとも一つの遊離チオール基を担持している F a b ' についての標記である。F ( a b ' )<sub>2</sub> 抗体断片は、その間にヒンジシステインを有する F a b ' 断片対として元々は生産された。抗体断片の他の化学的カップリングもまた知られている。

#### 【 0 0 9 5 】

任意の脊椎動物種由来の抗体の「軽鎖」には、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ ( ) 及びラムダ ( ) と呼ばれる二つの明確に区別される型の一つに割り当てられることができる。

#### 【 0 0 9 6 】

ここでの「F c 領域」なる用語は、天然配列 F c 領域及び変異体 F c 領域を含む、免疫グロブリン重鎖の C 末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖の F c 領域の境界は変化するかも知れないが、通常、ヒト I g G 重鎖 F c 領域は C y s 2 2 6 の位置又は P r o 2 3 0 からそのカルボキシル末端までの位置のアミノ酸残基から伸長すると定義される。F c 領域の C 末端リジン ( E U 番号付けシステムによれば残基 4 4 7 ) は、例えば抗体の産生又は精製中に、又は抗体の重鎖をコードする核酸を組換え的に操作することによって、取り除かれてもよい。従って、インタクトな抗体の組成物は、全ての K 4 4 7 残基が除去された抗体群、K 4 4 7 残基が除去されていない抗体群、及び K 4 4 7 残基を有する抗体と有さない抗体の混合を含む抗体群を含みうる。

#### 【 0 0 9 7 】

別の定義が示されていないならば、ここでは、免疫グロブリン重鎖における残基の番号付けは、出典明示によりここに明示的に援用される Kabat 等, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991) におけるような E U インデックスのものである。「カバットにおけるような E U インデックス」はヒト I g G 1 E U 抗体の残基番号付けを意味する。

#### 【 0 0 9 8 】

「天然配列 F c 領域」は、天然に見出される F c 領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。天然配列のヒト F c 領域には、天然配列のヒト I g G 1 F c 領域 (非 A - 及び A - アロタイプ) ; 天然配列のヒト I g G 2 F c 領域 ; 天然配列のヒト I g G 3 F c 領域 ; 及び天然配列のヒト I g G 4 F c 領域 ; 並びにその自然に生じる変異体が含まれる。

#### 【 0 0 9 9 】

「変異体 F c 領域」は、少なくとも一のアミノ酸修飾、好ましくは一又は複数のアミノ酸置換により、天然配列の F c 領域とは異なるアミノ酸配列を含む。好ましくは、変異体 F c 領域は、天然配列の F c 領域もしくは親ポリペプチドの F c 領域と比較した場合、少なくとも一のアミノ酸置換、例えば、天然配列の F c 領域又は親のポリペプチドの F c 領域に約 1 から約 1 0 のアミノ酸置換、好ましくは約 1 から約 5 のアミノ酸置換を有する。ここでの変異体 F c 領域は、天然配列の F c 領域及び / 又は親ポリペプチドの F c 領域と好ましくは少なくとも約 8 0 % の相同性を有し、最も好ましくは少なくとも約 9 0 % の相同性を、より好ましくは少なくとも約 9 5 % の相同性を有するであろう。

#### 【 0 1 0 0 】

それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、インタクトな抗体は異なる「クラス」に分類できる。インタクトな抗体の五つの主要なクラス : I g A、I g D、I g E、I g G 及び I g M があり、それらの幾つかは更に「サブクラス」(アイソタイプ)、例えば I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 及び I g A 2 に分類される。抗体の異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれ、 、 、 及び  $\mu$  と呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造及び 3 次元構造はよく知られている。

#### 【 0 1 0 1 】

「一本鎖 F v」又は「s F v」抗体断片は、抗体の V<sub>H</sub> 及び V<sub>L</sub> ドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖に存在する。好ましくは、F v ポリペプチドは、s c F v が抗原結合に望まれる構造を形成するのを可能にするポリペプチドリinker を V<sub>H</sub>

10

20

30

40

50

及び  $V_L$  ドメイン間に更に含む。s c F v の概説については、Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg 及び Moore 編, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994) を参照のこと。

#### 【0102】

「ダイアボディ」なる用語は、二つの抗原結合部位を持ち、その断片が同一のポリペプチド鎖 ( $V_H$ - $V_L$ ) 内で軽鎖可変ドメイン ( $V_L$ ) に結合した重鎖可変ドメイン ( $V_H$ ) を含む抗体断片を指す。非常に短いために同一鎖上で二つのドメイン間での対形成を可能にするリンカーを使用して、ドメインを他の鎖の相補ドメインと強制的に対形成させ、二つの抗原結合部位を創製する。ダイアボディは、例えば欧州特許出願公開第 4 0 4 0 9 7 号；国際公開第 9 3 / 1 1 1 6 1 号；及び Hudson 等, Nat. Med. 9:129-134 (2003)；及び Hollinger 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993) に更に十分に記載されている。

#### 【0103】

「ネイキッド抗体」は、小分子又は放射標識等の異種分子にコンジュゲートされていない抗体である。

#### 【0104】

「単離された」抗体は、その自然環境の成分から同定され分離され及び／又は回収されたものである。その自然環境の汚染成分とは、その抗体の研究、診断又は治療への使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質様又は非タンパク質様溶質が含まれうる。好ましい実施態様では、抗体は、(1) ローリー法で測定して 95 重量% 抗体を越えるまで、最も好ましくは 99 重量% を越えるまで、(2) スピニングカップシークエネーターを使用することにより、少なくとも 15 残基の N 末端又は内部アミノ酸配列を得るのに十分なほど、あるいは、(3) クーマシーブルー又は好ましくは銀染色を用いた還元又は非還元条件下での S D S - P A G E により均一になるまで、精製される。単離された抗体には、抗体の自然環境の少なくとも一つの成分が存在しないため、組換え細胞内のインサイツの抗体が含まれる。しかしながら、通常は、単離された抗体は少なくとも一つの精製工程により調製される。

#### 【0105】

「親和性成熟」抗体とは、その変更を有しない親抗体と比較し、抗原に対する抗体の親和性に改善を生じせしめる抗体の一又は複数の高頻度可変領域における一又は複数の変更を伴っている抗体である。好ましい親和性成熟抗体は、標的抗原に対してナノモル又はピコモルさへの親和性を有する。親和性成熟抗体は、当該分野において知られている手順を使用して生産される。Marks 等 Bio/Technology, 10:779-783(1992) は、 $V_H$  及び  $V_L$  ドメインシャッフリングによる親和性成熟について記載している。 $HVR$  及び／又はフレームワーク残基のランダム突然変異誘発は、Barbas 等, Proc Nat Acad. Sci, USA 91: 3809-3813(1994)；Schier 等, Gene, 169:147-155(1995)；Yelton 等, J. Immunol., 155:1994-2004(1995)；Jackson 等, J. Immunol., 154(7):3310-9(1995)；及び Hawkins 等, J. Mol. Biol., 226:889-896(1992) に記載されている。

#### 【0106】

ここでの「アミノ酸配列変異体」抗体は、主な種抗体と異なるアミノ酸配列を有する抗体である。通常、アミノ酸配列変異体は、主な種抗体と少なくとも約 70% の相同性を有し、好ましくは、それらは主な種抗体と少なくとも約 80%、より好ましくは少なくとも約 90% の相同性である。アミノ酸配列変異体は、主な種抗体のアミノ酸配列内の、又は主な種抗体のアミノ酸配列に隣接した、所定の位置で置換、欠失及び／又は付加を有する。ここでのアミノ酸配列変異体の例には、酸性変異体(例えば脱アミド化された抗体変異体)、塩基性変異体、抗体の一又は二の軽鎖上にアミノ末端リーダー伸展(例えば  $VHS$ -)を有する抗体、抗体の一又は二の重鎖上に C 末端リジン残基を有する抗体などが含まれ、重鎖及び／又は軽鎖のアミノ酸配列に対する変異体の組合せが含まれる。ここで特に興味のある抗体変異体は、抗体の一又は二の軽鎖上にアミノ末端リーダー伸展を含み、場合によっては主な種抗体に対して他のアミノ酸配列及び／又はグリコシル化の相違を更に含ん

でなる抗体である。

【 0 1 0 7 】

ここでの「グリコシル化変異体」抗体は、主な種抗体に結合した一又は複数の炭水化物部分と異なる一又は複数のそれに結合した炭水化物部分を有する抗体である。ここでのグリコシル化変異体の例には、そのFc領域に接着した、G0オリゴ糖構造の代わりにG1又はG2オリゴ糖構造を有する抗体、その一又は二の軽鎖に結合した一又は二の炭水化物部分を有する抗体、抗体の一又は二の重鎖に結合した炭水化物がない抗体等、及びグリコシル化変異の組合せを有する抗体が含まれる。

【 0 1 0 8 】

抗体がFc領域を有する場合、オリゴ糖構造は、例えば残基299（残基のEu番号付けでは298）で、抗体の一又は二の重鎖に結合していてもよい。パーツズマップでは、G0が主要なオリゴ糖構造で、例えばG0-F、G-1、Man5、Man6、G1-1、G1（1-6）、G1（1-3）及びG2のような他のオリゴ糖構造はパーツズマップ組成物中により少量で見出される。特に明記しない限り、ここでの「G1オリゴ糖構造」は、G-1、G1-1、G1（1-6）及びG1（1-3）構造を含む。

【 0 1 0 9 】

ここでの「アミノ末端リーダー伸展」は、抗体の何れか一又は複数の重鎖又は軽鎖のアミノ末端に存在するアミノ末端リーダー配列の一又は複数のアミノ酸残基を指す。例示的なアミノ末端リーダー伸展は、抗体変異体の一方又は両方の軽鎖に存在する3つのアミノ酸残基、VHSを含むか又はこれらからなる。

【 0 1 1 0 】

「脱アミド化」抗体は、その一又は複数のアスパラギン残基が、例えばアスパラギン酸、スクシンイミド又はイソ-アスパラギン酸に誘導体化されているものである。

【 0 1 1 1 】

B . 1 本発明の一般的説明

本発明の実施には、別段の記載がない限り、当業者の技量の範囲内にある分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、及び生化学の一般的な技術を使用する。かかる技術は、例えば“Molecular Cloning: A Laboratory Manual”，2版（Sambrook等，1989）；“Oligonucleotide Synthesis”（M. J. Gait編，1984）；“Animal Cell Culture”（R. I. Freshney編，1987）；“Methods in Enzymology”（Academic Press, Inc.）；“Handbook of Experimental Immunology”，4版（D.M. Weir及びC.C. Blackwell編，Blackwell Science Inc., 1987）；“Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells”（J.M. Miller及びM.P. Calos編，1987）；“Current Protocols in Molecular Biology”（F. M. Ausubel等編，1987）；及び“PCR: The Polymerase Chain Reaction”，（Mullis等編，1994）のような文献に十分に説明されている。

【 0 1 1 2 】

上で検討されたように、IBDの検出又は診断は、患者に観察される多くの変量に依存する様々な分類システムによって現在は達成されている。本発明は、IBDに関連する遺伝子の同定に基づく。従って、かかる遺伝子の発現レベルは、IBDの患者を同定するための診断マーカーとなりうる。実施例に記載されているように、IBD患者における多くの遺伝子の発現差異が観察されている。よって、本発明によれば、表1に列挙された遺伝子はIBDで異なって発現されるものとして同定されている。



表 1

遺伝子	症状	発現における 変化	配列番号 核酸	配列番号 アミノ酸	図
IRTA1	CD	減少	1	2	1, 2
CCL23 (CKベータ8-1)	CD	減少	3	5	3, 5
CCL23 (CKベータ8)			4	6	4,6
CXCL13	CD	減少	7	8	7,8
ATG16L1 (アイソフォーム 2)	CD	減少	9	11	9,11
ATG16L1 (アイソフォーム1)			10	12	10,12
ATG4D	CD	減少	13	14	13,14
ATG3	CD	減少	15	16	15,16
ATG12	CD	増加	17	18	17,18
ATG16L2	CD	増加	19	20	19,20
LC3B	CD	増加	21	22	21,22

10

20

## 【 0 1 1 3 】

## a . 本発明のバイオマーカー

本発明は表 1 に列挙された I B D に対する数多くの遺伝子発現マーカー又はバイオマーカーを提供する。本発明の一実施態様では、バイオマーカーは（ここに記載の）マーカーパネルでの使用に適している。かかるパネルは、表 1 からの一又は複数のマーカーからの一又は複数のマーカーを含みうる。当業者であれば、ここに記載のパネルで使用するのに適した表 1 からバイオマーカーの様々な組合せが分かるであろう。

30

## 【 0 1 1 4 】

表 1 の遺伝子は、正常及び病気の被験体における任意の遺伝子の発現間に、又は病気の被験体における病気の進行の様々な段階において、少なくとも約 1 倍、少なくとも約 1 . 5 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2 . 5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 3 . 5 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 4 . 5 倍、少なくとも約 5 倍、少なくとも約 5 . 5 倍、少なくとも約 6 倍、少なくとも約 7 倍、少なくとも約 8 倍、少なくとも約 9 倍、又は少なくとも約 1 0 倍の違いがある時に異なって発現されると考えられる。

本発明の一実施態様では、マイクロアレイ分析によって同定される I B D マーカーの好ましい一組は、I B D において上方制御されるマーカーを含む。好ましくは、上方制御されるマーカーの該一組は、A T G 1 2、A T G 1 6 L 2 及び L C 3 B（オートファジー経路の調節因子）を含む。

40

## 【 0 1 1 5 】

下方制御されるマーカーの好ましい一組は、免疫関連遺伝子 I R T A 1 - 新規の表面 B 細胞受容体、C C L 2 3、C X C L 1 3、及び A T G 1 6 L 1、A T G 4 D；及び A T G 3 を含むオートファジー経路の調整因子を含む。I R T A 1 は、F C R H 4；I G F P 2；I R T A 1；M G C 1 5 0 5 2 2；M G C 1 5 0 5 2 3；d J 8 0 1 G 2 2 . 1；F C R L 4 としても知られる。C C L 2 3 は、C K b 8；M I P 3；C k b - 8；M I P - 3；M P I F - 1；S C Y A 2 3；C k b - 8 - 1；C K - B E T A - 8；C C L 2 3 としても知られる。C X C L 1 3 は、B L C；B C A 1；A N G I E；B C A - 1；B L R 1 L；A N G I E 2；S C Y B 1 3；C X C L 1 3 としても知られる。A T G 1 6 L 1 は、I B D 1 0；W D R 3 0；A P G 1 6 L；A T G 1 6 L；F L J 0 0 0 4 5；F L J 1 0 0 3

50

5 ; F L J 1 0 8 2 8 ; F L J 2 2 6 7 7 ; A T G 1 6 L 1としても知られる。A T G 4 Dは、A P G 4 D ; A U T L 4 ; A P G 4 - D ; A T G 4 Dとしても知られる。A T G 3は、A P G 3 ; A P G 3 L ; P C 3 - 9 6 ; F L J 2 2 1 2 5 ; M G C 1 5 2 0 1 ; A P G 3 - L I K E ; D K F Z p 5 6 4 M 1 1 7 8 ; A T G 3としても知られる。A T G 1 2は、A P G 1 2 ; F B R 9 3 ; A P G 1 2 L ; H A P G 1 2 ; A T G 1 2としても知られる。A T G 1 6 L 2は、W D R 8 0 ; F L J 0 0 0 1 2 ; A T G 1 6 L 2としても知られる。L C 3 Bは、L C 3 B ; M A P 1 A / 1 B L C 3 ; M A P 1 L C 3 Bとしても知られる。ここで記載されるバイオマーカーのパネルは、これらのマーカーの一つ、一以上、又は全てを含み得る。パネルはC C L 2 3を含み得る。または、パネルはオートファジー経路の調整因子に該当する少なくとも一つのマーカーを含み得る。パネルは、一又は複数のI R T A 1、C C L 2 3及びC X C L 1 3を更に含み得る。

10

#### 【0116】

バイオマーカーのパネルは、表1のマーカーの一又は複数又は全てに加えて図24、25、26又は27から少なくとも一つのマーカーを含みうる。パネルは、全て図24、25、26又は27から少なくとも一つのマーカーを含みうる。

#### 【0117】

上に提供された一覧表のメンバーは、単一のマーカーとして又は任意の組合せで、本発明の予後及び診断アッセイに使用するのに好ましい。本発明のI B Dマーカーは異なるように発現された遺伝子又は遺伝子の領域である。哺乳動物被験体からの試験試料中のコントロールに対する一又は複数のマーカーの発現のレベル差は、以下に更に詳細に記載する方法の一又は複数によって検出されるRNA転写物又は発現産物のレベルから決定することができる。

20

#### 【0118】

正常細胞及びI B Dの哺乳動物被験体からの細胞におけるRNA転写物の発現差異のエビデンスに基づいて、本発明はI B Dのための遺伝子マーカーを提供する。本発明によってもたらされるI B Dマーカーと関連した情報によって、医師はより賢明な処置の決定をなし、個々の患者の必要性に対してI B Dの治療をあつらえ、それによって治療の恩恵を最大にし、有意な恩恵を提供せず毒性の副作用による深刻な危険性をしばしばもたらす不要な治療に患者を暴露することを最小にする。

#### 【0119】

多重分析物遺伝子発現試験は、幾つかの関連する生理プロセス又は成分細胞性特性の各々に関与する一又は複数の遺伝子の発現レベルを測定することができる。ある例では、試験の予測力と従ってその有用性は、個々の遺伝子の発現値よりも結果に高度に相関するスコアを計算するために個々の遺伝子に対して得られた発現値を使用することによって改善できる。例えば、エストロゲン受容体陽性でリンパ節陰性の乳癌の再発の可能性を予測する定量スコア（再発スコア）の計算は米国特許出願公開第20050048542号に記載されている。そのような再発スコアを計算するために使用される等式は再発スコアの予測値を最大にするために遺伝子をグループ化する場合がある。遺伝子のグループ化は、上で検討されたような生理機能又は成分細胞性特性へのその寄与の知識に少なくとも部分的に基づいて実施されうる。グループの形成はまた様々な発現値の再発スコアに対する寄与の数学的重み付けを容易にしうる。生理学的プロセス又は成分細胞性特性を表す遺伝子群の重み付けは、I B Dの病理及び臨床的結果に対するそのプロセス又は特性の寄与を反映しうる。従って、重要な態様では、本発明はまた併せて個々の遺伝子又は同定された遺伝子のランダムな組合せよりも更に信頼性があり強力な結果の予測指標であるここで同定される遺伝子の特定の群を提供する。

30

40

#### 【0120】

また、再発スコアの決定に基づいて、再発スコアの特定の値で患者をサブグループに分割するよう選択することができ、ここで、与えられた範囲に値を有する全ての患者を特定のリスクグループに属するものとして分類できる。よって、選択される値がそれぞれより大なる又は小なるリスクを持つ患者のサブグループを定めるであろう。

50

## 【0121】

I B Dの発症又は進行の予測における遺伝子マーカーの有用性はそのマーカーに独特なものでなくともよい。特定の試験マーカーと非常に類似した発現パターンを有する代替マーカーを試験マーカーに置換するか又は試験マーカーに加えて使用することができ、試験の全体的な予測上の有用性に影響は殆どない。二つの遺伝子の非常に類似した発現パターンは、特定のプロセスにあり、及び/又は共通の調節コントロール下にある双方の遺伝子の関連から生じうる。本発明は、本発明の方法でのそのような代替遺伝子又は遺伝子セットの使用を含み、また考える。

## 【0122】

I B Dの発症及び/又は進行を予測する本発明によって提供されるマーカー及び関連情報はまたI B Dの患者の治療のための薬剤化合物の効能を試験する臨床試験に含める患者をスクリーニングする際に有用性を有している。

10

## 【0123】

I B Dの存在、発症及び/又は進行を予測する本発明によって提供されるマーカー及び関連情報は、I B D治療が適切かどうかを決定するための基準として有用である。例えば、試験の結果が、I B Dマーカーがコントロール試料に対して個体からの試験試料で異なって発現されることを示している場合、I B D治療が適切でありうる。個体は、I B Dであることが知られていない個体、I B Dであることが知られている個体、I B Dであると過去に診断されI B Dの治療を受けている個体、又はI B Dであると過去に診断されI B Dに立ち向かうために手術をした個体でありうる。また、本発明はI B Dを治療する方法

20

## 【0124】

他の実施態様では、I B Dマーカー及び関連する情報は、遺伝子の転写物又はその発現産物のレベル又は活性を調節する試薬を設計し又は製造するために使用される。上記試薬には、限定しないが、アンチセンスRNA、低分子阻害性RNA ( siRNA )、リボザイム、モノクローナル又はポリクローナル抗体が含まれうる。更なる実施態様では、上記

30

## 【0125】

本発明の様々な実施態様では、以下に記載される様々な技術的アプローチ法が、開示された遺伝子の発現レベルの決定に利用できる。特定の実施態様では、各遺伝子の発現レベルは、エキソン、イントロン、タンパク質エピトープ及びタンパク質活性を含む遺伝子の発現産物の様々な特徴に関して決定されうる。他の実施態様では、遺伝子の発現レベルは、遺伝子の構造の解析から、例えば遺伝子のプロモーターのメチル化パターンの解析から

40

## 【0126】

## b. 発明の診断方法

本発明はI B Dマーカーの発現差異に基づき哺乳動物被験体におけるI B Dを検出又は診断する方法を提供する。一実施態様では、該方法は上で検討されたI B Dマーカーのパネルの使用を含む。パネルは表1から選択される一又は複数のI B Dマーカーを含みうる。他の一実施態様では、パネルは、A T G 1 6 L 1及び表1から選択された更なる1つのI B Dマーカーを含む。

## 【0127】

ある実施態様では、I B Dマーカーのパネルは、少なくとも1のI B Dマーカー、少なくとも2のI B Dマーカー、少なくとも3のI B Dマーカー、少なくとも4のI B Dマ-

50

カー、少なくとも5のIBDマーカー、少なくとも6のIBDマーカー、少なくとも7のIBDマーカー、少なくとも8のIBDマーカー、少なくとも9のIBDマーカーを含む。一実施態様では、パネルは5の増分でマーカーを含む。別の実施態様では、パネルは10の増分でマーカーを含む。該パネルは、コントロールに対してIBDにおいて過剰発現されるIBDマーカー、コントロールに対してIBDにおいて過少発現されるIBDマーカー、又はコントロールに対してIBDにおいて過剰発現及び過少発現の双方が生じるIBDマーカーを含みうる。好ましい実施態様では、該パネルは、CDにおいて上方制御された一又は複数のマーカーと、CDにおいて下方制御された一又は複数のマーカーを含む。

#### 【0128】

他の実施態様では、本発明のパネルは、コントロールに対して活動的IBDにおいて過剰発現されるIBDマーカー、コントロールに対して活動的IBDにおいて過少発現されるIBDマーカー、又はコントロールに対して活動的IBDにおいて過剰発現及び過少発現の双方が生じるIBDマーカーを含みうる。他の実施態様では、本発明のパネルは、コントロールに対して非活動的IBDにおいて過剰発現されるIBDマーカー、コントロールに対して非活動的IBDにおいて過少発現されるIBDマーカー、又はコントロールに対して非活動的IBDにおいて過剰発現及び過少発現の双方が生じるIBDマーカーを含みうる。好ましい実施態様では、活動的IBDはCDである。他の好ましい実施態様では、非活動的IBDはCDである。

#### 【0129】

好ましい実施態様では、哺乳動物被験体においてIBDの存在を診断又は検出する方法は、被験体から得られた試験試料中のIBDマーカーのパネルからのRNA転写物又はその発現産物の、コントロールにおける発現レベルに対する発現レベル差を決定することを含み、ここで、発現レベルの差が、試験試料が得られた被験体におけるIBDの存在を示している。試験試料中の発現差異は、ここで検討されたようにコントロールに対して高い及び/又は低いものでありうる。

#### 【0130】

コントロールに対して、患者から得られた生物学的試料中における、上記リストに提供された遺伝子、又は対応するRNA分子又はコード化タンパク質の一又は複数の発現又は活性の差が患者におけるIBDの存在を示している。コントロールは、例えば、IBD患者において上方制御（又は下方制御）されることが知られている同じ細胞中に存在する遺伝子（ポジティブコントロール）でありうる。あるいは、又は加えて、コントロールは、同じ細胞型の正常細胞中の同じ遺伝子（ネガティブコントロール）の発現レベルでありうる。発現レベルは、例えばグリセルアルデヒド-3-ホスフェート-デヒドロゲナーゼ（GAPDH）及び/又は -アクチンのようなハウスキーピング遺伝子の発現レベルに、あるいは試験された試料中の全ての遺伝子の発現レベルに正規化することがまたできる。一実施態様では、上述の遺伝子の一又は複数の発現は、それが例えば同じ型の他の試料と比較して中央値以上ならばポジティブな発現と見なされる。中央値発現レベルは遺伝子発現の測定と本質的に同時に決定することができるか、又は予め決定されうる。これら及び他の方法は当該分野でよく知られており、当業者には明らかである。

#### 【0131】

IBD患者を同定するための方法がここに提供される。この患者集団のうち、IBDの患者は、患者から得られた細胞を含む生物学的試料中における遺伝子、対応するRNA分子又はコード化タンパク質の一又は複数の発現レベルを決定することによって同定することができる。生物学的試料は、例えばここに記載された組織生検でありうる。

#### 【0132】

本発明の方法は、IBD診断アッセイ及びイメージング方法に関する。一実施態様では、アッセイは、ここに記載された抗体を使用して実施される。本発明はまたタンパク質の検出及び定量のために有用な様々な免疫学的アッセイを提供する。これらのアッセイは、限定しないが、様々なタイプのラジオイムノアッセイ、酵素結合免疫吸着検定法（ELI

10

20

30

40

50

S A)、酵素結合免疫蛍光アッセイ (E L I F A) 等を含む当該分野でよく知られた様々な免疫学的アッセイ様式で実施される。また、限定しないが、標識された抗体を使用する放射シンチグラフィイメージング法を含むここに記載された分子の発現によって特徴付けられる I B D を検出可能な免疫学的なイメージング法がまた本発明によって提供される。かかるアッセイは、ここに記載された一又は複数の分子の発現によって特徴付けられる I B D の検出、モニター、診断及び予後に臨床的に有用である。

【 0 1 3 3 】

本発明の他の態様は、ここに記載された分子を発現する細胞を同定するための方法に関する。ここに記載の分子の発現プロファイルは、それを I B D に対する診断マーカーにする。従って、分子の発現の状態は、疾患の進行段階の罹患率、進行速度、及び / 又は活動的 I B D 又は非活動的 I B D における徴候の突然且つ深刻な発症、つまり突然の再発を含む様々な因子を予測するのに有用な情報を提供する。

10

【 0 1 3 4 】

一実施態様では、本発明は I B D を検出する方法を提供する。哺乳動物被験体からの試験試料と既知の正常な哺乳動物からのコントロール試料がそれぞれ抗 I B D マーカー抗体又はその断片に接触させられる。I B D マーカーの発現レベルが測定され、コントロール試料に対する試験試料中の発現レベルの差が、試験試料が得られた哺乳動物被験体における I B D を示すものである。ある実施態様では、試験試料中における I B D マーカー発現のレベルは、コントロールにおける発現のレベルよりも高いことが決定され、高い発現レベルが、試験試料が得られた被験体における I B D の存在を示す。他の実施態様では、試験試料中における I B D マーカー発現のレベルは、コントロールにおける発現のレベルよりも低いことが決定され、低い発現レベルが、試験試料が得られた被験体における I B D の存在を示す。

20

【 0 1 3 5 】

他の実施態様では、本発明の方法によって検出される I B D は、哺乳動物被験体における I B D の再発又は突然の再発である。

【 0 1 3 6 】

好ましい実施態様では、該方法は、薬剤療法又は外科手術のような I B D の治療を受けた I B D と過去に決定された哺乳動物被験体において I B D の突然の再発又は I B D の再発を検出するために用いられる。I B D の最初の検出後に、更なる試験試料を、I B D となっていることが見出された哺乳動物被験体から得てもよい。更なる試料は、最初の試料が取られた後、数時間後、数日後、数週間後、又は数ヶ月後に得ることができる。当業者であれば、第二、第三、第四、第五、第六等の試験試料を含みうるかかる更なる試料を得るために適切なスケジュールは分かるであろう。最初の試験試料と更なる試料 ( 及び代わりにここに記載されたコントロール試料 ) が抗 I B D マーカー抗体と接触させられる。I B D マーカーの発現レベルを測定し、最初の試験試料と比較した更なる試験試料中の発現レベルの差が、試験試料が得られた哺乳動物被験体における I B D の突然の再発又は再発を示すものである。

30

【 0 1 3 7 】

一態様では、本発明の方法は決定工程に関する。一実施態様では、決定工程は、コントロールに対しての試験試料中の一又は複数の I B D マーカーの発現レベルを測定することを含む。典型的には、ここに記載されたように、I B D マーカーの発現レベルの測定は、ここに記載された技術の一又は複数を実施することにより、コントロールに対して I B D マーカーの発現差異について試験試料を分析することを含む。試験試料とコントロールから得られた発現レベルデータを、発現レベル差について比較する。他の実施態様では、決定工程は、試験試料が得られた被験体に I B D が存在しているかどうかを評価するための試験試料及びコントロール発現データの検査を更に含む。

40

【 0 1 3 8 】

本発明の方法は、I B D マーカーを検出するための有益な手段である。バイオマーカー発現又はタンパク質レベルの測定は、適切なプロセッサにより実行されるソフトウェアブ

50

プログラムを用いて実行され得る。適切なソフトウェア及びプロセッサは、公知技術であり市販されている。プログラムは、プロセッサに関連付けられたＣＤ－ＲＯＭ、フロッピーディスク、ハードディスク、ＤＶＤ又はメモリのような有形媒体に格納されるソフトウェアにおいて具体化され得るが、当業者は、全プログラム又はそれらの一部があるいは、プロセッサ以外の装置によって実行、及び／又はファームウェア及び／又は専用ハードウェアにおいて周知の方法で具体化されることを容易に理解するだろう。

#### 【 0 1 3 9 】

一又は複数のＩＢＤマーカーの測定の後、アッセイの結果、所見、診断、予測及び／又は治療推奨が、典型的には記録され、例えば技術者、医師及び／又は患者に伝えられる。ある実施態様では、例えば患者及び／又は主治医等の関係者にかかる情報を伝えるために、コンピュータが使用される。幾つかの実施態様では、結果又は診断が伝えられる国又は管轄区域とは異なる国又は管轄区域で、アッセイが実施され又はアッセイ結果が解析される。

10

#### 【 0 1 4 0 】

診断を容易にするために、一又は複数のＩＢＤマーカーのレベルは表示装置に表示されることが出来、電氣的に、又は限定するものではないが中でもＶＣＲ、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤ－ＲＯＭ、ＵＳＢフラッシュメディアによって読取り可能なもの等のアナログテープ等の機械が読取り可能な媒体に収められる。このような機械読取り可能媒体はまた、例えば制限するものではないが、臨床パラメータ及び一般的な実験リスクファクタ等の更なる試験結果を含むことが出来る。あるいは又は加えて、機械読取り可能媒体は、病歴及び何れかの関連家族歴等の被験体情報を含んでもよい。

20

#### 【 0 1 4 1 】

本発明の方法は、商業的な診断目的のために実践される時は一般的に、ここに記載される一又は複数のバイオマーカーの正規化レベルのレポート又はまとめを作成する。本発明の方法は、患者及びＩＢＤに関する一又は複数の予測を含んで成るレポートを作成する。

#### 【 0 1 4 2 】

本発明の方法及び報告は、レポートをデータベースに格納することを更に含むことができる。あるいは、方法は更に、被験体についてデータベースに記録を作り、データを追加することが出来る。一実施態様では、レポートは紙のレポートであり、別の実施態様では、レポートは聴覚性レポートであり、別の実施態様では、レポートは電子記録である。レポートが医師及び／又は患者に提供されることが考えられる。レポートの受領は、データ及び報告を含むサーバコンピュータへのネットワーク接続の樹立、及びサーバコンピュータからデータ及びレポートを要求することを更に含むことができる。本発明によって提供される方法は、また、全てにおいて又は部分的に自動化され得る。

30

#### 【 0 1 4 3 】

幾つかの実施態様では、決定工程は、( i ) 試験試料及びコントロールにおけるＩＢＤマーカー発現の異なるレベルを測定する；及び／又は( i i ) 試験試料及びコントロールにおけるＩＢＤマーカー発現の異なるレベルの測定から得られたデータを分析する目的のために適切なプロセッサによって実行されるソフトウェアプログラムの使用を含む。適切なソフトウェア及びプロセッサは、公知技術であり市販されている。プログラムは、プロセッサに関連付けられたＣＤ－ＲＯＭ、フロッピーディスク、ハードディスク、ＤＶＤ又はメモリのような有形媒体に格納されるソフトウェアにおいて具体化され得るが、当業者は、全プログラム又はそれらの一部があるいは、プロセッサ以外の装置によって実行、及び／又はファームウェア及び／又は専用ハードウェアにおいて周知の方法で具体化されることを容易に理解するだろう。

40

#### 【 0 1 4 4 】

決定工程後、測定結果、所見、診断、予想及び／又は推奨治療が典型的には記録され、例えば技師、医師及び／又は患者に伝えられる。ある実施態様では、コンピュータを使用して、患者及び／又は担当医師のような関係者にそのような情報を伝える。ある実施態様では、結果又は診断が伝えられる国又は管轄区域とは異なる国又は管轄区域で、アッセイ

50

が実施され又はアッセイ結果が解析される。

【0145】

好ましい実施態様では、ここでのIBDマーカーの一又は複数を有する被験体において測定されたここに開示された一又は複数のIBDマーカーの発現レベルに基づく診断、予測及び/又は推奨治療は、アッセイが完了し、診断及び/又は予測が作成された後に出来るだけ早く被験体に伝えられうる。結果及び/又は関連情報は、被験体を治療する医師によって被験体に伝えられうる。あるいは、結果は、書面、伝達の電子形態、例えば電子メール、又は電話を含む任意の伝達手段によって被験体に直接伝えることができる。伝達は、電子メール通信の場合におけるように、コンピュータの使用により容易にすることができる。ある実施態様では、診断試験の結果及び/又は導かれた結論及び/又は試験に基づく治療の推奨を含む伝達を作成され、テレコミュニケーションの熟練した技術者にはよく知られているコンピュータハードウェア及びソフトウェアの組合せを使用して被験体に自動的に配信されうる。ヘルスケア向けのコミュニケーションシステムの一例は米国特許第6283761号に記載されている；しかしながら、本発明はこの特定のコミュニケーションシステムを利用する方法に限られるものではない。本発明の方法のある実施態様では、試料のアッセイ、疾患の診断、及びアッセイ結果又は診断の伝達を含む方法工程の全て又は一部が異なった（例えば外国の）管轄区域で実施されうる。

10

【0146】

本発明は、限定しないが、上行結腸組織、下行結腸組織、S状結腸組織、及び回腸末端組織を含む胃腸管に関連した組織におけるIBDマーカーの発現差異と血清、精液、骨、前立腺、尿、細胞調製物等のような他の生物学的試料における発現も検出するためのアッセイを提供する。IBDマーカーの発現差異を検出するための方法はまたよく知られており、例えば免疫沈降、免疫組織化学分析、ウェスタンブロット分析、分子結合アッセイ、ELISA、ELIFA等を含む。例えば、生物学的試料中のIBDマーカーの発現差異を検出する方法は、最初に試料を抗IBDマーカー抗体、そのIBDマーカー反応性断片、又は抗IBDマーカー抗体の抗原結合領域を含む組換えタンパク質に接触させ；ついで試料中のIBDマーカータンパク質の結合を検出することを含む。

20

【0147】

本発明の様々な実施態様では、限定しないが、RT-PCR、マイクロアレイ、遺伝子発現の連続解析(SAGE)及びMassively Parallel Signature Sequencing(MPSS)による遺伝子発現解析(以下に詳細に検討する)を含む様々な技術的アプローチ法が、開示された遺伝子の発現レベルの決定に利用できる。特定の実施態様では、各遺伝子の発現レベルは、エキソン、イントロン、タンパク質エピトープ及びタンパク質活性を含む遺伝子の発現産物の様々な特徴に関連して決定れうる。他の実施態様では、遺伝子の発現レベルは、遺伝子の構造解析から、例えば遺伝子プロモータのメチル化パターンの解析から推定されうる。

30

【0148】

一実施態様では、本発明は、被験体から得られた試験試料において、表1のポリペプチドをコードする核酸の発現のレベルが、コントロールにおける発現のレベルに対して異なることを決定することによって哺乳類動物被験体におけるIBDの存在を診断する方法を提供し、異なる発現のレベルは、試験試料が得られた被験体におけるIBDの存在を示す。

40

【0149】

ここに記載される方法において、決定工程は、哺乳類動物被験体から試験試料を得る工程によって先行されうる。決定工程は、また、哺乳類動物被験体からの試験試料を、異なる発現のレベルの検出のための薬剤と接触させる工程によって先行されうる。

【0150】

別の実施態様では、本発明は、被験体から得られた試験試料において、表1のポリペプチドをコードする核酸の発現のレベルが、コントロールにおける発現のレベルに対して異なることを決定することによって、哺乳類動物被験体のIBD関連炎症の度合いを診断す

50

る方法を提供し、異なる発現のレベルは試験試料が得られた被験体におけるIBD関連炎症の度合いを示す。別の実施態様では、決定工程は、哺乳類動物被験体から試験試料を得る工程によって先行されうる。一他の実施態様では、決定工程は、また、哺乳類動物被験体からの試験試料を、異なる発現のレベルの検出のための薬剤と接触させる工程によって先行されうる。

#### 【0151】

##### c. 本発明の治療方法

本発明は、ここに記載の診断方法によって哺乳動物被験体におけるIBDの存在を検出し、ついで該哺乳動物被験体にIBD治療剤を投与することを含む治療を必要とする被験体においてIBDを治療する方法を提供する。当業者であれば、本発明での使用に適しているであろう様々なIBD治療剤を把握できる（その全体を出典明示によりここに援用するSt Clair Jones, Hospital Pharmacist, May 2006, Vol. 13; pages 161-166を参照）。本発明は治療を必要とする被験体に一又は複数のIBD治療剤が投与されるIBDの治療方法を考慮する。一実施態様では、IBD治療剤は、アミノサリチル酸、副腎皮質ステロイド、及び免疫抑制剤の一又は複数である。好ましい実施態様では、アミノサリチル酸は、スルファサラジン、オルサラジン、メサラミン、バルサラジド、及びアサコールの一つである。他の好ましい実施態様では、例えばスルファサラジンとオルサラジンの組合せのような複数のアミノサリチル酸類が同時投与される。他の好ましい実施態様では、副腎皮質ステロイドは、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、6-メルカプトプリン（6-MP）、アザチオプリン、メトトレキセート、及びシクロスポリンでありうる。他の好ましい実施態様では、IBD治療剤は抗生物質、例えばシプロフロキサシン及び/又はメトロニダゾール；又は抗体ベースの薬剤、例えばインフリキシマブ（レミケード（登録商標））でありうる。

#### 【0152】

患者が典型的に治療される毒性が最小のIBD治療剤はアミノサリチル酸類である。典型的には一日4回投与されるスルファサラジン（アザルフィジン）は、スルファピリジンにアゾ結合によって結合されるアミノサリチル酸（5-ASA）の活性分子からなる。結腸中の嫌気性菌がアゾ結合を分裂させて活性な5-ASAを放出する。しかしながら、少なくとも20%の患者は、可逆性精子異常、胃腸障害又はスルファ成分に対するアレルギー反応のような顕著な副作用が伴うため、スルファピリジンに耐えることができない。これらの副作用はオルサラジンを摂る患者では低減される。しかしながら、スルファサラジンもオルサラジンも何れも小腸炎症の治療に効果的ではない。小腸に放出される5-ASAの他の製剤（例えばメサラミン及びアサコール）が開発されている。通常は、5-ASA治療法が十分な効能を示すのに6-8週かかる。5-ASA治療法に応答しない患者又はより重篤な疾患を持つ患者には、副腎皮質ステロイド類が処方される。しかしながら、これは、短期の治療法であり、維持療法として使用することはできない。臨床的寛解が副腎皮質ステロイドを用いて2-4週内で達成されるが、副作用が顕著であり、クッシングゴールドフェース(Cushing goldface)、顔ひげ、深刻な気分変動及び不眠を含む。スルファサラジン及び5-アミノサリチル酸調製物への応答はCDでは乏しく、初期の潰瘍性大腸炎ではまずまずから中程度で、重篤なUCでは乏しい。これらの薬剤が失敗した場合、強力な免疫抑制剤、例えばシクロスポリン、プレドニゾン、6-メルカプトプリン又はアザチオプリン（肝臓において6-メルカプトプリンに転換）が典型的には試される。CDの患者に対しては、副腎皮質ステロイド類及び他の免疫抑制剤の使用は、この疾患にありふれた瘻孔及び膿瘍に由来する腹部内敗血症の高いリスクのため、注意深くモニターされなければならない。およそ25%のIBD患者が疾患の過程で手術（結腸切除術）を必要とする。

#### 【0153】

IBDの治療は、限定しないが、腸切除術、吻合術、結腸切除術、直腸結腸切除術、及び造瘻術、又はその任意の組合せを含む外科手技を含みうる。

#### 【0154】

10

20

30

40

50



薬学的医薬及び手術に加えて、栄養療法のようなIBDに対する非常套的な治療法もまた試みられている。例えば、Flexical（登録商標）という半成分的処方物が、ステロイドのプレドニゾンと同じ効果を有することが示されている。Sanderson等、Arch. Dis. Child. 51:123-7 (1987)。しかしながら、半成分的処方物は比較的高価であり、通常は好まれず、その使用は制限されている。タンパク質全体を導入する栄養療法はまたIBDの症状を軽減するために試みられてきた。Giafer等、Lancet 335:816-9 (1990)。米国特許第5461033号には、牛乳から単離された酸性カゼイン及びTGF-2の使用が開示されている。Beattie等、Aliment. Pharmacol. Ther. 8:1-6 (1994)には、IBDの子供の幼児期の処方にカゼインを使用する方法が開示されている。米国特許第5952295号には、IBDの治療用の腸溶性製剤にカゼインを使用する方法が開示されている。しかしながら、栄養療法は、非毒性ではあるが対症療法に過ぎず、疾病の根源にある原因を治療することはできない。

10

20

30

40

50

#### 【0155】

本発明は、例えばインビトロ、エキソビボ及びインビボ治療法を含むIBD治療方法を考慮している。本発明は、増加した及び/又は減少したIBDマーカーの発現のようなここに開示された一又は複数のIBDマーカーの発現を伴う被験体においてIBD疾患状態を検出した際に、治療を必要とする被験体におけるIBDを治療するための有用な方法を提供する。好ましい実施態様では、該方法は、(a)該被験体から得られた試験試料において、(i)表1から選択された一又は複数のポリペプチドをコードする一又は複数の核酸；又は(ii)表1に列挙された一又は複数の遺伝子のRNA転写物又はその発現産物の、発現レベルが、コントロールにおける発現レベルに対して高い、及び/又は低いことを決定し、上記発現の高い及び/又は低いレベルが、試験試料が得られた被験体におけるIBDの存在を示しており；(b)上記被験体に有効量のIBD治療剤を投与することを含む。決定工程(a)は多重IBDマーカーの発現の測定を含みうる。

#### 【0156】

該治療方法はIBDを検出し、かかる治療を必要とする被験体に有効量のIBD治療剤を投与することを含む。ある実施態様では、IBD疾患状態には、一又は複数のIBDマーカーの発現の増加及び/又は減少が伴う。

#### 【0157】

一態様では、本発明は、IBDを治療又は予防するための方法を提供し、該方法は、被験体におけるIBDの存在を検出し、被験体に有効量のIBD治療剤を投与することを含む。ここで検討されるようにアミノサリチル酸類、副腎皮質ステロイド類、及び免疫抑制剤を含む任意の適切なIBD治療剤を治療方法において使用することができる。

#### 【0158】

ここでの方法の何れにおいても、ここで検討された単一のIBD治療剤と共に、被験体又は患者に、治療を必要とする被験体の症状を治療することができる他の活性剤である有効量の第二の医薬（ここでの単一のIBD治療剤が第一の医薬である）を投与することができる。例えば、アミノサリチル酸は、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、又は他のアミノサリチル酸と同時投与されうる。かかる第二医薬のタイプは、IBDのタイプ、その重篤度、患者の状態及び年齢、用いた第一医薬のタイプと用量等を含む様々な因子に依存する。

#### 【0159】

第一医薬と第二医薬を使用するかかる治療は、併用投与（二以上の薬剤が同じ又は別個の製剤に含まれる）、及び第一医薬の投与が第二医薬の投与の前、及び/又は次に生じる別個の投与を含む。一般に、かかる第二医薬は、第一医薬が投与された後、48時間以内に、又は24時間以内に、又は12時間以内に、又は第一医薬後3 - 12時間以内に投与され得、あるいは、好ましくは約1から2日、約2から3日、約3から4日、約4から5日、約5から6日、又は6から7日である予め選択された時間にわたって投与されうる。

#### 【0160】

第一及び第二医薬は、同時に、連続的に、又は第一及び第二医薬を交互に、又は他の治療法で応答性がない場合に投与することができる。よって、第二医薬の併用投与は、別個の製剤又は単一の薬学的製剤を使用する同時投与（同時的投与）と、好ましくは双方の（又は全ての）医薬が同時にその生物学的活性を作用させる間には時間間隔がある何れかの順の連続投与を含む。これらの第二医薬は全て第一医薬と互いに又はそれら自体と併用されて使用され得、よって、ここで使用される「第二医薬」という表現はそれが第一医薬とは別の唯一の医薬であることは意味していない。従って、第二医薬は一つの医薬である必要はなく、一を越えるかかる医薬を構成し又は含みうる。ここで記載するこれら第二医薬は、一般に第一医薬と同じ投薬量及び投与経路で、又は第一医薬の投薬量のおよそ1から99%で使用される。かかる第二医薬が仮に使用される場合、好ましくは、それらは、それらによって引き起こされる副作用を除去し又は減少させるため、第一医薬が存在していない場合よりも低い量で、特に第一医薬での初期投薬量を越えた続く投薬量で使用される。

10

20

30

40

50

#### 【0161】

本発明の方法がIBDを治療又は予防するために一又は複数のIBD治療剤を投与することを含む場合、IBDを治療又は予防するためにまた実施される外科手技と投与工程を結合することが特に望ましい場合がある。本発明によって考えられるIBD外科手技は、限定しないが、腸切除術、吻合術、結腸切除術、直腸結腸切除術、及び造瘻術、又はその任意の組合せを含む。例えば、ここに記載されたIBD治療剤は、例えばIBDの治療における治療スキームにおいて結腸切除術と組み合わせることができる。かかる併用療法は、IBD治療剤の投与が外科手技の前、及び/又は後に生じうる別個の投与を含む。

#### 【0162】

一又は複数のIBD治療剤の組合せ、又は一又は複数の治療剤とここに記載の外科手技の組合せでの治療は、好ましくはIBDの徴候又は症状の改善を生じる。例えば、かかる治療法は、IBDの病理の重篤性の減少によって裏付けられるように、IBD治療剤治療計画と外科手技を受ける被験体に改善を生じうる。

#### 【0163】

IBD治療剤は、非経口、皮下、腹腔内、肺内、及び鼻腔内を含む任意の適切な手段によって投与され、局所治療が望まれるならば、病巣内投与される。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与を含む。投薬は、投与が短期か慢性的かどうかによって部分的に依存して、任意の適した経路、例えば静脈内又は皮下注射のような注射によってなされうる。

#### 【0164】

本発明の方法に従って投与されるIBD治療剤は、良好な医療実務に一致した態様で製剤され、用量決定され、投与される。この点において考慮される因子には、治療されている特定の疾患、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療実務者に知られている他の因子が含まれる。第一医薬はその必要はないが、場合によってはここに記載された一又は複数の更なる医薬（例えば第二、第三、第四等の医薬）と共に製剤化される。かかる更なる医薬の有効量は、製剤中に存在する第一医薬の量、疾患又は治療のタイプ、及び上で検討した他の因子に依存する。これらは一般にこれまで使用したものと同一投薬量及び投薬経路で使用され、又はこれまで用いられた投薬量のおよそ1から99%で用いられる。

#### 【0165】

IBDの予防又は治療のために、（単独で又は他の薬剤との併用で使用される場合）IBD治療剤の適切な投薬量は、治療される疾患のタイプ、IBD治療剤のタイプ、疾患の重篤度及び経過、IBD治療剤が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、患者の臨床病歴及びIBD治療剤に対する応答性、及び担当医師の裁量に依存する。IBD治療剤は一度に又は一連の治療にわたって適切に患者に投与される。疾患のタイプ及び重症度に応じて、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $15\text{mg}/\text{kg}$ （例えば $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～ $10\text{mg}/\text{kg}$ ）のIBD治療剤が、例えば一又は複数の分割投与でも又は連続注入でも、患者投与の

初期候補用量である。ある典型的な1日投薬量は、上記の要因に応じて、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $100\text{mg}/\text{kg}$ 以上の範囲であるかもしれない。症状に応じて、数日間以上にわたる繰り返し投与は、疾患症状の所望の抑制が得られるまで持続される。IBD治療剤の例示的な一投薬量は、約 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ から約 $10\text{mg}/\text{kg}$ の範囲であろう。よって、約 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ 、 $4.0\text{mg}/\text{kg}$ 又は $10\text{mg}/\text{kg}$ （又は任意のその組合せ）を患者に投与することができる。このような用量は、間欠的、例えば毎週又は3週ごとに投与されうる（例えば患者に約2から約20、例えば約6用量のIBD治療剤が投与されるように）。初期のより高い負荷投与量の後、一又は複数のより低い用量が投与されうる。例示的用量療法は、約 $4\text{mg}/\text{kg}$ の初期負荷投与量の後、約 $2\text{mg}/\text{kg}$ のIBD治療剤の毎週の維持用量を投与することを含む。しかしながら、他の投与計画も有用であり得る。この治療法の進行は、常套的な技術及びアッセイによって容易にモニターされる。

10

#### 【0166】

##### B. 2. 遺伝子発現プロファイリング

一般に、遺伝子発現プロファイリングの方法は、二つの大きなグループに分けることができる：ポリヌクレオチドのハイブリダイゼーション解析に基づく方法と、生化学的検出又はポリヌクレオチドの配列決定に基づく他の方法である。試料中のmRNA発現を定量化するために当該分野で最も広く用いられている方法には、ノーザンブロット及びインサイツハイブリダイゼーション（Parker及びBarnes, *Methods in Molecular Biology* 106: 247-283(1999)；RNAse保護アッセイ（Hod, *Biotechniques* 13: 852-854(1992)；及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）（Weis等, *Trends in Genetics* 8: 263-264(1992)）が含まれる。あるいは、DNA二重鎖、RNA二重鎖、及びDNA-RNAハイブリッド二重鎖又はDNA-タンパク質二重鎖を含む特定の二重鎖を認識できる抗体を用いてもよい。mRNA又はタンパク質の発現を決定するための様々な方法には、限定されないが、遺伝子発現プロファイリング、定量的リアルタイムPCR（qRT-PCR）を含むポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、例えばアフィメトリックス・ジーンチップ技術を用いるなど、製造者のプロトコルに従って市販の装置によって実施することができるマイクロアレイ解析、連続遺伝子発現解析（SAGE）（Velculescu等, *Science* 270:484-487 (1995)；及びVelculescu等, *Cell* 88:243-51 (1997)）、MassARRAY, Massively Parallel Signature Sequencing (MPSS)による遺伝子発現解析（Brenner等, *Nature Biotechnology* 18:630-634 (2000)）、プロテオミクス、免疫組織化学的検査（IHC）等が含まれる。好ましくは、mRNAが定量される。かかるmRNA解析は、好ましくはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の技術を使用して、又はマイクロアレイ解析によって実施される。PCRが用いられる場合、PCRの好ましい形態は定量的リアルタイムPCR（qRT-PCR）である。

20

30

#### 【0167】

##### a. 逆転写PCR（RT-PCR）

上に列挙した技術のうち、最も感度が良く最も柔軟性がある定量法はRT-PCRであり、これは、正常及び試験試料中の異なった試料集団におけるmRNAレベルを比較し、遺伝子発現のパターンを特徴付けし、密接に関連したmRNA間を識別し、RNA構造を解析するために使用することができる。

40

#### 【0168】

第一工程は標的試料からのmRNAの単離である。出発材料は典型的には結腸組織生検から単離された全RNAである。よって、RNAは、限定されないが、回腸末端、上行結腸、下行結腸、及びS状結腸を含む様々な組織から単離することができる。また、生検が得られる結腸組織は、炎症及び/又は非炎症結腸領域由来でありうる。

#### 【0169】

一実施態様では、mRNAは、左結腸又は右結腸から得られた生検である上で定義された生検から得られる。ここで使用される場合、「左結腸」はS状結腸及び直腸S状結腸を意味し、「右結腸」は盲腸を意味する。

50

## 【0170】

mRNA抽出に関する一般的方法は当該分野で良く知られており、Ausubel等、Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons (1997)を含む分子生物学の標準的教科書に開示されている。特に、RNAの単離は、Qiagen等の商業的製造者の精製キット、バッファセット及びプロテアーゼを、製造者の指示書に従って使用することで実施することができる。組織試料からの全RNAは、RNA Stat-60 (Tel-Test) を使用して単離できる。生検から調製したRNAは、例えば、塩化セシウム密度勾配遠心分離によって単離できる。

## 【0171】

RNAはPCRのテンプレートとならないので、RT-PCRによる遺伝子発現プロファイリングの最初のステップはRNAテンプレートのcDNAへの逆転写と、それに続くPCR反応でのその指数関数的な増幅である。2つの最も広く用いられている逆転写酵素はトリ骨髄芽球症ウイルス逆転写酵素 (AMV-RT) 及びモロニー Maus 白血球ウイルス逆転写酵素 (MMLV-RT) である。逆転写段階は、典型的には、発現プロファイリングの環境及び目的に依存し、特異的プライマー、ランダムヘキサマー、又はオリゴdTプライマーを使用してプライムされる。例えば、製造者指示書に従い、GeneAmp RNA PCRキット (Perkin Elmer, CA, USA) を使用して抽出RNAを逆転写することができる。誘導したcDNAは、ついで、後のPCR反応のテンプレートとして使用できる。

## 【0172】

PCR工程では、様々な熱安定性DNA依存性DNAポリメラーゼを使用することができるが、典型的には、5'-3'ヌクレアーゼ活性を有するが3'-5'ブルーフリーディングエンドヌクレアーゼ活性を欠くTaq DNAポリメラーゼを用いる。よって、TaqMan (登録商標) PCRでは、典型的には、Taq又はTthポリメラーゼの5'-ヌクレアーゼ活性を用いて、その標的アンプリコンに結合したハイブリダイゼーションプローブを加水分解するが、5'ヌクレアーゼ活性と同等の任意の酵素を用いることができる。PCR反応にとって典型的なアンプリコンを生成するために2つのオリゴヌクレオチドプライマーを使用する。三番目のオリゴヌクレオチド、又はプローブを、2つのPCRプライマーの間に位置するヌクレオチド配列を検出するために設計する。該プローブは、Taq DNAポリメラーゼ酵素によって伸長せず、レポーター蛍光色素及び消光蛍光色素で標識される。このレポーター色素のどんなレーザー誘導放射も、プローブ上でこの2つの色素が近接して位置している場合には、消光色素によって消光する。増幅反応の間、Taq DNAポリメラーゼ酵素は、テンプレートに依存する形でプローブを切断する。生じたプローブ断片は溶液中で解離し、放出されたレポーター色素からのシグナルは、二番目のフルオロフォアの消光効果とは無関係である。新しい分子が合成される度にレポーター色素の1分子が遊離させられ、消光しないレポーター色素の検出がデータの定量的な解釈の基礎を提供する。

## 【0173】

TaqMan (登録商標) RT-PCRは、例えば、ABI PRISM 7700 (商品名) Sequence Detection System (商品名) (Perkin-Elmer-Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)、又はLightcycler (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) 等の商業的に入手可能な装置を使用しておこなうことができる。好ましい実施態様では、5'ヌクレアーゼ手法は、ABI PRISM 7700 (商品名) Sequence Detection System (商品名) 等のリアルタイム定量PCR装置ですすめられる。該システムは、サーモサイクラー、レーザー、電荷結合素子 (CCD)、カメラ及びコンピューターからなる。該システムでは、サーモサイクラー上の96-ウェルフォーマットで試料を増幅する。増幅の間、96ウェル全てに関する光ファイバーケーブルを通してレーザー励起した蛍光シグナルがリアルタイムで収集され、CCDカメラで検出される。該システムは、装置を作動し、データを分析するソフトウェアを含む。

## 【 0 1 7 4 】

5'-ヌクレアーゼアッセイのデータは、Ct又は閾値サイクルとして最初に表される。上で検討したように、蛍光値は毎サイクルの間に記録され、増幅反応においてそのポイントまでに増幅した産物の量を表す。蛍光シグナルが統計的に有意であるとして最初に記録されたポイントが閾値サイクル(Ct)である。

## 【 0 1 7 5 】

エラー及び試料と試料間の変化による効果を最小限にするために、通常は内部標準を使用してRT-PCRを実施する。理想的な内部標準は、異なる組織間では一定のレベルで発現し、実験上の処理によって影響を受けない。遺伝子発現のパターンを正規化するために最も頻繁に使用されているRNAは、ハウスキーピング遺伝子であるグリセルアルデヒド-3-リン酸-デヒドロゲナーゼ(GAPDH)及び $\beta$ -アクチンのmRNAである。

10

## 【 0 1 7 6 】

RT-PCR技術のより最近の変形例は、二重標識蛍光発生プローブ(つまり、TaqMan(登録商標)プローブ)によってPCR産物の蓄積を測定するリアルタイム定量的PCRである。リアルタイムPCRは、各標的配列に対する内部競合体が正規化のために使用される定量的競合PCRと、試料内に含まれる正規化遺伝子、又はRT-PCRのためのハウスキーピング遺伝子を使用する定量的比較PCRの双方に匹敵する。更なる詳細については、例えばHeld等, Genome Research 6:986-994 (1996)を参照のこと。

## 【 0 1 7 7 】

本発明の一態様によれば、増幅される遺伝子中に存在するイントロン配列に基づいてPCRプライマー及びプローブが設計される。この実施態様では、プライマー/プローブ設計の第一工程は遺伝子内のイントロン配列の描写である。これは、公に入手可能なソフトウェア、例えばKent, W.J., Genome Res. 12(4):656-64 (2002)によって開発されたDNABLASTソフトウェア、あるいはその変形形を含むBLASTソフトウェアによって行うことができる。PCRプライマー及びプローブ設計の十分に確立された方法が次の工程として続く。

20

## 【 0 1 7 8 】

非特異的シグナルを避けるために、プライマーとプローブを設計する場合、イントロン内において反復配列をマスクすることが重要である。これは、反復エレメントのライブラリに対してDNA配列をスクリーニングし、反復エレメントがマスクされる問い合わせ配列を返すバイラー医科大学からオンラインで入手可能なRepeatMaskerプログラムを使用して容易に達成することができる。ついで、マスクされたイントロン配列を使用し、例えばPrimerExpress(Applied Biosystems); MGBアッセイ-バイ-デザイン(Applied Biosystems); プライマー3(Steve Rozen及びHelen J. Skaletsky (2000) Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. In: Krawetz S, Misener S編 Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology. Humana Press, Totowa, NJ, pp 365-386)のような任意の商業的に又は他の好適に入手できるプライマー/プローブ設計パッケージを使用して、プライマー及びプローブ配列を設計することができる。

30

## 【 0 1 7 9 】

PCRプライマー設計で考慮される最も重要な因子は、プライマー長、融解温度( $T_m$ )、及びG/C含有量、特異性、相補的プライマー配列、及び3'末端配列を含む。一般に、最適なPCRプライマーは、一般に17-30塩基長であり、約20-80%、例えば約50-60%のG+C塩基を含む。50から80の間、例えば約50から70の $T_m$ が典型的には好ましい。

40

## 【 0 1 8 0 】

PCRプライマー及びプローブ設計のための更なる指針については、その開示全体が出典明示によりここに明示的に援用される例えばDieffenbach, C.W.等, "General Concepts for PCR Primer Design" in: PCR Primer, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1995, pp. 133-155; Innis 及びGelfand, "Optimizati

50

on of PCRs” in: PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, CRC Press, London, 1994, pp. 5-11; 及びPlasterer, T.N. Primerselect: Primer and probe design. Methods Mol. Biol. 70:520-527 (1997)を参照のこと。

#### 【0181】

更なるPCRベース技術は、例えば、ディファレンシャルディスプレイ(Liang及びPard ee, Science 257:967-971 (1992)); 増幅断片長多型 (i A F L P) (Kawamoto 等, Genome Res. 12:1305-1312 (1999)); B e a d A r r a y (登録商標)技術 (Illumina, San Diego, CA; Oliphant 等, Discovery of Markers for Disease (Supplement to Biotechniques), June 2002; Ferguson等, Analytical Chemistry 72:5618 (2000)); 遺伝子発現のための迅速なアッセイで市販の L u m i n e x 1 0 0 L a b M A P システム及び多重カラーコードマイクロスフィアを使用する遺伝子発現の検出のための B e a d s A r r a y ( B A D G E ) (Luminex Corp., Austin, TX)(Yang等, Genome Res. 11:1888-1898 (2001)); 及び高適用範囲の発現プロファイリング ( H i C E P ) 解析(Fukumura等, Nucl. Acids. Res. 31(16) e94 (2003))を含む。

10

#### 【0182】

##### b. マイクロアレイ

ディファレンシャル遺伝子発現も、マイクロアレイ技術を用いて同定し、又は確かめることができる。よって、I B D 関連遺伝子の発現プロファイルを、マイクロアレイ技術を使用して新鮮組織又はパラフィン包埋組織の何れかで測定することができる。この方法では、興味あるポリヌクレオチド配列 ( c D N A 及びオリゴヌクレオチドを含む ) をマイクロチップ基板上にプレートし、整列させる。ついで、この整列させた配列を、興味ある細胞又は組織からの特異的 D N A プローブでハイブリダイズする。丁度 R T - P C R 法のように、m R N A のソースは、典型的には I B D の患者から得られた細胞由来の生検組織又は細胞株、及び対応する正常な組織又は細胞株からの全 R N A である。よって、様々な結腸組織又は結腸組織由来細胞株から R N A を単離することができる。

20

#### 【0183】

マイクロアレイ技術の特定の実施態様では、c D N A クローンのPCR増幅挿入部分を高密度アレイの基板へ塗布する。好ましくは、少なくとも10000のヌクレオチド配列を基板へ塗布する。それぞれ10000エレメントがマイクロチップ上に固定化された、マイクロアレイ遺伝子は、ストリンジェントな条件下でのハイブリダイゼーションに適している。蛍光標識c D N A プローブは、興味ある組織から抽出したR N A の逆転写によって蛍光ヌクレオチドを取り込むことで作製できる。チップへ塗布した標識c D N A プローブは、アレイ上の各スポットのD N A と特異性をもってハイブリダイズする。非特異的に結合したプローブを除くためにストリンジェントに洗浄した後、チップを共焦点レーザー顕微鏡によって又はC C D カメラのような他の検出法によってスキャンする。各整列したエレメントのハイブリダイゼーションの定量化によって、対応するm R N A 発生量の評価が可能となる。二色蛍光によって、2つのソースのR N A から作製した別々の標識c D N A プローブを2つ1組でアレイへハイブリダイズする。従って、各特定の遺伝子に対応する2つのソースからの転写物の相対発生量が、同時に決定される。小型化したハイブリダイゼーションのスケールによって、非常に多くの遺伝子に関する発現パターンの簡便で迅速な評価が可能となる。このような方法が、細胞当たり少しのコピーが発現する希な転写物の検出するため、また発現レベルにおける少なくともおよそ2倍の違いを再現可能に検出するために必要とされる感度を有していることが示されている (Schena等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(20): 106-49(1996))。マイクロアレイ解析は、製造者のプロトコルに従って、例えばA f f y m e t r i x G e n C h i p 技術、又はI n c y t e のマイクロアレイ技術、又はA g i l e n t の全ヒトゲノムマイクロアレイ技術を使用することによって、市販の装置によって実施することができる。

30

40

#### 【0184】

##### c. 遺伝子発現連続解析 ( S A G E )

遺伝子発現連続解析 ( S A G E ) は、各転写物に対して個々のハイブリダイゼーション

50

プローブを提供することを要せず、多数の遺伝子転写物の同時の定量解析を可能にせしめる方法である。まず、タグが各転写物内の独特の位置から得られるとの前提で、転写物をユニークに同定するのに十分な情報を含む短い配列タグ（約10 - 14 bp）が生成される。ついで、多くの転写物を互いに結合させて長い連続の分子を形成し、これを配列決定して、複数タグの同一性を同時に明らかにすることができる。転写物の任意の集団の発現パターンは、個々のタグの存在量を決定し、各タグに対応する遺伝子を同定することによって定量的に評価することができる。更なる詳細については、例えばVelculescu等, *Science* 270:484-487 (1995)；及びVelculescu等, *Cell* 88:243-51 (1997)を参照のこと。

#### 【0185】

##### d. Mass ARRAY技術

RNAの単離及び逆転写の後に、Sequenom社(San Diego, CA)によって開発されたMass ARRAYベースの遺伝子発現プロファイリング法では、得られたcDNAに、単一の塩基を除く全ての位置で標的cDNA領域に一致し内部標準となる合成DNA分子（競合体）が添加される。cDNA / 競合体混合物をPCR増幅し、これにPCR後エピアルカリホスファターゼ（SAP）酵素処理を施し、残りのヌクレオチドの脱リン酸化を生じせしめる。アルカリホスファターゼの不活化後、競合体及びcDNAからのPCR産物にプライマー伸長を施し、これが競合体及びcDNA駆動PCR産物の区別される質量シグナルを生成する。精製後、これらの産物をチップアレイ上に分配し、これを、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析（MALDI-TOF MS）での解析に必要なコンポーネントと共に前負荷する。ついで、反応物中に存在するcDNAを、生成された質量スペクトルにおけるピーク面積の比を解析することによって定量する。更なる詳細については、例えばDing及びCantor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:3059-3064 (2003)を参照のこと。

#### 【0186】

##### e. Massively Parallel Signature Sequencing (MPSS)による遺伝子発現解析

Brenner 等, *Nature Biotechnology* 18:630-634 (2000)によって記載されたこの方法は、非ゲルベースのサイン配列決定を、別個の5 mm径のマイクロビーズでの何百万のテンプレートのインビトロクローニングと組み合わせる配列決定アプローチである。まず、DNAテンプレートのマイクロビーズライブラリがインビトロクローニングによって構築される。これに、高密度(典型的には $3 \times 10^6$  マイクロビーズ/cm<sup>2</sup>より多い)でのフローセル中のテンプレート含有マイクロビーズの平面状アレイのアセンブリが続く。各マイクロビーズ上のクローン化テンプレートの遊離端を、DNA断片分離を必要としない蛍光ベースのサイン配列決定法を使用して、同時に分析する。この方法は、酵母cDNAライブラリから何十万ものサイン配列を単一の操作で同時にかつ精確に提供することが示されている。

#### 【0187】

mRNA単離、精製、プライマー伸長及び増幅を含むRNA源として固定したパラフィン包埋組織を使用する遺伝子発現をプロファイリングするための代表的なプロトコルの工程は、様々な刊行されたジャーナル記事（例えば、Godfrey等 *J. Molec. Diagnostics* 2: 84-91 (2000)；Specht等, *Am. J. Pathol.* 158: 419-29 (2001)）に与えられている。簡単に述べると、代表的な方法は、パラフィン包埋組織試料の約10ミリグラム厚の切片を切り取ることで始まる。ついで、mRNAが抽出され、タンパク質とDNAが取り除かれる。mRNA抽出に関する一般的方法は当該分野でよく知られており、Ausubel等, *Current Protocols of Molecular Biology*, John Wiley and Sons (1997)を含む分子生物学の標準的な教科書に開示されている。パラフィン包埋組織からのRNA抽出法は、例えば、Rupp及びLocker, *Lab Invest.* 56:A67 (1987)、及びDe Andres等, *BioTechniques* 18:420-44 (1995)に開示されている。特に、RNAの単離は、Qiagen等の商業的製造者の精製キット、バッファーセット及びプロテアーゼを、製造者の指示書に従って使用することで実施することができる。例えば、培養している細胞からの全RNAは、Qiagen

R N e a s y ミニカラムを使用して単離することができる。他の市販の R N A 単離キットは、M a s t e r P u r e a C o m p l e t e D N A 及び R N A 精製キット (EPICENT REO, Madison, WI)、及びパラフィンブロック R N A 単離キット (Ambion, Inc.) を含む。組織試料からの全 R N A は、R N A S t a t - 6 0 ( T e l - T e s t ) を使用して単離できる。組織から調製した R N A は、例えば、塩化セシウム密度勾配遠心分離によって単離できる。R N A 濃度の分析後、必要ならば、R N A 修復及び / 又は増幅工程を含めることができ、R N A は、P C R の前に、遺伝子特異的プロモーターを使用して逆転写される。好ましくは、各標的配列に対する内部競合体が正規化のために使用される定量的競合 P C R と、試料内に含まれる正規化遺伝子、又は R T - P C R のためのハウスキーピング遺伝子を使用する定量的比較 P C R の双方に匹敵するリアルタイム P C R が使用される。更なる詳細については、例えば “PCR: The Polymerase Chain Reaction”, Mullis 等編, 1994; 及び Held 等, Genome Research 6:986-994 (1996) を参照のこと。最後に、データを解析して、検査した試料中に同定された特徴的な遺伝子発現パターンに基づいて患者が利用できる最善の治療選択肢を同定する。

10

#### 【0188】

##### f. 免疫組織化学

免疫組織化学法はまた本発明の I B D マーカーの発現レベルを検出するのに適している。よって、抗体又は抗血清、好ましくはポリクローナル抗血清、最も好ましくは各マーカーに特異的なモノクローナル抗体が発現の検出に使用される。抗体は、例えば、放射標識、蛍光標識、例えばビオチン等のハプテン標識、又は西洋ワサビペルオキシダーゼ又はアルカリホスファターゼのような酵素によって、検出することができる。あるいは、未標識一次抗体が、抗血清、ポリクローナル抗血清又は一次抗体に特異的なモノクローナル抗体を含む、標識二次抗体との関連で使用される。免疫組織化学プロトコル及びキットは当該分野でよく知られており、商業的に入手可能である。

20

#### 【0189】

発現レベルはまた例えば様々なタイプのイムノアッセイ又はプロテオミクス技術を使用して、タンパク質レベルで決定することができる。

#### 【0190】

イムノアッセイでは、標的診断タンパク質マーカーは、マーカーに特異的に結合する抗体を使用して検出される。抗体は典型的には検出可能な部分で標識される。一般に次の範疇に分類できる数多くの標識が利用できる：

30

#### 【0191】

放射性同位体、例えば、<sup>35</sup>S、<sup>14</sup>C、<sup>125</sup>I、<sup>3</sup>H 及び <sup>131</sup>I。抗体は、例えば Current Protocols in Immunology, 1 及び 2 巻, Coligen 等編, (1991) Wiley-Interscience, New York, Pubs. に記載された技術を用いて放射性同位体で標識され、放射能はシンチレーションカウンターを使用して測定できる。

#### 【0192】

蛍光標識、例えば希土類キレート (ユーロピウムキレート) 又はフルオレセインとその誘導体、ローダミンとその誘導体、ダンシル、リサミン (Lissamine)、フィコエリトリン及びテキサスレッドが利用できる。蛍光標識は、例えば上掲の Current Protocols in Immunology に開示された技術を用いて抗体にコンジュゲートさせることができる。蛍光は蛍光光度計によって定量できる。

40

#### 【0193】

様々な酵素-基質標識が利用でき、米国特許第 4 2 7 5 1 4 9 号は、これらの幾つかの概説を提供している。酵素は一般に様々な技術を用いて測定可能な色素原基質の化学変換を触媒する。例えば、酵素は基質における色変化を触媒し、それは分光学的に測定可能である。あるいは、酵素は基質の蛍光又は化学発光を変化させうる。蛍光変化を定量する技術は上述した。化学発光基質は化学反応によって電子的に励起され、ついで (例えば化学発光計を用いて) 測定されうる光を放出するか、又は蛍光受容体にエネルギーを供与する。酵素標識の例には、ルシフェラーゼ (例えば、ホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェ

50



ラーゼ；米国特許第4737456号）、ルシフェリン、2,3-ジヒドロフタラジンジオン、リンゴ酸塩デヒドロゲナーゼ、ウレアーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRPO）等のペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リソザイム、糖類オキシダーゼ（例えば、グルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ）、ヘテロ環オキシダーゼ（ウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼ等）、ラクトペルオキシダーゼ、ミクロペルオキシダーゼ等が含まれる。酵素を抗体に結合させる技術は、O'Sullivan等（1981）Methods for Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Methods in Enzym. (J. Langone及びH. Van Vunakis編), Academic press, New York, 73: 147-166に記載されている。

10

#### 【0194】

酵素-基質の組み合わせの例は、例えば以下を含む：西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRPO）と基質としての過酸化水素で、過酸化水素が染料前駆物質（例えば、オルトフェニレンジアミン（OPD）又は3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン塩酸塩（TMB））を酸化する；アルカリホスファターゼ（AP）と色素原基質としてのパラ-ニトロフェニルホスフェート；及び $\alpha$ -D-ガラクトシダーゼ（ $\alpha$ -D-Gal）と色素原基質（例えば、p-ニトロフェニル- $\alpha$ -D-ガラクトシダーゼ）又は蛍光原基質4-メチルウンベリフェリル- $\alpha$ -D-ガラクトシダーゼ。

#### 【0195】

数多くの他の酵素-基質の組み合わせが当業者には利用可能である。これらの一般的な概説は、米国特許第4275149号及び第4318980号を参照のこと。

20

#### 【0196】

標識は抗体に間接的に結合される場合もある。当業者であれば、これを達成するための様々な技術を知っているであろう。例えば、抗体をビオチンに結合させ、上述した3つの広い範疇の標識の何れかをアビジンに結合させるか、又はその逆が可能である。ビオチンはアビジンに選択的に結合し、よってこの間接的な方式で抗体に標識をコンジュゲートさせることができる。あるいは、抗体との標識の間接的な結合を達成するために、抗体に小さなハプテン（例えばジゴキシン）をコンジュゲートさせ、上述の異なるタイプの標識を抗ハプテン抗体（例えば抗ジゴキシン抗体）にコンジュゲートさせる。よって、抗体との標識の間接的なコンジュゲートを達成できる。イムノアッセイ技術の他の型では、抗体は標識される必要はなく、その存在が、抗体に結合する標識抗体を用いて検出されうる。

30

#### 【0197】

よって、ここでの診断イムノアッセイは、例えば競合結合アッセイ、直接及び間接サンドウィッチアッセイ、及び免疫沈降アッセイを含む任意のアッセイ形式でありうる。Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987)。

#### 【0198】

競合結合アッセイは、限られた量の抗体との結合について試験試料分析物と競合する標識標準物質の能力に依存する。試験試料中の抗原の量は抗体に結合するようになる標準物質の量に反比例する。結合するようになる標準物質の量の決定を容易にするために、抗体は一般に競合の前又は後に不溶化され、抗体に結合する標準物質と分析物が未結合のままの標準物質と分析物から簡便に分離されうる。

40

#### 【0199】

サンドウィッチアッセイは、それぞれが検出されるタンパク質の異なった免疫原性部分又はエピトープに結合可能である二つの抗体の使用を含む。サンドウィッチアッセイでは、試験試料分析物に、固形担体に固定された第一抗体が結合し、その後、第二抗体が分析物に結合し、よって不溶性の3部分複合体を形成する。例えば米国特許第4376110号を参照のこと。第二抗体自体は検出可能な部分で標識され（直接的サンドウィッチアッセイ）、又は検出可能な部分で標識される抗免疫グロブリン抗体を使用して測定されうる（間接的サンドウィッチアッセイ）。例えば、サンドウィッチアッセイの一つのタイプは

50

、検出可能な部分が酵素である E L I S A アッセイである。

【0200】

g . プロテオミクス

「プロテオーム」なる用語は、ある時点での試料（例えば組織、生物、又は細胞培養物）中に存在するタンパク質の全体として定義される。プロテオミクスは、とりわけ、試料中のタンパク質発現の網羅的变化の研究を含む（「発現プロテオミクス」とも称される）。プロテオミクスは典型的には次の工程を含む：（１）2-Dゲル電気泳動（2-D PAGE）による試料中の個々のタンパク質の分離；（２）例えば質量スペクトル又はN末端配列決定によるゲルから回収された個々のタンパク質の同定、及び（３）バイオインフォマティクスを使用するデータ解析。プロテオミクス法は、遺伝子発現プロファイリングの他の方法に対する貴重な補充手段であり、単独で又は他の方法と組み合わせて、本発明のマーカーの産物を検出するために使用することができる。

10

【0201】

h . 逆転写の 5'-マルチプレックス遺伝子特異的プライミング

R T - P C R は第一工程として試験 R N A 集団の逆転写を必要とする。逆転写のために最も一般的に使用されるプライマーはオリゴ-d Tであり、これはR N A がインタクトな場合に良好に機能する。しかしながら、このプライマーは、R N A が高度に断片化されている場合は効果的ではないであろう。

【0202】

本発明は、58 と60 の間に最適な T m を有し大ざっぱに20塩基長である遺伝子特異的プライマーの使用を含む。これらのプライマーはまたP C R D N A 増幅を駆動する逆方向プライマーとなる。

20

【0203】

代替アプローチ法は、c D N A 合成のためのプライマーとしてランダムヘキサマーを使用することに基づいている。しかしながら、我々は、多重の遺伝子特異的プライマーの使用方法がランダムヘキサマーを使用する既知のアプローチ法よりも優れていることを実験的に証明した。

【0204】

i . プロモーターメチル化分析

R N A 転写物（遺伝子発現解析）又はそのタンパク質翻訳産物の多くの定量方法をここで検討する。遺伝子の発現レベルは、例えば遺伝子プロモーター及び他の調節エレメントのメチル化状態及びヒストンのアセチル化状態のようなクロマチン構造に関する情報から推測することもできる。

30

特に、プロモーターのメチル化状態はそのプロモーターによって調節される遺伝子の発現レベルに影響を及ぼす。特定の遺伝子プロモーターの異常なメチル化は、例えば腫瘍抑制因子遺伝子のサイレンシングのような発現調節に関係していた。よって、遺伝子のプロモーターのメチル化状態の検査はR N A レベルの直接の定量の代替として利用することができる。

【0205】

メチル化特異的 P C R (Herman J.G.等(1996) Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 93, 9821-9826.)及び亜硫酸水素 D N A 配列決定(Frommer M.等(1992) A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 89, 1827-1831.)を含む特定の D N A エレメントのメチル化状態を測定するための幾つかのアプローチ法が案出されている。更に最近では、マイクロアレイベースの技術がプロモーターメチル化状態を特徴付けるために使用されている(Chen C.M. (2003) Methylation target array for rapid analysis of CpG island hypermethylation in multiple tissue genomes. Am. J. Pathol. 163, 37-45.)。

40

【0206】

j . 遺伝子の同時発現

50

本発明の更なる態様は遺伝子発現クラスターの同定である。遺伝子発現クラスターは、ピアソン相関係数に基づく相関の対解析(Pearson K.及びLee A. (1902) Biometrika 2, 3 57)を含む当該分野で知られている統計解析法を使用する発現データの解析によって同定することができる。

【0207】

一実施態様では、ここで同定される発現クラスターは左結腸で上方制御される遺伝子を含む(図1)。

【0208】

他の実施態様では、ここで同定される発現クラスターは右結腸で上方制御される遺伝子を含む。

【0209】

他の一実施態様では、ここで同定される発現クラスターは回腸末端で上方制御される遺伝子を含む。

【0210】

他の実施態様では、ここで同定される発現クラスターは、における遺伝子を含む。

【0211】

ある実施態様では、ここで同定される発現クラスターは免疫応答下で分類される遺伝子を含む。

【0212】

他の実施態様では、ここで同定される発現クラスターは創傷への応答下で分類される遺伝子を含む。

【0213】

k. イントロンベースのPCRプライマー及びプローブの設計

本発明の一態様によれば、増幅される遺伝子中に存在するイントロン配列に基づいてPCRプライマー及びプローブが設計される。従って、プライマー/プローブ設計の第一工程は遺伝子内のイントロン配列の描写である。これは、公に入手可能なソフトウェア、例えばKent, W.J., Genome Res. 12(4):656-64 (2002)によって開発されたDNABLASTソフトウェア、あるいはその変形形を含むBLASTソフトウェアによって行うことができる。PCRプライマー及びプローブ設計の十分に確立された方法が次の工程として続く。

【0214】

非特異的シグナルを避けるために、プライマーとプローブを設計する場合、イントロン内において反復配列をマスクすることが重要である。これは、反復エレメントのライブラリに対してDNA配列をスクリーニングし、反復エレメントがマスクされる問い合わせ配列を返すベラー医科大学からオンラインで入手可能なRepeatMaskerプログラムを使用して容易に達成することができる。ついで、マスクされたイントロン配列を使用し、例えばPrimerExpress(Applied Biosystems); MGBアッセイ-バイ-デザイン(Applied Biosystems); プライマー3(Steve Rozen及びHelen J. Skaletsky (2000) Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. In: Krawetz S, Misener S編 Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology. Humana Press, Totowa, NJ, pp 365-386)のような任意の商業的に又は他の好適に入手できるプライマー/プローブ設計パッケージを使用して、プライマー及びプローブ配列を設計することができる。

【0215】

PCRプライマー設計で考慮される最も重要な因子は、プライマー長、融解温度( $T_m$ )、及びG/C含有量、特異性、相補的プライマー配列、及び3'末端配列を含む。一般に、最適なPCRプライマーは、一般に17-30塩基長であり、約20-80%、例えば約50-60%のG+C塩基を含む。50から80の間、例えば約50から70の $T_m$ が典型的には好ましい。

【0216】

10

20

30

40

50

P C R プライマー及びプローブ設計のための更なる指針については、その開示全体が典明示によりここに明示的に援用される例えばDieffenbach, C.W.等, "General Concepts for PCR Primer Design" in: PCR Primer, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1995, pp. 133-155; Innis 及びGelfand, "Optimization of PCRs" in: PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, CRC Press, London, 1994, pp. 5-11; 及びPlasterer, T.N. Primerselect: Primer and probe design. Methods Mol. Biol. 70:520-527 (1997)を参照のこと。

#### 【0217】

1. I B D 遺伝子セット、アッセイした遺伝子サブ配列、及び遺伝子発現データの臨床的利用

本発明の重要な態様は、結腸組織によるある種の遺伝子の測定した発現を使用して、診断情報を提供することである。この目的のために、アッセイされたRNAの量の差と使用されたRNAの質の変動の双方について修正する(標準化する)ことが必要である。従って、該アッセイは、よく知られたハウスキーピング遺伝子、例えばGAPFDH及びCyp1を含むある種の基準化遺伝子の発現を典型的には測定し取り込む。あるいは、基準化はアッセイされた遺伝子の全て又はその大きなサブセットの平均又は中央値シグナル(Ct)に基づくことができる(包括的正規化アプローチ)。遺伝子毎のベースで、患者の結腸組織mRNAの測定された基準化量が、適切な組織参照セットに見出される量と比較される。この参照セット中の組織の数(N)は、異なった参照セットが(全体として)本質的に同じように挙動するようにするためには十分に多くしなければならない。この条件が満たされる場合、特定のセットに存在する個々の結腸組織の同一性はアッセイされる遺伝子の相対量に有意な影響は持たないであろう。通常、組織参照セットは少なくとも約30、好ましくは少なくとも約40の異なったIBD組織検体からなる。別の記載がなされない限り、各mRNA/試験組織/患者の正規化発現レベルは、参照セットにおいて測定された発現レベルの割合として表される。より詳細には、IBD試料の十分に多い数(例えば40)の参照セットが、各mRNA種の正規化レベルの分布を生じる。分析される特定の試料において測定されるレベルはこの範囲内のあるパーセンタイルになり、これは当該分野でよく知られた方法によって決定することができる。以下、別段の記載がない場合は、遺伝子の発現レベルに対する参照は、これは常に明示的に述べるとは限らないが、参照セットに対して正規化された発現を想定する。

#### 【0218】

m. 抗体の産生

本発明は抗IBDマーカー抗体を更に提供する。例示的な抗体には、ポリクローナル、モノクローナル、ヒト化、二重特異性、及びヘテロコンジュゲート抗体が含まれる。ここで検討したように、抗体はIBDの診断方法において、ある場合にはIBDの治療方法において使用されうる。

#### 【0219】

(1) ポリクローナル抗体

ポリクローナル抗体は、好ましくは、関連する抗原とアジュバントを複数回皮下(sc)又は腹腔内(ip)注射することにより動物に産生されうる。免疫化される種において免疫原性であるタンパク質、例えばキーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシサイログロブリン、又は大豆トリプシンインヒビターに関連抗原を、二官能性又は誘導体形成剤、例えばマレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル(システイン残基によるコンジュゲーション)、N-ヒドロキシスクシンイミド(リジン残基による)、グルタルアルデヒド、無水コハク酸、SOC12、又はRとR1が異なったアルキル基であるR1N=C=NRによりコンジュゲートさせることが有用でありうる。

#### 【0220】

動物を、例えばタンパク質又はコンジュゲート100µg又は5µg(それぞれウサギ又はマウスの場合)を完全フロイントアジュバント3容量と併せ、この溶液を複数部位に皮内注射することによって、抗原、免疫原性コンジュゲート、又は誘導体に対して免疫化

10

20

30

40

50

する。1 か月後、該動物を、完全フロイントアジュバントに入れた初回量の 1 / 5 ないし 1 / 10 のペプチド又はコンジュゲートを用いて複数部位に皮下注射することにより、追加免疫する。7 ないし 14 日後に動物を採血し、抗体価について血清を検定する。動物は、力価がプラトーに達するまで追加免疫する。好ましくは、動物は、同じ抗原のコンジュゲートであるが、異なったタンパク質にコンジュゲートさせた、及び / 又は異なった架橋剤によってコンジュゲートさせたコンジュゲートで追加免疫する。コンジュゲートはまたタンパク融合として組換え細胞培養中で調製することもできる。また、ミョウバンのような凝集化剤が、免疫反応の増強のために好適に使用される。

#### 【0221】

#### (2) モノクローナル抗体

ここでのモノクローナル抗体を作製するための様々な方法が当該分野で利用できる。例えば、モノクローナル抗体は、Kohler等, Nature, 256:495 (1975)により最初に記載されたハイブリドーマ法を用いて作製でき、又は組換えDNA法(米国特許第4816567号)によって作製することができる。

#### 【0222】

ハイブリドーマ法においては、マウス又はその他の適当な宿主動物、例えばハムスターを上記したようにして免疫し、免疫化に用いられるタンパク質と特異的に結合する抗体を生産するか又は生産することのできるリンパ球を導き出す。別法として、リンパ球をインビトロで免疫することもある。次に、リンパ球を、ポリエチレングリコールのような適当な融剤を用いてミエローマ細胞と融合させ、ハイブリドーマ細胞を形成する(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 59-103頁(Academic Press, 1986))。

#### 【0223】

このようにして調製されたハイブリドーマ細胞を、融合していない親のミエローマ細胞の増殖又は生存を阻害する一又は複数の物質を含みうる適当な培地に蒔き、増殖させる。例えば、親のミエローマ細胞が酵素ヒポキサンチンゲアニジンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT又はHPRRT)を欠失しているならば、ハイブリドーマのための培地は、典型的には、HGPRT欠損細胞の増殖を妨げる物質であるヒポキサンチン、アミノプテリン及びチミジンを含むであろう(HAT培地)。

#### 【0224】

好ましい骨髓腫細胞は、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定な高レベルの生産を支援し、HAT培地のような培地に対して感受性である細胞である。これらの中でも、好ましい骨髓腫細胞株には、マウス骨髓腫系、例えば、ソーク・インスティテュート・セル・ディストリビューション・センター、San Diego, California USAから入手し得るMOPC-21及びMPC-11マウス腫瘍、及びアメリカン・タイプ・カルチュア・コレクション、Rockville, Maryland USAから入手し得るSP-2又はX63-Ag8-653細胞から誘導されたものが含まれる。ヒト骨髓腫及びマウス-ヒトヘテロ骨髓腫細胞株もまたヒトモノクローナル抗体の産生のために記載されている(Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); 及びBrodeur等, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, 51-63頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987))。

#### 【0225】

ハイブリドーマ細胞が生育している培地を、抗原に対するモノクローナル抗体の産生についてアッセイする。好ましくは、ハイブリドーマ細胞により産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降又はインビトロ結合検定、例えばラジオイムノアッセイ(RIA)又は酵素結合免疫吸着検定(ELISA)によって測定する。

#### 【0226】

モノクローナル抗体の結合親和性は、例えばMunson等, Anal. Biochem., 107:220 (1980)のスキッチャード分析法によって測定することができる。

#### 【0227】

所望の特異性、親和性、及び / 又は活性の抗体を産生するハイブリドーマ細胞が確定された後、該クローンを限界希釈法によりサブクローニングし、標準的な方法により増殖さ

10

20

30

40

50

せることができる(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 59-103 頁(Academic Press, 1986))。この目的に対して好適な培地には、例えば、D-MEM又はRPMI-1640培地が包含される。加えて、該ハイブリドーマ細胞は、動物において腹水腫瘍としてインビボで増殖させることができる。

#### 【0228】

サブクローンにより分泌されたモノクローナル抗体は、例えばプロテインA-セファロース、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、又はアフィニティークロマトグラフィーのような常套的な免疫グロブリン精製法により、培地、腹水、又は血清から好適に分離される。

#### 【0229】

モノクローナル抗体をコードしているDNAは、常法を用いて(例えば、マウスの重鎖及び軽鎖をコードしている遺伝子に特異的に結合できるオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより)即座に単離され配列決定される。ハイブリドーマ細胞は、このようなDNAの好ましい供給源となる。ひとたび単離されたならば、DNAを発現ベクター中に入れ、ついでこれを、そうしないと抗体タンパク質を産生しない大腸菌細胞、サルCOS細胞、チャニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、又はミエローマ細胞のような宿主細胞中にトランスフェクトし、組換え宿主細胞中でモノクローナル抗体の合成を達成することができる。抗体をコードするDNAの細菌中での組換え発現に関する概説論文には、Skerra等, Curr. Opinion in Immunol., 5:256-262(1993)及びPlueckthum, Immunol. Revs., 130:151-188(1992)がある。

#### 【0230】

更なる実施態様では、モノクローナル抗体又は抗体断片は、McCafferty等, Nature, 348:552-554 (1990)に記載された技術を使用して産生される抗体ファージライブラリから単離することができる。Clackson等, Nature, 352:624-628 (1991)及び Marks等, J.Mol.Biol., 222:581-597 (1991)は、ファージライブラリを使用したマウス及びヒト抗体の単離を記述している。続く刊行物は、鎖混合による高親和性(nM範囲)のヒト抗体の生産(Marks等, Bio/Technology, 10:779-783(1992))、並びに非常に大きなファージライブラリを構築するための方策としてコンピナトリアル感染とインビボ組換え(Waterhouse等, Nuc.Acids.Res., 21:2265-2266(1993))を記述している。従って、これらの技術はモノクローナル抗体の分離に対する伝統的なモノクローナル抗体ハイブリドーマ法に対する実行可能な別法である。

#### 【0231】

DNAはまた、例えばヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード化配列を、相同的マウス配列に代えて置換することにより(米国特許第4816567号; Morrison等, Proc.Nat. Acad.Sci., USA, 81:6851(1984))、又は免疫グロブリンコード配列に非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全部又は一部を共有結合させることで修飾できる。

#### 【0232】

典型的には、このような非免疫グロブリンポリペプチドは、抗体の定常ドメインに置換され、又は抗体の一つの抗原結合部位の可変ドメインに置換されて、抗原に対する特異性を有する1つの抗原結合部位と異なる抗原に対する特異性を有するもう一つの抗原結合部位を含むキメラ二価抗体を作り出す。

#### 【0233】

##### (3) ヒト化抗体

非ヒト抗体をヒト化する方法の例は当該分野で記載されている。好ましくは、ヒト化抗体は非ヒト由来のものに導入した一又は複数のアミノ酸残基を有する。これら非ヒトアミノ酸残基は、しばしば、典型的には「移入」可変ドメインから得られる「移入」残基と呼ばれる(Jones等, Nature, 321:522-525 (1986)、Riechmann等, Nature, 332:323-327 (1988)、Verhoeyen等, Science, 239:1534-1536(1988))。ヒト化は、本質的には、ウィンター及び共同研究者(Jones等, Nature, 321:522-525 (1986)、Riechmann等, Nature, 332:323-327 (1988)、Verhoeyen等, Science, 239:1534-1536 (1988))の方法に従って、高

頻度可変領域配列をヒト抗体の対応する配列に置換することにより実施されうる。従って、このような「ヒト化」抗体は、無傷のヒト可変ドメインより実質的に少ない分が非ヒト種由来の対応する配列で置換されたキメラ抗体である（米国特許第4816567号）。実際には、ヒト化抗体は典型的には幾つかの高頻度可変領域残基及び場合によっては幾つかのFR残基が齧歯類抗体の類似部位からの残基によって置換されたヒト抗体である。IBDを治療するために使用されるヒト化抗体の例は、操作されたマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体であるインフリキシマブ（レミケード（登録商標））である。抗体はサイトカインTNF- $\alpha$ に結合し、そのレセプターへの結合を防止して炎症反応を惹起し維持する。インフリキシマブはCDとUCの双方を治療するために使用される。

#### 【0234】

10

抗原性を低減するには、ヒト化抗体を生成する際に使用するヒトの軽重両方の可変ドメインの選択が非常に重要である。いわゆる「ベストフィット法」では、齧歯動物抗体の可変ドメインの配列を既知のヒト可変ドメイン配列のライブラリ全体に対してスクリーニングする。次に齧歯動物のものと最も近いヒト配列をヒト化抗体のヒトフレームワーク領域（FR）として受け入れる（Sims等, J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia等, J. Mol. Biol., 196:901(1987)）。他の方法では、軽鎖又は重鎖の特定のサブグループのヒト抗体全てのコンセンサス配列から誘導される特定のフレームワーク領域を使用する。同じフレームワークを幾つかの異なるヒト化抗体に使用できる（Carter等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Presta等, J. Immunol., 151:2623(1993)）。

#### 【0235】

20

抗体を、抗原に対する高親和性や他の好ましい生物学的性質を保持してヒト化することが更に重要である。この目標を達成するべく、好ましい方法では、親及びヒト化配列の三次元モデルを使用して、親配列及び様々な概念的ヒト化産物の分析工程を経てヒト化抗体を調製する。三次元免疫グロブリンモデルは一般的に入手可能であり、当業者にはよく知られている。選択された候補免疫グロブリン配列の推測三次元立体配座構造を図解し、表示するコンピュータプログラムは入手可能である。これら表示を見ることで、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の役割の分析、すなわち候補免疫グロブリンの抗原と結合する能力に影響を及ぼす残基の分析が可能となる。このようにして、例えば標的抗原に対する親和性を高めるといった、望ましい抗体特徴が得られるように、FR残基をレシビエント及び移入配列から選択し、組み合わせることができる。一般的に、高頻度可変領域残基は、直接かつ最も実質的に抗原結合性に影響を及ぼしている。

30

#### 【0236】

ヒト化抗体の様々な形態が考えられる。例えば、ヒト化抗体は、抗体断片、例えばFab、場合によっては免疫コンジュゲートを作成するために一又は複数の細胞傷害剤とコンジュゲートされたものであってもよい。あるいは、ヒト化抗体又は、親和性成熟抗体は、インタクトな抗体、例えばインタクトなIgG1抗体であってもよい。

#### 【0237】

##### （4）ヒト抗体

ヒト化の代わりにヒト抗体を産生することができる。例えば、内在性の免疫グロブリン産生がない状態で、ヒト抗体の全レパートリーを免疫化することで産生することのできるトランスジェニック動物（例えば、マウス）を作ることが現在では可能である。例えば、キメラ及び生殖系列突然変異体マウスにおける抗体重鎖結合領域（JH）遺伝子の同型接合欠損が内因性抗体産生を完全に阻害することが記載されている。このような生殖系列突然変異体マウスにおけるヒト生殖系列イムノグロブリン遺伝子列の移入は、抗原チャレンジ時にヒト抗体の産生をもたらす。例としてJakobovits等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 90:2551 (1993); Jakobovits等, Nature 362:255-258 (1993); Bruggermann等, Year in Immunol., 7:33 (1993); 米国特許第5591669号、第5589369号及び第5545807号を参照。あるいは、ファージディスプレイ技術（McCafferty等, Nature 348:552-553(1990)）を、非免疫化ドナーからの免疫グロブリン可変（V）ドメイン遺伝子レパートリーから、インビトロでヒト抗体及び抗体断片を産出させるために使用することができ

40

50

る。この技術によれば、抗体Vドメイン遺伝子は、繊維状バクテリオファージ、例えばM13又はfdの大きい又は小さいコートタンパク質遺伝子の何れかにインフレイムでクローニングし、ファージ粒子の表面上に機能的抗体断片としてディスプレイさせる。繊維状粒子がファージゲノムの一本鎖DNAコピーを含むので、抗体の機能特性に基づいた選択により、これらの特性を示す抗体をコードする遺伝子の選択がなされる。よって、ファージはB細胞の特性の幾つかを模倣している。ファージディスプレイは多様な形式で行うことができる；例えばJohnson, Kevin S. 及びChiswell, David J., *Current Opinion in Structural Biology* 3: 564-571(1993)を参照のこと。V-遺伝子セグメントの幾つかの供給源がファージディスプレイのために使用可能である。Clackson等, *Nature*, 352: 624-628(1991)は、免疫化されたマウス脾臓から得られたV遺伝子の小ランダムコンビナトリアルライブラリからの抗オキサゾロン抗体の異なった配列を単離した。非免疫化ヒトドナーからのV遺伝子のレパートリーを構成可能で、抗原(自己抗原を含む)とは異なる配列の抗体を、Marks等, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597(1991)、又はGriffith等, *EMBO J.* 12: 725-734(1993)に記載の技術に従って単離することができる。また、米国特許第5565332号及び同5573905号を参照のこと。

10

#### 【0238】

上で検討したように、ヒト抗体はまたインビトロ活性化B細胞により産生されうる(米国特許第5567610号及び同第5229275号を参照)。

#### 【0239】

##### (5) 抗体断片

一又は複数の抗原結合領域を含む抗体断片を生産するために様々な技術が開発されている。伝統的には、これらの断片は、インタクトな抗体のタンパク分解性消化を介して誘導されていた(例えば、Morimoto等, *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 24: 107-117 (1992) 及びBrennan等, *Science*, 229: 81(1985)を参照されたい)。しかし、これらの断片は現在は組換え宿主細胞により直接生産することができる。例えば、抗体断片は上記した抗体ファージライブラリから単離することができる。あるいは、Fab'-SH断片は大腸菌から直接回収することができ、化学的に結合してF(ab')<sub>2</sub>断片を形成することができる(Carter等, *Bio/Technology* 10: 163-167(1992))。他のアプローチ法では、F(ab')<sub>2</sub>断片を組換え宿主細胞培養から直接分離することができる。抗体断片の産生のための他の技術は熟練した実務者に明らかであろう。他の実施態様では、選択抗体は一本鎖Fv断片(scFv)である。国際公開第93/16185号；米国特許第5571894号；及び米国特許第5587458号を参照のこと。また、抗体断片は、例えば米国特許第5641870号に記載されているような直鎖状抗体であってもよい。このような直鎖状抗体断片は単一特異性又は二重特異性であってもよい。

20

30

#### 【0240】

##### (6) 二重特異性抗体

二重特異性抗体は、少なくとも2つの異なるエピトープに対する結合特異性を有する抗体である。例示的二重特異性抗体はIBDマーカータンパク質の2つの異なるエピトープに結合しうる。二重特異性抗体はIBDマーカータンパク質を発現する細胞に薬剤を局在化させるために使用することもできる。

40

#### 【0241】

これらの抗体はIBDマーカー結合アームと薬剤(例えば、アミノサリチル酸)に結合するアームを有している。二重特異性抗体は、完全長抗体又は抗体断片(例えばF(ab')<sub>2</sub>二重特異性抗体)として調製することができる。

#### 【0242】

二重特異性抗体を作製する方法は当該分野において知られている。完全長二重特異性抗体の伝統的な産生は2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の同時発現に基づき、ここで2つの鎖は異なる特異性を持っている(Millstein等, *Nature*, 305: 537-539(1983))。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖が無作為に取り揃えられているため、これらのハイブリドーマ(四部雑種)は10個の異なる抗体分子の可能性ある混合物を産生し、そのうちただ一つが正し

50



い二重特異性構造を有する。通常、アフィニティークロマトグラフィー工程により行われる正しい分子の精製は、かなり煩わしく、生成物収率は低い。同様の方法が国際公開第 93 / 0 8 8 2 9 号及びTraunecker等, EMBO J. 10:3655-3659(1991)に開示されている。

【 0 2 4 3 】

異なったアプローチ法では、所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン(抗原-抗体結合部位)を免疫グロブリン定常ドメイン配列と融合させる。該融合は好ましくは、少なくともヒンジの一部、C H 2 及び C H 3 領域を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとの融合である。軽鎖の結合に必要な部位を含む第一の重鎖定常領域(C H 1 )を、融合の少なくとも一つに存在させることが好ましい。免疫グロブリン重鎖の融合体と、望まれるならば免疫グロブリン軽鎖をコードしているDNAを、別個の発現ベクター中に挿入し、適当な宿主生物に同時形質移入する。これにより、コンストラクトに使用される三つのポリペプチド鎖の等しくない比率が最適な収率をもたらす態様において、三つのポリペプチド断片の相互の割合の調節に大きな融通性が与えられる。しかし、少なくとも二つのポリペプチド鎖の等しい比率での発現が高収率をもたらすとき、又はその比率が特に重要性を持たないときは、2又は3個全てのポリペプチド鎖のためのコード化配列を一つの発現ベクターに挿入することが可能である。

10

【 0 2 4 4 】

このアプローチ法の一実施態様では、二重特異性抗体は、第一の結合特異性を有する一方のアームのハイブリッド免疫グロブリン重鎖と他方のアームのハイブリッド免疫グロブリン重鎖-軽鎖対(第二の結合特異性を提供する)とからなる。二重特異性分子の半分にしか免疫グロブリン軽鎖がないと容易な分離法が提供されるため、この非対称的構造は、所望の二重特異性化合物を不要な免疫グロブリン鎖の組み合わせから分離することを容易にすることが分かった。このアプローチ法は、国際公開第 9 4 / 0 4 6 9 0 号に開示されている。二重特異性抗体を産生する更なる詳細については、例えばSuresh等, Methods in Enzymology, 121:210 (1986)を参照されたい。

20

【 0 2 4 5 】

米国特許第 5 7 3 1 1 6 8 号に開示された他のアプローチ法によれば、一对の抗体分子間の界面を操作して組換え細胞培養から回収されるヘテロダイマーの割合を最大にすることができる。好適な界面は抗体定常ドメインのC H 3 ドメインの少なくとも一部を含む。この方法では、第1抗体分子の界面からの一又は複数の小さいアミノ酸側鎖がより大きな側鎖(例えばチロシン又はトリプトファン)と置き換えられる。大きな側鎖と同じ又は類似のサイズの相補的「キャビティ」を、大きなアミノ酸側鎖を小さいもの(例えばアラニン又はスレオニン)と置き換えることにより第2の抗体分子の界面に作り出す。これにより、ホモダイマーのような不要の他の最終産物に対してヘテロダイマーの収量を増大させるメカニズムが提供される。

30

【 0 2 4 6 】

二特異性抗体は架橋又は「ヘテロコンジュゲート」抗体を含む。例えば、ヘテロコンジュゲートの一方の抗体がアビジンと結合し、他方はビオチンと結合しうる。このような抗体は、例えば、免疫系細胞を不要な細胞に対してターゲティングさせること(米国特許第 4 6 7 6 9 8 0 号)及びH I V 感染の治療(国際公開第 9 1 / 0 0 3 6 0 号、国際公開第 9 2 / 0 0 3 7 3 号及び欧州特許出願公開第 0 3 0 8 9 号)への用途が提案されている。ヘテロコンジュゲート抗体は任意の簡便な架橋方法によって作製できる。適切な架橋剤は当該分野において周知であり、多くの架橋法と共に米国特許第 4 6 7 6 9 8 0 号に記されている。

40

【 0 2 4 7 】

抗体断片から二重特異性抗体を産生する技術もまた文献に記載されている。例えば、化学結合を使用して二重特異性抗体を調製することができる。Brennan等, Science, 229:81 (1985) はインタクトな抗体をタンパク分解性に切断してF ( a b ' )<sub>2</sub>断片を産生する手順を記述している。これらの断片は、ジチオール錯体形成剤亜硫酸ナトリウムの存在下で還元して近接ジチオールを安定化させ、分子間ジスルヒド形成を防止する。産生された

50

F a b '断片はついでチオニトロベンゾアート ( T N B ) 誘導体に転換される。F a b '-T N B 誘導体の一つをついでメルカプトエチルアミンでの還元によりF a b '-チオールに再転換し、他のF a b '-T N B 誘導体の等モル量と混合して二重特異性抗体を形成する。生産された二重特異性抗体は酵素の選択的固定化のための薬剤として使用することができる。

#### 【 0 2 4 8 】

組換え細胞培養から直接的に二重特異性抗体断片を作成し分離する様々な方法もまた記述されている。例えば、二重特異性抗体はロイシンジッパーを使用して生産されている。Kostelny等, J.Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)。F o s 及びJ u n タンパク質からのロイシンジッパーペプチドを遺伝子融合により二つの異なった抗体のF a b '部分に結合させた。抗体ホモダイマーはヒンジ領域で還元されてモノマーを形成し、ついで再酸化させて抗体ヘテロダイマーを形成する。この方法はまた抗体ホモダイマーの生産に対して使用することができる。Hollinger等, Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)により記述された「ダイアボディ」技術は二重特異性抗体断片を作製する別のメカニズムを提供した。断片は、同一鎖上の2つのドメイン間の対形成を可能にするのに十分に短いリンカーにより軽鎖可変ドメイン ( V L ) に重鎖可変ドメイン ( V H ) を結合してなる。従って、一つの断片のV H 及びV L ドメインは他の断片の相補的V L 及びV H ドメインと強制的に対形成させられ、2つの抗原結合部位を形成する。単鎖F v ( s F v ) ダイマーを使用する他の二重特異性抗体断片の製造方策もまた報告されている。Gruber等, J.Immunol., 152:5368 (1994)を参照のこと。

10

20

#### 【 0 2 4 9 】

二価より多い抗体も考えられる。例えば、三重特異性抗体を調製することができる。Tu tt等 J.Immunol. 147:60(1991)。

#### 【 0 2 5 0 】

##### ( 7 ) 他のアミノ酸配列の修飾

ここに記載された抗体のアミノ酸配列の修飾を考える。例えば、抗体の結合親和性及び / 又は生物学的特性を向上することができれば望ましい。抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体の核酸に適切なヌクレオチド変化を導入して、又はペプチド合成により調製されうる。そのような修飾は、抗体のアミノ酸配列内の残基の、例えば、欠失型、及び / 又は挿入及び / 又は置換を含む。最終構成物が所望する特徴を有していれば、欠失、挿入及び置換をどのように組合せてもよい。アミノ酸変化は、またグリコシル化部位の数又は位置を変化させるなど、抗体の翻訳後プロセスを変更してもよい。

30

#### 【 0 2 5 1 】

突然変異誘発に好ましい位置である抗体のある種の残基又は領域の同定に有益な方法は、Cunningham及びWells Science, 244:1081-1085 (1989)に記載されているように「アラニンスキャンニング突然変異誘発」と呼ばれる。ここで、標的残基又は残基の組が同定され (例えば、a r g、a s p、h i s、l y s、及びg l uなどの荷電した残基)、中性の又は負に荷電したアミノ酸 (最も好ましくはアラニン又はポリアラニン) で置換され、アミノ酸の抗原との相互作用に影響を与える。ついで、置換に対する機能的感受性を示しているそれらアミノ酸位置を、置換の部位において、又は置換の部位のために、更なる又は他の変異体を導入することにより精製する。このように、アミノ酸配列変異体を導入する部位は予め決定されるが、突然変異自体の性質は予め決定される必要はない。例えば、与えられた部位における突然変異のパフォーマンスを分析するために、標的コドン又は領域においてa l aスキャンニング又はランダム突然変異誘発を実施し、発現した免疫グロブリンを所望の活性についてスクリーニングする。

40

#### 【 0 2 5 2 】

アミノ酸配列挿入には、1残基から100以上の残基を有するポリペプチドまでの長さに亘るアミノ末端融合及び / 又はカルボキシ末端融合、並びに単一又は複数アミノ酸残基の配列内挿入を含む。末端挿入の例には、N末端メチオニル残基を持つ抗体又は細胞傷害性ポリペプチドに融合させた抗体が含まれる。抗体分子の他の挿入変異体には、抗体の血

50

清半減期を増加させるポリペプチド又は(例えばA D E P Tのための)酵素への抗体のN末端又はC末端の融合が含まれる。

【 0 2 5 3 】

他の型の変異体はアミノ酸置換変異体である。これらの変異体は、異なる残基によって置換された抗体分子に少なくとも一つのアミノ酸残基を有する。置換突然変異について最も興味ある部位は高度可変領域を含むが、F R 改変も考慮される。保存的置換は、「好ましい置換」と題して表 1 に示す。これらの置換により生物学的活性に変化が生じる場合、次表に「例示的置換」と題した又はアミノ酸の分類を参照して以下に更に記載するような、より実質的な変化を導入し、生成物をスクリーニングしてもよい。

10

元の残基	例示的置換	好ましい置換
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; lys; arg	gln
Asp (D)	glu	glu
Cys (C)	ser	ser
Gln (Q)	asn	asn
Glu (E)	asp	asp
Gly (G)	pro; ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleucine	leu
Leu (L)	norleucine; ile; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	leu
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; norleucine	leu

20

30

40

抗体の生物学的性質における実質的な修飾は、( a ) 置換領域のポリペプチド骨格の構造、例えばシート又は螺旋配置、( b ) 標的部位の分子の電荷又は疎水性、又は( c ) 側鎖の嵩に影響を及ぼす置換を選択することにより達成される。アミノ酸は、その側鎖の特性の類似性に従ってグループ化することができる(A. L. Lehninger, in Biochemistry, 2 版, pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975)): 無極性: A l a ( A )、V a l ( V )、L e u ( L )、I l e ( I )、P r o ( P )、P h e ( F )、T r p ( W )、M e t ( M ); 無電荷極性: G l y ( G )、S e r ( S )、T h r ( T )、C y s ( C )、T y r ( Y )、A s n ( N )、G l n ( Q ); 酸性: A s p ( D )、G l u ( E ); 及び塩基性: L y s ( K )、A r g ( R )、H i s ( H )。

【 0 2 5 4 】

50

別法では、天然に生じる残基は共通の側鎖特性に基づいて群に分けることができる：疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；中性の親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；酸性：Asp、Glu；塩基性：His、Lys、Arg；鎖配向に影響する残基：Gly、Pro；及び芳香族：Trp、Tyr、Phe。

#### 【0255】

非保存的置換は、これらの分類の一つのメンバーを他の分類に交換することを必要とするであろう。

#### 【0256】

抗体の適切な高次構造を維持するために関与しない任意のシステイン残基も、一般的には、セリンと置換して、分子の酸化的安定性を改善して、異常な架橋を防いでもよい。逆に、システイン結合を抗体に付加して、その安定性を改善してもよい(特に抗体がFv断片などの抗体断片である場合)。

#### 【0257】

ある好ましい型の置換変異体は、親抗体(例えばヒト化又はヒト抗体)の一又は複数の高頻度可変領域残基の置換を含む。一般的に、更なる発展のために選択され、得られた変異体は、それらが作製された親抗体と比較して向上した生物学的特性を有している。そのような置換変異体を作製する簡便な方法は、ファージディスプレイを使用する親和性突然変異である。簡潔に言えば、幾つかの高頻度可変領域部位(例えば6-7部位)を突然変異させて各部位における全ての可能なアミノ酸置換を生成させる。このように生成された多価抗体は、繊維状ファージ粒子から、各粒子内に充填されたM13の遺伝子III産物への融合物としてディスプレイされる。ファージディスプレイ変異体は、ついで、ここに開示されるようなそれらの生物学的活性(例えば、結合親和性)についてスクリーニングされる。修飾のための候補となる高頻度可変領域部位を同定するために、アラニンスクランニング突然変異誘発を実施し、抗原結合に有意に寄与する高頻度可変領域残基を同定することができる。別法として、又はそれに加えて、抗原-抗体複合体の結晶構造を分析して抗体と抗原の接点を特定するのが有利である場合もある。このような接触残基及び隣接残基は、ここに述べた技術に従う置換の候補である。そのような変異体が生成されると、変異体のパネルにここに記載するようなスクリーニングを施し、一又は複数の関連アッセイにおいて優れた特性を持つ抗体を更なる開発のために選択することができる。

#### 【0258】

三以上(好ましくは4の)機能的抗原結合部位を有する操作された抗体もまた考えられる(Miller等の米国特許出願公開第2002/0004587A1号)。

#### 【0259】

抗体のアミノ酸配列変異体をコードする核酸分子は当該分野で知られている様々な方法により調製される。これらの方法は、天然源からの単離(天然に生じるアミノ酸配列変異体の場合)又はオリゴヌクレオチド媒介性(又は部位特異的)突然変異による調製、PCR突然変異誘発、及び前もって調製された変異体又は抗体の非変異型のカセット変異導入法を含むが、これらに限定されない。

#### 【0260】

#### B.3 炎症の決定

一態様では、本願明細書において記載される差別的に発現されたバイオマーカーの被験体における同定は、被験体における炎症の決定と相関し得る。一実施態様では、バイオマーカーの発現が炎症の代用として使用され得る(Sands等、(2005) Inflamm Bowel Dis. 11(1):S22-S28)。別の実施態様では、バイオマーカーの発現は他の技術による炎症の決定に対して確証される。他の一実施態様では、本発明の診断及び/又は治療の方法は、被験体において炎症を決定する工程を含む。別の実施態様では、決定工程は、炎症細胞浸潤に対して、被験体から得られた試験試料の組織学的評価を含む。一実施態様では、試験試料は、被験体から得られた組織生検である。

#### 【0261】

別の実施態様では、決定工程は、被験体からの試験試料として非組織生検の評価を含む。一実施態様では、試験試料は被験体の糞便物質から得られる生検である。別の実施態様では、試験試料は血液である。他の一実施態様では、決定工程は糞便中カルプロテクチン又は糞便中ラクトフェリン試験 (Joishy等. (2008) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 48(1):48-54) 又はC反応性タンパク質 (CRP) 血液検査 (Henriksen等. (2008) Gut. 57:1518-1523) を含む。

#### 【0262】

##### B. 4 発明のキット

本発明の方法で使用するための材料は、良く知られた手順に従って生産されるキットの調製に適している。よって、本発明は、IBDに対する開示された遺伝子の発現を定量するための遺伝子特異的又は遺伝子選択的プローブ及び/又はプライマーを含みうる薬剤を含むキットを提供する。このようなキットは、場合によっては、試料、特にパラフィン包埋組織試料からRNAを抽出するための試薬、及び/又はRNA増幅のための試薬を含みうる。加えて、キットは、本発明の方法での使用に関する記載又はラベル又は指示書と共に試薬を含んでいてもよい。該キットは、例えば、それぞれ、前もって製造されたマイクロアレイ、バッファー、適切なヌクレオチド三リン酸 (例えばdATP、dCTP、dGTP及びdTTP; 又はrATP、rCTP、rGTP及びUTP)、逆転写酵素、DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、及び本発明の一又は複数のプローブ及びプライマー (例えばRMAポリメラーゼと反応性のプロモーターに結合した適切な長さのポリ(T)又はランダムプライマー) を含む該方法で利用される (典型的には濃縮形態の) 様々な試薬の一又は複数と共に、(方法の自動化された実施に使用するのに適したマイクロタイタープレートを含む) 容器を含みうる。

#### 【0263】

##### B. 5 発明のレポート

この発明の方法は、商業的な診断目的に対して実施される場合、選択された遺伝子の一又は複数の正規化された発現レベルのレポート又はまとめを一般に作成する。この発明の方法及びレポートは、IBDを治療するための何れかの外科的手順の前後に、IBDであると診断された被験体の臨床転帰の予測を含んでなるレポートを作成する。該方法及びレポートは、データベース中にレポートを保存することを更に含みうる。あるいは、該方法は、被験体のためにデータベース中に記録を更に作成し、記録にデータを追加することができる。一実施態様では、レポートは紙のレポートであり、他の実施態様では、レポートは聴覚性レポートであり、他の実施態様では、レポートは電子的レポートである。レポートは医師及び/又は患者に提供されることが考えられる。レポートの受領は、データ及びレポートを含むサーバーコンピュータにネットワーク接続を樹立し、サーバーコンピュータからデータ及びレポートを要求することを更に含みうる。

#### 【0264】

本発明によって提供される方法はまた全体を又は部分的に自動化することもできる。

本発明の全ての態様は、開示された遺伝子に加えて、及び/又はその代わりに、例えば高いピアソン相関係数によって裏付けられているように、開示された遺伝子と同時発現される限られた数の更なる遺伝子が予後又は予想試験に含められるようにまた実施することができる。

#### 【0265】

本発明を記載したが、本発明は、例示のために提供され、発明を限定するものでは決してない次の実施例を参照すると、より容易に理解されるであろう。

#### 【0266】

##### 実施例

##### 実施例 1 - 全ゲノムマイクロアレイ解析によるクローン病の腸遺伝子発現プロファイルの特徴付け

全ゲノムマイクロアレイ発現解析は、細胞レベルでの遺伝子発現の包括的描写を作成する。この研究の目的は、クローン病 (CD) 患者及びコントロールにおける異なる腸遺伝

10

20

30

40

50

子発現を調査することであり、確認されたCD感受性遺伝子、関連経路及び細胞系譜のサブ解析を伴った。

【0267】

53人のCD及び31人のコントロール被験者-23人の正常及び8人の炎症性の非炎症性腸疾患患者を研究した。RNA抽出及び組織学のために、対内視鏡生検を5つの特定の解剖学的部位から採取した。41058の発現遺伝子配列タグを、アジレント (Agilent) のプラットフォームを使用して解析した。

【0268】

クラスタ解析は、CD及びコントロール回腸末端 (TI) 生検を、結腸生検及びCD及びコントロールTI生検から分けた。CD TI生検では、ジユビキチン (FC+11.3,  $p<1\times 10^{-45}$ )、MMP3 (FC+7.4,  $p=1.3\times 10^{-11}$ )、IRTA1 (FC-11.4,  $p=4.7\times 10^{-12}$ ) 及びCCL23 (FC-7.1,  $p=1.6\times 10^{-10}$ ) が、コントロールと比較して異なって発現された。結腸において、非炎症性CD及びコントロール生検と比較するとSAA1 (FC+6.3,  $p=5.3\times 10^{-8}$ ) は上方制御され、TSLP (FC-2.3,  $p=2.7\times 10^{-6}$ ) は下方制御され、結腸炎症性CD特性は、下方制御された有機溶質担体-SLC38A4、SLC26A2及びOSTアルファによって特徴付けられた。IL-23経路の分析は、コントロールと比較したCDグループ及び非炎症性CD生検と比較した炎症性において、IL-23A、JAK2及びSTAT3が上方制御されたことを示した。異なる発現は、また多くのオートファジー遺伝子、特にATG16L1において観察された。

10

【0269】

20

方法

患者の動員

大腸内視鏡検査を受けていたCD患者53人 (表2) 及びコントロール患者31人が集められた。全てのCD患者は、エディンバラのWestern General Hospitalに通院し、CDの診断はレナード-ジョーンズの基準に準拠した (Lennard-Jones JE. Scand J Gastroenterol Suppl 1989;170:2-6)。休止期のCDは、腸管前処置の前にHarvey-Bradshawスコア<3、及び正常の組織学又は軽度の慢性炎症のみを示す組織学として分類された。活動性CDは、腸管前処置の前に4以上のHarvey-Bradshawスコア、及び慢性活動性炎症又は急性の慢性炎症を示す組織学として分類された。

表 2: クロウン病及びコントロール患者の人口統計

	クロウン病	コントロール
患者の数	53	31
男性/ 女性	26/27	11/20
診断時の年齢中央値 (年)	28.6	内視鏡検査時 43
追跡調査期間中央値 (年)	8.1	
手術*	20 (38%)	
現在の喫煙者	11 (21%)	
IBD の家族歴	12 (23%)	
関節外症状	13 (25%)	
5 ASA 療法	21 (40%)	
副腎皮質ステロイド療法	4 (8%)	
免疫抑制療法(AZA, 6MP, MTX, MMF)	13 (25%)	
疾病グループ		
新しい診断 (1)	7 (13%)	
休止期疾患 (2)	30 (57%)	
活動期疾患 (3)	16 (30%)	
内視鏡検査時での疾患部位のウィーン分類		
回腸疾患 (L1)	6 (11%)	
結腸疾患 (L2)	28 (53%)	
回腸結腸疾患 (L3)	19 (36%)	
内視鏡検査時での疾患性状のウィーン分類		
炎症性 (B1)	32 (60%)	
狭窄 (B2)	8 (16%)	
穿通 (B3)	12 (23%)	

\* クロウン病の管腔合併症手術を受けた患者を含む。AZA-アザチオプリン、6MP-6メルカプトプリン、MTX-メトレキセート、MMFミコフェノール酸。完全な表現型データは、診断時で94%の患者、内視鏡検査時で100%の患者について得られた。

#### 【 0 2 7 0 】

表現型データを、問診及び症例記録により収集した。コントロールの内 11 人が男性、20 人が女性であり、彼らは内視鏡検査時に年齢中央値が 43 であった。( Noble 等, Gut 2008, Oct;57(10):1398-405 )。コントロールの内 6 人が、結腸癌スクリーニングに対して正常の大腸内視鏡検査を有し、10 人のコントロールが過敏性腸症候群と整合した症状を有し正常の大腸鏡検査を有し、7 人の患者が他の徴候に対して大腸内視鏡検査を受け、組織学的に正常の生検が得られた。8 人のコントロール患者が異常炎症性結腸生検を有した(偽膜性大腸炎 1 人、憩室炎 1 人、アメーバ症 1 人、顕微鏡的大腸炎 2 人、好酸球浸潤が 1 人、散乱リンパ球凝集及び胃腸炎歴 2 人)。女性の T1 クラスタ解析には、非炎症性回腸末端を有する 1 人の女性 UC 患者を含んだ。表現型データを、問診及び症例記録により収集した。Lothian Local Research Ethics Committee が研究プロトコルを承認した: REC 04 / S 1103 / 22。

#### 【 0 2 7 1 】

##### 生検収集

対生検を、回腸末端部 (T1) 及び結腸において 4 部位から得た (表 3)。一生検を組織検査に送り、他は RNA 抽出のために液体窒素において瞬間冷凍した。各生検は、炎症性のエビデンス無しのもの、慢性炎症及び慢性炎症性細胞浸潤のエビデンス有りの生検、及び急性炎症及び急性炎症性細胞浸潤を有するものに組織学的にグレード化した。

表 3: クローン病患者及びコントロールにおける生検の部位及び数

	クローン病		コントロール	
対の生検の総数	106		76	
回腸末端	16		6	
上行結腸	25		17	
下行結腸	32		23	
S状結腸生検	33		27	
解析から外す	7		3	
	炎症性	非炎症性	炎症性	非炎症性
回腸末端	10	6	1	5
上行結腸	12	8	3	14
下行結腸	14	16	6	17
S状結腸生検	16	17	8	19

10

各サンプルに対するログ強度の分布をプロットし、異常値サンプル(すなわち平均から2標準偏差を超えるもの)は分析から除外した。

20

## 【0272】

## マイクロアレイ分析

幾千もの遺伝子配列を殆ど場合において含む核酸マイクロアレイは、組織の正常な対応物と比較して、疾患組織において異なって発現している遺伝子を同定するために有用である。核酸マイクロアッセイを用いると、試験及びコントロール組織試料からの試験及びコントロールmRNA試料が逆転写され、cDNAプローブを生成するために標識される。次いで、このcDNAプローブは、固体支持体上に固定化された多くの核酸とハイブリダイズされる。このアレイは、アレイの各メンバーの配列と位置がわかるように構成されている。例えば、ある疾患段階で発現することが知られている遺伝子から選ばれたものを固体支持体上に整列してもよい。標識プローブとある特定のアレイのメンバーとのハイブリダイゼーションは、プローブが誘導された試料がその遺伝子を発現していることを示す。試験(疾患組織)からのプローブのハイブリダイゼーションシグナルが、コントロール(正常組織)試料からのプローブのハイブリダイゼーションシグナルより大きい場合は、疾患組織において過剰発現している遺伝子又は複数遺伝子が同定される。この結果の意味は、疾患組織で過剰発現しているタンパク質は、疾患症状の存在のための診断的マーカーとしてだけでなく、疾患症状の治療のための治療上の標的としても有用であるということである。

30

## 【0273】

核酸のハイブリダイゼーション及びマイクロアレイ技術の方法論は、当業者には良く知られている。一実施例では、ハイブリダイゼーション及びプローブ、スライドのための核酸の特別な調製、並びにハイブリダイゼーションの条件は、2000年3月31日に出願されたPCT特許出願公開第PCT/US01/10482号に詳細に記載され、その内容は出典明記により本明細書中に援用される。詳細なマイクロアレイ方法論は、また、Noble等により以前に報告された(Gut 2008, Oct;57(10):1398-405)。

40

## 【0274】

動物組織からのマイクロ全RNA単離プロトコル(Qiagen, Valencia, CA)を使用して、全RNAを各生検から抽出した。1µgの全RNAを、低RNAインプット蛍光線形増幅(Low RNA Input Fluorescent Linear Amplification)プロトコル(Agilent Technologies, Palo Alto, CA)を使用して増幅した。T7 RNAポリメラーゼの単回線形増幅を実施し、cRNAにシアニン-3及びシアニン-5標識を導入した。cRNAをRNeasy Miniキット(Qiagen)を使用して精製した。1µlの全RNAを、NanoDrop ND-1000分光光度

50



計 (NanoDrop Technologies, Delaware) を使用して定量化した。シアニン-3 で標識された 750 ng の Universal Human Reference (Stratagene, La Jolla, CA) cRNA 及びシアニン-5 で標識された試験試料 cRNA を、33296 の遺伝子を表すとされる Agilent Whole Human Genome マイクロアレイ (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) に投入する前に、60 °C で 30 分間断片化した。試料を、一定の回転で 60 °C で 18 時間ハイブリダイズした。マイクロアレイを洗い、乾燥させ、製造者のプロトコルに従いアジレントのスキナでスキャンした。マイクロアレイ画像ファイルを、アジレントの Feature Extraction software 7.5. 版を使用して分析した。遺伝子を、Stratagene Universal Human Reference を使用して正規化した。各サンプルのログ強度の分布を、プロットし異常値サンプル (すなわち平均から 2 標準偏差を超えるもの) を解析から除外した。全データセットは、National Center for Biotechnology Information ウェブサイトの Gene Expression Omnibus にてオンラインで利用可能である。

10

【0275】

#### リアルタイム PCR

リアルタイム PCR 解析を、15 人の CD 及び 6 人のコントロール T1 生検からの RNA の 5 遺伝子 IL-8、SAA1、DEFA5 及び 6 及び MMP3 において実施した。IL-8 及び SAA1 を上皮性炎症の頑強マーカーとして選択し、DEFA5 及び 6 を T1 CD におけるそれらの発現への高い関心のため選択した。リアルタイム PCR 分析の前に RNA 増幅サイクルを、MessageAmp<sup>TM</sup> II aRNA Amplification Kit プロトコル (Applied Biosystems, Foster City, CA) を使用して実行した。次に、逆転写 PCR を、Stratagene model MX4000 を使用して 50 ng の RNA について実施した。TaqMan プライマー及びプローブは社内で製造した (表 4)。PCR 条件は、30 分間 48 °C、10 分間 95 °C を保持、続いて 95 °C 30 秒の溶融及び 1 分 60 °C のアニール / 伸長の 40 サイクルであった。産物の絶対定量を、RPL19 に対して正規化することによって算出した。

20

表4:リアルタイム PCR に使用された TaqMan プライマー

遺伝子		配列	配列番号:
SAA1	順方向	agcgatgccagagagaata	23
	逆方向	ggaagtgaattgggtctttg	24
	Taq	cttggccatggtgcggagg	25
IL8	順方向	actcccagtcctgtcattgc	26
	逆方向	caagttcaaccagcaagaa	27
	Taq	tgtgttggtagtgtgtgaattacgg,	28
DEFA5	順方向	gctaccegtgagtcctct	29
	逆方向	tcttgcaactgttggttc	30
	Taq	tgtgtgaaatcagtggccgcct	31
DEFA6	順方向	agagctttgggtcaacaag	32
	逆方向	atgacagtgcagggtccata	33
	Taq	cacttgccattgcagaaggctctg	34
MMP3	順方向	aagggaactgagcgtgaat	35
	逆方向	gagtgttcccttctcttg	36
	Taq	ggcattcaaatgggctgctgc	37

30

40

【0276】

#### データ分析

マイクロアレイデータを、Rosetta Resolver (登録商標) ソフトウェア (Rosetta Informatics, Seattle) を使用して解析した。マイクロアレイデータの統計的有意性を、スチ

50

ューデントの独立 t 検定によって決定した。  $p < 0.01$ 。倍率変化データを Rosetta Resolver ソフトウェアを使用して算出した。多重仮説検定を補正するために、各試験特性に対して q 値を計算し、偽陽性率ではなく偽発見率 (FDR) に関して有意性を推定した。各異なる発現分析について q 値を算出し、FDR を Storey 等により提案された方法を使用して算出した (Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:9440-9445)。5%未満の FDR を、各々の提示分析に対して算出した。階層的クラスタリング分析をピアソン相関法を使用して行った。遺伝子オントロジー (Gene ontology) を、Ingenuity ソフトウェア (Ingenuity Systems, Mountain View, CA) を使用して分析した。マン・ホイットニーの U 検定を使用してリアルタイム PCR データを解析した。  $p < 0.05$  を有意とした。

【0277】

10

遺伝子オントロジーを、Ingenuity ソフトウェア (Ingenuity Systems, Mountain View, CA) を使用して分析した。6つの免疫細胞型の集合からのインシリコ免疫反応遺伝子のコレクションを使用して階層的クラスタリング分析を行った (Abbas 等. Genes Immun 2005;6(4):319-31)。また、階層的クラスタリング分析を 14 の上皮細胞サイトカイン群 - CXCL1、CXCL2、CXCL5、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CCL2、CCL4、CCL7、CCL20、IL-8、IL-12A、IL-23A 及び MDK を使用して行った (Dwinell 等. Gastroenterology 2001;120(1):49-59; Lee 等. J Immunol 2008;181(9):6536-45; Yang 等. Gastroenterology 1997;113(4):1214-23)。

【0278】

結果

20

本研究の目的は、マイクロアレイ発現解析を使用して、CD 患者及びコントロールにおいて結腸及び回腸末端における転写プロファイルを記述することであった。この無仮説スクランニングに加えて、GWAS 及び細胞特異系譜解析により同定された生殖系多様体の発現も調査した。

【0279】

教師なし階層的クラスタリング分析

全ての CD ( $n = 99$ ) 及びコントロール生検 ( $n = 73$ ) を、教師なし階層的クラスタリング解析を使用して共にクラスタ化した時に、疾病状態又は炎症の度合いによる生検の分離は観察されなかった。生検が採られた解剖学的部位を考慮した時、18 の TI 生検が共にクラスタ化された (6 コントロール及び 12 CD) ( $p < 0.001$ )。

30

【0280】

図 23 は TI 生検の教師なし階層的クラスタリング解析を示し、最初は患者の性別により交絡したが、ある程度の監視 (supervision) を導入し女性患者及びコントロールからの TI 生検のみをクラスタ化した時、疾病状態によるクラスタリングが観察された。

【0281】

生物学的プロセスによりグループ化した 593 の下方制御された配列の遺伝子オントロジーは、カルボン酸代謝プロセス (全 464 遺伝子の内 39 遺伝子がオントロジーソフトウェアによりこの生物学的グループに分類された: OR 3.4,  $p = 7 \times 10^{-13}$ )、有機酸代謝プロセス (38/464; OR 3.1  $p = 1 \times 10^{-12}$ ) 及び脂質代謝プロセス (46/620; OR 3.0,  $p = 6.6 \times 10^{-12}$ ) に関連する遺伝子の優勢を示した。下方制御された配列を生物学的機能によりグループ化した時、溶質 / カチオン輸送体活性 (23/188; OR 5.16,  $p = 2.7 \times 10^{-14}$ )、電気化学ポテンシャル駆動輸送体活性 (23/188; OR 5.16,  $p = 2.7 \times 10^{-14}$ ) 及び溶質 / ナトリウム輸送体活性 (10/46; OR 10.1,  $p = 2.4 \times 10^{-13}$ ) の下グループ化された遺伝子は不釣り合いに下方制御された。輸送体活性に関与する全遺伝子を包含するためにこれらの遺伝子のグループを組合せた時、下方制御された遺伝子におけるこのグループの著しい過剰提示が見られた (64/1138; OR 2.3,  $p = 3.6 \times 10^{-5}$ )

40

【0282】

367 配列が、コントロールと比較して CD 試料のサブセットで上方制御された。生物学的プロセスによりグループ化したこれらの遺伝子のオントロジーは、構造分子活性 (22/603; OR 2.62,  $p = 4.5 \times 10^{-5}$ ) 及び細胞外マトリックス構成成分 (6/87; OR 5.5,  $p = 0.000$ )

50

3) にグループ化した遺伝子が過剰発現されるのを示した。生物学的機能によりグループ化した時、上方制御された遺伝子は配列特異的 D N A 結合 ( 11/430; OR 2.28,  $p=0.007$  ) 及び転写因子活性 ( 20/810; OR 1.7,  $p=0.043$  ) にグループ化された。

#### 【 0 2 8 3 】

クローン病及びコントロールにおける遺伝子発現

99 の C D 生検が 73 のコントロール生検と比較した時、259 配列が上方制御され 87 配列が下方制御された ( 図 2 4 ) 。 C D 生検において特に上方制御された遺伝子は、急性期タンパク質血清アミロイド A 1 ( S A A 1 ; FC +7.5,  $p=1.47 \times 10^{-41}$  ) 、再生 C 型レクチンファミリーメンバー ( R E G L ; FC +7.3,  $p=2.3 \times 10^{-16}$  ) 、急性期タンパク質 ( S 1 0 0 A 9 ; FC +4.4,  $p=2.4 \times 10^{-22}$  ) 及び ( S 1 0 0 A 8 ; FC +4.0,  $p=3.5 \times 10^{-18}$  ) を含んだ。粘膜炎症の頑強マーカー I L - 8 は 6 番目に最も上方制御された遺伝子であった ( F C +3.6,  $p=5.6 \times 10^{-19}$  ) 。最も下方制御された遺伝子では、細胞解毒に関与する遺伝子 - ( S L C 1 4 A 2 ; FC -2.49,  $p=0.00002$  ) 、 ( 炭酸脱水酵素 2 ; FC -2.4,  $p=8.4 \times 10^{-10}$  ) 及び ( 炭酸脱水酵素 1 ; FC -2.3,  $p=7.5 \times 10^{-6}$  ) があつた。

10

#### 【 0 2 8 4 】

回腸末端における遺伝子発現

6 の非炎症性生検、7 の慢性炎症性生検及び 3 の急性炎症性生検から成る、C D 患者 16 人からの T I 生検を、6 の健康なコントロール T I 生検と比較した。全ての C D 回腸末端 ( T I ) 生検をコントロール T I 生検と比較した時、1045 配列が 1 . 5 より大きい倍率変化であり、1044 配列は - 1 . 5 未満の倍率変化であつた (  $p < 0 . 0 1$  ) ( 図 2 5 ) 。 C D 生検における興味深い上方制御された遺伝子は、シナプス伝達に関与するジユビキチン ( U B D ) ; FC +11.3,  $p < 1 \times 10^{-45}$  、 ( M M P 3 ; FC +7.4,  $p=1.3 \times 10^{-11}$  ) 、 ( I L - 8 ; FC +4.9,  $p=2.3 \times 10^{-8}$  ) 、 ( 粘膜表面バリアを維持するために胃腸管において作用するトレフォイル因子 1 ( T F F 1 ) ; FC +4.3,  $p=1.3 \times 10^{-7}$  ) 及びサイトカイン ( ケラチン 5 ; FC +4.2,  $p=0.005$  ) を含んだ ( 表 5 ) 。下方制御された遺伝子は、免疫関連遺伝子 ( I R T A 1 - 新規表面 B 細胞受容体 ; FC -11.1,  $p=4.7 \times 10^{-12}$  ) 、 ( C C L 2 3 ; FC -7.1,  $p=1.6 \times 10^{-10}$  ) 、 ( C X C R 4 ; FC -6.0,  $p=8.2 \times 10^{-18}$  ) 、及びコレステロール代謝に関与する遺伝子 ( A P O C 3 ; FC -8.2,  $p=7.0 \times 10^{-8}$  ) 及び ( A P O A 1 ; FC -6.9,  $p=0.0031$  ) を含んだ。

20

表 5: 回腸結腸からの生検における興味のある遺伝子の発現変化

遺伝子	配列コード／ Genbank クラスタコード	全 CD サンプル (16)対コントロール (6). 倍率変 化(FC)	p 値	CD非炎症性 (6)対 非炎症性コント ロール(6) (FC)	p 値	CD炎症性 (10)対非炎 症性(6) (FC)	p 値
CXCR4	A_23_P102000	-6.02	$8.2 \times 10^{-18}$	-2.1	$5.23 \times 10^{-10}$	+1.73	0.0033
IL-8	A_32_P87013	+4.85	$2.30 \times 10^{-8}$	+1.63	0.0017	+16.9	$1.26 \times 10^{-13}$
APOA1	A_23_P203191	-6.86	0.0031	-1.032	0.91	-12.22	0.00003
APOC3	A_23_P203183	-8.18	$7.02 \times 10^{-8}$	+1.36	0.10	-12.36	$9.70 \times 10^{-14}$
TFF3	A_23_P257296	+2.40	$<10^{-45}$	+2.0	$1.47 \times 10^{-16}$	+1.72	$6.1 \times 10^{-22}$
CD28	A_23_P91015	-3.76	$1.77 \times 10^{-17}$	-4.52	$1.32 \times 10^{-22}$	+1.30	0.12
UBD	A_23_P81898	+11.3	$<10^{-45}$	+8.48	$1.32 \times 10^{-34}$	+2.50	0.00009
IRTA1	A_23_P115201	-11.43	$4.72 \times 10^{-12}$	-1.57	0.0001	-2.93	0.0032
CCL23	A_24_P133905	-7.14857	1.62E-10				
DefA5	A_23_P112086	-1.16	0.034	-1.07	0.41	-1.14	0.22
DefA6	A_23_P363711	-1.085	0.11	-1.11	0.34	+1.04	0.70

倍率変化及びp値を3つの異なる実験における多くの異なる遺伝子について示す。各実験で分析された生検の数を括弧内に示す。  
発現において一定の有意な変化が一以上の実験で観察された場合に候補遺伝子をこの表に含んだ。DefA5及びDefA6表現の解  
析は、調査された異なるグループにおいて有意な変化を示さなかった。

【 0 2 8 5 】  
結腸遺伝子発現分析

生検の解剖学的位置に関連する異なる遺伝子発現の影響を最小化するために、S状結腸  
生検を解析のために使用した（Noble等．Gut 2008，Oct；57(10):1398-405）。また、急性

炎症性発現特性を排除するために、非炎症性CD生検 ( $n = 17$ ) を非炎症性コントロール生検 ( $n = 18$ ) と比較した (図 26)。SAA1 が依然最も上方制御された遺伝子であり; FC +6.3,  $p=5.3 \times 10^{-8}$  全体で 279 配列が上方制御された。349 配列が下方制御され、最も下方制御された遺伝子は (MMP1; FC -3.6,  $p=2.4 \times 10^{-15}$ )、(CXCL13; FC -2.7,  $p=0.005$ ) 及び TSLP-胸腺間質性リンパタンパク質; FC -2.3,  $p=2.7 \times 10^{-6}$  (表 6) を含んだ。

#### 【0286】

S 状結腸において急性炎症シグナルを調査し、16 の炎症性CD生検を17 の非炎症性CD生検と比較した時、279 配列は上方制御され、148 配列は下方制御された (図 27)。炎症性生検において最も上方制御された遺伝子は、OLFML4-抗アポトーシス分子でありカスパーゼカスケードを阻害し、またGRIM19に結合する; FC +6.2,  $p=2.9 \times 10^{-14}$ 。下方制御された遺伝子は、有機溶質担体 (SLC38A4; FC -2.7,  $p=0.005$ )、(SLC26A2; FC -2.5,  $p=0.00001$ ) 及び (OSTアルファ; FC -2.5,  $p=0.008$ ) を含んだ。

#### 【0287】

GWASメタアナリシスによる遺伝子の発現

Barrett等によりGWASメタアナリシスで同定された感受性遺伝子の発現 (Nat Genet 2008, Aug;40(8):955-62) を、IL-23及びオートファジー経路の更なる詳細な分析と共に調査した (表 7)。コントロールと比較してCD生検において上方制御された遺伝子は、(NOD2/CARD15; FC +1.23,  $p=0.000243$ ) (PTGER4-プロスタグランジンE受容体4; FC +1.1,  $p=0.00010$ ) 及びNKX2.3、3エクソンホメオボックス遺伝子; FC +1.37,  $p=0.001$  を含んだ。細胞周期調節遺伝子 (CDKAL1; FC -1.1,  $p=0.0096$ ) は、コントロールと比較してCD生検において下方制御された。IGRMに対するアジレントチップにおいて何の発現データも示されず、TNFSF15、PTPN22、ICOSLG、ITLN1、ZNF365、LRRK2及びPTPN2の発現を調査した時、疾病グループ間で何の差異も観察されなかった。

#### 【0288】

炎症性及び非炎症性CDのS状結腸生検を比較した時、MST1-マクロファージ刺激タンパク質; FC -1.58,  $p=0.0037$  及び (C11orf30; FC -1.22,  $p=0.0078$ ) が炎症性生検において下方制御された。

10

20

30

表 6: 結腸からの生検における興味のある遺伝子の発現変化

遺伝子	配列コード	全 CD (99)対 コントロール (73)全 CD 倍率変化 (FC)	p 値	炎症性 (16) 対非炎症性 (17) CD S状 結腸 (FC)	p 値	炎症性 CD S状結腸 (16)対 炎症性コントロ ールS状結腸(9) (FC)	p 値	非炎症性 CD S状結腸(17) 対非炎症性 コントロール (18) S状結腸 倍率変化	p 値
SAA1	A_24_P335092	+7.5	$1.5 \times 10^{-41}$	+3.6	$5.6 \times 10^{-15}$	+8.1	$1.4 \times 10^{-7}$	+6.3	$5.3 \times 10^{-8}$
IL-8	A_32_P87013	+7.5	$1.5 \times 10^{-41}$	+2.5	0.0088	+3.35	0.0030	+1.06	0.59
IFNG	A_23_P151294	+2.1	$2.3 \times 10^{-9}$	+2.0	0.0080	+1.29	0.50	+1.37	0.18
TSLP	A_23_P121987	-1.52	0.00021	-1.19	0.34	-1.42	0.49	-2.34	$2.7 \times 10^{-6}$
MMP3	A_23_P52761	+2.63	$3.9 \times 10^{-10}$	+2.3	0.0029	+7.6	$3.14 \times 10^{-10}$	-1.50	0.015.
TNIP3	A_23_P386478	+3.84	$4.2 \times 10^{-6}$	+3.63	$2.9 \times 10^{-10}$	+4.41	0.00008	-1.27	0.27.
TNF	A_23_P376488	-1.079	0.0031	+1.26	0.0044	-1.13	0.15	-1.10	0.13
CXCL13	A_23_P121695	-2.76064	0.00528						

倍率変化及びp値を4つの異なる実験における多くの異なる遺伝子について示す。各実験にて分析された生検の数を括弧内に示す。マイクロアレイデータセットの分析によって同定された新規遺伝子及び炎症性腸疾患の病変形成にて確立した役割を有する遺伝子を調査した。

表 7: クローン病に関連するとして Barrett 等(Nat Genet 2008, Aug;40(8):955-62)により同定された遺伝子の発現

Entrez Gene		全 CD (99)対コントロール (73)		炎症性 CDS 状結腸 (16) 対 非炎症性 CD S 状結腸 (17)	
ID	記号	アジレント ID	倍率変化	p 値	p 値
3717	JAK2	A 23 P123608	+1.90	9.43E-07	+1.58
55054	ATG16L1	A 32 P113508	-1.16	1.96E-05	+1.06
3593	IL-23A/p19	A 23 P425197	+2.32	0.000099	+2.11
5734	PTGER4	A 23 P435394	+1.11	0.000104	-1.04
64127	NOD2	A 23 P420863	+1.23	0.000243	+1.24
6774	STAT3	A 24 P116805	+2.23	0.000353	+1.66
159296	NKX2-3	A 23 P52425	+1.37	0.000994	-1.17
54901	CDKAL1	A 23 P44781	-1.1	0.00964	-1.14
94103	ORMDL3	A 23 P38190	+1.13	0.0140	+1.07
56946	C11orf30	A 23 P380839	+1.1	0.0156	-1.22
9966	TNFSF15	A 23 P94754	+1.08	0.0447	+1.09
26191	PTPN22	A 23 P201181	+1.07	0.107	+1.03
1235	CCR6	A 24 P234921	+1.21	0.144	+1.84
23308	ICOSLG	A 23 P317667	+1.1	0.161	-1.10
55600	ITLN1	A 23 P95790	-1.1	0.162	-1.02
22891	ZNF365	A 23 P86610	+1.17	0.244	-1.22
120892	LRRK2	A 23 P128447	+1.25	0.413	+1.37
5771	PTPN2	A 23 P309701	-1.04	0.483	+1.07
4485	MST1	A 24 P148796	-1.04	0.709	-1.58
149233	IL-23R	A 23 P7560	-1.02	0.823	+1.05

各実験において倍率変化及びp値を算出した。各実験にて分析された生検の数を括弧内に示す。遺伝子注釈-JAK2-タンパク質チロシンキナーゼJAK2、ATG16L1-プロスタグランジンE2受容体EP4、NOD2-ヌクレオチド結合性多量体化ドメイン含有プロテイン2、STAT3-シグナル伝達物質且つ転写活性化因子、NKX2-3-ホメオボックスタンパク質Nkx-2.3、CDKAL1-CDK5調節サブユニット関連プロテイン1様1、ORMDL3-ORM1様プロテイン3、C11orf30-プロテインEMSY、TNFSF15-腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー15、PTPN22及びPTPN22-タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体タイプ22及び2、CCR6-C-ケモカイン受容体タイプ6、ICOSLG-ICOSリガンド前駆体、ITLN1-インテレクチン-1前駆体、ZNF365-Znフィンガータンパク質365、LRRK2-ロイシンリッチリピートセリン/スレオニンタンパク質キナーゼ2、MST1-マクロファージ刺激性タンパク質。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 9 】

I L - 2 3 総略

図 2 8 はコントロールと比較した C D を示し ( I L - 2 3 A/p19; FC +2.32, p=0.000099 ) , ( T Y K 2 ; FC +1.18, p=0.0052 ) 及び ( J A K 2 ; FC +1.90, p=9.4x10<sup>-7</sup> ) 、 ( S T

A T 3 ; FC +2.23,  $p=0.0004$  )、( I N F ; FC +2.31,  $p=0.0019$  )及び( I L 1 7 F ; FC +1.11,  $p<0.0001$  )が C D 生検において著しく上方制御された。炎症性 C D 生検を非炎症性 C D 生検と比較した時( I L - 2 3 A/p19; FC +2.11,  $p=0.000031$  )、( T Y K 2 ; FC +1.14,  $p=0.0052$  )、( JAK2; FC +1.90,  $p=0.00003$  )、( STAT3; FC +1.66,  $p=0.0002$  )及び( I N F ; FC +2.33,  $p<0.0001$  )が炎症性生検において発現が増加された。I L - 2 3 R 発現においては有意な変化は観察されなかった。

#### 【 0 2 9 0 】

##### オートファジー経路

図 2 9 は、A T G 1 6 L I 及びオートファジー経路の 1 9 の他の遺伝子及び主要調整因子に対する分析を示す。A T G 1 6 L I は、( A T G 4 D ; FC -1.14,  $p=0.0007$  )及び( A T G 3 ; FC -1.06,  $p=0.0052$  )と同様にコントロールと比較して炎症状態にかかわらず C D 生検において下方制御された ; FC -1.16,  $p=1.96\times 10^{-5}$ 。 ( A T G 1 2 ; FC +1.1,  $p=0.041$  )、( A T G 1 6 L 2 ; FC +1.1,  $p=0.045$  )及び( L C 3 B ; FC +1.18,  $p=0.0003$  )は、コントロールと比較して C D 生検においてわずかに上方制御された。

10

#### 【 0 2 9 1 】

特定のプローブサブセットによる階層的クラスタ解析：インシリコ免疫反応( I R I S )  
プローブ

異なる発現を検出するために所定の I R I S を使用して、上行及び下行結腸からの C D 及びコントロール生検を比較した( Abbas等, Genes Immun 2005;6(4):319-31 )。B 細胞、単球及び T 細胞プローブを用い、我々は、教師なしクラスタリングによる生検の C D 及びコントロール生検への分離を観察することをができた-カイニ乗検定を用い B 細胞プローブ(  $p=0.0006$ , OR 2.74 )、単球プローブ(  $p<0.0001$  OR 5.22 )及び T 細胞プローブ(  $p=0.0047$  OR 2.4 )。単球クラスタでは遺伝子 C X C L 1 及び M M P 1 が、C D 生検及びコントロールで顕著に異なって調節された。検査された何れのプローブに対しても、T I クラスタ化は観察されなかった。

20

#### 【 0 2 9 2 】

##### 上皮性細胞マーカーによる階層的クラスタ解析

図 3 0 は、1 4 の上皮性細胞サイトカインのパネル、C X C L 1、C X C L 2、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、C C L 2、C C L 4、I L - 8、C C L 7 ( C C L 2 0 ) I L - 1 2 A、I L - 2 3 A、及び M D K を使用した教師なしクラスタ解析を示し( Dwinell等, Gastroenterology 2001; 120(1):49-59; Lee等, J. Immunol. 2008; 181(9):6536-45; Yang等, Gastroenterology 1997;113 (4):1214-23 )、C D 患者及びコントロールからの結腸生検間に明らかな分離を示した(  $p<0.00001$  )。T I 生検を考慮した時、この分離は観察されなかった(  $p=0.052$  )。

30

#### 【 0 2 9 3 】

##### マイクロアレイ結果のリアルタイム P C R 確認

生検の組織学的分類、及びマイクロアレイ結果と一致して、コントロール T I 生検と比較した C D T I 生検において(  $p=0.0045$  )及び非炎症性 C D T I 生検と比較した炎症性 C D T I 生検において(  $p=0.0046$  )著しく高い I L - 8 レベルが観察された(表 8 )。傾向は S A A 1 にも観察され、コントロールと比較した C D 生検において、及び非炎症性 C D T I 生検と比較した炎症性においてより高く発現された。C D T I 生検のコントロール T I 生検との比較において D E F A 5 及び 6 発現の差は観察されず(それぞれ  $p=0.73$  及び  $p=0.97$  )、炎症性 C D T I 生検とが非炎症性 C D T I 生検を比較した場合も観察されなかった(それぞれ  $p=0.39$  及び  $p=0.69$  )。

40



表 8: クロローン病患者及びコントロールの回腸結腸生検におけるリアルタイム PCR 発現

遺伝子	コントロール TI 生検における相 対発現中央値(6)	CD TI 生検にお ける相対発現中 央値(15)	非炎症性 CD TI 生検における相 対発現中央値(7)	炎症性 CD TI 生 検における相対 発現中央値(8)	炎症性(8)対非炎症性 (7) CD TI 生検におけ る相対発現中央値
IL-8	8.4	65.7 (0.0045)	20.1 (0.054)	307 (0.0037)	307 v 20.1 (0.0046)
Def A5	1.26	0.70 (0.73)	0.51 (0.43)	0.96 (0.95)	0.98 v 0.51 (0.39)
Def A6	0.87	1.07 (0.97)	1.1 (0.74)	1.04 (0.85)	1.04 v 1.1 (0.69)
SAA1	1.7	3.52 (0.20)	2.0 (0.52)	20.7 (0.14)	20.7 v 2.0 (0.18)
MMP3	1.0	1.0 (1.0)	1.0 (1.0)	1.0 (1.0)	1.0 v 1.0 (1.0)

各遺伝子の相対発現中央値を括弧内のp値と共に疾病グループについて示す。p値は解析された各遺伝子に対するコントロールグループに比較して算出された。各解析において使用された生検サンプルの数もまた括弧内に示す。

10

20

30

40

【 0 2 9 4 】  
考 察

この正確に表現型化されたデータセットにおいて、CD患者及びコントロールの全ゲノム発現プロファイルを調べるためにクラスタ解析を使用した。現在ほとんどデータが入手できないGWASからの多数の新規なCD感受性遺伝子に対して、我々はヒト結腸及びTIにおける発現プロファイルを調査することができた。

【 0 2 9 5 】

マイクロアレイ発現データの再現性に対する現在の懸念においては、我々の結果が、S100及びREG遺伝子ファミリーの増加された発現が観察されたCD患者における過去

50

のマイクロアレイ研究の知見と一致することはまず安心させることである。(Lawrance等, Hum Mol Genet 2001;10(5):445-56)。更に、Costello等の結果と平行して我々は異なって発現される新規なタンパク質を表す多くの配列を観察し、またオントロジー及びインシリコ分析を用いて我々は遺伝子をCD病変形成に関連した機能に特徴付けることができた。(Costello等, PLoS Med 2005;2(8):e199)

#### 【0296】

これは、全ゲノム発現がCD患者及びコントロールからの非ブールTI内視鏡生検において調査された最初の研究である。クラスタ解析は、CD患者及びコントロールからの生検を区別することを我々に可能にし、観察された分離は、TIの正常のホメオスタシス-有機酸及び脂質代謝プロセス、及び溶質/カチオン輸送体活性に関与する下方制御された遺伝子クラスタ、及び構造分子活性にグループ化される上方制御された遺伝子クラスタによって推進された。コントロールTI生検と比較したCDにおいて最も上方制御された遺伝子は、ジユビキチン又はユビキチン様タンパク質FAT10であった。ユビキチン様タンパク質のファミリーは、真核生物細胞におけるタンパク質分解の重要な経路であるユビキチン・プロテアソーム系の一部として機能する(Madsen等, BMC.Biochem. 2007;8 Suppl 1:S1)。該遺伝子は、第6染色体上の主要組織適合遺伝子複合体遺伝子座に位置し(Fan等, Immunogenetics 1996;44(2):97-103)、確立されたCD感受性遺伝子座及びその発現は、90%の肝細胞癌及び80%の結腸癌において増加されることが観察された(Lee等, ジユビキチンはp53の下流の標的であり、p53欠損細胞においてその発現は増加され染色体不安定性を導く(Ren等, J.Biol.Chem. 21-4-2006;281(16):11413-21; Zhang等, Oncogene 2006;25(16):2318-27)。全CD生検がコントロールと比較された時、このデータセット全体で、1.5の倍率変化でジユビキチンは上方制御された。更に、肝細胞性癌及び結腸癌におけるジユビキチン発現は、IFN-及びTNFの発現増加と相関し、この炎症促進性環境における発癌機構を示唆する(Lukasiak等, Oncogene 9-10-2008;27(46):6068-74)。

#### 【0297】

TI生検にて観察された異なる発現特性は、疾患特異的よりむしろ主に炎症性駆動と考えられ、なぜなら、炎症性及び非炎症性CD生検が比較された時より非炎症性分析において変化が不明瞭だったからである。これらの調節不全のプロープは、回腸CDを診断してその重症度をグレード化することを助けるための診断用発現チップの基礎を形成することを可能にした。

#### 【0298】

TI分析における別の注目すべき観察は、生検における炎症の程度にかかわらず、CD患者及びコントロールのデフェンシン5及び6(DEF A5 & 6)の発現にデータが何の違いも示さないことである。これらの結果は、リアルタイムPCRによって確認され、炎症の程度にかかわらずCD患者のTIにおいて低減されたDEF A5及び6発現が観察された過去のデータと反対である(Wehkamp等, Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(50):18129-34)。

#### 【0299】

最近では、Simms等もまた、DEF A5及び6の発現がTI CD生検で下方調整されることを示した(Simms等, Gut 2008;57(7):903-10)。しかしながら、この下方制御は、炎症特異性であり、おそらく持続的炎症の結果としての上皮層の損失及び上皮及びパネート細胞の減少を反映する。我々のデータセットにおいて、CD患者のS状結腸生検にてDEF A5及び6の発現増加が観察され、これは生検の炎症の程度と相関した。以前に我々は、UC患者のDEF A5及び6の結腸発現における増加は、パネート細胞化生により主に媒介され、また、結腸において上方制御されたパネート細胞分化及びDEF A5 & 6発現に伴う増加は粘膜炎症を永續させ得ることを示した(Noble等, Gut 2008, Oct;57(10):1398-405)。

#### 【0300】

結腸分析をUCにおける我々の過去の発現研究と比較した時、コントロールと比較した

それぞれのC D及びU C分析における異なって調節された遺伝子間に23%の相同性があった(Noble等. Gut 2008, Oct;57(10):1398-405)。C D生検で観察された結腸炎症性発現特性はまた、U C生検で観察されたものと類似し、双方のデータセットにおいて最も異なって調節された遺伝子の一つは血清アミロイドA 1 (S A A 1)であった。

#### 【0301】

S A A 1はH L A -関連アポリポ蛋白急性期反応物質であり、炎症、外傷及び異常増殖においてレベルは上昇する。その転写は、炎症促進性サイトカインI L - 2、I L - 6、T N F 及び細菌L P Sにより誘導され、関節リウマチ又はC D等の慢性免疫介在疾患における二次性A Aアミロイドーシスの進行に対する主要要因である。(Gutfeld等. J Histochem Cytochem 2006;54(1):63-73)。C Dにおいて反応性A Aアミロイドーシスは希であり、S A A 1のより魅力的な役割は、そのT N F による誘導のため、疾病活性、重症度、及び潜在性のマーカーとしての抗T N F 療法に対する応答の予測因子だろう。

10

#### 【0302】

C Dでの一般的なT h 1及び新規T h 1 7パラダイムを反映する結腸C D生検における発現の更なる興味深い変化は、非炎症性コントロールと比較した非炎症性結腸C Dサンプルにおける胸腺間質性リンパ球新生因子(T S L P)のダウンレギュレーションであった。T S L Pは、C D 4 + T細胞のT h 2分化を促進するその作用を樹状細胞を通して媒介するサイトカインである(Al Shami等. J Exp Med 2005;202(6):829-39)。更には、内因性I Bキナーゼ欠失腸上皮性細胞(I E C)のマウスは、低減されたT S L P発現を有し、結果として乏しいT h 2免疫反応を持ち感染を根絶することが不可能となる(Zaph等. Nature 2007;446(7135):552-6)。これらのマウスは、樹状細胞誘導T h 1及びT h 1 7経路活性化の結果として高度の腸炎も発生し、非炎症性ヒトC D結腸において、T S L Pのレベルがその後の持続的で過剰な炎症を永続化し得ると推測することは興味深い。

20

#### 【0303】

C D感受性遺伝子としてのI L - 2 3 Rの同定は、研究を異なるT h 1 7系譜へ集中させた(Cho等. Gastroenterology 2007;133(4):1327-39)。我々はこの炎症促進性の多くの構成要素-I L - 2 3 A、T Y K 2、S T A T 3、J A K 2、I F N 及びI L - 1 7の発現が、コントロールと比較してC Dにおいて増加されること、及びこの変化が休止期疾患ではなく活動性疾患により推進されることを観察した。これらの説得力のある遺伝子及び発現データは、C Dの病変形成における炎症促進性経路の重要性を強調する。多数の治療標的がこの経路において同定され、I L - 2 3のp 4 0サブユニットに対するモノクローナル抗体の臨床試験は有望な早期臨床データを生じた(Sandborn等. Gastroenterology 2008;135(4):1130-41)。

30

#### 【0304】

C D特異的な感受性遺伝子としてのA T G 1 6 L 1の発見は、オートファジー経路をC Dの病変形成に強く関係付けた。オートファジーは高く保存された細胞プロセスであり、細胞は自身の細胞形質の一部を消化し、細胞から毒性物質又は細胞内細菌を取除く通常の生理応答として機能する。経路はアルツハイマー病及びパーキンソン病などの神経変性疾患の病変形成にも関係した。

40

#### 【0305】

我々のデータセットでは、我々が調査した20のオートファジー遺伝子の内6が調節不全であり、C Dにおけるこの経路の重要性を強調する。最近のデータは、自然免疫反応及びオートファジーをT o l l - 様レセプター(T L R)を介して連結させた(Sanjuan等. Nature 2007;450(7173):1253-7)。マクロファージ内でのT L R誘導ファゴソームは、A T G 5及びA T G 7媒介の酸性化を誘発し、摂取生物の殺害を強化した。自然免疫系及びオートファジー経路間のこれらの相互作用は、研究者にN O D 2 / C A R D 1 5及びオートファジー間の特異的相互作用について推測させ、そしてこれは活発な研究分野である。例えば、N O D 1及びN O D 2は、細胞への細菌侵入部位での原形質膜にA T G 1 6 L 1を動員することが示され、N O D 2変異細胞ではこの反応は損なわれている(Travassos等, Nat. Immunol. 8-11-2009)。

50

## 【 0 3 0 6 】

全ゲノム発現を解釈する別の方法は、細胞系譜に関係した遺伝子のサブセットを用いてサンプルをクラスタ化する (Abbas等. *Genes Immun* 2005;6(4):319-31)。我々は、我々のサンプルにおいて主要免疫細胞タイプからの遺伝子によって分離することでこの分析を試み、結腸生検のクラスタリングを観察した。これにより、我々は生検における免疫細胞浸潤を明瞭に同定し最も異なって発現される遺伝子の特徴付けることが出来る。これらの発現特性はまた、未知の機能の遺伝子への洞察を取得するために及び健常及び異なる免疫介在疾患において免疫細胞分化を調べるための資源を提供するために使用されることが出来る。

## 【 0 3 0 7 】

最終的な関心領域は、炎症プロセスにおける腸上皮性細胞 (IEC) の役割であった。我々が調査した 14 の IEC マーカーは、CD 患者とコントロールを分離する優れた能力をクラスタ解析により示し、大部分のケモカインは慢性 CD 生検において炎症依存的に上方制御された。これらの結果は、調整された IEC 炎症性反応において、ケモカインのサブセット CXCLs 1-3 及び CCL20 がそれらの受容体と共に慢性 IBD において上方制御されることを観察した Puleston と同僚からの過去のデータと一致した (Puleston等. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(2):109-20)。これらのケモカインの上方制御は、既知の白血球ケモカインより著しく高く、結腸炎症における IEC の中心的役割を強調する。

10

## 【 0 3 0 8 】

ヒト結腸 IBD 生検、ヒト結腸細胞株及びヒト胎児腸異種移植片で実施された更なる研究は全て、CD 及び UC 双方の結腸にて観察される病原性炎症反応を媒介、調整、及び持続させることにおける IEC の中心的役割を確認した (Dwinell等. *Gastroenterology* 2001;120(1):49-59; Banks等. *J Pathol* 2003;199(1):28-35; Kwon等. *Gut* 2002;51(6):818-26)。

20

## 【 0 3 0 9 】

このデータの強みは、我々が解析した生検の数、サンプルの貯蔵の欠乏、及び生検の炎症状態、及びそれらの解剖学的位置への厳密な注意であった。我々のデータは、また、炎症性腸疾患の過去の発現研究と一致し、IL-23 及びオートファジー経路の詳細分析と共に優れたヒト結腸及び回腸発現データを提供することにおいて最近の全ゲノム相関解析に多くを加える。

30

## 【 0 3 1 0 】

最後に、この有益なデータセットは、粘膜レベルでの CD の病変形成の新規な洞察を得ることを可能にした。データは、IL-23 及びオートファジー経路の詳細分析と共に優れたヒト結腸及び回腸発現データを提供することにおいて最近の全ゲノム相関解析にかなりを加える。これらの興味深い新しい候補遺伝子並びに IEC 特異的分析の徹底した分析は、更なる調査に値する多くの潜在的治療薬を生成した。

## 【図 1 A】

```

1 ctcaatcagc tttatgcaga gaagaagcct actgagctca ctgctggctg tgggttaggc
61 aagtgtctgt ttggcaatct gggtgacact ggctgtgtct ctacagaact ctctccaaac
121 cctggagcag gcttccatgc tgctgtgggc gtccctgtct gccttctgtc cagtctgttg
181 caaatctgca gctgcacaca aacctgtgat ttccgttcat cctccatgga ccacatttctt
241 caaaggagag agagtgactc tgacttgcaa tggattccag ttctatgcaa cagagaaaaac
301 aacatgggat catcggaact actggggaga aaagtgtgac ctgaccccaa gaaacacact
361 cgaggttcgg gaactctggc tgtacagatg ccagcccccgg ggctcccccac gaagttaacc
421 tgtgcgcttg ctcttttctt cagactcctt aatccgtcag gcaccatatt ctgctgttga
481 aggtgacaca ttggttctga gatgcacag aagaagaaaa gagaaattga ctgctgtgaa
541 atataacttg aatggaaaaa ttctttccat ttctaataaa agctggggtc ttcttatccc
601 acaagcaagt tcaataaaca atggcaatta tccgtgcaat ggatatggag atgagaaatga
661 tgtattttag tcaaatttca aataaataaa aattcagaag ctattttccac atccagagct
721 gaaagctaca gactctcagc ctacagaggg gaatttgtga aactgagct gtgaacaacga
781 gotttctcca gagcgttcag acaccccact tcactcaac ttcttcagag atggcgaggt
841 catctgtcca gactggagca cgtacccgga actccagctc ccaacgtctc ggagagaaaa
901 ctoaggatcc tatgtgtgtg gtgctgaaac agtgagggtt aacatccaca agcacagttc
961 ctogctacag atccatgtgc agcggaatccc ttgtgtctgg gtctgtctcg tggctgaagg
1021 ctcagggggg caggctgttg aaggggagat gctgtctctt caggagagtc tggggaggaa
1081 cacaggggat accacattct cctggcacgc agaggacatg atcagacaga gccatgcagg
1141 aactcagcgt tccctgagag cagagctgga gctccctgcc cagagcatgg ttgctgaagt
1201 gggatactac tgtacagcag acaacagcta cggccctgtc gcccggggag ccaactggag
1261 cactgtgaga gagaccccag gcaaacagaga tggccttgtc cactgtgggc gtccgaggaa
1321 gctgtctcagt gctcttctcc ttgctgtggc cctgtgtttt cccgtctcag gccccaggaa
1381 gtcaggagttt ggtttcttgg gagacgaac caggtctccc tcgtgttatg ttgatgtaca
1441 gtctcccat tccatctgcc ctgcccaggt ggaggttcag actcaagctt gagaagaaga
1501 cccccaaaaa ggaagtttgg tatactctga gatccagact actcaagctt gagaagaaga
1561 ggaagtaaat accctccaga cacttctaga ggataaggat gctcagttg tctactctga
1621 ggraaagaca caacacccag ataactcagc tggaaagatc agtctaaagg atgaaagaaq
1681 ttaagagaat gaaaagttaac gggaacgtcc taactgtgtg atttccctct tgcctaaagt
1741 cccaggccca gtgcagctct tgcggcaact ggaatgatca actcaatcca gotttctaact
1801 tcttctcatg catatgcatt caactcccag aataactcatt cgttactctc gatgtttgga
1861 tgggaatggcc tctgaaagac ttcaactaaa tgacacaggt ccaacagttaa gagaagaccc
1921 tgtagtattt gctgtgggac tgacctaatt catctccatg ggttctgctt agagaagggtt
1981 gataaagaga gagaaggact gttatgaaa acagaaagca aatttttggt gaattggggt
2041 tgcagagatc gaaaagagct gggtgacctg gatctctgtc taatacatct acaacattgt
2101 tctcaactgga gactcaactg catcagtttg tttaactgtg agtggctgca caggcaactgt
2161 gcaacaacatg aaaaagccctc tcaactctgc ctgcaagctc tacactgtca ggaatcagtt
2221 gcaagtataa gaacccactc ggaatggttt acagagagag gaattataaa gaggacatca
2281 gaagagctgg agatgcaact tctaggctgc gcttccaaaa gcaaatgata attatgttaa
2341 tgtcaattagt gacaaagatt tgcacatta gagaaaagag acacaaatat aaaaataaaa
2401 aotttaagtac caactctcca aaactaaatt tgaacttaaa atattagtat aaactcataa
2461 taaactctgc ctttaaaaaa agataaatat ttctactcgtc tgttcaactga aataataacc
2521 acccccttag caataaagcac tctctgcaga gaggttttat tottaataa ctaattccctt
2581 ctoaaaggaga atagggttgc ttctctgta ggaactgtgt ctttgagtia ctaattagtt
2641 tatatgaga taattcttgc aaataatgaa gaaggaataa aagaacacaa agcagaagca
2701 tttgtatgga tatctcatga taccactact gtttaataaa ttgacaaaaa cccagaagca
2761 aatattagag gtctctgat ggaagtgtac aataccacct acaaatattc catgcccaca
2821 gtgttaaac tgaattccatt caagtcttct taactgaata cttgttttat agaaaatgca

```

Figure 1A

## 【図 1 B】

```

2881 tggagaaaaa gaatttgttt aaataacatt atgggattgc aaccagcaaa acataaactg
2941 agaaaaaagt ctataggcca aatccactgg ctctcataac aaataaattg gaaaaaaagt
3001 aaataaaaaa aagagaggga ggaagaaaag gagagagaag aaaaagaaaa gaagaaaaag
3061 taattagaaat attttcaaca taaagaaaag acgaataatt aaggtgacag atatcccaac
3121 taagctgatt tgactctttac aaattatatg agtgtatgaa ttgtccacat gtatccccc
3181 caaaaaaaga gaaaaagaaa aatagaagac atataaatta aatgagacga gacatgtcga
3241 caaaaaggaa tgtgtgggtc ttgtttggat cctgactcaa attagaaaaa aataaaacta
3301 cctacgaagt actaagaaaa atttgtatct taataatgaa aaattgttgt gtgttttga
3361 tataagtgat agtttatgt agtgaatggt ttataaaagc aaaagatat tcaactttcag
3421 cgcttatact gaagtattag attaaagcct attaacgta

```

Figure 1B

## 【図 2】

```

1 mllwasllaf apvcggsaaa hkpvisvhhp wtffkgerf tltcngfgyf atekttwyhr
61 hywgekltlr pgnltvres glyrcqarg prsnprvllf ssdsllqap ysvfgdltv
121 lrchrzrkck ltavkytwng nilsienksw dlilpqaasn nngnyrcigf gdenvfrsn
181 fkiikigelf phpelkatds qptegnsvnl scetqlpper sdtplhfnff rdgevilisdw
241 stypelqipt vwrnsqsyw cgaetvrgni khkspslqih vqripvsgvl letqpsggga
301 vegemlvlyc svaegtgdtt fswhredmge slgrktqrls raelelpair qshaggyyct
361 adnysygvps mvlntvrtet pgnrdglvaa gatggllsal llavallfnc wrrrksygvf
421 lgdetrllppa ppggesshsl cpagvelqsl yvdvhpkkgd lvyseigtqt lgeeeeaants
481 rtiledkdxs vvysevtktq pdnsagkiss kdees

```

Figure 2

## 【図 3】

```

1 ctggcatccc gagaagccag gaagcagtag gccccaggat cctcgccag cctgctctgc
61 ccaccaggag gatgaaggtc tccgtgctgc cctctctgc cctcatgctt gttactgccc
121 ttggatccca ggcccgggtc acaaaagatg cagagacaga gttcatgatg tcaaatgcttc
181 catggaaaaa tccagttact ctggacatgc tctggaggag aagaatttgt cctcagatga
241 cctcttctca tgcctcagga ttccatgcta ctgctgctga ctgctgcatc tctcacacc
301 caagaagcat cccgtgttca cctctggaga gttacttga aaggaacacg gagtgtccca
361 acccggtgtc catcttctcc accaagaagag ggcagactgt cttgtccaac cccagtgata
421 agcaagtcca ggtttcgctg agaattgcta agctggacac accggtacaag accaggaaga
481 atgaaacttg tcaaggtgaa gggacacaa ttgcccacga ccaactttct tgcctcaact
541 accctctcta attatttttt aaagaagcat ttattctgtg gttctggatt tagagcaatt
601 catctaala acagtttctc actttaaaaa aaaaaaaa a

```

Figure 3

## 【図 4】

```

1 ctggcatccc gagaagccag gaagcagtag gccccaggat cctcgccag cctgctctgc
61 ccaccaggag gatgaaggtc tccgtgctgc cctctctgc cctcatgctt gttactgccc
121 ttggatccca ggcccgggtc acaaaagatg cagagacaga gttcatgatg tcaaatgcttc
181 catggaaaaa tccagttact ctggacatgc tctggaggag ttactttgaa acgaacagcg
241 cctcacccca acgaagcatc cctgttccac tctgtgctac ttactttgaa acgaacagcg
301 agtgcctcaa gccggtgttc atcttctcca caaagaaggg ggcaggttcc tgtgccaaac
361 ccagtgataa gcaagtcctc cctgttccac caaagtcgaa gctggacaca cggatcaaga
421 ccaggaagaa ttgaacttgt caaggtgtag ggcacaaagt tggcagccac caactttctt
481 gctccaacta cctctcgaa ttatttttta aagaagcatt tattctgtgt tctgtgattt
541 agagcaattc atctaataaa cagtttctca ctttaaaaaa aaaaaaaa aaaaaaaa
601 aaa

```

Figure 4

## 【図 5】

```

1 mkvsvaalsc lmlvtalgsq arvktkaete fmmsklplen pvllmllwrr kigpqtllsh
61 aagthatsad colsytrpsl psillesyfe tnsccskpgv ifltkkyrrf canpsdkvq
121 vcvmrlkltd rixtrkn

```

Figure 5

## 【図 6】

```

1 mkvsvaalsc lmlvtalgsq arvktkaete fmmsklplen pvlldrfhat sadccisyp
61 rsipcslls yfetnsccsk pgvifltkky rrfcanpsdk qvqvcmrlk ldrtrikrkn

```

Figure 6

## 【図 7】

```

1 gagaagatgt ttgaaaaaac tgactctgct aatgagcctg gactcagagc tcaagtctga
61 actctacactc cagacagaat gaagtctcat tgcacatctc tgcctctcat gctgctgttc
121 agcagcctct ctccagttca aggtgttctg gaagtctact acacaagctt gagggtgaga
181 tgttcccaag agagctcagt ctttatccct agacgttcca ttgatcgat tcaaatcttg
241 ccccggtgga atgggtgtcc aagaaaaaga atcatagctt ggaagaaga caagtcaatt
301 gttgtgtgtg accctcaagc tgaatggata caaagaatga tgaagtatt gagaaaaaga
361 agttcttcaa ctctaccagt tccagtgttt aagagaaga ttccctgatg gttactttc
421 actcaagaac accctgcatc ttcccttctc cctgctctgg attttagtt ttgtcttagt
481 taaattcttt ccaggaaaaa gaacttcccc atacaataaa goatgagact atgtaaaaat
541 aaccttgca agctgatgg ggcaaaccta agcttctcca ctacacagac cctatatata
601 cttgaggttt gcaattctat tcatcaggga ggaaagtttc ttgaaaaata gttattcagt
661 tataagtaat acaggattat ttgtattata tactttgtgt ttaattgita aaatttcta
721 aaaaacaaat gaatgagaat ttaagcctca aatttgaaca tgtggcttga attaagaaga
781 aattatggc atattataaa agcagccttc tatgaaagac tcaaaaagct gctcgggag
841 caagtggaac ttgagcctg caagaggcaa aggaatccat gtagtagata tctctgctt
901 aaaaactcac tccggaggag aattaagttc tacttttaa gaatttctt ataaaaatta
961 ctgtctaaaga ttaatagcat tcgaagatcc ccagactcca tagaatactc agggaaagca
1021 tttaaaggtg gatgtacaca ttgtactctt cacacatttg ccttgacaaa cttctttcac
1081 tcaactcttt ttcaactgact ttttttggg gggggggggc cggggggaat cttgttctca
1141 attcttaact gatctctata aattcaatga cattcaataa agttgagcaa acattttact
1201 taaaaaaaa aaaaaaaa

```

Figure 7

## 【図 8】

```

1 mkfistslll mllvsslsqv qgvlevvyts lrcrcvqess vfiprrfidr iqilprngnc
61 prkeilvwxk nkslvcvdpq aewiqrmvew lkrssstlp vpvfrkrkip

```

Figure 8

## 【図 9 A】

```

1 actagcggcgc gccctcgcgta ggcaccggcct cctgagcccg tgcctcgggt gaggggggcg
61 gtctctccggc cctctcgaaa atcatttccg gcattgagcc gaagaccctc ccggtatggc
121 tcgggggaactg ccagtgtgtg gaggtgagct ccgggatggc cggcattccc gctctgtctg
181 gctgtcttcac gctcgaggct gcggcccgta gcctctgcct gcatttgggt ccgtgaggtg
241 ccggggcagc aagtgcactg agtgcggccc tcggcccgcc tgacttcccc cgttggaaag
301 gccacatctc ggagcaactg aggcgcgggg accggctgca gagacaggcg ttccgaggaga
361 tcatccttga gtataacaa ttgctggaaa agtcagatct tcaatcagtg ttggccocaga
421 aactacagggc tgaaaagcat gacgtaccaa acaggcgctg gataagtcoc ggacatgatg
481 gcatatggaa tgacaatcag ctacaagaaa tggcccaatg gaggattaag caccagagg
541 aactgactga attacacagg aaacgtgggg agttagctca actggtgatt gacctgaata
601 accaaatgca gcgggaaggac agggagatgc agatgaatga agcaaaaatt gcgaatggtt
661 tgcagactat cctcgacctg gagaacggag gcttagaact gcgcactaag ctttgtgacc
721 ttgaaagagc caaccagacc ctgaaagatg aatatgatgc cctgcagatc acttttactg
781 ccttggaggg aaaaactgag aaaaactacg aagagaacca ggagctggtc accagatgga
841 ttgctgagaa agcccaggaa gccaatcgcc ttaatgcaga gaatgaaaaa gactccagga
901 ggccgcaagc ccgctgcagc aaagagcttg cagaagcgag aaaggaacct ctaccagtcg
961 aacagatgta tgacattgag gctattgttg atgaaacttc tgatcacaca gaagagacct
1021 ctctgtgctg agccatcagc agagcagcca cgagacgctc tgcctcttcc ttcccagtc
1081 ccagagacaa tgttgatact catctctggt ctggtaaaga agtgagggtt ccagctactg
1141 ccttgttgtt cctcgatgca catgatgggg aagtcaacgc tglgcagttc agtccaggtt
1201 ccgggttact ggccactgga ggcattggcc gcagggttaa gcttbggaa gtatttggag
1261 aaaaattgta gttcaagggt tccctatctg gcagttaatg aggaattaca agcattgaat
1321 ttgatagtgc tgsatattac cctttatgag cttaaaatga ttltgcaagc cgaattctgga
1381 ctgttgatga ttatcgatta ccggcacacac tcacgggaaa cagtgggaaa gtgctgtctg
1441 ctaagtctct gctggcaat gcggggatgc tctcaggaag tcaagaccgg actctcaaac
1501 tctggagatc acgcagcaaa gttctgataa agacagtggt tgcagggtcc agltgcaabg
1561 attattgtctg cacaagcaaa ttgttaaatga gtggacattt tgacaagaaa attcgtttct
1621 gggacattcg atcagagagc atagttcgag agatggagct gttgggaaa attactggcc
1681 ttgacttaaa ccagaaaagg actgagctcc tgagctgctc cctgtgatgc ttgctaaaa
1741 ttattgatct ccgaacaaat gctatcaagc agacattcag tgcacctggg ttcaagtgcg
1801 gctctgaact gaccagagtt gtcttcagcc ctgatggcag ttacgtggcg gcaggtctctg
1861 ctgagggtctc tctgtatctc taagtgtgct tcacagggaa agtgaaaaag gttctttcaa
1921 agcagcacag ctcatccatc aatgcggtgg cgtgtgcctc ctctgctcgc cagtttgtca
1981 gtgtggacaa aggatgcaaa gctgtgtgct ggccacagta ctgacggggc tctcagggtc
2041 gggaggaccc cagtgccttc ctcaagaaa gcacatgggc tctgcagccc ctgtcctggc
2101 aggtgatctg ctgggtatag catgagccct ccagagaaag tcaagctatg tggcactgta
2161 gcttgcctgt gaatgggatt tctgaagatt tctactgaggt ctctcttggc ctggaagatt
2221 aacactgaaa aaactcgagc ctgctgtcac tttagcaggg ctacagttct tgccttggga
2281 aacactacta gctctgacct tccatactcc acttggggga gcacagggcc ccgctggggc
2341 tccctaccaa cggcagtgcc aaactcagcc cccacatcaa ggtgtgttcc tctgtgcttt
2401 cctcgtcctc tccaaagtcg gttctggcct aacgcagtc ccgaactaac agaccccttc
2461 gcccggtgaa ctcaactttaa gcattggatt aacggaaact cctgcacatc tcttccactg
2521 ctggtgggtt gcatgaatgt gtctcatctac tgcggaatgt gaactattta aaactctccg
2581 tcttccagag ctttctggct ctcttcccc ccaaaaattc gaactattta aaactctccg
2641 tgtgtgttta aaaaatggtt ttttgttttt ttgttttttt gaggtgggag aggatgtgtg
2701 aaaaattttt ccagggaatt ggttgcctg cagaggttaag gatgtgttcc tgtatcgatc
2761 tgcagacacc cagaaggttg gtgcacactg catgcttggg ggtgcacagg gattcgagac
2821 ctccacataa cttgtctgaa ggtgtgtgatt ctggccactg cccctctgoc aagcctgtgt

```

Figure 9A

## 【図 9 B】

```

2881 gcatgacctt tgggtgttta gtgcaagaag ccttaggtca gaagcacagc agcgcatctt
2941 ttccgtttca ggggtgtgta tgaagccaaa ggaasaacat ttactcttca ttttttactt
3001 acgtataaag ttttagttca ttgggtgttc gaaaacacct ttttactact tttaatttgg
3061 caacttattt tttttctccc atgctgtgtc tctggacatt tgggtgattg atgttttaga
3121 cttgtgagag aggagtcagg tggcctccc accagtggtc ctggcctcca cctggccctc
3181 cttccctgac tgatcacacc ttcccaattt gcccttcaaa gaacttaagt caaggagagt
3241 tgaatttcaa agggccaggc acatctttta tttatttcat tatgttggcc aacagaaatt
3301 gattgttaaa aataataaag aaatctgtta tatacttttc aaactccaaa aaaa

```

Figure 9B

## 【図 10 A】

```

1 actagcggcgc gccctcgcgta ggcaccggcct cctgagcccg tgcctcgggt gaggggggcg
61 gtctctccggc cctctcgaaa atcatttccg gcattgagcc gaagaccctc ccggtatggc
121 tcgggggaactg ccagtgtgtg gaggtgagct ccgggatggc cggcattccc gctctgtctg
181 gctgtcttcac gctcgaggct gcggcccgta gcctctgcct gcatttgggt ccgtgaggtg
241 ccggggcagc aagtgcactg agtgcggccc tcggcccgcc tgacttcccc cgttggaaag
301 gccacatctc ggagcaactg aggcgcgggg accggctgca gagacaggcg ttccgaggaga
361 tcatccttga gtataacaa ttgctggaaa agtcagatct tcaatcagtg ttggccocaga
421 aactacagggc tgaaaagcat gacgtaccaa acaggcgctg gataagtcoc ggacatgatg
481 gcatatggaa tgacaatcag ctacaagaaa tggcccaact gaggattaag caccagagag
541 aactgactga attacacagg aaacgtgggg agttagctca actggtgatt gacctgaata
601 accaaatgca gcgggaaggac agggagatgc agatgaatga agcaaaaatt gcgaatggtt
661 tgcagactat cctcgacctg gagaacggag gcttagaact gcgcactaag ctttgtgacc
721 ttgaaagagc caaccagacc ctgaaagatg aatatgatgc cctgcagatc aatttgaact
781 ccttggaggg aaaaactgagc aaaaactcagc aagagaacca ggagctggtc accagatgga
841 tggctgagaa agcccaggaa gccaatcgcc ttaatgcaga gaatgaaaaa gactccagga
901 ggccgcaagc ccgctgcagc aaagagcttg cagaagcgag aaaggaacct ctaccagtcg
961 aacagatgta tgacattgag gctattgttg atgaaacttc tgatcacaca gaagagacct
1021 ctctgtgctg agccatcagc agagcagcca cgagacgctc tgcctcttcc ttcccagtc
1081 tctggatctc tatcaataat atcttgggga gacgtctgtg ctctcttccc cagtcctccc
1141 aggaacaattg ggatactcat cctgttcttg taaaagaagt gagggtacca gctactgctt
1201 tgtgtgtctt cgatgcacat gatggggaag tcaacgctgt gcagttcaat ccaagttccc
1261 ggttactgctg cactgggagc atggaaccga gggtaagctt ttgggaagta ttggaagaaa
1321 aatgtgagtt caagggttcc ctatctggca gtaatgcagg aattacaagc attgaattgt
1381 atagtgtgct actttaccct tgcagactct caaatgattt tgcgaagcca atctggagct
1441 ttgagtatta tgcattacgg caccacactc cgggacacag tgggaaagtg ctgtctgcta
1501 agttcctgtg ggacaactcg cggatgtctc caggaaagtc cgagccgact ctcaaacctt
1561 gggatctcag cagcaaaagc tgcataaaga cagtgttttg aggatccagt tgcattgata
1621 ttgtctgcac agagcaatgt gtaatgagtg gacattttga caagaaaatt cgtttctggg
1681 acattcgatc agagacata gttcgagaga tggagctgtt gggaaagatt actgcccctg
1741 acttaaaccc agaaaggact gactcctgga gctgctccc tgatgacttg ctaaaagtta
1801 ttgactctcg acaaaatgct atcaagcaga cattcagtg cactgggttc aagtcggctg
1861 ctgactggac cagagttgtc atggcagtta atggcagttc agtctgctg
1921 agggctctct gtaactctgg agttgtctca ggtcgcctc tggctcgac acttgcagtg
1981 agcacagctc atccataat gctgtgggtt caagatagt cagggtctg cagggtggg
2041 tggacaaagg atgaaagct gctgtgggg catgggtccc tgcagccctg tctgagcag
2101 aggacccagc gctctctccc agaaagaaga catgggtccc tgcagccctg tctgagcag
2161 ttgtgtgtgt gttatgcat ggaactccca gagaagctca agctatgtg cactgtagct
2221 ttgocgtgaa ttgagattct gaagtattga ctgagttctc tcttggcctg gaagaaataa
2281 actgaaaaaa cctgagctgc cgttcaacta cgagaggctc aggttcttgc cttgggaaac
2341 actactagct ctgactctcc atccactact tgggggagca cagggcctcc ctggccctcc
2401 taccacaaagc cagtgccaaa atcagcccc acatcaaggt ggtgtctctc gttctttctc
2461 tctctctccc aaagtctgtt cctggctaac gcatgtccca acacttggg tcaatttggc
2521 cgtggaactc actttaagca ttgatttaca gaaaactccc gaactacaga cccctctctg
2581 tgggtgttga tgaattgttc tcaattactg tgaattgtcc tcaactctct tcaactgttc
2641 ttcagagctt tctggtcttc ttccccccc aaaaattcag atattttaa atctcgtgt
2701 ggctttaaaa aatggttttt ttgttttttt tttttttgag gtgggagagg atgtgtgaaa

```

Figure 10A

## 【図 10 B】

```

2761 atcttttcca gggaaatggg ttccgtgcag aggtaaagat gtgttctgt atcgatctgc
2821 agacacccag aaggtgggtg caactgcat gcttgggggt gccaaaggat tccagacctc
2881 caacataact gctggaagt ggtgattctg gccatggccc cctgcacag cctggtgtgg
2941 atgccccttg tctttatgtg caagaagcct aggtccagaa gcacagcagc gccacttttc
3001 cgttccaggg gttgtgatga aggcacagga aaaaacttta tcttactat tttaactacg
3061 tataaaagtt tagttcaatt ggtgtgcgaa acacactttt tatcaatttt aaatttgcac
3121 ttattttttt ttcttccatg ctgtctctct ggacatttgg gtagtgagtt gttagagctg
3181 gtgagagagg agtcaggttg ccttccacac gatgtgtctg gctcccaact gccctctctt
3241 cctgcctgga tcaacgcttt ccaatttggc cttcagagaa cttaaagtga ggaagattga
3301 aattcacagg ccaggggcca tcttttattt atttctat gtgtggcaac agaacttgat
3361 tgltaataat aataaagaaa tctgttatat acttttcaaa ccccaaaaaa a

```

Figure 10B

## 【図 11】

```

1 mssglraadf prwkrhiseq lrrrdrlrqlr afeeiilqyn klieksdhs vlaqlkiae
61 hdvprnrheis pghdgtwnnd qlqemaqlri khgeeltelh kkrqelaqlv idlndmqrk
121 dremgmneak iaecqltisd lctecldirt kicleranq tikdeydaql itftalegkl
181 rktteengel vtrwmaekaq eanrlaene kdsrrrqrll qkelaeeake plpvegdidd
241 evldetdsdh teetpsvrai sraatrrsvs sfppvqndvd thpgsggkevr vpatalcvfd
301 ahdsgevnagv fspgsrllat gmdrrrvklw evfgekefck gslsgsnagi tsiefdsags
361 yllaasndfa sriwtdvdyr lrhtltghsg klsakfldn narivsgshd rtlklwdris
421 kvokitvfaq sncndivcte gcwmaghfdk kirfwdise svrmellg kitaldlnpe
481 rtellscord dlklvidirt naikqtfap gfkgcsdwtr vvfspgdyv aagsaegsly
541 iwevlgtkve kvlskqhass inavawspg shvsvdkgc karlwagay

```

Figure 11

## 【図 12】

```

1 mssglraadf prwkrhiseq lrrrdrlrqlr afeeiilqyn klieksdhs vlaqlkiae
61 hdvprnrheis pghdgtwnnd qlqemaqlri khgeeltelh kkrqelaqlv idlndmqrk
121 dremgmneak iaecqltisd lctecldirt kicleranq tikdeydaql itftalegkl
181 rktteengel vtrwmaekaq eanrlaene kdsrrrqrll qkelaeeake plpvegdidd
241 evldetdsdh teetpsvrai sraatrrsvs sfppvqndvd thpgsggkevr vpatalcvfd
301 ahdsgevnagv fspgsrllat gmdrrrvklw evfgekefck gslsgsnagi tsiefdsags
361 yllaasndfa sriwtdvdyr lrhtltghsg klsakfldn narivsgshd rtlklwdris
421 kvokitvfaq sncndivcte gcwmaghfdk kirfwdise svrmellg kitaldlnpe
481 rtellscord dlklvidirt naikqtfap gfkgcsdwtr vvfspgdyv aagsaegsly
541 iwevlgtkve kvlskqhass inavawspg shvsvdkgc karlwagay

```

Figure 12

## 【 図 1 3 】

```

1  ctgggggacgg  gggcccgagta  ggcctctccc  cgggcccgcgt  gaaccggctg  cgggtgcgcc
61  ttgggggggca  gggcccgagca  ccccccaccc  gggccctcgg  tccgcccctc  cggcgctgcc
121  atgaactcaag  tgtccgcgcg  cgcgcgcgca  taaccggagca  ggaacgcgcg  cggcgctgcc
181  cgccggcgccg  agggcccgca  ggcggcgggg  cccagagggcc  cagaccccac  cggccctcgg
241  ccttcgggag  ccagcgccgc  cgtctctggc  tctcccgggg  ctggcccagc  ctggcgcgag
301  gaagtggaca  agttcaaggc  caagtctctg  acagccttga  acaacgtcaa  gtacggttgg
361  gtgtttaaaa  gccggaccag  ctttagcaag  atctccagca  tccacacttg  tgccgcgcgc
421  taccgtttcg  agggcgaggg  tgacatacag  cgtttccagc  gggcatttgg  gtcccgcgtg
481  tggctcacat  accgcgggga  cttccgcgcc  cttccctggg  gctgcctgac  ctcggaactg
541  ggctgggggt  gcatgttacc  cagcgccgac  atgatgtcgg  cacagggcct  tctgtgcgat
601  ttctctgccc  gagactggac  atggcgcgag  ggcattgggc  tgggcccccc  tgagctgtca
661  gggctagcct  cttccgcgag  gtacattggg  cctgcccgcg  ggatggcccc  acgctgggoc
721  cagggttgccc  ctgagcttga  gagggaagcg  cggcaccgcg  agattgtgtc  ctggttgcgc
781  gaccacccccc  gggcccccct  tggcctacac  cggctgtgtg  agcttgggca  gagctcagcg
841  aagaggagag  gtgactggta  tgggcactcg  ctagtggcac  acatctccac  gaaagagctg
901  gagactgct  ccagactcav  ccgctgtgtg  ctgacgtgtg  ctaaggactg  cagagtgac
961  aaggcgagtg  tggcagcct  ggtgcccag  ccaagcccca  cagccgagtg  gaagctgtg
1021  gtctactctgg  tctactctgg  cagactgtgc  ctggcgcatc  tgggtgggaa  accgcgacac
1081  tgaaggaac  tctctgtgtg  cagactgtgc  ctggcgcatc  tgggtgggaa  accgcgacac
1141  tctactgtct  tcaattgtct  ccaagatgac  tctctgtgtg  acctgtgccc  tcaactgtgc
1201  cagccactg  tggatgtcag  ccaagcgagc  tttccctcgg  agtccctcca  cctccactgc
1261  ccccgcaaga  tggcctgttg  ccaagatgac  ccaagctgtg  cgtgtgggtt  ctatgtctga
1321  gacaggaagg  agttttgagc  actctgtcct  gagctgacca  ggtgtctcag  cttccctcca
1381  gccacagagc  ggtaccoccat  gttaccctgt  gccaggggoc  atgctcagga  cccacgctgc
1441  gacgacctct  gttccacagt  cggccagccc  acactccgcg  tccctcgcac  agggcgctgc
1501  ctacagggcca  aacgccccag  cttcgaggag  tttgtgtttt  tataaaggga  ggggatgagc
1561  gaaagatcac  aacactattt  atttttttat  ttatgtcatg  tgggtgtgtg  gatcttgagc
1621  tctggcagtg  atgatgttat  tttctgttgt  cagcccccac  agcccgctgc  caaccagctg
1681  ggggcccattc  agccagggag  agagccacca  gagcccatcc  accctgtccc  caccagcggg
1741  ggcctctctg  cagggtagg  aaggaggacc  ccggcgaccc  cctctgtccc  aaagccctct
1801  tactgtact  tggactggag  gcccgggccc  tccctgtccc  aaagccctct  tgggggaact
1861  gtgctgctg  gggcgcaata  aagctgtgta  acctgaaaaa  aaaaaaaaaa  aaaaaaaaaa
1921  aaaaaaaaaa

```

Figure 13

## 【 図 1 4 】

```

1  mnsvspaaaq  yrssspedar  rrparrprg  prgdpnnglg  psqasgpalg  spgagpsepd
61  evdkfkakfl  tawnvkvkvg  vkwrsrfsk  issihlgrxr  yrtegediq  rtrdrfvril
121  wltyrdrfpp  lpggcltsdc  gwgcmrsgq  mmlaqlllh  flprdwtae  gmgllgppls
181  gaaspsryhg  parwmprrva  qgagpeldeg  zhrqivswfa  dhprapflgh  rlvelqssg
241  kkaagdywys  lvahilkrav  cactygcagc  tgggttgcag  cttccctact  caattgtctg
301  vilvprwrig  etlnprwyec  vkellrcalc  lqimgpkrph  slyfyigqad  flilydphyc
361  qptvdvsqad  fplesfhctc  prkmafxamd  pectvgfyag  drkefetlcs  eltrvlssss
421  aterypmtfl  aeghagdhsl  ddlsclaqpl  tiriprtgrl  lrakrpsedd  fvfil

```

Figure 14

## 【 図 1 7 】

```

1  cgaccgagca  cagacacagt  gcccaccgct  cctctccoga  ggtctgtagt  cggcgagaaa
61  cacatgttgc  gttactaacg  ttcagaggtc  tgcgacagct  tctgtttgaa  tgcactagoc
121  ggaacaccac  gtttccactg  gtaatttggg  ccccccactc  cggcgctccc  tttgagcgac
181  tccctggaga  aagacagcgc  cactygcagc  gctcagtgcc  cttccctact  caattgtctg
241  tccaagcaag  atggcgagag  agcgcagctc  cttccctact  cttccctact  caattgtctg
301  tggaggggaa  ggaacttacc  atgtctcccc  agaaaacacc  acccccagcg  ccccgctgct
361  cgtctgcaatt  tcccggggas  cagagagacc  tctgtggcgc  acccaagaaa  aaattgacat
421  tttgtctaaa  gctgtgggag  acactcccat  tatgaaaag  aagaagtggg  cagttagagc
481  aacacgaacc  atccaagacc  tcaattgaatt  cttcaaaaag  ttctttaaac  ttgttgccct
541  agaacagttg  ttatttatat  tgaatcagtc  ctttgcctct  tcccacagac  aagaagtggg
601  aactctctat  gagtgttttg  cgaagtatgg  taaaotgggt  ttacattact  ttatgcrtca
661  ggcgtgggga  tgaacaccac  agaaaatcaa  cttgtactca  catgaaatgg  attttccagg
721  aagagacagc  tctgaaaagt  tttgatgctt  gtggcaagag  acttaacaga  tttgatctat
781  ttatgtatgt  tctactctat  gtttatgcat  aagaaaacat  ccatagcatg  aatgactaca
841  gaacaaatgt  atttgtatta  atgcacaggt  catcataaaa  gatggctcat  gatgtacacc
901  catgtctcct  acttgttact  attattgtct  cagatctggc  tccaagtgtg  aaaaagagac
961  taagactgtc  taacaactct  catgtcaggt  tctcaaaatg  actgaaatgg  ttttcatggt
1021  aaaaagttaa  actataaagg  gttccttttt  ttttaattgt  taacttttat  tctatgttta
1081  cctttttgat  cactatgacc  tgcgtgtgta  atactcaaaa  tagtccagta  tccagagctc
1141  caccagcgag  aaaaaggtlag  gctgttttgt  ttccatctct  tgcgtgggaa  taatagggca
1201  aagtgcgtgt  tttgtctaatt  tttgatctaa  catgacctaa  catggcttaa  ttatttttat
1261  gactgaaaga  ctgttaattt  acacaataca  taactgtttt  cagtctaac  atttaaggat
1321  aaaaataaaa  tcttgagaca  taagtctata  taactgtgca  taactgtgca  ttatataagt
1381  tcttgagttc  caakcactca  actgtgtgtg  taactgtgca  taactgtgca  ttatataagt
1441  cttgatgagt  aaacccaagt  gcatcttttt  gaggttttca  tatgcatatt  tccaactgtt
1501  aaaaataaaa  aaaaataaag  cttatttcta  tattttatgc  catgactaaa  agtgcacttt
1561  ttactgatgc  tattagactg  ataatttctt  gaagtgaatt  ttacactttt  tttctcttta
1621  gctattatgt  tataatgcca  tattttttag  aagcattcca  gatcaggcat  ggtgcctacc
1681  accgttaatc  ccagcacttt  ggaaggtgta  ggtgtgggga  ttgctgtaag  ccacaaagtt
1741  gacaccagcc  tggtttagca  ggaagatgcc  ccaactctac  aaaaaataa  aaataaaaaa
1801  aaaaatatta  ggcgtcagag  cgaagagagt  cccctgagcc  cagaagtcca  agggtaatgt
1861  gactgtgat  tgcactccgc  catctcctgc  gagcaccaga  gtgagaccac  acttcaaaaa
1921  agaaaaaaaa  aggcattcta  gttaactgaa  tgtaattgta  atggaatttc  aaaaagagat
1981  ctaagatggt  atgtagtaga  attcaaatga  atatcatttt  aaagttaaat  gagtatggaa
2041  aaggtctggt  ctctagtitt  tgcacgttca  gtttactgaa  ggaatatatt  taattatatt
2101  catataatta  acaataaaaa  atagtgtgaa  tttctgtatt  gtttgccact  gaggtttcag
2161  atgatagacc  tcaaaaatcc  gaaaataact  gttgaaattt  gttagcatca  tttagttatt
2221  ctttttgacc  taataacttt  aatagtttat  taaactaaag  gttagtcaaa  tttagtacta
2281  accattattg  tttttttccc  taacaactct  gaagataaca  taggaacttg  caactttttt
2341  tttttttttt

```

Figure 17

## 【 図 1 8 】

```

1  mtsrehqvsl  cncvplllrl  lcdapwrkar  plhalsryfr  srvspskmae  epqsvlqplt
61  siaaggylt  dvspetttpe  ppsaaavspg  teepagdkkk  kidillkavg  dtpimktkw
121  avetrnttqg  lidifkklkf  lvaesqliiy  vnqsfapspd  qevgtlyecf  gsdgklvlhy
181  cksqawt

```

Figure 18

## 【 図 1 5 】

```

1  ogggtgtctga  tgcgagtcgg  tggcagcgag  gacattttct  gactccctgt  cccctgacac
61  ggtgtgcaatt  tccatccctg  cggcgggcgc  ggcgctatct  cggcccccag  atgcagaatt
121  tgattataac  tgtgaaggga  aaggcactgg  aagtggctga  gtaactgacc  ccggtctcca
181  aggaatcaaa  gttcaggaaa  acaggtgtta  ttaccccaga  agagttttgt  gcaagctggg
241  atcacctagt  ccaactctgt  ccaagatgag  aatgggtac  aggggaagaa  ttgaagtga
301  aggcataact  accaacagcg  aaacaaattt  tggtaacaaa  aaatgttgcg  tgcataaagc
361  ggtgcacaaa  gatgaatat  tcaagtgaat  tgaagactat  cattgaadga  gatgatgtgt
421  atggcgagtg  ggtagatata  tatcacacaa  caggattatc  aggaataacg  gaagcgttta
481  aagagatcac  actggaataa  aaggacaata  taaggttcca  agattgtcca  gcaactatgt
541  aagagggaag  agatgaagat  gaaggagaag  ctgcagatat  ggaagaatat  gaagagagtg
601  gattgttga  aacagatgag  gctaccctag  atacaaggaa  aatagttaga  gctgttaaag
661  ccaaaactga  tctgtggcgt  gaagatgcta  tttttgaaa  cagaacttat  gactcttaca
721  tcaattatga  taataattac  cagactccac  gattatggtt  gtttggctgt  ctgtgttaag
781  ggcagccttt  aacagttag  cacactgat  aagacatcag  taggatcat  gtgaagaaaa
841  cagtgaacct  tgaataatc  cctcatctgc  caccacctcc  catgtgtcca  gttccacct
901  gcaggcatgc  tgaggtgat  aagaaaatca  ttgagactgt  tgcagaagga  gggggagaac
961  tggagttcca  tatgtatctt  cttattttct  tgaattttgt  acaagctgtc  attccacaaa
1021  tagaataatga  ctacacaaaga  cacttccaaa  tgtaataag  agagcataaa  atctatctca
1081  atatttgttt  ctgattttta  aagaattaac  cctagatgt  gaccattgat  catattcttc
1141  aatataatca  gtttctctaa  taagggactt  atagtgttat  gcatataata  aaaaatgttt
1201  ccaactaccg  ccttctctgt  ttaataaaaa  tcaatgcaaa  gaaaaaaaaa  aaaaaaaaaa
1261  aaaaaaaa  aaaaaaaa  aaaaaaaa  aaaaaaaa  aaaaaaaa  aaaaaaaa
1321  aaaaaaaa  aaaaaaaa  aaaaaaaa  aaaaaaaa  aaaaaaaa  aa

```

Figure 15

## 【 図 1 6 】

```

1  mqnrvntvkg  kalevaeylt  pvlkeskfke  tgvitpeefv  aagdhlvhnc  ptwqwatgee
61  lkvvkaylptg  kqflvtknvp  cykrckmqm  sdeleaiiee  didgdgwdvt  yhnhtgitt
121  eavkeittlen  kdnlrldqcs  alcceeeded  egeaadmeey  eesglletde  atldtrkiev
181  ackaktddag  edalilqtrty  dilyitydky  qtrplwlfgy  deqrplktve  hmyediagdh
241  vkvtvlien  phlpppmcs  vhpchrhaev  kklietvae  ggelgvhmyl  liflkvfvag
301  iptieydytr  hntm

```

Figure 16

## 【 図 1 9 】

```

1  tggcggggag  gaacgcgcgc  ctaggcgagg  gagcgcgccc  atggcggggc  cggcgctccc
61  cgggtgcccc  cgacgcgcgt  ggaacgcgca  catcgctggc  cagctcgccc  ttcgggagcg
121  taagcaaaaag  cgcgttttcc  tggagctgtg  gcccgctatc  aaccatctct  tagagaagcg
181  tgagctgtct  gacaagtgtt  caaagaagct  gacgcgggag  ccaaacagtg  tcaactccac
241  caccaccacag  ggcccctggg  agaggtcaga  gottgactca  gaccacagtg  catcactggt
301  cgcaactgag  gtgaagtggc  agggagagga  ggaagggtcc  cggctgtgct  gtggtgagat
361  gctctaccag  gtggtggaga  agggcgcgcg  cctgagctgc  cctgagctgc  agctgcagca
421  gaggcaaaag  aggtcgcgag  cccgtgagcg  cgcgtggcgc  cagctcgagc  agggcgggcg
481  cagcagggcc  cagcaggttg  agaggtggcg  ggccagagat  cggctgcagc  ggccagacct
541  caggcgctgt  cggcgcgacg  tggggtccgc  ggaaggcgca  ctgcgcagca  tccagagaaa
601  ggccggcgac  ctgctggaga  ggctcgtgca  ggcgcgcg  cggcgcgag  cggcgagcga
661  cctgcgcaac  gagcgcgggg  agcgcgccca  caggcgcgcg  gbtgcccag  agctgaagaa
721  ggtctgcaag  cggaccctga  gcatcagcga  gggcccgagc  accctagggc  atgggtatgag
781  gggagggagg  gagactctg  cttctggccc  tgagccagag  cccctggaga  aggaagcttg
841  tgagaagtg  aagagacctc  ctatgctgtc  ctacagccac  tctccactgc  tgtcccactg
901  tgggtatgt  gtgaaggggc  tttctgattt  taagaagag  agaggtcaat  caattggggg
961  agcccttgag  cagcgatacc  agatcatccc  tttgttgtgt  gctgcccag  tttccatccc
1021  ggctcaggat  gtgctggatg  ccaactcttc  tgaagtcaat  gctgttgctt  tttgcccaca
1081  cagcagcctc  ctggccactg  gaggggctga  cccgctgtat  caactctgca  ctgttgtgtg
1141  aagtcgctgt  gaggccaacc  agacccttga  gggagctgga  gggagctgga  atgctgtgga
1201  ctttgacccc  tggggctacc  aggttttagc  agcaacttca  aaccagctgt  cccagctctc
1261  gaaggtgggg  gaggcagact  ccaaggagag  actgtctgga  cacaagctga  ccaagctgga
1321  tgccaaattc  aagctaacga  ggcacagcag  agtgcattgg  agcccgacac  ggaactgtaa
1381  ggaggtggag  ctggcgctgt  cctattgtct  caggacacct  aatgtctctt  cctactgtga
1441  tgagctggtg  tgtggggacc  atatcatcat  tagtgccacc  aatgaccaga  agatccggtt
1501  ctgggacagc  agggggcccc  actgacacca  ggtcatccct  gtgcagggcg  gggtcacctc
1561  cctgagcctc  agccacgacc  aactgacact  gctcagctgt  tcccgagaca  acacactcaa
1621  ggtcactgac  ctgctgttca  gcaacatccg  ccaggtgttc  agggccagat  gcttcaagtg
1681  tgggtctgac  tggaccaaag  ctgtgttcag  cccggcagca  agctatgcac  tggcaggtcc
1741  ctgtgtatgt  gccctttaca  tctgggatgt  ggaactgtgt  aaactgtaga  gaaacttaca
1801  gggaccccc  tggcgtgccc  ggcgtgtgct  tccagccgtc  tactccggga  gcaactgaa
1861  gagcgtgagc  caggcgagga  aggttgtgtc  ctggcagatg  ggccacagac  tgcctcgctg
1921  ggtcgagact  ctggcccgga  ggcctgaagt  tccctgcgc  ccatgcagcg  gtgggggttg
1981  ggaactggag  tggccttggg  atttaattgg  gaagagggcc  tgcagagacc  tggcctatctt
2041  gtttaaaaat  gaagataggg  ttgggggagt  acgctagttt  tttcttgtat  ttttatctct
2101  atctctccac  tttttctccc  aagtagaaga  aaatgatgat  ctgaaaaaaa  aaaaaaaa

```

Figure 19

## 【 図 2 0 】

```

1  magpgvpgap  aarwkhrivr  qlrlrdrtqk  alfllelvpay  nhillekaell  dkfssklqpe
61  pnsrvptthq  gpweeselds  dqvpslvair  vkwggeesgl  rlrvcmayqg  vvekgaalgt
121  leselqqrqs  riaalearva  qlrearaqga  qvveewraqn  avqraayael  rahvlgreaa
181  lrlrlqeard  llerlvqrka  raeeenlrln  errerakgar  vsqelkkaak  rtvsiasegd
241  lctgdmrerr  etlalaape  plekeacekw  krpfraasat  sltlshcvdv  vkglldfkrr
301  rhgisigape  gryqilpvcv  aarlptraqd  vldahisevn  avrfpmsll  latgagdrll
361  hlwnvvgprr  eangtlegag  gsitsvdffp  sgvgvlaatg  aqskqlkvwg  eaqsketlsg
421  hdkvtbaakf  kltrhqavgt  sdrtrkewd  lgraycsrti  nvlsydvndv  cgdhiilshg
481  ndkrlrfdw  rphctqvip  vqgrvtlsll  shdqlhlsc  vgrvntlsll  lrvsnlrqvf
541  radgfkcsd  wkafpspdl  syalagscdg  alylwdvdtg  klesrlgpph  caavnavaawc
601  ysgmshvsvd  qqrkvllwq

```

Figure 20

## 【 図 2 1 】

```

1 acgtgctgctg cgcgtgctgg gttccggcac gcccgctcatg gcggggggccc cggcgggctc
61 ttggcccccgc cctcgggtgac ggtcgtcgag tcacctgacc aggtcggggg ctgaggagat
121 acaagggaag ttggtatcgc cagagtcgga ttccggccgg cagcagccgc cggcccccgg
181 agcggccggg accctcggtg cgtcggccgg cggcggccgc agatccctgc accatgccgt
241 cggaaagagc cttcaagag cggccgacct tgcgaacaa agtagaagat gtccgactta
301 ttcgagagca gcatccaaac aaaaaccggg tgataataga acgatcaag ggtgagagc
361 agcttcctgt tctggataaa aaaaagttcc ttgtacctga ccatgtcaac atgagtgagc
421 tcatcaagat aattagaagg cgtctacagc tcaatgtcaa tcaaggcttc ttctgtgttg
481 tgaacgggaca cagcatggtc aggtctccca caccaatctc agaggtgtat gagagtgaag
541 aagatgaaga tggattcctg tacatggtct atgcctccca ggagagcttc gggatgaagt
601 tgtcagtgta aaaccagaaa aaatgcagct cttctagaat tgttttaacc cttaccaagg
661 aaaaaaaagg gatgttacc aactgagatc atcagttcat ccaatcaag atcatgaaac
721 agtagtggtc ccaccttaga gtgttaggaa gttgtgtttg tgtttcaagc agaaaaactg
781 agctccaagt gacgacattc agctttggaa actatattat ttaattgtag ctactgtgtt
841 ttcaaatttt aaaaagttta aaataaaata ctttgcattc taagtgtgca ataaaataga
901 ccttcaagtt attttaattc tttttttcca ctaatagaaa cttgtaatc cagcagtaat
961 ttaaaaggct tcagagagac cctgagttct ctcttcaggt tcacagaaac cggccgcttt
1021 ttgggtagaa gtttttact cagctagaga gatctcccta agaggtatct taggcctgag
1081 ttgtgaagcg caacccccgc aaaaacgatt tgcctacaca gttggcaca acgcagggtg
1141 aacgggctgt gtgagaaaa cggcctgact gtaaacgtct gaaggtccct gactcctaa
1201 agaacccac ccaagttcct cactcttgga ggggtagaca ttctgtgttc gttgtgttct
1261 ctgatatagt acacacataa agcacacct caaaaggaaa cttgaactat ttataatttt
1321 gatcgagitt cttaaaagac cctggagaaa agtgggact cttctgtt caggttttgt
1381 ctgagttcaa actagttcct gtgtgtttac ggaagagac agtgtaaac tgcactctgt
1441 gagtacagcg ggaagaaac aaaaatgata aactgaaac attaacattc agacacactc
1501 cctctgtcct tccggttaa agctgtgga gatccagtt tttgtttt taatgtttaa
1561 tgtgtaactc agtattactg aaaaagttac cacttttga atagtgtta tcaactttag
1621 gtcaagacgc catcagaatt cttccacacc aagtgcattg cagttgtgga gaaacatag
1681 caaaaagagc cgtacgtctc ttacagatac taatgtcaag agttaacct cctcagggtc
1741 aacctgtgat aaaaactag ttgttccac tactgtcatg ggttcaacta tttatagtt
1801 tcttgaggat atcaacggaa aatcaacatt acacacattt agaccctatg ttagcaggtt
1861 cacaacttac cctgtgtgtt ttgatgtgt atgaataacc tgtatacgtt agtgaaggt
1921 gtttactgta acggggaaaa ccaagattct tgcactcgg cctctactgt attgttaa
1981 gagttcctgt cactgtctcc cccacccccc gcatgctct gtcacttgg ctaactttta
2041 atagtgtat ttttaccata tgtattctt taactggact gtcctgtta gactgtatc
2101 atcatatctg acattatgt aactacgtg tgaatagtaa gattcctgta agaaactg
2161 ctttttaaga aaaaaataa catgctgagg ggtgacctat atcccatgtg agtggtaact
2221 ttatttatag gatcttttaa acatttttaa tgaactaag tgaataaag cacaatttaa
2281 aactgtcaaa aaaaaaaaaa aaaa

```

Figure 21

## 【 図 2 2 】

```

1 mpsektfkqr rtfegrvedv rlireqhptk ipvierykg ekqlpvlckt kflvpdhvnm
61 selikiirrr lqinanaqff llvngshmsv vstpisevye sekdedgfly mvysaqetfg
121 mklev

```

Figure 22

## 【 図 2 4 - 1 】

Figure 24

遺伝子名	配列コード	Entrez 遺伝子	倍率変化	P値
SAA1	A_24_P335092	6288	7.47764	1.47E-41
REG1	A_23_P108546	5969	7.26194	2.25E-16
S100A9	A_23_P23048	94195	4.37037	2.37E-22
S100A8	A_23_P434809	6279	4.00494	3.48E-18
FLJ21162/ TNIP3	A_23_P386478	79931	3.83902	4.17E-06
IL8	A_32_P87013	3576	3.60471	5.60E-15
IF	A_24_P92472	79126	3.52236	6.18E-13
KCND3	A_32_P140268	56543	3.38296	2.37E-18
CLECSF12	A_24_P235988	502902	3.28581	6.65E-10
10 番染色体 オープニングフレーム 81	A_23_P23980	499377	3.19877	6.76E-13
再生肺島由来 3 ガンマ	A_32_P65628	24618	3.15414	6.74E-07
TFEC	A_32_P184394	26296	3.10908	5.09E-12
IGSF6	A_23_P106629	10261	2.99982	1.28E-12
A_32_P90385	A_32_P90385		2.99826	5.10E-14
GW112	A_23_P2789	290409	2.84338	5.99E-19
MGC27165	A_24_P315941		2.63927	2.00E-06
MMP3	A_23_P161698	171045	2.62676	3.91E-10
KLK12	A_23_P500010	43849	2.60484	2.40E-11
TZFP	A_23_P131024	58206	2.57661	1.09E-08
REG4	A_24_P58673	445583	2.56805	1.39E-12
CLECSF9	A_24_P76531	56619	2.56703	2.91E-06
IF	A_23_P7212	79126	2.55712	1.58E-17
K5B	A_23_P331098	332131	2.54589	7.70E-12
MGC27165	A_23_P259763		2.52785	1.12E-07
BC031882	A_24_P928176		2.50166	4.11E-08
SEPP1	A_23_P121926	29360	2.4221	4.12E-21
THC1946344	A_32_P157124		2.38008	1.24E-06
GPCR	A_23_P214267	301266	2.29623	1.74E-16
C10orf81	A_24_P286951	499377	2.265	3.63E-11
MGC27165	A_24_P100684	28396	2.25742	1.17E-15
GPR86	A_23_P211948	310444	2.25571	1.11E-08
GPR91	A_23_P69171	84112	2.24741	4.29E-13
RIKEN cDNA A630077B13 遺伝子に類似	A_23_P7827	215900	2.23841	8.24E-22
C14orf81	A_24_P323298		2.2301	4.22E-18
SELL	A_23_P103522	20343	2.21998	0.00009
CXCL10	A_24_P303091	3627	2.20177	4.54E-07
OAS2	A_24_P343829	363938	2.20011	5.09E-13
LOC129026	A_23_P435390		2.19506	4.06E-19
GNMNB	A_23_P134426	10457	2.18278	1.57E-23
KDR	A_32_P82650		2.18082	8.42E-07
DMBT1	A_23_P86599	170568	2.15398	1.02E-18
SEC6L1	A_24_P419300		2.1492	4.55E-12
AF267875	A_24_P179107		2.14271	9.23E-09
MGC27165	A_24_P488083	28396	2.11246	3.30E-18
IgH	A_24_P24053		2.10524	1.89E-10
TRHDE	A_23_P366983	237553	2.09908	2.66E-07

## 【 図 2 3 】

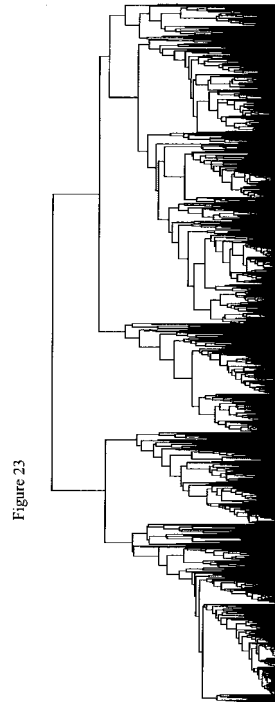


Figure 23

## 【 図 2 4 - 2 】

IFIT4	A_23_P35412	309526	2.09755	1.68E-32
OTTHUMP00000028776	A_24_P239076	91353	2.09112	2.72E-23
ZBP1	A_23_P259141	81030	2.0683	9.68E-29
C14orf81	A_24_P608268		2.04648	0.00005
IFNG	A_23_P151294	3458	2.03635	3.27E-09
CXCL11	A_23_P125278	56066	2.03494	4.47E-08
LOC169355	A_24_P12690	169355	2.03447	3.91E-07
C14orf54	A_23_P328145	161142	2.02637	6.48E-06
Ig V<kappa>	A_23_P361654		2.01562	1.31E-10
仮定タンパク質 MGC27165	A_24_P590547		2.00797	2.20E-17
IL2RA	A_23_P127288	25704	1.98937	1.15E-09
ILGL1	A_24_P83102	3543	1.98934	7.28E-19
SLC8A1	A_32_P108277		1.98247	8.15E-06
IGHG1	A_24_P604784		1.97918	2.22E-10
CHRD12	A_23_P13548	69121	1.96837	1.36E-06
免疫グロブリンカッパ定常	A_24_P263786	651751	1.96372	7.65E-07
MGC27165	A_24_P860662		1.94854	7.66E-10
PLEK	A_23_P209678	5341	1.94585	3.93E-12
BCL2A1	A_23_P152002	12044	1.9372	8.40E-09
DEFA5	A_23_P112086	1670	1.93514	0.02416
LIMK1	A_23_P215461	65172	1.9311	2.60E-20
LCN2	A_23_P169437	16819	1.92183	3.46E-09
IGHM	A_24_P813550		1.91931	9.54E-12
C10orf63	A_24_P115651	291354	1.91497	0.00002
ARP10	A_32_P347617	164668	1.91488	4.79E-16
UNG2	A_23_P92860	499528	1.91387	4.61E-15
LOC204777	A_24_P204374		1.90904	1.08E-17
免疫グロブリンラム定常 1	A_24_P605563	28815	1.90902	5.36E-15
NCF2	A_23_P138194	17970	1.89691	4.08E-07
BTN3A3	A_24_P311917	10384	1.88782	2.78E-20
LPL	A_23_P146233	24539	1.8841	1.75E-07
FLJ31842	A_32_P19539		1.88017	0.00121
MDK	A_23_P116235	4192	1.87533	1.61E-34
UNC5CL	A_23_P428298	301225	1.86538	1.52E-07
IGKV	A_24_P16004		1.85532	0.00002
IGLJ3	A_24_P510357		1.84708	2.26E-22
HLA-DQB2	A_23_P8108	3120	1.83962	4.17E-07
BLVRA	A_23_P71148	644	1.83279	5.78E-21
A_23_P84791	A_23_P84791		1.8298	1.42E-20
AIF1	A_23_P214627	29427	1.82732	6.18E-21
MAS1	A_23_P168339	17171	1.82572	0.00012
Ig 重鎖 V-III 領域 VH26	A_24_P33341		1.82528	2.94E-11
CYP2C19	A_23_P158484	1557	1.82169	0.00159
TD02	A_23_P80974	56720	1.82051	0.00008
LAX	A_24_P370952	54900	1.81993	1.11E-06
FLJ30469	A_24_P323148	502308	1.81697	1.14E-08
LILRB1	A_23_P343221	10859	1.81079	0.00382
ETV7	A_23_P42353	51513	1.80731	3.25E-11
XIST	A_24_P500584		1.80134	0.15183
KIAA1501タンパク質に類似	A_24_P110487		1.78347	1.82E-06
OLFM4	A_24_P181254	290409	1.77867	0.00002
CHI3L1	A_23_P137665	89824	1.77741	1.26E-15



## 【図 2 4 - 3】

AB063751  
IFIT2  
LOC0401119  
IgH  
IGLJ3  
PLA2G7  
MGC52019  
ROBO1  
APP  
VIM  
BHLHB5  
KIAA0802  
Ig カパ 軽鎖可変領域に類似  
FLJ21308  
A\_32\_P165504  
CALCRL  
血清アロイドA3 偽遺伝子  
HLA-DMA  
APOB  
LOC285189  
ba110H4.2 に類似  
TPM1  
BF  
PSMB9  
PCDH17  
GBP1  
FHL5  
APOC1  
免疫グロブリンラムダ定常 1  
HLA-DRA  
GCG  
RAB8B  
LOC256021  
免疫グロブリンカパ定常  
LAIR2  
CXCL3  
免疫グロブリンラムダ定常 1  
PS-1  
HLA-G  
CNGA1  
LOC286207  
DEFB114  
LUM  
TSPAN-2  
XBP1  
CD74  
ALDH1A2  
INHBA  
MMP7  
HLA-G 組織適合抗原、クラス I、G  
TFF1  
グアニル酸結合タンパク質 4

A\_23\_P21249 1.76454 1.25E-10  
A\_24\_P304071 1.75461 2.09E-07  
A\_32\_P208328 1.75343 0.00065  
A\_24\_P15388 1.75309 5.82E-10  
A\_24\_P519504 1.75244 1.44E-16  
A\_23\_P145096 27226 1.75039 2.77E-08  
A\_24\_P934387 241612 1.7467 1.60E-06  
A\_24\_P77432 58946 1.74457 5.47E-09  
A\_24\_P314159 351 1.73781 1.56E-16  
A\_23\_P161194 22352 1.73515 4.43E-17  
A\_32\_P75581 27319 1.73277 0.00019  
A\_23\_P360605 68617 1.72532 1.35E-09  
A\_24\_P384604 1.72175 8.69E-09  
A\_23\_P121898 294762 1.71746 1.73E-12  
A\_32\_P165504 1.71677 3.43E-07  
A\_23\_P39898 10203 1.71489 0.00008  
A\_24\_P556318 1.71419 1.57E-06  
A\_23\_P42306 3108 1.71207 1.21E-09  
A\_23\_P79591 238055 1.7114 1.03E-06  
A\_32\_P197825 100134363 1.71118 0.00118  
A\_23\_P395705 1.7069 1.34E-06  
A\_24\_P179244 1.7048 1.06E-09  
A\_23\_P156687 294257 1.70254 8.27E-15  
A\_23\_P111000 16912 1.70251 2.93E-31  
A\_24\_P911906 306055 1.70107 0.00008  
A\_23\_P62890 304266 1.69986 4.21E-08  
A\_32\_P88587 1.69418 0.01214  
A\_24\_P109214 11812 1.69242 4.37E-13  
A\_24\_P318990 1.68835 2.60E-22  
A\_32\_P115555 1.68766 1.53E-11  
A\_23\_P254664 24952 1.6857 4.53E-06  
A\_23\_P317465 235442 1.68534 1.88E-21  
A\_32\_P437735 1.6806 4.21E-09  
A\_23\_P61068 1.67197 9.67E-12  
A\_23\_P209129 3904 1.67103 0.0005  
A\_24\_P183150 20310 1.66718 0.00002  
A\_23\_P72252 28793 1.66538 6.27E-06  
A\_32\_P220770 1.66523 1.65E-09  
A\_23\_P300112 14991 1.66287 5.56E-29  
A\_24\_P256722 1259 1.65504 0.00001  
A\_24\_P229638 286207 1.65441 0.0001  
A\_24\_P931533 245928 1.65314 0.0002  
A\_23\_P99063 81682 1.64985 1.45E-08  
A\_24\_P62659 10100 1.64836 0.00583  
A\_24\_P100228 22433 1.6463 1.09E-14  
A\_23\_P70095 972 1.64322 2.51E-06  
A\_24\_P73577 116676 1.63966 2.72E-12  
A\_23\_P535256 1.63772 3.59E-06  
A\_23\_P52761 25335 1.63242 0.00017  
A\_23\_P370707 3136 1.63063 3.33E-21  
A\_24\_P322771 21784 1.6303 9.94E-12  
A\_23\_P103496 310917 1.62876 4.05E-06

## 【図 2 4 - 4】

MGC16664  
LTB  
HLA-DRB1  
KIAA1501 タンパク質に類似  
A\_24\_P926354  
MGC27165  
MGC27165  
EPST11  
HLA-F  
IGLJ3  
BAL  
HLA-DPB2  
A\_32\_P64263  
TFF1  
C14orf161  
CLEC-6  
ATCV32560  
SST  
ACPP  
CCL20  
NYD-SP26  
TRIM22  
IGLV8S1  
IFIT2  
VSNL1  
GNB4  
HLA-DQB2  
TAGAP  
IGLJ3  
HLA-A  
STE  
CXCR6  
免疫グロブリンラムダ定常 1  
TREM1  
THC1873675  
CSTA  
DKFZp686N02209  
PARP8  
FLJ32334  
グアニル酸結合タンパク質 2,  
仮定タンパク質 FLJ33318  
DEFA6  
BST2  
CD72  
GALNT8  
主要組織適合遺伝子複合体、クラス I、B  
FKBP10  
MAP3K8  
主要組織適合遺伝子複合体、クラス I、B  
PRO1073  
CYP2U1  
A\_24\_P788772

A\_24\_P190873 329274 1.62592 0.01392  
A\_23\_P93348 361795 1.62323 9.59E-07  
A\_24\_P169013 731247 1.62309 0.01877  
A\_24\_P101226 1.62278 0.0067  
A\_24\_P926354 1.62193 0.00107  
A\_32\_P51988 1.62132 1.26E-09  
A\_23\_P390209 1.61688 0.0134  
A\_23\_P105794 108670 1.61509 1.94E-08  
A\_23\_P314024 3134 1.61502 9.90E-17  
A\_24\_P76868 1.61398 5.83E-20  
A\_23\_P69383 80285 1.61314 4.64E-23  
A\_24\_P288836 3116 1.61229 3.51E-10  
A\_32\_P64263 1.61059 6.31E-09  
A\_23\_P68759 21784 1.60329 1.19E-20  
A\_23\_P77043 79820 1.60248 6.98E-06  
A\_23\_P25235 362432 1.59674 3.05E-08  
A\_23\_P373126 1.59386 4.94E-19  
A\_23\_P252817 6750 1.5935 0.00054  
A\_24\_P37589 55 1.5903 0.00022  
A\_23\_P17065 29538 1.58789 3.13E-12  
A\_24\_P388662 64029 1.58651 0.00002  
A\_23\_P203498 10346 1.58455 9.17E-09  
A\_23\_P159435 1.58463 5.26E-11  
A\_23\_P24004 1.58415 1.60E-27  
A\_23\_P209978 26950 1.58261 8.81E-07  
A\_32\_P184916 294962 1.58156 5.57E-08  
A\_23\_P19510 3120 1.57933 5.48E-11  
A\_24\_P354724 308097 1.57865 1.04E-06  
A\_24\_P169713 1.57322 4.44E-07  
A\_23\_P408353 3105 1.57306 2.76E-18  
A\_23\_P155786 20860 1.57303 0.00026  
A\_23\_P109913 80901 1.57223 0.00061  
A\_23\_P43979 1.57106 2.27E-10  
A\_23\_P19333 54210 1.56992 9.91E-07  
A\_32\_P17343 1.56975 3.36E-07  
A\_23\_P41114 1475 1.56884 0.00006  
A\_23\_P124632 3493 1.56795 9.97E-09  
A\_32\_P34485 1.56739 5.04E-25  
A\_24\_P44453 213696 1.5658 0.0001  
A\_24\_P36898 1.56307 4.57E-24  
A\_23\_P38388 544806 1.56266 1.15E-09  
A\_24\_P363711 1671 1.56089 0.03134  
A\_23\_P39465 69550 1.56081 4.47E-20  
A\_23\_P250245 313498 1.55969 0.01101  
A\_23\_P65100 26290 1.55678 6.37E-11  
A\_23\_P125109 3107 1.5561 1.85E-16  
A\_23\_P15727 14230 1.55561 8.86E-13  
A\_23\_P23947 116596 1.55297 1.42E-10  
A\_24\_P101771 3107 1.55225 4.96E-18  
A\_24\_P829261 1.55224 3.12E-10  
A\_24\_P913156 1.54915 0.00305  
A\_24\_P788772 1.54854 1.13E-09

## 【図 2 4 - 5】

HLA-DMB  
VIM  
HOXB4  
BTN3A2  
Spm  
CCL11  
MGC27165  
APO1.3  
HLA-DPA1  
MGC27165  
SLC5A7  
SAMHD1  
ATM  
PIK3R3  
DPYD  
RIS1  
DPLK24430  
ATCV32560  
C7orf6  
GALNAC4S-6ST  
BRCA2  
TAP1  
SLC5A7  
COL3A1  
EGLN3  
THC1908127  
LOC440381  
C6orf32  
MHC HLA-SX- アルファ に類似  
PBX2  
LST1  
AIG1  
C6orf194  
HF1  
10 番染色体オーブンリーディングフレーム 63  
HLA-E  
C2  
BTN2A2  
PF4V1  
LYZ  
AFP  
LOC441158  
免疫グロブリンラムダ可変 6-57  
HLA-F  
BC034913  
HLA-DMB  
ITGB2  
LOC124411  
BC039414  
HLA-B  
UBD  
IKIP

A\_32\_P351968 3109 1.54844 0.00004  
A\_23\_P161190 22352 1.54813 4.02E-11  
A\_24\_P305067 3214 1.54744 1.19E-06  
A\_23\_P391264 294268 1.5462 5.15E-34  
A\_24\_P930415 503542 1.54571 0.01182  
A\_23\_P66635 20292 1.54193 3.09E-17  
A\_24\_P702749 28396 1.54162 1.06E-06  
A\_24\_P416997 278679 1.54118 4.42E-11  
A\_24\_P243528 3113 1.54109 5.44E-10  
A\_24\_P204727 1.53986 2.68E-16  
A\_24\_P46093 29464 1.53957 5.11E-14  
A\_24\_P267592 25939 1.53838 3.14E-07  
A\_24\_P103944 651610 1.53863 0.00015  
A\_23\_P22970 8503 1.53506 1.00E-07  
A\_24\_P514678 1.53457 4.91E-08  
A\_23\_P369899 72309 1.53451 8.71E-09  
A\_23\_P338113 1.53348 3.85E-14  
A\_24\_P860781 1.53214 1.78E-19  
A\_23\_P145874 500015 1.53212 7.82E-15  
A\_32\_P94176 1.53123 3.32E-11  
A\_24\_P917810 1.53094 0.00162  
A\_23\_P59005 24811 1.53036 1.70E-18  
A\_32\_P114502 63993 1.53026 8.79E-06  
A\_24\_P503729 1.53004 0.0371  
A\_23\_P360379 54702 1.53004 9.21E-18  
A\_32\_P183598 645904 1.52853 0.01176  
A\_24\_P144346 100132941 1.52837 7.43E-08  
A\_23\_P358394 306934 1.52609 0.0032  
A\_24\_P246626 1.52243 2.03E-07  
A\_32\_P164225 1.51907 0.00138  
A\_24\_P103469 7940 1.51811 1.25E-08  
A\_24\_P740692 1.51792 0.00022  
A\_23\_P133854 66707 1.51646 7.47E-07  
A\_24\_P273972 12628 1.51562 0.00285  
A\_24\_P215240 291354 1.51429 2.08E-07  
A\_24\_P328082 3133 1.51349 1.68E-16  
A\_32\_P162183 12263 1.51143 2.41E-16  
A\_24\_P337592 238555 1.51031 3.03E-21  
A\_24\_P63347 5197 1.51017 7.69E-06  
A\_24\_P42264 17110 1.51005 0.00006  
A\_23\_P58205 11576 1.50709 3.80E-08  
A\_32\_P112263 1.50708 8.54E-06  
A\_24\_P361816 1.50702 3.09E-22  
A\_23\_P145264 3134 1.50693 1.05E-17  
A\_32\_P217128 1.50658 0.04922  
A\_24\_P481844 1.50617 2.70E-06  
A\_23\_P329573 3689 1.50542 4.60E-06  
A\_24\_P764690 1.50503 8.70E-06  
A\_32\_P179138 2982 1.50436 2.16E-06  
A\_24\_P161933 3107 1.50428 9.13E-17  
A\_23\_P81898 54393 1.50418 0.00003  
A\_23\_P53467 121457 1.50388 2.79E-16

## 【図 2 4 - 6】

SNX10  
S100P  
KIAA1268  
FLJ22761  
多重コイルドコイル GABABR1-結合タンパク質  
A\_24\_P780709  
溶質担体ファミリー 25  
NIN  
GTPBP2  
GRIN2D  
プロテインホスファターゼ 1, 制御因子に類似  
PCSK7  
SP5  
LGALS2  
IER5  
SNIP1  
AKO94323  
LOC440345  
FLJ34218  
A\_24\_P942036  
ZNF575  
SLC4A4  
CK1  
TSIP  
INSL5  
TTID  
DATF1  
C9orf62  
C8FW  
POLK  
SCARF2  
LOC441207  
RKHD1  
C21orf88  
HSPB3  
KIAA0828  
FLJ11342  
GPR7  
FABP5  
GDNF  
MGC5347  
A\_32\_P161327  
RNF150  
FLJ38359  
NLN  
GSTA2  
POU3F3  
LOC92552  
FABP5  
HOXB13  
KIAA1524  
PRO1073

A\_24\_P98109 297096 1.50234 7.73E-10  
A\_23\_P58266 6288 1.50181 6.91E-07  
A\_32\_P92415 1.50079 4.84E-10  
A\_23\_P202427 216019 1.50062 2.28E-10  
A\_23\_P144274 152789 1.50007 2.62E-12  
A\_24\_P780709 1.50013 1.61E-15  
A\_23\_P9435 227731 1.50046 2.75E-07  
A\_24\_P928361 18080 1.50012 0.0003  
A\_24\_P77826 1.50075 0.00055  
A\_23\_P153549 24412 1.50117 1.20E-15  
A\_24\_P110101 1.50112 7.51E-19  
A\_23\_P203095 18554 1.50157 6.97E-12  
A\_32\_P74615 296510 1.50126 1.70E-23  
A\_23\_P120902 171134 1.50126 7.66E-06  
A\_24\_P379223 15939 1.50134 1.43E-15  
A\_23\_P23175 313588 1.50135 0.00006  
A\_24\_P315500 1.50137 9.83E-22  
A\_32\_P11359 1.50141 3.46E-10  
A\_24\_P348083 494470 1.50167 1.05E-14  
A\_24\_P942036 1.50189 0.00533  
A\_24\_P416595 101544 1.50202 2.86E-17  
A\_32\_P358887 54403 1.50249 1.57E-07  
A\_23\_P408249 362282 1.50240 0.00004  
A\_23\_P121987 85480 1.50252 0.00021  
A\_23\_P51479 23919 1.50253 0.0001  
A\_23\_P110764 9499 1.50342 0.00078  
A\_32\_P19917 1.50341 1.06E-17  
A\_24\_P303874 157927 1.50367 8.17E-20  
A\_32\_P38821 1.50393 0.00226  
A\_24\_P919863 1.50405 0.00011  
A\_24\_P108738 224024 1.50457 2.79E-28  
A\_24\_P911310 1.50485 0.00008  
A\_24\_P923765 299613 1.50492 1.54E-16  
A\_32\_P34826 114041 1.50519 0.00191  
A\_23\_P92730 56534 1.50502 3.74E-08  
A\_24\_P72518 312192 1.50735 4.48E-07  
A\_24\_P288662 303953 1.50803 0.00124  
A\_23\_P20458 297795 1.50705 1.99E-28  
A\_23\_P58877 728641 1.50713 2.79E-11  
A\_24\_P376451 2668 1.50718 8.11E-25  
A\_24\_P922252 1.50718 0.00014  
A\_32\_P161327 1.50718 5.39E-07  
A\_24\_P350589 330812 1.50826 0.00007  
A\_24\_P11737 100132017 1.50849 1.04E-31  
A\_32\_P891680 1.50847 2.43E-06  
A\_24\_P300394 2939 1.50875 1.59E-08  
A\_24\_P34575 5455 1.50879 1.05E-22  
A\_23\_P361744 1.50874 0.01092  
A\_32\_P204676 2171 1.50823 1.22E-16  
A\_24\_P365015 303480 1.50922 0.00412  
A\_24\_P351466 360711 1.50954 0.00003  
A\_24\_P873659 1.509703 4.48E-11

## 【図 24 - 7】

FLJ21195  
ND4  
MGC39571  
MT1K  
SLC7A11  
ZNF262  
RC1  
HIST1H1B  
CANP  
FLJ22774  
WDR33  
ZNF206  
仮定タンパク質 CBG17606 に類似  
RP11-653A5.1  
LOC51270  
KIAA1804  
ZNF205  
ADH1C  
FRMD1  
AVP  
AATK  
ECT2  
SLC26A2  
XRR1  
RPS28  
ISL1  
MGC29643  
AQP8  
FLJ25770  
ILIR2  
ANKRD17  
A\_32\_P191066  
FLJ12572  
LOC339881  
NKD1  
CA1  
PRAC  
CA2  
LOC389023  
SLC14A2

A\_24\_P40626 64388 -1.60841 1.26E-10  
A\_23\_P360213 -1.60919 3.33E-22  
A\_23\_P423462 221241 -1.60927 2.49E-07  
A\_23\_P66241 4499 -1.6186 1.86E-08  
A\_24\_P200420 26570 -1.62113 0.00065  
A\_32\_P233278 -1.62205 1.33E-21  
A\_24\_P924185 -1.62363 8.71E-14  
A\_23\_P250385 3009 -1.62459 4.05E-09  
A\_24\_P332314 374393 -1.62691 0.00001  
A\_23\_P65307 239250 -1.6272 1.80E-26  
A\_32\_P328023 55339 -1.63029 0.00003  
A\_23\_P15135 332221 -1.63594 6.06E-23  
A\_24\_P846988 393078 -1.64001 8.96E-34  
A\_32\_P84237 295528 -1.64034 0.01055  
A\_23\_P10518 51270 -1.64985 1.55E-07  
A\_24\_P130959 84451 -1.65844 0.00016  
A\_24\_P56689 287095 -1.66234 6.21E-37  
A\_23\_P81158 24172 -1.66486 1.33E-11  
A\_32\_P174285 -1.67103 2.66E-08  
A\_23\_P109133 24221 -1.70781 2.31E-18  
A\_23\_P10559 690853 -1.71307 1.55E-13  
A\_24\_P366033 1894 -1.72142 2.52E-06  
A\_23\_P250951 13521 -1.72588 0.00003  
A\_23\_P370162 143570 -1.73618 6.37E-07  
A\_24\_P40010 -1.77456 3.88E-17  
A\_23\_P81529 3670 -1.79059 5.87E-07  
A\_23\_P419696 360838 -1.79074 4.43E-09  
A\_23\_P26522 343 -1.79996 0.00004  
A\_24\_P401185 289502 -1.85266 0.00031  
A\_23\_P79398 7850 -1.86364 5.39E-11  
A\_24\_P220771 289521 -1.87438 1.63E-06  
A\_32\_P191066 -1.89029 1.62E-06  
A\_24\_P65121 67009 -1.90062 0.00052  
A\_24\_P846810 -1.94299 1.28E-10  
A\_24\_P304881 -2.10407 1.48E-17  
A\_23\_P168916 759 -2.26411 7.46E-06  
A\_23\_P15619 84366 -2.42192 4.16E-11  
A\_23\_P8913 54231 -2.44317 8.36E-10  
A\_32\_P86578 389023 -2.48381 2.18E-28  
A\_24\_P136471 54302 -2.49075 0.00002

## 【図 25 - 1】

Figure 25

遺伝子名	配列コード	Entrez 遺伝子	倍率変化	P-値
UBD	A_23_P81898	54393	11.30144	<10E-45
TIMD4	A_32_P69616		10.1666	1.21E-08
FLJ25393	A_24_P305993	315438	9.5289	0.00061
FLJ27099	A_32_P200144		9.09174	2.98E-32
SOX14	A_32_P183652		8.89445	2.28E-14
BMX108833	A_24_P460405		8.28796	4.11E-08
HK2	A_32_P175739		7.76749	5.97E-19
MMP3	A_23_P161698	171045	7.42185	1.29E-11
RP11-653A5.1	A_32_P84237	295528	7.41899	2.75E-07
TEX12	A_23_P150362	56158	7.1498	7.01E-09
III	A_32_P157391	219595	7.06942	2.35E-10
S100P	A_23_P58266	6286	6.37114	3.88E-28
C1orf34	A_23_P160214	298366	6.28438	4.85E-18
Spm	A_24_P930415	503542	5.92864	0.00002
FOLH1	A_23_P47616	2346	5.8971	1.55E-20
LOC92552	A_23_P361744		5.3328	6.97E-06
EYA2	A_23_P500421	14049	5.32674	0.00091
CEACAM3	A_23_P130515	361516	5.29423	1.44E-06
C14orf81	A_24_P323298		5.29169	8.53E-08
MUC4	A_24_P208825	140474	5.2894	2.62E-07
MGC27165	A_23_P259763		5.26036	0.00012
Ig V<カッパ>	A_23_P361654		5.08707	1.64E-07
S100A9	A_23_P23048	94195	5.04077	9.60E-09
IL8	A_32_P87013	3576	4.85129	2.30E-08
HIST1H2BA	A_23_P323823	24829	4.80955	5.25E-06
MGC27165	A_24_P100684	28396	4.75028	1.37E-10
APP	A_24_P314159	351	4.63652	1.01E-11
MMP1	A_23_P1691	4312	4.61477	0.00002
CTSZ	A_23_P40240	1522	4.45679	1.33E-09
S100A8	A_23_P43809	6279	4.43724	3.89E-11
HLA-DPB1	A_23_P258769	3115	4.37801	0.00002
ZCCHC13	A_32_P11096	389874	4.34044	2.73E-07
TFF1	A_24_P322771	21784	4.28597	1.26E-17
K5B	A_23_P331098	332131	4.2102	0.00541
C14orf54	A_23_P328145	161142	4.11293	7.49E-06
C14orf81	A_24_P608268		4.01367	0.00074
ASHG31000	A_32_P203046		3.97446	2.44E-07
IgH	A_24_P24053		3.95346	3.70E-08
KCND3	A_32_P140268	56543	3.94555	0.00719
MGC27165	A_24_P488083	28396	3.90693	3.91E-06
MUC1	A_23_P137856	4582	3.90295	0.00002
ATPアーゼ, H+トランスポート	A_24_P923415	296981	3.82098	3.49E-06
KIAA2002	A_24_P933802	79834	3.74854	9.12E-09
PGNT12817	A_24_P548966		3.67339	4.27E-06
SST	A_23_P252817	6750	3.60772	5.89E-08
BI826226	A_32_P233911		3.59653	4.72E-06
NOS2A	A_23_P502464	18126	3.57082	1.43E-10
BC034913	A_32_P217128		3.55599	0.00461
LOC387630	A_24_P461001		3.54088	0.00022

## 【図 25 - 2】

THC1892477  
CXCL6  
REG4  
MLLT2  
FLJ25770  
THC1896134  
PROZ  
CXCL11  
FLJ21616  
KIAA1501 タンパク質に類似  
P101-P13K  
KIAA1115  
DKFZp686O04253  
C14orf129  
WDR33  
HSPG2SL2G  
AREG  
KIAA1126  
CABP7  
FLJ10290  
12MelaCESB3CD  
LTB  
A\_24\_P926354  
C1S  
免疫グロブリン  
LOC285189  
TPSB2  
BX119435  
CGB1  
NUCB2  
VH4  
GPCR  
RAP1GA1  
ITLN1  
SCR61  
多量体免疫グロブリン  
VSNL1  
BC031882  
WNT5A  
DMBT1  
DMD  
THC1923453  
SYTL5  
S100A6  
FLJ35773  
ALEK31460  
FOLH1  
AW939148  
LIPH  
CXCL14  
HLA-DPB1  
FLJ12572

A\_32\_P171427 20311 3.52216 0.00006  
A\_23\_P155755 3.4496 4.11E-06  
A\_24\_P58673 445583 3.44795 9.80E-08  
A\_24\_P170613 3.43138 8.96E-07  
A\_24\_P401185 289502 3.42673 1.33E-06  
A\_32\_P135469 3.40686 1.78E-08  
A\_23\_P140074 66901 3.35043 0.00645  
A\_23\_P125278 60666 3.31233 0.00001  
A\_24\_P932736 79618 3.3115 8.48E-07  
A\_24\_P110487 3.30026 2.57E-07  
A\_23\_P66543 320207 3.29258 4.23E-08  
A\_23\_P119448 361502 3.27878 3.52E-06  
A\_24\_P913819 242594 3.26939 0.00006  
A\_24\_P292710 66787 3.2643 2.10E-09  
A\_32\_P328023 55339 3.2528 5.82E-07  
A\_23\_P70127 361207 3.2432 1.51E-38  
A\_23\_P259071 374 3.23267 6.09E-13  
A\_23\_P384816 315054 3.22584 0.00003  
A\_24\_P177236 360970 3.20817 2.40E-06  
A\_24\_P46484 66810 3.17213 0.00007  
A\_23\_P920573 3.14633 5.07E-06  
A\_23\_P93348 361795 3.13757 2.83E-09  
A\_24\_P926354 3.13377 0.00507  
A\_23\_P2492 716 3.1175 0.00163  
A\_24\_P263786 651751 3.1169 0.00002  
A\_32\_P197825 100134363 3.11449 0.0017  
A\_23\_P37702 64499 3.09515 1.99E-10  
A\_32\_P73903 3.09208 0.00001  
A\_23\_P39095 114335 3.08549 0.00032  
A\_23\_P13364 53322 3.07764 1.85E-07  
A\_23\_P158817 3492 3.07257 0.00063  
A\_23\_P214267 301266 3.03444 0.00002  
A\_24\_P36890 5909 3.02124 0.00003  
A\_23\_P95790 16429 3.01288 6.82E-25  
A\_23\_P187159 64458 3.00367 0.00878  
A\_23\_P149517 3.00237 3.03E-11  
A\_23\_P209978 26950 2.98363 0.00017  
A\_24\_P928176 2.98246 0.00083  
A\_23\_P211926 64566 2.9704 5.41E-10  
A\_23\_P86599 170568 2.95354 0.00629  
A\_24\_P925615 2.94977 0.00003  
A\_32\_P35668 2.92493 2.82E-06  
A\_24\_P14776 236643 2.88392 2.32E-07  
A\_23\_P201711 85247 2.87938 0  
A\_23\_P340218 162387 2.87553 3.93E-09  
A\_32\_P222474 2.86673 3.57E-07  
A\_23\_P178513 2346 2.84666 0.00084  
A\_32\_P199824 2.84432 0.0001  
A\_23\_P84219 200879 2.82078 1.64E-09  
A\_23\_P213745 306748 2.81255 1.28E-08  
A\_24\_P166443 3115 2.80803 0.00262  
A\_24\_P65121 67009 2.79644 0.00099

## 【図 25 - 3】

IGFBP2 A\_23\_P119943 16008 2.79178 6.80E-14  
KCNP1 A\_23\_P30554 70357 2.77552 3.26E-07  
FLRT3 A\_23\_P166109 71436 2.75316 1.07E-10  
CCL28 A\_23\_P503072 56477 2.74974 1.40E-08  
LOC388962 A\_24\_P719081 2.74256 0.00001  
DKFZP434B044 A\_24\_P136619 2.74214 3.68E-06  
GW112 A\_23\_P2789 290409 2.74134 0.0001  
AGR2 A\_23\_P31407 298961 2.74061 8.76E-10  
NPY1R A\_23\_P69699 4886 2.73866 0.00012  
BX119852 A\_24\_P640617 2.7242 0.00014  
A\_23\_P370408 A\_23\_P370408 2.72326 0.00001  
LOC124220 A\_23\_P118203 124220 2.70434 1.74E-14  
SCGB2A1 A\_23\_P312300 4246 2.68503 7.64E-07  
ATP10B A\_23\_P311901 319767 2.6824 8.21E-10  
IDH2 A\_23\_P129209 3418 2.67254 2.18E-29  
IF A\_23\_P7212 79126 2.65082 1.63E-09  
ILJL3 A\_24\_P519504 2.64667 1.78E-07  
A\_32\_P234405 A\_32\_P234405 2.64212 7.87E-08  
GCNT3 A\_23\_P151915 286976 2.64086 0.00002  
PLA2G2A A\_23\_P321949 29692 2.63498 3.59E-09  
EMP2 A\_23\_P106682 13731 2.60466 1.67E-25  
免疫グロブリンγ A\_24\_P318990 2.59751 1.56E-11  
IER3 A\_23\_P42257 8870 2.58917 1.08E-10  
EP400 A\_24\_P298939 75560 2.58026 0.00442  
CPEB3 A\_32\_P140153 2.57989 0.00285  
IGKV A\_24\_P16004 2.56259 0.00784  
TORC3 A\_32\_P80016 2.55893 0.00015  
HLA-DPA1 A\_23\_P30913 3113 2.55655 0.00119  
COX17 相同対 A\_23\_P144244 12856 2.5466 0.00001  
SLC12A2 A\_32\_P25437 83629 2.54219 6.93E-11  
PLCB2 A\_24\_P287664 85240 2.54058 0.00106  
DIAPH2 A\_23\_P254212 29935 2.53087 5.62E-06  
LOC389043 A\_24\_P786357 389043 2.52117 0.00186  
MAP17 A\_23\_P394304 10158 2.51718 5.86E-08  
IF A\_24\_P92472 79126 2.51529 3.33E-06  
EPN3 A\_23\_P130027 71889 2.5107 8.83E-07  
MGC27165 A\_24\_P392414 2.50998 9.03E-09  
IRX5 A\_23\_P9779 54352 2.50474 0.00067  
TFF3 A\_24\_P289208 7033 2.50197 5.98E-12  
LOC286207 A\_24\_P229638 286207 2.49619 0.00029  
A\_23\_P84791 A\_23\_P84791 2.48958 0.00041  
FLJ32940 A\_23\_P356425 126859 2.48671 0.00002  
LU A\_23\_P55716 57278 2.48363 5.20E-12  
IGHM A\_24\_P813550 2.48054 0.00043  
BCR A\_24\_P127235 2.47733 0.00009  
STARD13 A\_23\_P342727 90627 2.47261 0.00011  
SPON2 A\_23\_P121533 10417 2.46774 1.47E-06  
GCNT3 A\_23\_P420209 286976 2.45765 0.0006  
DKFZp686N02209 A\_23\_P124632 3493 2.45369 4.41E-06  
NAVL30649 A\_23\_P145019 100129858 2.44919 1.76E-07  
CD74 A\_23\_P70095 972 2.44632 0.00046  
LOC285331 A\_23\_P396981 320234 2.44563 0.00099

## 【図 25 - 4】

CEACAM6	A_23_P421483	4680
LOC390205	A_24_P460419	
LOC204777	A_24_P204374	
S100A11	A_23_P126593	445415
PLN	A_24_P414803	5350
OTTHUMP00000028776	A_24_P239076	91353
TFF1	A_23_P68759	21784
BO013066	A_32_P107994	
免疫グロブリンラムダ	A_24_P605563	28815
HBB	A_23_P203558	3043
EV11	A_23_P317324	2122
MGC29643	A_32_P101031	360838
KCNK1	A_23_P126075	16525
PCDH7	A_23_P310921	54216
SLC2A1	A_23_P571	24778
KRT18	A_24_P161809	
偽TPMT	A_24_P67375	
FLJ32940	A_32_P39855	126859
SLPI	A_24_P190472	6590
SSR2	A_32_P82515	
TEF	A_24_P151582	21685
C20orf56	A_32_P23125	
CD86	A_24_P131589	56822
TFF3	A_23_P257296	7033
PYGL	A_23_P48676	110095
ZNF501	A_24_P248741	115560
BU587941	A_23_P201292	
TIMP1	A_23_P62115	21857
C6orf117	A_23_P357207	
CCL11	A_23_P66635	20292
TFF3	A_23_P393099	7033
LOC129026	A_23_P435390	
Ｌ-トレオニン	A_23_P256965	157739
MIG-6	A_23_P46470	74155
EMR2	A_23_P502336	30817
RIMS3	A_23_P319583	242662
C4BPB	A_23_P319598	725
ANKTM1	A_23_P94255	312896
TMPPRSS3	A_23_P211273	140765
ENST00000305824	A_24_P315014	
ADM	A_23_P127948	25026
CTGF	A_23_P19663	64032
IGLL1	A_24_P83102	3543
IGLJ3	A_24_P510357	
EDN3	A_23_P17438	1908
ABCA4	A_23_P160940	310836
PRO1073	A_24_P829261	
kielin/chordin-横橋タンパク	A_24_P246278	
A_32_P183656	A_32_P183656	
ATPアーゼ、(Na+)/K+	A_23_P217430	23439
LRRC2	A_23_P155463	74249
FLJ40919	A_23_P332551	144809

## 【図 25 - 6】

ERP70	A_23_P42802	116598
BAP29	A_23_P412526	55973
HCP19	A_24_P187094	
POF1B	A_24_P250815	69693
RAB18	A_23_P138376	19330
BTC	A_23_P135722	12223
FLJ10156	A_32_P182683	
A_24_P161827	A_24_P161827	
IFITM2	A_24_P287043	114709
MAD	A_23_P408094	362391
THC1925468	A_32_P58606	9480
AK1	A_23_P217088	11636
CXK2	A_23_P416666	14610
IFNK	A_32_P54128	
CLCA4	A_23_P45751	99709
CYCS	A_24_P376556	54205
UBCH7N	A_32_P91250	
三香モチーフ含有 26	A_24_P377394	309586
LOC285016	A_24_P561341	285016
DKFZp434G0522	A_24_P264978	
LCMR1	A_23_P150510	311165
GATA4	A_23_P384761	54254
LOC246737	A_24_P541482	
GPR91	A_23_P69171	84112
LOC86123	A_24_P492562	
PGM3	A_23_P19592	109785
デスリン(アクチン脱重合因子)	A_32_P64928	
(ADF)に類似	A_23_P64184	
HCP29	A_24_P15803	
A_24_P15803	A_24_P15803	
SPUVE	A_23_P150789	76453
CPNE6	A_23_P151598	12891
ANXA2P3	A_24_P323114	
REG1B	A_23_P389500	5968
ZNF7	A_24_P141168	245974
DUSP6	A_23_P139704	116663
ATF3	A_23_P34915	11910
XRR1A	A_23_P370162	143570
BZW1	A_24_P924389	9689
MYCNOS	A_24_P914711	
HTA3	A_23_P395438	94031
THRC1862126	A_24_P732106	
ENST00000330311	A_24_P273014	
ICA1	A_24_P372012	3382
FER1L3	A_23_P354387	26509
RPL39L	A_23_P29594	116832
CTEN	A_23_P207850	84951
QSCN6	A_23_P12463	84491
PRRX1	A_23_P502731	266813
COL17A1	A_23_P52323	294027
ARMET	A_23_P132793	7873
LOC150554	A_23_P233860	
免疫グロブリンラムダ	A_23_P72252	28793

## 【図 25 - 5】

CKAP4	A_23_P48056	362859
INHBA	A_24_P535256	
PDE6C	A_23_P98070	361752
ENM2V29985	A_32_P216369	100134159
HS3ST1	A_23_P121657	15476
RPL10	A_32_P108636	
PYCR1	A_23_P130194	209027
LILRB2	A_23_P4773	690955
TPMT	A_23_P214108	22017
POPD3	A_23_P358597	64208
伸長因子に類似	A_24_P754817	727963
ITGA2	A_32_P178800	170921
AKAP12	A_23_P111311	83425
DCDC1	A_24_P272073	
RAB31	A_23_P141698	106572
COPE	A_24_P399622	59042
GNAT1	A_24_P320036	363143
C2	A_32_P162183	12263
PODXL	A_23_P215060	192181
TIMP3	A_23_P211498	
ACAT2	A_23_P383835	224530
VWF	A_23_P105562	7450
UNG2	A_23_P92860	499528
RGN	A_23_P114423	25106
VPS18	A_24_P18802	57617
CCL13	A_23_P28965	24770
KIAA1931	A_23_P427472	212483
LOC220856	A_24_P290314	
AB063751	A_23_P21249	
ring フィンガータンパク質 186	A_23_P126248	690433
D2S448	A_24_P944570	100134134
MLPH	A_23_P165783	79083
ZNF252	A_24_P800629	
GCG	A_23_P254664	24952
A_32_P77416	A_32_P77416	
SLCSA10	A_23_P328022	109342
免疫グロブリンカッパー定常	A_23_P61068	
TSSC3	A_23_P47614	293637
ケラチンタイプ1細胞骨格 18 (サイトケラチン 18)	A_24_P24645	
(K18) (CK 18) に類似	A_23_P302404	73246
RASSF6	A_24_P54131	310745
DCLRE1B	A_23_P155786	20860
STE	A_23_P65100	26290
GALNT8	A_23_P414273	85027
NID67	A_24_P273972	12628
HF1	A_24_P590547	
仮定タンパク質	A_24_P945113	11482
MGC27165	A_23_P121716	25291
ACVRL1	A_24_P100228	22433
ANXA3	A_23_P250607	81748
XBP1		
PLS3		

## 【図 25 - 7】

定常 1 (Mcg マーカー)	A_23_P403445	10669
CGREF1	A_23_P72068	2762
GMDS	A_23_P87545	361673
IFITM3	A_23_P367610	295678
SESTD1	A_24_P373174	11891
RAB27A	A_32_P235358	
AK124173	A_24_P12626	12389
カベオリン 1, カベオラ	A_23_P119353	292912
タンパク質、22kDa	A_23_P31453	297738
FLJ20401	A_23_P98335	50938
STEAP	A_24_P319715	71853
CDON	A_23_P211631	14114
P5	A_23_P303087	24924
FBLN1	A_24_P538459	
PTN	A_32_P118397	253012
DKFZp667J0810	A_23_P84016	
UNQ305	A_32_P188193	
ARF4	A_23_P129935	75909
MGC14161	A_23_P133606	83629
VMP1	A_23_P81770	7803
SLC12A2		
PTPA41		
前立腺6膜貫通上皮抗原	A_32_P69149	256227
に類似	A_23_P62890	304266
GBP1	A_32_P205859	339122
RAB43	A_24_P332595	
A_24_P332595	A_23_P398460	3099
HK2	A_23_P139881	12444
CCND2	A_24_P306704	
dJ474112.2	A_32_P182439	67967
POLD3	A_23_P11629	688864
LOC199964	A_23_P103496	310917
グアニル酸結合タンパク質 4	A_23_P145874	500015
Ctcf6	A_23_P64173	114769
COP	A_23_P31135	224530
ACAT2	A_23_P146512	105348
GOLPH2	A_24_P238377	
A_24_P238377	A_23_P26854	9912
KIAA0672	A_23_P146172	
PRO1496	A_23_P379475	74754
DHCR24	A_23_P126782	2152
F3	A_23_P120845	22433
XBP1	A_23_P206280	260326
GPR56	A_24_P944383	25937
TAZ	A_24_P127362	
A_24_P127362	A_23_P207456	6355
CCL8	A_23_P106194	2353
FOS	A_23_P167040	10954
PDIR	A_23_P64372	6947
TCN1	A_24_P349648	
A_24_P349648	A_24_P199655	690366
VANGL1		

## 【図 25 - 8】

FGA	A_23_P375372	2243	1.89603	0.00355
INPP1	A_32_P44453	16329	1.89576	2.61E-08
OR52L1	A_24_P264293		1.89395	1.14E-08
RAB1A	A_24_P251351		1.89126	2.19E-11
SFTPA2	A_24_P928306		1.89113	0.00055
PLA2G10	A_23_P88767	26565	1.89071	7.03E-07
A_24_P272653	A_24_P272653		1.88943	2.75E-07
DAF	A_23_P103951	1604	1.88803	0.00001
LOC145788	A_32_P447001	691849	1.88772	0.0007
DUSP7	A_23_P155425	1849	1.88249	2.34E-07
RAB25	A_23_P115091	57111	1.88065	9.02E-06
KLF2	A_23_P119196	10365	1.8788	0.00206
TNFRSF12A	A_23_P49338	302965	1.87776	0.00001
EIF4B	A_32_P34186		1.87588	2.52E-06
GTF2IRD1	A_23_P111621	246770	1.87404	1.13E-16
ANGPTL1	A_23_P126706	679942	1.87404	0.00171
CD97	A_23_P502312	26364	1.87255	9.42E-11
A_24_P928235	A_24_P928235		1.87064	0.00001
A_32_P174978	A_32_P174978		1.86895	6.27E-06
シトクロム c、体細胞	A_24_P573978	54205	1.86711	2.14E-23
FCGR1A	A_23_P63390	2210	1.86682	0.00527
CLDN4	A_24_P115183	12740	1.86423	0.00015
CYP2C19	A_23_P158481	1557	1.86353	0.00579
FLJ30469	A_24_P323148	502308	1.86289	0.00012
DHR59	A_23_P56559	170635	1.85925	1.07E-07
G1P2	A_23_P819	9636	1.85678	1.22E-18
RHPN2	A_23_P119464	308516	1.85621	9.61E-07
CD9	A_23_P76364	12527	1.85529	3.90E-08
PRO1855	A_24_P181585	287633	1.8543	3.57E-09
GPR105	A_24_P165864	9934	1.85376	0.00195
PIM2	A_24_P379104	18715	1.85355	0.0002
ENST00000327852	A_24_P281374		1.84881	2.84E-10
VMP1	A_32_P9753		1.84847	0.00087
S100A11	A_23_P145863		1.84836	1.36E-13
PRSS7	A_23_P102864	19146	1.84835	0.00014
UGT8	A_23_P72747	22239	1.84828	0.00092
TNRC9	A_23_P64681	27324	1.84754	0.00522
FLJ11149	A_23_P216708	55312	1.84706	6.56E-06
A_24_P315405	A_24_P315405		1.84668	1.11E-16
CACNA1D	A_23_P365767	12289	1.84668	0.00002
ARG99	A_23_P371495	362455	1.84611	0.00016
THC1826594	A_32_P147855		1.84568	3.02E-09
グラチン タイプ I 細胞骨格 18 (サイトグラチン 18)	A_24_P264644		1.84491	3.46E-08
(K18) (CK 18) に類似	A_32_P24685		1.84407	0.00202
THC1963074	A_24_P58647		1.84381	4.46E-07
LOC346113	A_23_P102582	296315	1.84239	6.80E-19
C20orf24	A_24_P127063		1.84004	1.55E-16
ENST00000321482	A_24_P247303		1.83999	3.31E-08
A_24_P247303	A_32_P127153		1.83668	0.00008
LOC116166	A_24_P73577	116676	1.83586	0.00028
ALDH1A2	A_24_P135579	344382	1.83516	1.68E-10
UNR-相互作用				

## 【図 25 - 10】

LOC121906	A_24_P324506	121906	1.799	5.45E-35
ADORA2B	A_23_P55477	29316	1.7973	0.00004
TM4SF6	A_23_P171143	302313	1.7959	2.12E-24
RAB11A	A_24_P124957	53869	1.79342	2.76E-18
ENST00000331598	A_24_P284597		1.79108	2.12E-08
KIA00802	A_23_P360605	68617	1.78952	0.00011
免疫グロブリン重鎖 可変 6-57	A_24_P361816		1.7889	2.92E-08
FER1L3	A_23_P86682	26509	1.78861	1.18E-08
YWHAZ	A_32_P97489		1.78715	3.83E-20
RALGPS2	A_24_P173746	304887	1.78677	0.0001
FHL2	A_23_P108751	2274	1.7863	7.15E-09
THC1806323	A_32_P96124		1.78494	0.00011
BACE2	A_23_P154875	25825	1.78442	0.00019
MCF2L	A_24_P390172	17207	1.78436	0.00963
FMR1NB	A_32_P99019	158521	1.78392	0.00627
KIA1155 タンパク質	A_24_P860797	232164	1.7837	0.00229
FLJ40504	A_23_P373708	284085	1.78326	1.35E-08
THC1826185	A_32_P8234		1.78285	9.76E-09
matlin	A_23_P19523	4295	1.78235	0.00043
ZFP36	A_23_P39237	7538	1.78066	2.41E-06
SSR3	A_23_P155229		1.77969	1.16E-09
ACSL3	A_24_P37319	2181	1.77862	1.52E-13
A_32_P193952	A_32_P193952		1.77764	0.00015
KRT18	A_23_P99320	294853	1.77607	2.25E-07
TZFP	A_23_P131024	58206	1.77606	0.00455
IL1R2	A_23_P79398	7850	1.77451	0.00187
LOC389023	A_32_P86578	389023	1.77382	7.22E-06
FKBP10	A_23_P15727	14230	1.77242	0.0062
CORL1	A_23_P6909	252837	1.7717	2.01E-12
ASP	A_23_P216429	306805	1.77064	0.00866
RNASE4	A_23_P205531	305843	1.77036	0
IL18R1	A_24_P208567	301365	1.76813	0.00174
A_23_P61191	A_23_P61191		1.76809	2.11E-07
GPA33	A_23_P61538	59290	1.76744	3.47E-08
CENTA1	A_23_P145865	171097	1.76679	0.00061
LDLR	A_24_P117029	300438	1.76677	3.34E-13
MYH6	A_23_P37167	29556	1.76546	0.00105
PDCL2	A_23_P363301	79455	1.76463	0.00467
DAF	A_24_P188377	1604	1.76418	2.52E-09
HBA2	A_23_P26457	3039	1.76361	3.63E-09
PPP1R14A	A_24_P296772	68458	1.76212	2.74E-06
VQFL30008	A_32_P926007		1.76156	0.002
CTSL2	A_23_P146456	1515	1.76075	0.00085
SYNGR2	A_24_P347854	20973	1.76059	4.56E-12
CDC42	A_24_P42633	998	1.76002	4.98E-16
BAG3	A_23_P47077	29810	1.75861	0.00004
T-複合体タンパク質 1、 エタサブユニット (TCP-1-エタ) (CCT-エタ) (HIV-1 Nef interacting タンパク質 )	A_24_P118813		1.75777	0.00002
FEM1A	A_24_P219920	14154	1.75591	0.00002

## 【図 25 - 9】

タンパク質(WD-40)リポ タンパク質(PT-WD) (WD)リポ を有する MAP アクチベーター に類似	A_24_P153002		1.83487	3.39E-10
	A_23_P159435		1.83419	0.00001
ARL1	A_32_P36101	64187	1.83289	3.82E-22
HES1	A_23_P17998	15205	1.83271	9.27E-06
GARS	A_24_P154948	297113	1.83255	2.51E-12
LOC246737	A_24_P541483		1.83121	1.64E-07
GIPC2	A_23_P34478	365960	1.83069	0.00267
CRK	A_24_P270814	54245	1.83046	9.21E-09
ENST00000305049	A_24_P195164		1.83042	5.10E-07
A_32_P171984	A_32_P171984		1.82943	0.00005
ANXA2P1	A_24_P204244		1.82821	2.60E-11
TRFC	A_23_P212617	64678	1.82815	3.18E-10
PTPRN2	A_32_P79434	29714	1.8266	7.33E-07
PCSK9	A_32_P142440	298296	1.82593	8.24E-06
NANS	A_23_P9214	298071	1.8258	1.40E-17
サイトカインシグナル抑制因子 6	A_23_P207981	307200	1.8233	0.00078
CASKIN2	A_23_P44363	57513	1.823	0.00277
FLJ10055	A_23_P141394	303630	1.82249	7.85E-13
膜貫通 コイルドコイルドメイン 3	A_23_P87853	314751	1.82243	0.00032
C1QR1	A_32_P56001	84398	1.82216	0.00064
RIPK3	A_23_P14559	11035	1.82183	7.20E-12
RIS1	A_23_P369899	72309	1.82151	0.00009
MGC33510	A_24_P29859	76982	1.82133	0.00246
PDZRN3	A_23_P21618	55983	1.82122	0.00157
RNF31	A_23_P354547	268749	1.82088	4.86E-07
INCA	A_24_P192805	440068	1.82053	2.57E-10
APACD	A_24_P362646	98258	1.81965	3.62E-15
ENST00000331037	A_24_P16230		1.81795	5.17E-07
LAP3	A_23_P18604	51056	1.8179	6.73E-07
THC1881984	A_32_P213948		1.81651	5.44E-08
SAP30	A_23_P121602	8819	1.81612	7.23E-09
SPIPK4	A_23_P71880	408233	1.81543	0.00003
DDX6	A_32_P80255		1.81539	7.36E-24
PRPS2	A_24_P531074		1.81273	1.27E-19
HES2	A_23_P304716	29567	1.81273	9.32E-07
THC1872260	A_32_P59792		1.81169	0.00398
EIF3S3	A_24_P488649		1.81124	0.00033
TUWD12	A_23_P413576	14426	1.81071	0.00173
C6orf51	A_23_P400465	361858	1.81063	3.94E-23
C13orf18	A_24_P914348		1.81046	0.00558
BRUNOL4	A_24_P661695		1.80975	0.00002
RPS2	A_32_P14544		1.80711	5.39E-15
LOC339781	A_24_P247454		1.80422	0.00001
CMIP	A_23_P377935		1.80379	0.00236
STK39	A_24_P19544	54348	1.80161	1.20E-22
LOC151825	A_24_P153003		1.80144	8.50E-09
BC029255	A_24_P901986	100133019	1.80107	0.00024
SLC8A1	A_32_P108277		1.79903	0.00002

## 【図 25 - 11】

MCP	A_23_P201758	4179	1.75584	0.00007
IL17F	A_23_P167882	112744	1.75581	0.00007
A_32_P109666	A_32_P109666		1.75532	0.00011
SCOC	A_23_P167293	60592	1.75483	0.00085
グラチン タイプ I 細胞骨格 18 (サイトグラチン 18)	A_24_P350060		1.75473	8.58E-09
(K18) (CK 18)	A_23_P138352	22414	1.7538	0.00293
WNT2B	A_32_P167592		1.75286	0.00097
PTST32656	A_32_P60055	29636	1.75174	1.02E-07
F2RL2	A_24_P114249	14425	1.75108	2.70E-09
GALNT3	A_23_P48166	5756	1.7504	5.96E-10
PTK9	A_32_P319880	314061	1.74648	5.42E-07
DKFp434C189	A_24_P18190	25617	1.74604	1.38E-06
HSPA5	A_24_P401090		1.7448	7.81E-07
LOC343259	A_24_P175187	54809	1.74384	0.00003
FLJ20073	A_24_P180680	55353	1.74369	1.68E-21
LAPTM4B	A_24_P584463		1.74348	4.04E-08
LOC139060	A_23_P212089	64332	1.74277	6.10E-09
MAIL	A_32_P128857		1.74198	0.00207
LOC286272	A_24_P16124		1.73999	0.00025
IFITM4P	A_23_P202978	834	1.73905	1.31E-06
CASP1	A_32_P74680		1.73862	0.00449
A_32_P74680	A_32_P148345		1.73849	3.97E-06
ANXA2P3	A_23_P152516	3021	1.73739	1.24E-15
H3F3B	A_24_P200162	56295	1.73716	3.61E-06
HIG1	A_23_P127220	619393	1.73573	8.47E-06
JDP1				
ロフィン様タンパク質 ; RhoB エフェクター ; ロフィン-2 ;ロフィン 2	A_24_P767725		1.73543	3.92E-07
STAT1	A_23_P56630	6772	1.7354	0.00001
MRPL12	A_23_P170352	303746	1.73478	1.58E-08
HBD	A_24_P75190	3045	1.73383	4.63E-06
PTRF	A_23_P394054	19285	1.73307	4.44E-10
仮定タンパク質 FLJ11348	A_24_P84752		1.73269	0.00217
LMNA	A_23_P34835	4000	1.72814	1.59E-17
SERPINB5	A_24_P589301		1.72783	0.00108
SGK2	A_23_P131801	171497	1.72704	0.00868
TM4SF1	A_32_P231617	4071	1.72599	5.20E-08
ヒストンH2B.n に類似 (H2Bn) (H2B.2)	A_24_P152345		1.72573	0.0012
HNRPA8	A_23_P19084	15384	1.72504	1.69E-06
C14orf150	A_24_P560431		1.72325	0.00871
BIGM103	A_23_P41424	295455	1.72304	0.00568
HMGCS1	A_23_P133263	3157	1.72217	0.00011
RAB43	A_32_P86318	339122	1.72118	0.00009
C14orf130	A_23_P205393	55148	1.72114	0.00003
転写伸長因子 A (SII), 3	A_23_P34376	298559	1.71957	1.16E-06
SYNJ2	A_23_P344719	8871	1.71951	0.00082
MAP2K1IP1	A_23_P110362	8649	1.71938	8.88E-09
NDUFA9	A_24_P361006	66108	1.71895	4.35E-13

## 【図 25 - 1 2】

ZFP67	A_24_P19884	51043
SLC38A2	A_24_P295963	54407
FLJ16124	A_24_P255954	
LOC123862	A_24_P7040	
LOC345884	A_24_P256063	
EFNA2	A_32_P9368	
RHOBTB3	A_23_P92710	22836
CRYBB2	A_23_P425066	12961
LOC343326	A_24_P169843	
ENTH	A_23_P133345	9685
MGC3178	A_23_P168229	105245
ケラチン タイプ I 細胞骨格 18 (サイトケラチン 18)		
(K18) (CK 18) に類似	A_24_P247233	
PSMB8	A_23_P250629	16913
EHF	A_23_P203540	13661
NQO1	A_23_P206661	24314
仮定タンパク質		
MGC14801	A_23_P1014	84791
ABHD2	A_23_P395172	54608
HBG2	A_23_P53137	502359
MGC4266	A_32_P462013	
SMT3 suppressor of mif two 3 homolog 2 に類似		
A_24_P213228		
RPL22	A_24_P849801	19934
ANXA2	A_32_P94798	56611
PPP1R1A	A_23_P53417	58200
RPS2	A_23_P106708	83789
protein containing single MORN motif in testis		
PRDM16	A_32_P225816	70673
CNK2	A_23_P428887	302703
EPHB3	A_23_P85060	13845
PHLDA1	A_23_P76450	22822
RAPH1	A_24_P924862	65059
PLAB	A_23_P16523	29455
PKP3	A_23_P95810	11187
ALAS1	A_23_P57877	11655
FKBP11	A_23_P25121	66120
RDH11	A_23_P25684	51109
NR0B2	A_23_P160800	8431
RAB43	A_24_P277295	339122
B4GalNac-T3	A_32_P49748	
MYCBP	A_23_P201655	56309
RP11-223E19.1-001	A_32_P100428	
SLCO4A1	A_23_P5903	
TAGLN2	A_32_P194848	
NR4A1	A_23_P128230	15370
PRDX3	A_23_P63751	64371
インターフェロン誘導膜貫通 タンパク質 3 (インターフェロン誘導 タンパク質 1-8U)		
A_24_P868905		
C6orf166	A_23_P428827	297968

## 【図 25 - 1 4】

PSMD1	A_24_P128205	83806
PSMB9	A_23_P111000	16912
A_24_P6850	A_24_P6850	
IGHV4-4	A_24_P750327	
BX374774	A_32_P162709	
PREI3	A_23_P210274	19070
TIRP	A_32_P123088	225471
ISG20	A_23_P32404	293052
FLJ36046	A_23_P342108	287936
ITGA2	A_24_P243329	170921
CGI-141	A_23_P162425	362460
シトクロム P450, ファミリー-51, サブファミリー A, ポリペプチド 1		
ATP5C1	A_24_P130041	13121
NEBL	A_23_P63655	11949
RAD54B	A_24_P398147	307189
DLG1	A_23_P94141	100128414
A_24_P563068	A_23_P252721	10395
PACAP	A_24_P563068	
LOC202459	A_23_P84596	69816
C2orf6	A_23_P304395	202459
LOC401233	A_24_P379765	297387
JAG1	A_32_P135890	
ケラチン タイプ I 細胞骨格 18 (サイトケラチン 18)		
(K18) (CK 18) に類似	A_23_P210763	16449
FBXW7	A_24_P84970	
GPNPAT1	A_23_P81153	
DKFZp434C0328	A_24_P943040	50754
SLPI	A_24_P915095	64841
MCFD2	A_23_P91230	360717
BX106594	A_23_P120270	6590
A_24_P272403	A_24_P527274	246117
A_24_P792988	A_24_P272403	8503
グアニル酸結合タンパク質 2, インターフェロン誘導		
SRP9	A_24_P36898	
UBR1	A_23_P45934	
FLJ39441	A_24_P102203	653226
SOD2	A_23_P429082	22222
ADAMTS4	A_23_P134176	500144
BC029452	A_23_P360754	6648
活性 RNA ポリメラーゼ II 転写コアダクター p15 (正の補因子 4) (PC4) (p14)		
ATF7	A_24_P677712	66015
GMD5	A_24_P409650	
LOC285507	A_24_P922475	
インターフェロン誘導 グアニル酸結合タンパク質 1 (GTP-結合タンパク質 1) (グアニンヌクレオチド結合 タンパク質 1) (HuGBP-1) に類似		
A_32_P107372		

## 【図 25 - 1 3】

FLJ40873	A_32_P50943		1.68992	0.00086
C14orf129	A_23_P205336	66787	1.68947	2.67E-06
CPSP2	A_23_P99837	299256	1.68896	4.94E-12
RAB15	A_24_P193295	376267	1.6879	0.00007
SEC61B	A_23_P135342	298068	1.6865	0
MUC2	A_24_P84657	4583	1.6863	0.00024
仮定タンパク質				
FLJ12057	A_23_P166566	79825	1.68583	3.66E-10
STN2	A_32_P103558		1.68568	3.20E-08
LOC57228	A_23_P318115	207818	1.68432	9.48E-09
ELL2	A_23_P41645		1.68424	9.39E-30
LOC125242	A_24_P471242		1.68381	2.55E-08
A_24_P186746	A_24_P186746		1.68375	3.57E-10
MUC13	A_23_P155236	207126	1.68353	0.00359
BE275835	A_32_P70027		1.68343	0.0026
NDUF51	A_23_P131363	4719	1.68204	1.37E-09
ANXA2	A_23_P146644	56611	1.68141	2.59E-08
LOC344572	A_24_P195528		1.68105	0.00052
SLC7A11	A_32_P165477	23657	1.68091	0.00393
A_24_P341408	A_24_P341408		1.68072	3.69E-17
ENST00000330567	A_24_P221724		1.68043	8.07E-08
SPEC2	A_23_P167767	56990	1.67998	2.55E-10
SLC7A1	A_24_P253251	25648	1.67967	8.97E-13
SPARCL1	A_23_P113351	25434	1.6784	0.00766
SLC16A3	A_23_P158725	80878	1.67828	0.00005
HBA2	A_23_P37856	3039	1.67807	1.02E-08
PCDH89	A_24_P380284	56127	1.67732	0.00002
ARHGAP4	A_23_P159927	171207	1.677	0.00232
DUOX1	A_24_P316586		1.67656	0.00331
TPM4	A_23_P141974		1.67654	3.98E-08
CGI-119	A_23_P13701	51643	1.67645	7.70E-12
SRP9	A_24_P66528	6726	1.67552	9.21E-15
ARL1	A_32_P68586	64187	1.67536	1.65E-13
CTHRC1	A_23_P111888	68588	1.67493	0.0023
A_24_P375586	A_24_P375586		1.67307	0.00011
SMARCA4	A_23_P39034	171379	1.67304	0.00107
ZNF552	A_24_P693448		1.67276	0.00103
A_24_P255303	A_24_P255303		1.67273	0.00004
FLJ20344	A_24_P168822	55634	1.6726	0.00044
MD51	A_23_P212688	2122	1.6716	1.98E-09
C14orf47	A_23_P88439	500707	1.67028	6.01E-11
MGC21654	A_23_P334218	210544	1.66901	0.0001
G3BP	A_23_P336479	27041	1.66786	2.35E-07
PTPRO	A_24_P280953		1.66741	2.73E-09
LOC401101	A_32_P167111		1.66665	0.00272
tripartite motif- containing 43 に類似				
A_23_P12972		642446	1.6663	0.00144
THC1821126	A_32_P84728	100131727	1.66331	0.00087
A_24_P349547	A_24_P349547		1.66287	0.00006
THC1815179	A_24_P763655		1.6626	1.98E-08
LOC158433	A_24_P67258		1.6626	3.92E-06
FLJ11588	A_23_P12303	362562	1.66154	0.0034
MSCP	A_24_P201089	306000	1.66153	2.43E-07

## 【図 25 - 1 5】

SDCBP	A_23_P157580	53378	1.6393	0.0001
EPS8L1	A_23_P208779	361503	1.63901	0.00002
溶質担体ファミリー-4, ナトリウム炭酸水素イオン共輸送体 メンバー-7				
A_24_P362931	A_24_P362931	218756	1.63732	1.19E-11
LAMC2	A_23_P160968	3918	1.63701	0.00154
PPIC	A_23_P84018	291463	1.63669	3.17E-32
UCHL3	A_23_P76690	498560	1.63646	5.10E-16
Cu/Zn- スーパーオキシジスムターゼに類似				
A_24_P15906	A_24_P15906		1.63561	1.26E-10
DC2	A_23_P411814	58505	1.63482	2.95E-15
GNMT	A_23_P7957	27232	1.6343	0.00115
THC1933014	A_32_P183442		1.63408	0.00671
ENST00000331842	A_32_P6274		1.63393	2.03E-17
Rho グアニンヌクレオチド 交換因子 (GEF) 12				
A_24_P152315		69632	1.63374	0.00427
GSTP1	A_23_P202658	2950	1.63354	0.00002
PLAC8	A_23_P81219	360914	1.6335	0.0001
DELGEF	A_24_P364087	26297	1.63331	8.98E-10
FLJ00058	A_23_P99861	361034	1.633	0.00277
セレノリン酸				
A_24_P118452			1.63222	0.00641
合成酵素偏運伝子 C9orf3	A_24_P89887	290963	1.63187	4.03E-10
THC1975338	A_24_P681218		1.6315	1.67E-10
KIAA0232	A_23_P327069	680039	1.63083	5.60E-22
KARS	A_23_P152487	3735	1.63	2.57E-06
ETFA	A_24_P53080	110842	1.6299	6.95E-08
MORF4L1	A_23_P37579		1.62982	1.82E-10
C14orf147	A_23_P311150	104725	1.62975	8.40E-17
C15orf25	A_32_P144220		1.62929	1.43E-08
MGC14376	A_23_P49610	84981	1.62922	0.00144
RAB1	A_23_P382148	19324	1.62896	2.78E-07
ADAM9	A_23_P72643	290834	1.62825	1.06E-08
STX1A	A_23_P82420	6804	1.62791	1.91E-09
TRA1	A_23_P2601	22027	1.62745	8.16E-09
NETO2	A_32_P77989	807757	1.62698	0.00722
MCAM	A_24_P326660	84004	1.62683	0.00007
SSR4	A_23_P259172	6748	1.62666	8.99E-20
ETS2	A_24_P314179	2114	1.62652	3.04E-09
MtFMT	A_23_P117727	123263	1.62531	3.58E-13
ケラチン タイプ I 細胞骨格 18 (サイトケラチン 18)				
(K18) (CK 18) に類似	A_24_P358406		1.62512	0.00046
KRT18	A_24_P42136		1.62474	4.36E-12
ヘモグロビン, ガンマ A	A_23_P64539	94164	1.62423	8.53E-06
FUT1	A_23_P107963	81919	1.62408	0.00282
ENST00000332472	A_24_P298894		1.6237	8.54E-06
FLJ20420	A_32_P159150		1.62344	8.03E-11
CDX1	A_23_P58788	12590	1.62289	0.00548

## 【図 25 - 16】

THC1855422	A_32_P121483		1.62203	9.51E-10
RNF138	A_24_P202512	56515	1.62199	0.00433
A_24_P161733	A_24_P161733		1.62191	0.00011
NUDT15	A_24_P244699	290365	1.62154	1.02E-10
C20orf115	A_24_P913847		1.62114	0.00129
TRA1	A_24_P150361	22027	1.62087	1.17E-07
KLF15	A_24_P20327	28999	1.62053	0.00429
EHF	A_24_P64442		1.62	0.00656
MCL1	A_24_P319635	17210	1.61963	0.00101
APOL3	A_24_P416997	278679	1.61919	0.00002
RBM7	A_23_P138975	10179	1.61907	3.68E-11
A_24_P230466	A_24_P230466		1.61889	1.36E-09
A_24_P127121	A_24_P127121		1.61872	3.03E-15
REG-IV	A_23_P400310	445583	1.61795	0.00004
A_24_P792748	A_24_P792748		1.61691	0.00831
PCDH17	A_23_P205057	306055	1.61683	4.29E-06
NAG14	A_23_P8625	641521	1.61667	0.0001
PPAT	A_23_P80940	117544	1.61633	0.00207
LRRC1	A_23_P377350	367113	1.61613	0.00925
HYA22	A_23_P212436	10217	1.61543	5.52E-07
IGF1	A_24_P304419	24482	1.61534	0.00296
PBX2	A_23_P214658	18515	1.61531	4.18E-08
HBA2	A_24_P142305	3039	1.615	0.00001
CCNC	A_23_P145397	114839	1.61473	5.24E-07
HSPC009	A_24_P356453	498000	1.61282	1.18E-25
C18orf56	A_24_P238499	494514	1.61248	0.00369
UNQ8077	A_24_P323421	338366	1.61196	0.00014
PAK2	A_23_P327307	224105	1.6104	0.00108
LITAF	A_23_P3532	56722	1.61009	4.11E-08
クロライド細胞内チャンネル タンパク質1(細胞核クロライド イオンチャンネル 27) (NCC27) (p64 CLCP) (クロライドチャンネルABP) に類似				
SEC61B	A_24_P8494	298068	1.60969	9.99E-15
CA425979	A_24_P927072		1.60964	1.91E-27
多量コイルドタンパク質 GABABR1-結合たんぱく質		152789	1.60824	0.00199
SPC18	A_23_P124823	56529	1.60542	1.99E-11
YWHAH	A_23_P103070	7533	1.60506	1.51E-10
DZPIL	A_24_P83111		1.60363	2.64E-08
DNCL1	A_24_P124672	8655	1.60354	1.77E-15
A_24_P803246	A_24_P803246		1.60332	0.00042
SYNCRIP	A_24_P791515	363113	1.60272	3.10E-11
LOC55829	A_23_P26084	109815	1.60201	1.14E-13
C1GALT2	A_23_P159839	29071	1.60191	1.42E-15
ヘテロ核リボヌクレオタンパク質 に類似				
A3	A_32_P159347		1.60158	2.10E-07
LOC440765	A_32_P69136		1.60116	4.21E-06
KRT8タンパク質に類似	A_24_P67395		1.60076	0.00011
CDC45L	A_23_P57379	287961	1.6007	8.05E-06
PPP2R2B	A_24_P7750		1.60008	8.85E-06

## 【図 25 - 18】

ELF3	A_23_P104188	13710	1.57853	0.00524
ITM1	A_23_P104734	3703	1.57817	3.67E-20
DD96	A_23_P160920	10158	1.57799	1.09E-06
CDKN3	A_23_P48669	72391	1.57787	0.00006
ROCD1	A_23_P5464		1.5769	0.00002
MGC35048	A_23_P324523	434232	1.57645	7.38E-10
SDC1	A_23_P16944	25216	1.57642	6.78E-06
CAPZA2	A_23_P307940	830	1.57628	4.74E-06
CYB5-M	A_23_P206697	80773	1.57556	5.21E-07
S100A16	A_23_P147918	67860	1.57502	6.92E-14
GPT2	A_23_P37892	307759	1.57372	0.00017
PSMA3	A_23_P140301	408248	1.57313	4.10E-14
LOC339834	A_23_P134765	434438	1.57276	0.00062
HIF1A	A_23_P48637	15251	1.57267	0.00002
SPA17	A_23_P104876	20686	1.5724	8.82E-08
GALE	A_23_P160154	74246	1.57204	2.09E-07
SDCBP	A_23_P168974		1.57172	0.00002
BM039	A_23_P355075	72155	1.57168	0.00266
BTBD14B	A_24_P915007	30011	1.57162	4.34E-27
SH3KBP1	A_23_P374782	30011	1.5712	9.93E-08
OTTHUMP00000021724	A_24_P169343	86129	1.57105	0.00189
HCP1	A_24_P392833		1.57068	3.28E-10
TRIM7	A_23_P30315	94089	1.57041	0.00277
STAT3	A_24_P116805	25125	1.57025	0.00408
ICA1	A_23_P215419	3382	1.56984	2.49E-20
15番染色体 オープン リーディングフレーム16 LOC130576				
FOXA3	A_23_P208737	15377	1.56966	0.00507
GMPPA	A_23_P396800	29926	1.56922	2.95E-13
UBE2V2	A_24_P408514	70620	1.56909	0.00098
GNPNAT1	A_23_P429184	64841	1.56895	1.36E-11
仮定タンパク質 FLJ10970	A_23_P15450	55273	1.56881	0.00065
FAAH_2	A_23_P49448	79152	1.56779	0.00008
B4GALT1	A_24_P103803	2683	1.56775	1.54E-06
PHB	A_23_P130040	688815	1.56737	1.91E-07
CCL26	A_23_P215484	10344	1.56709	2.42E-12
未同定骨髄 タンパク質 BM039				
PDE4D	A_32_P211026		1.56691	0.00527
LOC122592	A_24_P375360		1.56629	0.00015
PSMB3	A_23_P100576	5691	1.56605	0.00005
A_24_P118336	A_24_P118336		1.56551	2.64E-07
SARA1	A_24_P158421	56681	1.56315	1.48E-20
ムチン 2、腸ノス管	A_23_P256794	4583	1.56292	8.65E-06
CGI-69	A_23_P100764	51629	1.56257	2.52E-14
GJB2	A_23_P204941	14619	1.5624	0.00007
FLJ22729	A_24_P365048	79736	1.56232	0.00002
TRIM31	A_23_P122493	294208	1.55997	0.00274
GOV	A_24_P236956		1.55875	3.79E-13
A_24_P383660	A_24_P383660		1.55832	0.00914
ARPC1B	A_23_P20196	11867	1.55827	0.00003
			1.55816	0.00106
			1.55815	0.00125

## 【図 25 - 17】

PEPP3	A_23_P148753	360842	1.60006	0.00006
PTK9	A_24_P178273		1.60002	0.00027
MMRP19	A_23_P2086	51074	1.59911	1.84E-07
CCND2	A_24_P270235	12444	1.59881	2.19E-08
A_23_P96191	A_23_P96191		1.59868	0.00732
AY358257	A_24_P937107		1.59823	0.001
PLXNA2	A_24_P242076		1.59798	5.14E-10
NP	A_23_P140256	290029	1.59783	1.18E-07
EPSTH1	A_23_P105794	108670	1.59657	0.00006
SLC10A1	A_23_P25698	24777	1.5965	0.00541
A_24_P790361	A_24_P790361		1.59615	6.66E-06
AVIL	A_23_P390157	11567	1.59606	0.00486
LOC220959	A_24_P247074		1.59604	0.00016
VBP1	A_23_P256223	7411	1.59547	0.00005
LOC91942	A_23_P345942	361894	1.59442	2.02E-09
SLC6A14	A_24_P365721	298340	1.59411	0.00322
RAD54L	A_23_P74115	19366	1.59323	0.00358
TMOD3	A_23_P65674	29766	1.59121	3.86E-16
C22orf5	A_23_P17870	362959	1.59082	2.04E-10
PLAUR	A_23_P16469	18793	1.59023	0.00105
SEC11-様2 (S. セレシエ)				
PDCCD1	A_24_P83808	157708	1.59016	2.69E-09
THC1815206	A_23_P18325	494345	1.58976	8.49E-09
LOC344318	A_32_P161836		1.58962	0.00036
RALA	A_24_P418687		1.58939	0.00022
C20orf139	A_23_P188479	5898	1.58925	1.21E-09
FLJ21019	A_23_P320113	296271	1.58758	2.89E-09
HNRPA2B1	A_32_P172188	360634	1.5874	0.00024
IL11	A_24_P3973	362361	1.58733	8.40E-09
PLAC8	A_23_P67169	3589	1.58611	2.56E-06
ENO1B	A_24_P183128	360914	1.58604	0.00105
HLA-C	A_23_P259892		1.58601	8.56E-12
MARVEL domain containing 1	A_23_P70539	3107	1.5859	0.00141
ME1	A_23_P138725	83742	1.58557	0.00003
A_24_P279760	A_23_P422026	17436	1.58407	1.24E-10
KPNB1	A_24_P279760		1.58373	3.61E-12
DKFp761C169	A_32_P184727		1.58365	3.65E-14
PSMD11	A_24_P784478		1.58358	0.00484
C1GALT1	A_23_P207600	303353	1.58295	1.90E-25
FLJ23091	A_24_P911259		1.58285	1.25E-06
STR13	A_24_P256380	79971	1.58264	0.0001
MGST1	A_24_P65507	201254	1.58239	3.05E-19
CEBPB	A_23_P36658	4257	1.58238	2.94E-06
FBXO2	A_23_P411296	24253	1.58235	0.00004
BCO58160	A_23_P45999	26232	1.58215	5.46E-08
NDUFS4	A_24_P340491	554234	1.58209	4.12E-07
LOC92689	A_23_P257198	499529	1.5818	8.45E-27
COPEB	A_24_P941572		1.58142	1.70E-08
PRIB	A_24_P89654	58954	1.581	2.15E-07
PHB	A_24_P304723	19035	1.58082	1.11E-09
TGIF	A_24_P854199		1.57998	5.58E-11
	A_23_P153197	316742	1.57878	0.00004

## 【図 25 - 19】

GORASP2	A_23_P165494	26003	1.55804	3.87E-13
LOC388610	A_24_P693986	69539	1.55745	0.00133
SORD	A_23_P77103		1.5565	0.00457
CBR3	A_23_P40453	874	1.55596	1.74E-06
EIF4A1	A_32_P149432		1.55586	6.48E-15
LRRN4	A_23_P111506	360779	1.55564	0.00409
UBE2B	A_23_P362415		1.55455	0.00007
CYP39A1	A_23_P133712	56050	1.55393	0.00197
ST6GalNAcI	A_23_P54968	55808	1.55291	1.88E-09
KIAA1952	A_23_P43679	114991	1.5529	0.00146
FRP1	A_23_P38795	14293	1.55244	0.00007
RNP24	A_23_P36445	65165	1.55235	3.98E-07
OAS3	A_23_P47955	246727	1.55224	0.00015
MGC23909	A_23_P351903	100129118	1.55185	2.66E-27
ARF1	A_23_P201086	375	1.55168	0.00004
MED8	A_24_P233915	362575	1.55067	0.00007
MGC23909	A_32_P81768	100129118	1.55063	4.17E-13
TRAP2	A_24_P75948		1.55054	0.00032
SCD	A_32_P163858		1.54975	7.52E-06
A_24_P255965	A_24_P255965		1.54941	0.0035
GNF5	A_23_P148513		1.54924	1.56E-09
NSAP1	A_32_P8402		1.54923	1.07E-06
A_24_P110591	A_24_P110591		1.54897	0.00002
A_24_P929650	A_24_P929650		1.54891	1.07E-08
ITGA2	A_32_P208076	170921	1.54882	0.00014
LAT1-3TM	A_24_P164388		1.54837	1.19E-15
C14orf142	A_23_P99579	84520	1.54762	0.00038
SERTAD1	A_23_P218463	361526	1.54701	8.66E-15
MGC27165	A_24_P315854		1.54694	0.00289
SC5DL	A_23_P98446	114100	1.54673	1.07E-07
DEC1	A_24_P269619	117543	1.54671	0.00026
NRG1	A_23_P360777	3084	1.5466	0.00224
KCNK6	A_23_P50591	52150	1.54559	4.51E-07
PYY2	A_24_P233078	23615	1.54556	0.00738
IBTK	A_24_P929724	25998	1.54546	0.00084
BACE2	A_24_P14584	25825	1.54528	0.00362
CYBA	A_23_P163506	79129	1.54523	1.96E-06
LOC130402	A_24_P324538		1.54504	1.70E-12
SMP1	A_24_P864777	71817	1.54496	1.40E-13
CAPN2	A_23_P23924	29154	1.5446	0.00025
ISRE32658	A_24_P400729		1.54337	8.56E-08
LOC341862	A_24_P409410		1.54283	1.44E-08
PHF20	A_23_P120644	51699	1.54279	0.00006
FER1L4	A_23_P80048	80307	1.54103	5.62E-09
LOC377075	A_24_P229756	644950	1.54081	5.16E-10
G10	A_23_P31602	8896	1.54019	1.03E-09
TM4SF6	A_24_P83262	302313	1.53988	2.16E-07
KIAA0790	A_23_P93442	23328	1.53953	0.00034
PSY29	A_24_P175969	51699	1.53923	1.14E-07
ENST00000334026	A_24_P927474	100133477	1.53921	5.91E-21
LANO	A_23_P215024	367113	1.5388	0.00001
LIAS	A_23_P41267		1.53877	0.0015

## 【図 25 - 20】

DCTN6	A_24_P278008	290798	1.53825	1.80E-07
NUDT4	A_23_P2366	71207	1.53748	1.15E-07
FLJ16124	A_24_P350136		1.53739	2.32E-09
RNF168	A_32_P195291		1.53735	0.00019
PCDH11Y	A_32_P151544		1.53687	4.35E-18
U96394	A_24_P472081		1.53652	0.00013
A_23_P122650	A_23_P122650		1.53633	2.69E-09
TXNL5	A_23_P380848	287474	1.53628	1.96E-11
DKNE32053	A_32_P198923		1.53628	0.00014
LOC341473	A_32_P456537		1.5346	0.00004
DDEF2	A_24_P362540	8853	1.53395	8.73E-06
NDUFA9	A_23_P76499	66108	1.53343	2.28E-14
STMN2	A_23_P146274	11075	1.53292	0.00633
STX1A	A_23_P168556	6804	1.53284	1.46E-11
GARP	A_24_P389916	434215	1.53241	6.73E-08
KIAA0152	A_24_P304449	304543	1.53186	1.21E-14
DNCL1	A_23_P65031	8655	1.53169	7.64E-28
ECM1	A_23_P160559	13601	1.53168	2.07E-06
GNE	A_23_P216489	114711	1.53094	0.00225
リボソームタンパク質類似 S2	A_32_P223189		1.53006	2.65E-12
SUMO1 偽遺伝子 1 ; 40S リボソームタンパク質				
S2	A_24_P281504		1.53	7.26E-07
HMGCS1	A_24_P63522	3157	1.52975	0.00002
ARF4	A_23_P431789	79120	1.52959	2.99E-12
ACTBP2	A_24_P49800		1.52875	4.83E-07
FLJ10462	A_23_P150903	330450	1.52853	3.32E-06
FLJ46111 タンパク質	A_24_P489690	283102	1.52807	0.00015
MGC11034	A_23_P149975	83641	1.52763	0.00002
TSTA3	A_23_P94301	22122	1.52742	2.04E-06
TBC1D5	A_24_P289029	72238	1.52724	0.00003
FLJ43842	A_23_P6362	690315	1.52686	0.00273
SRA1	A_23_P257578	24068	1.5268	1.55E-13
A_24_P718223	A_24_P718223		1.52669	0.00062
TFPI	A_23_P17095	7035	1.5266	1.20E-09
GBKN1C	A_23_P428129	12577	1.52617	0.00022
CD59	A_23_P75523	966	1.52597	0.0003
SRP19	A_23_P81612	66384	1.52573	6.81E-11
PP	A_23_P161338	5464	1.52565	4.91E-09
KIAA1271	A_24_P127954		1.52561	0.00008
PPIL5	A_24_P13533	122769	1.52552	4.02E-13
MGC19780	A_23_P257423	362031	1.52514	0.00002
C6orf129	A_23_P133770	154467	1.524	0.00037
A_24_P692030	A_24_P692030		1.52375	1.21E-07
A_24_P375550	A_24_P375550		1.52334	0.00006
UNQ8200	A_23_P165778	79083	1.52269	0.00145
RIPK1	A_23_P370005	19766	1.52264	0.0092
FLJ20186	A_23_P88893	54849	1.52259	3.31E-09
A_24_P254933	A_24_P254933		1.52196	0.00002
RRBP1	A_23_P120566	311483	1.52135	1.38E-11
KHSRP	A_24_P134235	8570	1.52133	4.60E-07
C12orf5	A_23_P128486	319801	1.52119	1.58E-12
ATP-結合カセット	A_24_P289265	19	1.52094	0.00231

## 【図 25 - 22】

C6orf83	A_23_P321959	292305	1.50312	2.03E-17
BCKDHB	A_24_P239664	29711	1.50305	0.00067
F2RL1	A_23_P58835	14063	1.50279	0.0067
PPP2R5C	A_24_P369694	691318	1.50248	1.52E-06
LOC148595	A_32_P164314		1.50229	8.95E-11
PRKY	A_24_P186030	5616	1.50208	0.00669
A_24_P230486	A_24_P230486		1.50202	3.34E-06
CDC42	A_32_P115015		1.50172	7.53E-14
NOS1	A_32_P332320		1.5015	0.00071
KIAA0703	A_23_P117992	69047	1.50119	5.85E-06
RPE	A_32_P220938		1.50097	0.0004
FLJ10134	A_23_P113212	56277	1.50083	2.79E-08
新規	A_24_P341089		1.50042	0.00081
A_24_P213336	A_24_P213336		1.50031	1.63E-06
ゴルジ自己抗原、ゴルジシ サブファミリー a、2-様、Y- 連鎖、テロメア				
GLTSCR2	A_24_P733345	648795	-1.50014	0.00173
ADAMT52	A_23_P39125	292624	-1.50036	3.82E-10
PGRM1C	A_24_P251866	9509	-1.50069	4.46E-06
NAIA32048	A_23_P114275	291948	-1.50117	0.00121
SSB3	A_24_P419017		-1.50139	0.00622
A_32_P69653	A_23_P3496	302981	-1.50205	2.58E-09
CATSPER2	A_32_P69653		-1.50209	0.00004
BCO11998	A_23_P88489	117155	-1.50242	0.00299
TAGLN	A_32_P42104		-1.50259	8.24E-09
CCL18	A_23_P98402	51092	-1.50298	0.00148
CRYZ	A_23_P55270	6362	-1.50301	0.00565
LOC391403	A_23_P114662	362061	-1.50345	3.42E-10
PHF15	A_24_P375322	100130440	-1.50395	0.00259
TEGT	A_23_P416434	23338	-1.50397	0.00035
CDH17	A_23_P204702	7009	-1.50419	0.00002
MGC16202	A_23_P111947	117048	-1.50422	0.00034
SFRS2IP	A_24_P880043	76073	-1.50446	8.69E-07
ARNTL	A_23_P393605	72193	-1.50493	0.00001
MMP23B	A_23_P162037	11865	-1.5051	0.00342
CD97	A_23_P74088	94339	-1.50655	0.00005
NAGS	A_23_P208579		-1.50684	1.71E-06
LOC83693	A_32_P32739	303563	-1.5069	0.00974
MSN	A_23_P206324	72552	-1.50694	0.00113
HOOK3	A_32_P151102		-1.50723	0.00206
MTND6	A_23_P103726		-1.50738	0.00088
POLDIP3	A_24_P614579		-1.50742	0.00592
LR8	A_23_P211803		-1.50795	4.33E-11
MYO1C	A_23_P157007	65963	-1.50948	5.71E-06
GALNT3	A_23_P164022	4641	-1.50993	5.74E-06
KIAA0563	A_23_P209459	14425	-1.51004	0.00018
ABCB4	A_23_P89680		-1.51006	5.29E-06
KIAA1271	A_23_P123112	24891	-1.51008	0.00079
PRKAB2	A_23_P86539	228607	-1.51085	2.60E-06
VPS35	A_23_P350704	5565	-1.51167	0.00062
SESN3	A_24_P270769	25479	-1.51242	0.00003
LOC440666	A_32_P146635		-1.5125	0.00064
	A_32_P154956		-1.51274	0.00136

## 【図 25 - 21】

ファミリー A (ABC1), メンバー1				
CSNK1A1	A_24_P183292	1.51947	7.48E-12	
LOC124199	A_24_P714620	1.51906	0.00002	
THC1871546	A_24_P786025	1.51897	0.00475	
TTDA	A_24_P196117	1.5181	1.54E-07	66467
A_23_P347100	A_23_P347100	1.51808	1.97E-07	
LOC400368	A_24_P50543	1.51782	2.50E-08	
HSPC039	A_32_P429872	1.51768	0.00001	66191
CASP10	A_23_P209408	1.51742	2.51E-08	843
GGH	A_23_P134910	1.51712	0.00198	25455
CAV2	A_24_P925040	1.51707	0.00802	12390
MGC14480	A_23_P253774	1.51661	1.64E-15	201254
NASP	A_32_P28365	1.51528	0.00081	4678
PC4	A_24_P320328	1.51489	6.35E-10	10923
EPAS1	A_23_P210210	1.51465	2.05E-17	13819
C10orf42	A_23_P346405	1.51428	0.00006	294560
LNx	A_23_P213137	1.51426	0.00026	16924
CSNK1E	A_23_P40664	1.51413	1.83E-06	1454
TXNDC9 タンパク質溶質担体	A_24_P263524	1.51402	2.94E-06	
ファミリー 5 (ミトコンドリアキャリアー; リン酸キャリアー);				
メンバー 24 に類似	A_23_P74799	310791	4.15E-09	
LOC391538	A_24_P771278	1.5137	0.00038	
CISH	A_23_P144096	1154	1.51309	0.00041
GPR20	A_24_P589028		1.51237	0.00484
MAP1LC3B	A_24_P108005	81631	1.51209	6.35E-08
CEACAM5	A_23_P153301	1048	1.51195	0.00175
NDUUF2	A_23_P130418	4729	1.51176	8.54E-10
PKFB2	A_24_P413669	24640	1.51169	1.91E-06
THC1987389	A_32_P184509		1.51057	0.00004
RAB3GAP	A_23_P50942	22930	1.50957	0.00003
PCYT2	A_23_P152984	21681	1.50938	0.0001
MGC4730	A_32_P134846	66928	1.50931	2.22E-08
SIMP	A_23_P434473	68292	1.50905	7.72E-08
LOC441333	A_23_P84475		1.50878	6.25E-08
DKFZp43411020	A_24_P110141	196968	1.50865	0.00295
ZNF354A	A_23_P60565	6940	1.5081	0.00009
ASPH	A_24_P18105	65973	1.50759	0.00007
FAD104	A_24_P919304		1.50742	0.00261
MGC10911	A_24_P21044	84262	1.50718	1.01E-06
A_24_P341546	A_24_P341546		1.50684	0.00025
A_24_P417996	A_24_P417996		1.50655	1.16E-16
CALM2P2	A_32_P100338		1.50622	0.00001
RYBP	A_23_P29365	56353	1.50598	3.61E-06
THC1952994	A_32_P189034		1.50582	1.66E-10
MMP25	A_23_P376557	240047	1.50531	0.00009
KLF6	A_24_P932981		1.50498	0.00133
PARVA	A_24_P124370	57341	1.50488	0.00009
HOMER3	A_23_P39364	26558	1.50474	0.00699
ATP1B1	A_23_P146943		1.50462	0.00023
MGC3794	A_32_P229065	360869	1.50448	1.77E-10
MGC39584	A_32_P111996	727739	1.50371	0.00771

## 【図 25 - 23】

PP2447	A_23_P166548	67976	-1.51287	0.00318
MAML2	A_32_P164573		-1.51327	0.00964
ZP3	A_24_P95059	114639	-1.51369	7.04E-09
C10orf10	A_24_P329795	11067	-1.51411	0.00007
CARKL	A_23_P375281	7442	-1.51411	0.00347
ZNF429	A_23_P95736	353088	-1.51445	1.71E-12
SFPQ	A_24_P520241		-1.51507	0.00004
AL049390	A_32_P208039		-1.5157	4.12E-07
AK129982	A_32_P102428		-1.5158	1.59E-06
THC1910570	A_32_P161554		-1.51682	0.00001
FTH1	A_32_P98966		-1.51682	0.00841
EPC1	A_24_P252718	307042	-1.5171	7.79E-12
A_32_P100076	A_32_P100076		-1.51727	1.16E-11
CMKLR1	A_24_P766716		-1.51837	0.00383
GGA2	A_32_P106117	293455	-1.51857	0.00586
AQP1	A_23_P19894	25240	-1.51916	0.00036
A_24_P771880	A_24_P771880		-1.51956	0.00207
SMA3	A_32_P51518		-1.52028	0.00012
OVN9-3	A_23_P84246		-1.52033	0.00046
OTTHUMP0000039781	A_32_P64200	316218	-1.52046	0.00056
PBF	A_24_P128001	55893	-1.52083	1.51E-09
LISI13253	A_32_P177685		-1.52093	0.00003
CHES1	A_32_P163443		-1.52241	0.00222
THC1871361	A_32_P37592		-1.52256	1.34E-06
A_24_P755169	A_24_P755169		-1.52259	2.84E-06
APCL	A_24_P76844	23805	-1.52294	0.00284
MAFB	A_23_P17345	16658	-1.52352	3.28E-10
ALS2CR2	A_23_P90679	227154	-1.52372	0.00053
MGAT2	A_23_P203698		-1.52424	0.00014
AF086536	A_24_P915361		-1.52469	0.00141
NR3C2	A_23_P392470	110784	-1.52554	0.00547
PKD1	A_24_P477127	5310	-1.52606	1.69E-06
LOC56920	A_23_P6818	218877	-1.52654	0.00102
仮定タンパク質				
LOC339778	A_32_P50603	339778	-1.52732	0.0005
PI-3-キナーゼ				
関連キナーゼ SMG-1				
アイソフォーム1:ラムダ/イオタ				
タンパク質キナーゼ C-相互作用				
タンパク質:				
ホスファチジルイノシトール 3- キナーゼ関連タンパク質				
キナーゼに類似	A_24_P204675		-1.52735	1.01E-07
GALNT14	A_23_P67847	71685	-1.52796	1.06E-09
QRSL1	A_24_P163477	309911	-1.52813	1.83E-08
A_24_P821693	A_24_P821693		-1.52828	1.18E-06
LOC143158	A_24_P729905		-1.5283	1.24E-08
ARID1B	A_24_P675731		-1.5285	3.30E-08
GPR154	A_23_P136013		-1.52862	0.00048
マイトジェン活性化タンパク質				
キナーゼキナーゼキナーゼ				
キナーゼ4	A_23_P90804	26921	-1.52867	3.00E-06
FLJ10707	A_23_P212204		-1.52951	2.09E-12
DKFZp886A20267	A_23_P61674	57396	-1.53007	0.00158

## 【図 25 - 24】

BM726442	A_32_P405942		-1.53066	0.0011
FLJ90165	A_23_P66774	71522	-1.53116	0.0009
AK098638	A_24_P700052		-1.53125	3.21E-06
THC1928980	A_32_P98940		-1.53131	7.11E-08
TNFSF10	A_23_P121253	22035	-1.53137	9.94E-08
RPS26	A_23_P116694	689919	-1.53183	3.29E-06
飯定タンパク質				
FLJ14640	A_23_P130856	72140	-1.5321	9.12E-07
PLDN	A_23_P205801	26258	-1.53245	0.00598
OTTHUMP0000044920	A_32_P95082	54875	-1.53262	0.0006
HS3ST3B1	A_24_P23625	54710	-1.53268	0.00018
BX090412	A_32_P46495		-1.53275	0.00364
KIAA1936	A_24_P359145		-1.53295	2.51E-07
RP4-657E11.5	A_23_P201521		-1.53305	0.00153
FANCC	A_23_P71680		-1.53316	2.40E-11
LDHB	A_23_P53476	24534	-1.53318	0.00015
FLJ37874	A_24_P754999		-1.53342	9.46E-08
HS2ST1	A_24_P242357	292155	-1.53353	4.01E-08
CAPN12	A_23_P16409	306476	-1.53393	0.00039
A_32_P221641	A_32_P221641		-1.53487	0.00055
LOC441419	A_23_P348979	100132439	-1.53627	2.61E-06
A_32_P200429	A_32_P200429		-1.53654	1.10E-15
AMY1A	A_23_P23611	109959	-1.53656	1.28E-06
IGFBP3	A_24_P320699	16009	-1.53676	4.62E-24
HspB9	A_23_P416212	363681	-1.53683	1.86E-07
FLJ11259	A_24_P355816	71712	-1.53706	0.00061
A_24_P75558	A_24_P75558		-1.53849	0.00008
GALT	A_24_P12865	14430	-1.53875	0.00002
MKNK2	A_23_P142310	299618	-1.54044	0.00002
ABCB1	A_23_P82523	170913	-1.54065	0.00218
FRG1タンパク質類似	A_23_P428468	23036	-1.54247	0.00001
Znフィンガータンパク質292				
(FSHD領域遺伝子1)				
タンパク質	A_24_P417526		-1.54299	5.12E-07
OCA1 domain containing 2	A_23_P121702	132299	-1.54417	0.00002
ZFP90	A_24_P176404	22751	-1.54427	0.0002
KIAA1533	A_23_P56213	57655	-1.54437	0.00019
MGC34079	A_23_P404595	147687	-1.54502	0.00112
DAPK1	A_24_P602168		-1.54514	3.28E-06
MUC17	A_24_P169507	140453	-1.5452	0.00657
LCE2C	A_23_P427768	353140	-1.54525	8.78E-11
KCTD9	A_32_P216004		-1.54535	0.0018
BI497361	A_32_P220161		-1.54539	3.38E-08
BC004636に類似				
protein	A_24_P901084		-1.54545	0.00024
FLJ10830	A_23_P89812	291394	-1.54566	1.75E-10
AE2	A_23_P566932		-1.54583	1.14E-06
RPL21	A_32_P194821	433387	-1.5461	0.00002
MGC9515タンパク質に類似	A_32_P140823	729978	-1.54674	9.06E-10
A_32_P22989	A_32_P22989		-1.54676	4.01E-10
EZF3	A_23_P32684		-1.54702	1.63E-06
RELB	A_23_P55706	5971	-1.54708	2.40E-06
A_32_P78285	A_32_P78285		-1.54726	0.00898

## 【図 25 - 26】

飯定タンパク質				
FLJ25102	A_24_P6784	348738	-1.56534	0.00741
SMA3	A_32_P146898		-1.56584	0.00002
ISFL13026	A_32_P31123		-1.56596	0.00027
SOX12	A_23_P131887	689988	-1.56603	3.22E-06
免疫グロブリン				
結合タンパク質1 (CD79a-				
結合タンパク質1) (B細胞				
シグナル伝達				
分子(アルファ4) (アルファ4				
タンパク質)に類似	A_24_P238868		-1.56611	1.74E-06
LHPP	A_23_P75299	76429	-1.56686	2.25E-09
SP5	A_32_P183718	296510	-1.56687	0.00045
MGC33867	A_23_P51346		-1.56691	0.00008
SH2D1A	A_24_P203103	501502	-1.56693	1.75E-06
UNQ338	A_23_P94434	646962	-1.56701	0.00366
RORA	A_23_P26124	19883	-1.56746	0.0038
LOC440546	A_24_P222054		-1.56785	0.00041
インクティベーションエスケープ1	A_23_P148602		-1.56816	2.37E-09
SSR1	A_32_P128588		-1.56846	0.00226
AK095945	A_24_P221385		-1.56864	0.00013
GK	A_24_P100387	79223	-1.56895	0.00657
CBX7	A_23_P250735	23492	-1.57027	1.64E-07
DPYSL4	A_23_P331049	25417	-1.57112	0.00115
POMT1	A_23_P146354	10585	-1.57293	3.75E-12
WBSCR23	A_23_P123018		-1.57334	2.99E-15
PRKAG2	A_24_P384779		-1.57346	0.00001
GPR150	A_24_P37887	238725	-1.57486	0.00006
KCNH6	A_23_P83558	192775	-1.57606	0.00717
MGC24047	A_32_P232455	298602	-1.57671	0.00001
KIAA1936	A_24_P75344	114826	-1.57712	4.73E-08
UBE2D3	A_24_P630916		-1.57795	1.32E-15
PRO2133	A_23_P110655		-1.57868	0.0001
HT036-ISO	A_23_P200976	81888	-1.57891	0.0003
USP22	A_24_P94034	23326	-1.57914	0.00095
BM62290	A_32_P60076		-1.58012	1.27E-15
NTN1	A_32_P53524	18208	-1.58021	0.00019
H63 乳糖				
免疫遺伝子	A_23_P140469	113201	-1.58035	0.00781
RSBN1L	A_32_P230465		-1.58091	5.52E-09
UGT2B17	A_24_P17691	29623	-1.58112	0.0057
LAMP2	A_23_P217447	24944	-1.58165	8.35E-06
VIPR1	A_24_P105933	22354	-1.58208	0.00538
HSPC088	A_24_P324396		-1.58213	0.00046
LOC392465	A_23_P95619		-1.58229	1.09E-08
LOC401504	A_24_P661593		-1.58232	5.91E-08
NMNAT1	A_24_P139742	298653	-1.58263	0.00016
DKFZP434A0131	A_23_P93818		-1.58304	3.94E-14
MC1R	A_23_P329271	4157	-1.58322	4.50E-08
PROX2	A_32_P227525		-1.58341	0.00694
MAG1	A_23_P134085	154043	-1.58386	0.0021
SLC22A5	A_24_P174755	29726	-1.58431	0.00681
ZDHHC21	A_24_P933492	298184	-1.58432	7.75E-07
SLC2A5	A_23_P160159	65197	-1.58474	0.00187

## 【図 25 - 25】

ATP8A2	A_24_P944714	51761	-1.54734	0.00266
AKAP9	A_23_P309261	100986	-1.5474	0.0002
ACAS2L	A_23_P120594	68738	-1.54793	0.00048
MGC42174	A_32_P232192	208718	-1.54836	0.00361
LOC389607	A_24_P660811		-1.54855	0.00036
PAG	A_32_P61684	55824	-1.54961	0.00003
LOC116238	A_32_P132337		-1.54999	4.02E-14
SFRS7	A_24_P222911	6432	-1.55148	1.10E-06
サイロロピンベータサブユニット、				
TSH ベータ				
サブユニット、サイロロピンベータ				
サブユニット、TSH ベータサブ	A_24_P912490		-1.55229	0.00518
OGT	A_32_P201020		-1.55233	0.00375
IRA1	A_24_P114604	365755	-1.55239	0.00153
GLS	A_24_P294233	2744	-1.5524	5.99E-06
シトクロムP450、ファミリー1、				
サブファミリーA、ポリペプチド2	A_23_P206110	13077	-1.55259	1.53E-11
UNC119	A_23_P49842	9094	-1.55285	0.00174
PDE4C	A_23_P119583	290646	-1.55362	1.90E-20
AMN	A_24_P313210		-1.55413	0.00037
MYH11	A_24_P70183	24582	-1.55439	0.0002
TMEM41B	A_24_P688572		-1.55467	0.00478
TCF7	A_23_P7582	21414	-1.55541	0.00695
FLJ13848	A_23_P35782	79829	-1.55543	9.74E-06
LRRC19	A_23_P364625	100061	-1.55557	0.00073
LOC220466	A_32_P124493		-1.55611	2.07E-08
SWAP70	A_23_P116533	20947	-1.55617	2.94E-07
A_24_P281853	A_24_P281853		-1.55632	0.00122
LTB4DH	A_23_P157809	192227	-1.55636	0.00176
FBXL17	A_32_P20288		-1.55649	0.00383
MEP1A	A_23_P93122	17287	-1.55651	0.00167
TRF4-2	A_24_P940197	307745	-1.55765	0.00305
FLJ23516	A_23_P148345	66889	-1.55848	0.00129
インビジン	A_24_P684186		-1.55869	0.00007
IMAP1	A_23_P427023	312312	-1.55919	0.00012
PACS1	A_23_P47220		-1.55932	7.95E-15
LOC55565	A_23_P77669	307834	-1.55937	1.56E-13
MGC61716	A_24_P817056	363289	-1.56039	1.55E-12
A_32_P80587	A_32_P80587		-1.56039	5.05E-08
FABP7	A_23_P134139	80841	-1.56052	1.49E-08
pp9099	A_23_P129246	80301	-1.56076	0.00014
CGI-14	A_24_P287785		-1.56179	2.13E-10
GRP20	A_24_P266466	239530	-1.56211	1.85E-11
ISAH21588	A_23_P354609		-1.56214	0.00031
AK098134	A_23_P93709		-1.56219	7.65E-08
KIAA1002タンパク質	A_24_P207907	22864	-1.56229	0.0086
TGOLN2	A_24_P413988	192152	-1.5628	3.13E-11
MGC4728	A_23_P153256	374928	-1.56337	0.00016
DOCK10	A_24_P391811		-1.56341	0.00146
ODZ3	A_24_P911420	23965	-1.56404	0.0088
FABP2	A_23_P391711	14079	-1.56414	0.00859
DKFZP586A0522	A_23_P415021	25840	-1.56437	7.95E-09
SLC1A1	A_23_P216468	6505	-1.56478	0.00347

## 【図 25 - 27】

AK023660	A_32_P217261			-1.58492	4.48E-06
MGC15631	A_23_P56150	84839		-1.58509	0.00017
RANBP9	A_32_P106523			-1.58606	4.39E-09
LOC51240	A_24_P371053	94101		-1.58702	1.41E-06
LOC440444	A_23_P207680	51326		-1.58708	0.00016
FLJ45645	A_32_P116660			-1.58714	0.00256
OTTHUMP0000021414	A_24_P145035	728013		-1.58749	0.00047
LOC51014	A_32_P18147			-1.58757	0.00118
Z25424	A_24_P938135			-1.5878	2.34E-15
SEC15L2	A_32_P16258			-1.59095	0.00203
SYNPO	A_23_P213798	11346		-1.59129	1.74E-07
FLJ10579	A_23_P152087	55177		-1.59149	0.00013
LOC346245	A_24_P67748			-1.5922	2.58E-10
FLJ20373	A_24_P157165	26921		-1.59222	4.20E-07
THC1812997	A_32_P190682			-1.59256	0.00061
CLN5	A_24_P270357	306128		-1.59276	0.00857
KIAA0577	A_32_P84688			-1.59312	0.00545
LPP	A_32_P70519			-1.59314	6.01E-09
OTTHUMP0000035566	A_24_P289447			-1.5938	1.58E-13
PKFBF4	A_24_P362904	5210		-1.5941	0.00021
THC1933362	A_32_P115446			-1.59446	0.00001
飯定に類似					
protein	A_24_P204680	391003		-1.59485	1.74E-08
C7orf32	A_23_P61960	76252		-1.596	8.55E-08
MGC24039	A_32_P19561			-1.5973	0.00026
FLJ23235	A_23_P92334	243025		-1.59756	0.00107
MUC17	A_24_P913828			-1.59791	1.04E-06
PLAG1	A_23_P411723	5324		-1.59805	0.00024
GAEV4856	A_24_P930088			-1.59871	2.55E-06
BM726576	A_32_P90685			-1.59938	0.00765
FFFF31786	A_24_P936282			-1.59956	0.00007
CNOT2	A_24_P741023			-1.5997	0.00004
KDR	A_23_P58419	16542		-1.59983	0.00437
FLJ00312	A_32_P134825			-1.60024	0.00285
LOC116236	A_23_P363034	67477		-1.60036	0.00415
GPR160	A_23_P167005	71862		-1.6004	7.30E-07
LOC374654	A_24_P203689	374654		-1.60075	0.00056
A_32_P44932	A_32_P44932			-1.60226	0.00018
FXYD5	A_24_P194081	18301		-1.60244	0.00062
ATPSF1	A_32_P181183			-1.60266	0.00928
MME	A_23_P212061	17380		-1.60323	0.00039
ENST00000296879	A_23_P361085			-1.60517	3.32E-20
LOC441419	A_32_P100475			-1.60581	4.98E-06
ZNF505	A_23_P135826			-1.60581	0.00615
NCR3	A_23_P251881	259197		-1.60585	0.00027
RUNX3	A_23_P51231	12399		-1.60597	0.00006
CD8B1	A_23_P159335	24931		-1.60605	1.59E-08
MGC8902	A_24_P16541	55672		-1.6063	0.00552
GLS	A_23_P308800			-1.6079	2.65E-06
GTTLA4	A_23_P57199	92086		-1.60806	0.00331
OTTHUMP0000021401	A_24_P886197			-1.60811	6.63E-07
C7orf19	A_24_P329353	269717		-1.60918	1.18E-06
ZFPFM1	A_23_P54573	61882		-1.61022	0.00546



## 【図 25 - 28】

PGRMC2	A_24_P405850	361940	-1.61046	0.00007
DKFZp6671133	A_23_P168388	243374	-1.61081	0.00002
C6orf96	A_24_P343271	60684	-1.61172	0.00057
CDH11	A_23_P152305	84407	-1.61336	0.00791
UGT2B10	A_23_P7342	305264	-1.6137	0.00934
MICAL3	A_23_P403195	685601	-1.61409	0.00588
CRA	A_23_P51986	689613	-1.61449	0.00784
PRPS2	A_23_P96641	110639	-1.61503	0.00005
KCNJ13	A_24_P307896		-1.61523	0.00537
UBCE7IP5	A_23_P218717		-1.61571	0.00039
LOC51170	A_23_P408271	114664	-1.6159	0.0003
RKHD3	A_23_P163440	108797	-1.61673	5.75E-06
ANGPTL4	A_23_P159325	362850	-1.61691	0.00007
エンピジン 相対対 (マウス)	A_32_P206541	13723	-1.61733	4.75E-11
A_32_P103776	A_32_P103776		-1.61766	0.00071
FLJ11588	A_23_P904	362564	-1.61786	0.00872
ANKRD9	A_24_P599496		-1.61875	0.00022
BS99	A_23_P75083	66505	-1.61916	7.87E-08
PRKAR2A	A_24_P943335		-1.62013	0.00783
PTPN11	A_32_P108033		-1.62024	0.0051
A_24_P84268	A_24_P84268		-1.62035	4.83E-07
TNFRSF13B	A_23_P84705	691719	-1.62055	0.00463
A_23_P141785	A_23_P141785		-1.62101	0.00001
CILP	A_23_P151895	8483	-1.62124	0.002
ARHGAP11A	A_32_P147090	89839	-1.62205	0.00013
LOC283767	A_32_P42236	283796	-1.62261	5.88E-10
MGC13057	A_23_P17130	84281	-1.62302	0.00012
PAM	A_24_P323815	290447	-1.62312	0.00178
PS1TP4	A_24_P772330		-1.62414	0.00028
ポリコム群 ring フィンガー 4	A_24_P303989	648	-1.62441	0.00083
DNASE1L2	A_23_P3643	1775	-1.62443	0.00667
F7	A_23_P117298	2155	-1.62494	1.87E-25
AH10519	A_24_P740022		-1.62527	0.00002
TCF1	A_24_P372913	21405	-1.62573	0.00097
EV12A	A_23_P78092	685433	-1.62578	0.00074
LOC285440	A_32_P23838	266761	-1.62585	6.64E-15
FLVCR	A_23_P12113	226844	-1.62726	0.00186
転写因子 EC	A_24_P98210	26296	-1.6273	0.00018
SLY	A_24_P237443	317578	-1.62805	0.00397
ABCA3	A_23_P140876	21	-1.62856	0.00615
SIPA1L3	A_32_P225301		-1.62884	0.00005
STAT1P1	A_23_P78438	55250	-1.62955	2.09E-12
DKFZp434F222	A_23_P159355	304573	-1.62984	0.00093
PLEKHF1	A_24_P194068	79156	-1.62992	0.00006
THC1878025	A_32_P40611		-1.63008	0.00001
ZNF345	A_23_P39154	25850	-1.63044	0.00002
TRIM4	A_24_P68247	89122	-1.63049	0.00777
MGAT3	A_24_P128361		-1.63103	0.00045
CYP3A5	A_24_P915256		-1.6312	0.00218
MGC10334	A_24_P234105	79554	-1.63169	4.07E-07
NECL1	A_23_P201156	57863	-1.63173	0.00008
DKFZp686E15222	A_23_P128447	120892	-1.63201	0.00116

## 【図 25 - 30】

MAML2	A_32_P88987		-1.66025	0.0002
LOC400509	A_32_P10557		-1.66041	0.00039
FIBP	A_23_P1615	9158	-1.66047	4.03E-06
LOC221442	A_24_P303420		-1.6605	4.99E-06
CHFR	A_24_P921103		-1.66064	2.34E-07
MBNL1	A_24_P925361		-1.66086	0.15E-09
THC1874006	A_32_P24877		-1.66191	3.10E-10
B3GALT4	A_24_P845082		-1.66383	3.32E-06
TAC3	A_23_P2283	21334	-1.66499	1.63E-07
GPR7	A_23_P20458	297795	-1.66573	0.00082
ASRGL1	A_23_P203391	246307	-1.66603	1.18E-08
VEGFB	A_24_P55971	22340	-1.66605	0.00165
ZNF205	A_23_P56689	287095	-1.66739	0.00093
KCNQ1	A_23_P210581	296395	-1.66743	6.94E-14
BAT4	A_23_P133923	81845	-1.66774	5.98E-21
MUCDHL	A_23_P202683	53841	-1.66778	0.0041
LOC391124	A_24_P828486		-1.6679	0.00411
TNFSF5	A_23_P62220	21947	-1.66813	0.00776
ALDOB	A_23_P32143	229	-1.66956	0.00015
A_24_P711477	A_24_P711477		-1.66998	3.64E-34
システムインスリン酸				
デカルボキシラーゼ	A_23_P105732	51380	-1.67074	2.34E-20
THC1902516	A_32_P137299		-1.67099	0.00372
LOC388221	A_23_P182458		-1.67104	1.28E-11
MSH6	A_32_P102202	2956	-1.67266	3.36E-08
CD37	A_24_P82749	29185	-1.67496	0.00012
LOC389289	A_23_P431591	389289	-1.67577	0.00095
FLJ33977	A_32_P147189		-1.67711	0.00005
MAOB	A_23_P85008	109731	-1.67743	0.00372
DKFZP434C131	A_23_P206103	25989	-1.67835	0.00605
KIAA0882	A_23_P41487	304645	-1.67842	0.0003
MGC45438	A_32_P26640	146556	-1.67924	0.00766
TSGA10	A_23_P17103	211484	-1.67925	0.00388
EPHX2	A_23_P8834	13850	-1.681	7.10E-06
CBS	A_23_P166306	24250	-1.68306	0.00105
RPS6KB1	A_24_P521409	6198	-1.68549	0.00407
THC1807481	A_32_P139391		-1.68657	0.00057
FYN	A_32_P224888		-1.68719	0.00428
SMA4	A_23_P121869	653188	-1.68789	1.28E-08
PHLDB3	A_32_P170879		-1.68795	0.00001
CCCHC11	A_23_P34433	230594	-1.6882	0.00095
FLJ32818	A_23_P50320		-1.69054	1.40E-07
A_32_P187458	A_32_P187458		-1.69184	0.00003
ENST00000323012	A_24_P367282		-1.69273	3.31E-06
A_32_P166540	A_32_P166540		-1.69317	7.05E-25
ADD3	A_24_P90097	27360	-1.69439	2.14E-16
NEU4	A_23_P218626	241159	-1.6948	0.00231
NUP210L	A_32_P69379		-1.69512	1.00E-10
LIV-1	A_23_P50167	25800	-1.69565	0.0015
10番染色体 オープンリーディングフレーム116	A_23_P161439	10974	-1.69647	0.00155
PPT1	A_23_P62659	19063	-1.69663	0.00081
PRO1073	A_24_P25698		-1.6973	4.64E-06

## 【図 25 - 29】

LOC133374	A_24_P811954		-1.63202	0.00415
PDIP	A_23_P325642	69191	-1.6323	0.00675
FLJ12768	A_23_P143935	239827	-1.63235	1.65E-06
SPANKE	A_23_P73501	171489	-1.63309	0.00284
TMEFF2	A_24_P239364		-1.63317	0.00011
FMR1	A_24_P93967	14265	-1.63366	0.00033
IGBP1	A_23_P171255	645545	-1.63417	3.97E-08
RNU47	A_24_P545200		-1.6343	0.00013
THC1857568	A_32_P40424		-1.63507	0.00007
ZNF25	A_23_P381577	219749	-1.63599	0.00163
ABLIM2	A_23_P255672	84448	-1.63629	1.14E-08
QGRL32255	A_32_P122907		-1.63663	0.00004
A_23_P78975	A_23_P78975		-1.63809	1.09E-13
SFRS16	A_23_P78509	499390	-1.63869	1.81E-34
THC1932558	A_32_P118325		-1.63995	0.00953
変形表皮自己制御因子 1 (ショウジョウバエ)	A_32_P35375	83632	-1.64026	0.00876
THEA	A_23_P417415	26027	-1.64038	1.06E-06
MGC10500	A_23_P15108	66090	-1.64154	3.34E-07
CHES1	A_32_P167631		-1.64177	0.00499
FLJ11722	A_23_P14649		-1.64225	1.88E-08
EIF3S3	A_24_P501698		-1.64293	0.0015
LOC388240	A_24_P167877		-1.64303	0.0037
ZFP36L1	A_23_P99540	12192	-1.64309	1.84E-06
THC1815377	A_32_P67680		-1.6433	0.00764
MGC1842	A_23_P17773	68778	-1.64554	0.00672
ABCA1	A_24_P235429	19	-1.64555	0.00508
THC1954314	A_32_P162076		-1.64699	0.00001
MGC40107	A_23_P3994	287442	-1.64786	0.00673
KLHDC2	A_24_P116242	23588	-1.64819	2.87E-19
LOC400551	A_32_P101884		-1.64834	0.00334
TRIAD3	A_23_P42724	304294	-1.64908	0.00089
FLJ20060	A_24_P644742		-1.64912	0.00437
LOC441433	A_24_P890536		-1.64938	0.00757
bA47815.3に類似 (ヒト)類似			-1.6498	0.00582
新規タンパク質	A_32_P27698		-1.65089	0.005
FLJ10520	A_24_P287826	361409	-1.65103	0.00272
THC1924978	A_32_P162443		-1.65118	0.00326
STK17B	A_24_P476081		-1.65179	6.64E-23
PRO0478 タンパク質	A_23_P430140	29048	-1.65329	5.23E-23
C6orf209	A_23_P81660	246046	-1.65387	0.00003
IMMP2L	A_32_P113007		-1.6539	0.00014
MRE11A	A_23_P150189	17535	-1.65639	0.00029
NOTCH2	A_32_P5040		-1.65643	0.00005
FLJ12895	A_24_P920880		-1.65677	0.00088
ND4	A_23_P431853		-1.65764	5.51E-13
HDAC10	A_23_P211673		-1.65789	0.0024
LOC153222	A_23_P404606	303016	-1.65951	0.00028
KLRB1	A_23_P99275	689817	-1.66018	0.00073
KIRREL2	A_23_P315451	243911	-1.66021	0.00034
ZHX2	A_32_P216122		-1.66021	0.00034

## 【図 25 - 31】

CMRF-35H	A_24_P159434	217303	-1.69736	6.76E-06
CNA 配列				
BC012256に類似	A_32_P218707		-1.69762	0.00354
JAZF1	A_32_P36694	221895	-1.69764	4.11E-07
THC1955861	A_32_P36292		-1.69826	2.11E-06
セントロメアタンパク質B, 80kDa	A_24_P213912	362217	-1.6989	0.00097
MAML2	A_32_P43878		-1.69918	0.00211
ADRA1B	A_23_P33326	24173	-1.69946	6.98E-10
GGA1	A_24_P926400	26088	-1.70051	0.00237
AADAC	A_23_P80570	13	-1.70204	0.00457
NPL4	A_24_P136551	217365	-1.70208	0.00205
AW511222	A_24_P508680		-1.704	0.00029
RPN2	A_32_P63643		-1.70426	1.89E-06
RECK	A_23_P83028	53614	-1.70449	0.00006
NGGA30351	A_24_P886336		-1.70631	3.92E-12
SLC20A2	A_24_P649829		-1.70644	0.00098
THC1948634	A_32_P142802		-1.70646	0.00045
トホプラスト由来	A_24_P290999		-1.70698	0.00038
LICR2	A_23_P74112	163702	-1.70723	0.00003
SSH2	A_32_P211048		-1.70791	1.28E-07
ENO1	A_32_P229365		-1.70803	2.36E-09
LOC440444	A_24_P579826		-1.70873	0.00382
FOXFP1	A_24_P460763		-1.7104	1.38E-07
CBX7	A_24_P19410	23492	-1.71067	2.53E-09
PECI	A_23_P158852	10455	-1.71196	2.81E-18
FLJ121069	A_23_P417363	298801	-1.712	0.00853
HSMPJP8	A_24_P287403	75339	-1.71347	0.00097
RP11-367J.1	A_23_P103803	115352	-1.7147	0.00052
MAP4K4	A_23_P102192	26921	-1.71578	0.00047
GPX4	A_23_P28075	29328	-1.71604	0.0002
INSR	A_32_P27041		-1.71636	1.12E-10
pds22-1 タンパク質	A_23_P383698	641298	-1.71659	0.00048
THC1808978	A_24_P914095		-1.7169	0.00019
アラキドン酸 5	A_24_P347378		-1.718	0.00001
TIC	A_23_P68121	311785	-1.71817	0.00932
DKFZP727C091	A_32_P95541		-1.71899	0
PAG	A_23_P347070	55824	-1.71978	0.00013
KAB	A_23_P23151	545389	-1.7198	0.00255
UNQ6228	A_24_P935682	100131541	-1.72066	0.00436
C6orf80	A_23_P31085	25901	-1.72071	3.07E-14
AKAP1	A_32_P132438	114124	-1.72094	3.29E-11
A_24_P745960	A_24_P745960		-1.72138	4.52E-06

## 【図 25 - 32】

PFN2	A_23_P253301	18645	-1.73213	2.61E-09
MSRA	A_23_P61426	110265	-1.73271	0.00736
SPRR1A	A_23_P348208	6698	-1.73546	6.19E-06
NR0B1	A_23_P73632	11614	-1.73548	0.00714
A_24_P853410	A_24_P853410		-1.73553	0.00037
DKFZp434K1210	A_23_P146077	55893	-1.73569	1.19E-14
THC1827152	A_24_P796662		-1.73587	0.00199
SLC2A11	A_23_P404565	66035	-1.73602	0.00858
TIAM2	A_24_P303454	24001	-1.73618	0.00663
VMLS30621	A_32_P167577		-1.73657	0.00028
UGT2B28	A_24_P180243	54490	-1.73663	0.00053
CD104030	A_32_P115749		-1.73666	1.08E-10
MYH3	A_23_P26865	24583	-1.73762	0.00015
10着染色体 オープン リーディングフレーム125	A_23_P97952	69064	-1.73769	0.001
CR1L	A_23_P63547	1379	-1.73772	0.007
TLR1	A_32_P4934		-1.73796	0.00086
Nup43	A_23_P31055	348995	-1.73868	0.00002
SNRK	A_24_P102151		-1.73899	8.50E-09
MAGEA4	A_24_P185945		-1.7398	1.86E-06
A_32_P23517	A_32_P23517		-1.74067	0.00538
LOC148203	A_32_P81806		-1.74071	0.00721
PTCH	A_24_P106910	19206	-1.74081	6.89E-08
FLJ21159	A_23_P92370	310544	-1.74105	0.00128
LOC92017	A_32_P233834		-1.74125	0.00051
LOC115294	A_32_P63858		-1.74181	0.0006
GPSM3	A_24_P144465	106512	-1.74288	0.00109
FLJ13710	A_23_P148249	207596	-1.74394	1.90E-10
LOC388716	A_32_P191696		-1.74555	0.00494
ZNF439	A_23_P434430	90594	-1.74814	6.62E-11
IFI16	A_23_P160025	3428	-1.74886	2.91E-07
DKFZp547P183	A_24_P721699		-1.74933	0.00063
A_32_P8971	A_32_P8971		-1.74943	1.06E-13
MTERF	A_32_P232704		-1.75147	1.10E-07
CYCS	A_24_P29665	54205	-1.75209	0.00132
FLJ32130	A_24_P944063	146540	-1.75243	0.00125
UNC306	A_23_P206501	353287	-1.75487	0.00019
MAT2A	A_32_P221337		-1.7555	9.22E-14
GDPD1	A_24_P918891		-1.76092	0.00367
SNX12	A_32_P140228		-1.76175	8.26E-08
APOM	A_24_P89426	55939	-1.76199	0.00192
RPS19	A_24_P65597		-1.76202	0.00481
LOXL1	A_23_P124084	4016	-1.76299	0.00003
NR1H4	A_23_P25396	60351	-1.76547	0.00002
SLC3A1	A_24_P217234	29484	-1.76571	1.00E-10
ZDHHC21	A_23_P302125	298184	-1.76661	1.59E-23
LOC222171	A_23_P431346	78004	-1.76675	0.00228
KIAA1327	A_24_P264928	665775	-1.76678	0.00017
RC1	A_24_P924185		-1.76882	0.00011
pps22-1タンパク質	A_24_P358084	729978	-1.76723	0.00004
ZNF559	A_24_P284584	84527	-1.76754	7.72E-10
CYP3A4	A_23_P389251	266682	-1.77066	0.00031
LOC93082	A_23_P328740	93082	-1.77116	0.0004

## 【図 25 - 34】

FLJ46385	A_24_P804267		-1.82162	8.50E-25
LOC284422	A_23_P397120	72273	-1.82457	0.00011
UNC13A	A_23_P365494	64829	-1.82544	0.00001
MYO1A	A_23_P162288	4640	-1.82544	0.00309
複合開始点認識複合体, サブユニット6相同体様 (酵母)	A_23_P100341	56452	-1.82658	7.46E-18
CYBRD1	A_24_P345451	73649	-1.82703	0.00278
DHR56	A_23_P92490	69772	-1.82708	0.00004
FLJ00312	A_23_P115902		-1.82763	2.16E-08
FLJ20668	A_23_P7262	55016	-1.82779	0.00269
FLJ10671	A_24_P115287		-1.82976	1.68E-07
VAMP1	A_23_P105545	6843	-1.83148	4.00E-06
SIGLEC10	A_23_P280182	292844	-1.83148	4.67E-06
PI-3-キナーゼ関連キナーゼ	A_32_P142881	233789	-1.8326	2.12E-10
RPS26	A_32_P90987		-1.83328	5.64E-18
PIP5K2A	A_24_P673786	5305	-1.83452	0.00007
LOC340344	A_32_P47027		-1.83466	1.69E-07
CD3G	A_23_P98410	300678	-1.83571	0.00821
C10orf121	A_32_P104334		-1.83606	9.40E-09
LOC145741	A_32_P509169	691703	-1.83635	4.79E-07
LOC388760	A_23_P158997		-1.83662	0.00124
SLITRK5	A_32_P180111		-1.83966	0.00706
TRIM	A_23_P212568	77647	-1.84135	3.41E-09
GLI	A_23_P105251	2735	-1.84145	0.00819
VIT	A_23_P56578	313831	-1.84234	5.09E-12
PTPN7	A_23_P201778	5778	-1.84256	0.00866
MBD2	A_32_P107777		-1.84494	0.00523
A_24_P926484	A_24_P926484		-1.84555	1.01E-08
COCH	A_24_P184803	1690	-1.84646	1.05E-17
GLS	A_23_P39766	2744	-1.85144	0.00042
SCARF2	A_24_P108738	224024	-1.85258	2.16E-06
A_24_P462330	A_24_P462330		-1.85512	5.62E-13
仮定タンパク質 LOC231503	A_23_P110412	360916	-1.85513	0.00409
に類似	A_23_P4069	388335	-1.85551	0.00167
LOC388335	A_32_P56392		-1.85741	0.00957
RBMX	A_23_P351866	126205	-1.85805	0.00034
NALP8	A_23_P105856	283537	-1.85816	0.00032
LOC283537	A_24_P787914		-1.85851	1.27E-17
NR3C1	A_23_P315571	76438	-1.85884	0.00091
RAFTLIN	A_24_P113725	6658	-1.85894	0.00201
SOX3	A_24_P140481	305288	-1.86072	0.00067
FLJ13621	A_23_P80278	305467	-1.86117	1.12E-11
KIAA0542	A_23_P112481	65133	-1.86179	0.00006
AQP3	A_23_P18406	73047	-1.86262	5.28E-26
CAM-KIIN	A_32_P93045		-1.86363	0.00265
AL080082	A_23_P165962	245866	-1.86419	0.00162
C20orf9	A_32_P3600		-1.86568	4.71E-10
MYL6	A_23_P336198	500026	-1.86742	0.0001
GLCCI1	A_32_P51524		-1.86804	3.39E-14
THC1942218	A_32_P195788		-1.87052	0.00027
KPRT30847	A_23_P70968	15404	-1.87279	0.00004
H0XA7				

## 【図 25 - 33】

FXR2	A_23_P4007	23879	-1.77323	0.00003
膜貫通プロテアーゼ, セリン9	A_23_P209176	360200	-1.77399	0.00052
NGEF	A_23_P102364	246217	-1.77538	9.59E-07
AJ001827	A_32_P179572		-1.77564	0.00901
SMURF2	A_23_P100754	66313	-1.77574	0.00059
MTATP8	A_23_P337726		-1.77747	0.00006
THC1933786	A_32_P142334		-1.77928	7.73E-07
FNDC1	A_23_P407840	308099	-1.78035	5.45E-06
HIVEP3	A_32_P59302	313557	-1.7814	0.00237
NIN	A_23_P54147	18080	-1.78289	0.00025
SPIC	A_32_P148275	121599	-1.78812	0.00149
DKFZp688F01145	A_32_P101313		-1.78896	0.00002
LOC388221	A_24_P693321		-1.78949	1.55E-12
BX103476	A_32_P185766		-1.79075	8.10E-12
SAST	A_23_P101480	56527	-1.79113	1.30E-10
7A5	A_32_P144599	238455	-1.79186	2.41E-06
A_32_P235293	A_32_P235293		-1.7925	4.25E-10
ROPN1	A_32_P184464	76378	-1.79438	0.00989
CD84	A_32_P58215		-1.7957	0.00023
TRIM6	A_24_P381199	117854	-1.79705	0.00227
ZNF530	A_24_P697345		-1.79745	0.00082
NKX2-8	A_24_P253293	26257	-1.79747	0.0007
GOLGA6	A_32_P103669		-1.79994	6.90E-07
F10	A_23_P205177	29243	-1.80055	6.99E-10
VHL	A_23_P132611	7428	-1.80206	3.23E-06
LOC388221	A_32_P168853		-1.80233	2.06E-18
ANKRD3	A_24_P125871	72388	-1.80377	3.02E-17
PBX4	A_23_P90419	80714	-1.80486	0.00118
EPHB4	A_23_P168443	13846	-1.80691	0.00207
ムン3A, 膜	A_23_P349147	100131514	-1.80967	0.00059
DD5	A_24_P450172		-1.80999	0.00005
IL11RA	A_23_P83277	245983	-1.81047	7.68E-42
THC1839040	A_32_P139634		-1.81052	4.56E-06
RTN4	A_23_P56933	57142	-1.811	0.00172
CHES1	A_23_P740405	1112	-1.81184	1.56E-11
LOC441242	A_32_P185701		-1.81185	9.70E-10
ATPアーゼ, クラスV, タイプ10A	A_24_P215765	11982	-1.81299	3.11E-07
EBI2	A_23_P25566	1880	-1.814	8.25E-06
ポリホメオティック様 1	A_23_P204246	1911	-1.81411	0.00368
TRERF1	A_24_P217904	55809	-1.81598	0.00329
A_32_P44073	A_32_P44073		-1.81625	0.00089
FLJ11535	A_23_P67569	314614	-1.8168	3.47E-08
THC1891841	A_32_P66843	100170765	-1.81703	0.00069
LOC442578	A_32_P45894	442578	-1.81749	1.27E-14
FLJ10178	A_23_P96369	102871	-1.81792	0.00008
LOC283663	A_32_P8813	283663	-1.81906	0.00002
SIAT1	A_24_P397043	20440	-1.81916	2.19E-07
TBCD	A_24_P169258	108903	-1.81972	0.00005
A_32_P49116	A_32_P49116		-1.82	2.87E-07
LOC51270	A_23_P10518	51270	-1.82027	0.00141
RANBP9	A_24_P226355	56705	-1.82069	0.00169
FLJ22341	A_23_P329870	79651	-1.82114	0.00006

## 【図 25 - 35】

TXNRD1	A_32_P149416		-1.87456	0.00004
PHKA1	A_23_P258531	18679	-1.87538	0.00785
LOC92270	A_24_P807031	92270	-1.87575	3.88E-12
マンノシダーゼ, アルファ,	A_23_P157943	499751	-1.87618	5.90E-06
TTRAP	A_23_P8311	51567	-1.87753	0.00022
KIAA1789	A_23_P125748	84460	-1.87967	0.0088
GPR18	A_23_P14165	110168	-1.88051	0.00074
THC1891432	A_32_P9931		-1.88121	0.00002
VKRH31259	A_32_P30831	729029	-1.88185	0.00256
ホスファジリノシトル に類似	A_32_P507710	100131322	-1.8852	0.00118
CL683	A_23_P73972	298376	-1.88603	0.00039
CACNA1D	A_24_P880000		-1.88749	8.10E-11
LOC374405	A_32_P69333		-1.88865	0.00209
C14orf4	A_32_P466514	238330	-1.88944	4.74E-10
FLJ38359	A_24_P11737	100132017	-1.88948	1.32E-08
A_23_P310187	A_23_P130187		-1.89094	0.00002
KIAA0103	A_32_P115277		-1.89283	0.0036
FNBP1	A_24_P485105		-1.89569	0.00003
AQP1	A_23_P372834	25240	-1.89621	3.00E-09
CHDH	A_32_P73507		-1.89675	7.07E-07
FLJ20519	A_24_P234116	54964	-1.89728	0.00027
EIF4EBP2	A_23_P115922	361845	-1.89962	0.00092
PITPNC1	A_32_P3342		-1.89977	0.00006
PLA2G4C	A_23_P50508	8605	-1.90154	7.43E-12
VAV3	A_23_P201551	295378	-1.9022	3.61E-12
未定	A_24_P586264		-1.90262	0.00001
KIAA1975	A_32_P34138	643161	-1.90296	0.00046
BC042469	A_32_P77102	100128420	-1.9049	1.93E-09
TRAF1	A_24_P89891	22029	-1.9066	0.00002
LOC441748	A_24_P350708		-1.90685	0.00048
SLC17A8	A_24_P124647	266767	-1.90821	0.00057
KHK	A_23_P5845	25659	-1.90942	0.00361
PCAF	A_23_P41128	8850	-1.90975	0.00333
ZHX2	A_32_P91328		-1.91031	0.00728
GLRX	A_23_P69908	2745	-1.91065	0.00002
FLJ39873	A_23_P80528	363784	-1.91257	0.0008
RBPSUH	A_32_P101002		-1.91261	5.26E-07
hIANG	A_24_P132383	243374	-1.91323	0.00169
ZNF198	A_23_P105815		-1.9149	0.00679
ASAH1	A_24_P354448	67111	-1.91494	0.00035
RAPGEF6	A_24_P923934		-1.91576	4.68E-12
FLJ10613	A_23_P22499	237107	-1.9159	0.00013
KST1	A_23_P37914	252854	-1.91915	0.0013
FLJ35961	A_23_P51213	242702	-1.92099	0.00045
A_32_P161327	A_32_P161327		-1.92194	0.0073
CYP4F2	A_24_P168494	4051	-1.92366	0.00001
EVER2	A_23_P152992		-1.92422	4.72E-17
FUT6	A_23_P252664		-1.92528	6.80E-06
ASPA	A_24_P373475	443	-1.92648	0.00025
ITPR1	A_23_P92042	3708	-1.92709	0.00004
FLJ39647	A_23_P335388	284099	-1.92744	6.37E-07
BLNK	A_24_P565390		-1.92752	5.78E-08

## 【図 25 - 36】

STK17B	A_24_P636882		-1.9295	2.12E-07
NDRG1	A_24_P655888		-1.92965	4.05E-13
DOCK11	A_23_P148584	139818	-1.93203	6.19E-08
LOC440133	A_32_P151747		-1.93416	0.0007
FLJ14399	A_23_P203115	689172	-1.93489	0.00015
SSR1	A_32_P226073		-1.93671	5.09E-07
LIN7A	A_24_P867201		-1.9374	0.00002
TEGT	A_24_P355876	7009	-1.93751	0.00002
LOC123688	A_24_P602507	300723	-1.93962	0.00206
SLC1A2	A_23_P162068	20511	-1.94048	0.00066
AATK	A_23_P10559	690853	-1.9409	0.00032
EBF	A_32_P197561	13591	-1.94343	0.0002
LOC388221	A_24_P926025		-1.94481	0.00009
GP1BA	A_23_P152926		-1.94758	0.0042
FLJ10094	A_23_P128574	306038	-1.94949	0.00007
ENST00000315091	A_32_P2148		-1.95155	0.00844
SOAT2	A_23_P25475	223920	-1.9561	0.0026
KIAA0922	A_23_P257250	229473	-1.9575	1.20E-08
PKC1	A_23_P408249	362282	-1.95855	0.00553
ABCG5	A_23_P119763	64240	-1.9592	0.0016
LOC388077	A_24_P177844		-1.96183	0.0005
TLX2	A_24_P328446	3196	-1.96393	0.00001
PHTF2	A_24_P323944	57157	-1.96415	0.0086
FGB	A_24_P550411		-1.96669	1.62E-09
PTGDR	A_23_P3083	498475	-1.9673	0.00094
LOC388221	A_32_P89087		-1.96742	0.0011
APBB1IP	A_23_P12549	307171	-1.9688	0.00914
NBEA	A_23_P65278	26960	-1.96884	3.89E-06
CD48	A_32_P175934	962	-1.96952	0.00224
NIN	A_23_P396353	18080	-1.97359	4.16E-07
DGAT1	A_23_P112182	84497	-1.97442	0.00031
C10orf81	A_24_P286951	499377	-1.97479	5.57E-08
GPR64	A_23_P253692	266735	-1.97541	0.00641
MGAT3	A_24_P245838	17309	-1.97653	0.00009
THC1946056	A_32_P128603		-1.97898	0.00074
GNPM6	A_23_P134426	10457	-1.97902	0.0004
MAL1	A_32_P76576		-1.97986	0.00016
C21orf93	A_24_P100190	246704	-1.98065	4.35E-16
FLJ32028	A_23_P361584	320782	-1.98088	0.00404
FZD7	A_23_P209449	8324	-1.98129	5.15E-18
JARID2	A_24_P914102		-1.98675	1.83E-19
PLEKHA2	A_32_P35603		-1.98681	0.00317
ARPC2	A_32_P465526		-1.98895	4.22E-08
LAPTM5	A_23_P86283	89783	-1.99013	0.00047
A_32_P192853	A_32_P192853		-1.99117	0.00682
CUBN	A_23_P127027	8029	-1.99685	1.34E-06
TM4SF1	A_32_P25419		-1.99709	0.00175
zinフィングータンパク質 292	A_24_P937119	30046	-2.00223	7.68E-09
ND4	A_23_P360209		-2.00321	0.00001
APOA4	A_23_P87036	337	-2.00414	0.00019
SFMBT2	A_32_P84714		-2.00428	3.72E-06
BM689022	A_24_P670342		-2.0069	0.00008

## 【図 25 - 38】

ITH5	A_32_P44878		-2.10598	0.00067
PRO1073	A_24_P935147	238055	-2.1079	0.00098
THC1818940	A_32_P212108		-2.11332	3.96E-08
ZHX2	A_32_P227657		-2.11829	0.00653
KIAA1586	A_24_P101047	57691	-2.1229	0.00981
キネシンファミリーメンバー-14	A_23_P149668	360849	-2.1245	0.00073
LOC152573	A_23_P41476	330096	-2.12589	5.03E-07
retSDR4	A_23_P117506	299135	-2.12602	2.03E-08
zinファンガータンパク質	A_23_P124934		-2.12774	0.00214
PLXNC1	A_24_P196351		-2.13272	5.64E-06
RQNF14971	A_24_P548415		-2.13633	0.00399
MAML2	A_32_P61708		-2.13707	4.78E-07
CD3D	A_23_P138985	12500	-2.14422	0.00002
LOC197322	A_24_P239309		-2.14992	0.00007
PLA2G12B	A_24_P700562		-2.15026	2.34E-09
KCNH6	A_23_P390984		-2.15059	0.00017
FOXO1A	A_24_P930391		-2.15359	0.00879
FOXPA	A_24_P371892	363185	-2.15498	0.00919
LOC91614	A_23_P385126	91614	-2.15686	0.00007
PC-LKC	A_23_P133338	54825	-2.15835	0.00005
C20orf39	A_23_P251043	79953	-2.1608	0.00057
G6PC	A_23_P207371	25634	-2.16365	4.68E-10
ASPA	A_23_P164436	443	-2.16962	6.36E-10
CA503163	A_32_P15756		-2.17545	3.89E-13
KIAA0470	A_23_P348857	645455	-2.17876	0.008
ZNF434	A_32_P330691		-2.17934	0.00002
SLC7A7	A_23_P99642	9056	-2.18101	0.00015
FKSG28	A_24_P192727	293997	-2.19054	8.21E-09
FBP1	A_23_P257111	24362	-2.19146	0.00392
FLJ32191	A_23_P380951	499120	-2.19615	0.00343
ABHD6	A_23_P211850	57406	-2.19635	4.52E-13
STAU2	A_24_P374634	27067	-2.19796	0.00002
FKBP6	A_32_P132883		-2.19819	0.00071
CCRK	A_23_P20752	105278	-2.19844	2.48E-07
A_32_P89277	A_32_P89277		-2.19853	0.00005
LOC84103	A_23_P416894	212167	-2.20308	1.28E-07
COCH	A_24_P184799	1690	-2.20426	0.00004
ARHGAP15	A_23_P255166	295635	-2.20847	0.00088
TAF1	A_23_P11237	6872	-2.21044	9.21E-07
NAP1L1	A_23_P53646	89825	-2.21316	9.79E-16
A_32_P213103	A_32_P213103		-2.21523	0.00084
BCCIP	A_24_P1255	66165	-2.21578	0.00146
A_32_P57213	A_32_P57213		-2.21606	0.00877
PEPD	A_23_P83436	18624	-2.21784	0.00071
HIC	A_23_P327022	16543	-2.21799	4.56E-09
FLI1	A_24_P355649	2313	-2.21826	3.91E-10
IRF5	A_23_P500271	27056	-2.2197	2.82E-11
PIK3CG	A_24_P637651		-2.22388	3.74E-06
Ab2-183に類似	A_32_P101352	158830	-2.22788	0.00059
MAF	A_24_P256219	4094	-2.22841	0.00069
AVP	A_23_P109133	24221	-2.22937	0.00006
FYN	A_32_P184039		-2.23759	0.00003

## 【図 25 - 37】

GGA2	A_32_P42149		-2.00913	0.00007
FLJ22570	A_32_P121085	306760	-2.00985	0.00027
BTG1	A_23_P87560	12226	-2.01014	1.15E-34
MSN	A_23_P73589		-2.01234	1.60E-06
ZNF264	A_24_P176805	9422	-2.01307	0.0004
CYBRD1	A_23_P209564	73649	-2.01499	0.00057
SLC19A3	A_23_P39871	316559	-2.01551	0.00002
ADCY7	A_24_P416177	84420	-2.01607	2.66E-06
RPS20	A_32_P171790		-2.01852	5.87E-06
GNB5	A_23_P205778	10681	-2.01919	0.00071
RPEL1	A_32_P52018	221692	-2.02207	0.00053
CYB5	A_23_P101208	1528	-2.02338	0.00018
SLC5A1	A_23_P17826	6523	-2.02365	0.00569
BG213769	A_32_P20040		-2.02456	0.00276
GLIPR1	A_24_P390096	299783	-2.02604	0.00008
FOXPI	A_32_P146844		-2.0263	1.97E-06
GDA	A_24_P393571	83585	-2.02805	0.00035
FLJ21195	A_24_P40626	64388	-2.02917	0.00009
C9orf71	A_24_P725998		-2.0294	0.00009
DKFZp434C0328	A_23_P253012	360717	-2.02977	0.00002
LUM	A_23_P99063	81682	-2.03242	1.27E-07
AGT	A_23_P15261	183	-2.03393	0.00003
DSCR8	A_23_P6252	84677	-2.03437	0.0006
TCF4	A_24_P931428	84382	-2.03754	0.00032
XPNPEP2	A_23_P83659	7512	-2.04041	0.00077
SLC23A2	A_23_P21990	50621	-2.04475	0.00038
RSAD1	A_24_P883109		-2.04611	3.30E-07
RetSDR2	A_23_P21644	114664	-2.04701	9.28E-10
FLJ22814	A_24_P254106		-2.05244	0.00007
KIAA1582	A_24_P857624		-2.05519	0.00002
MGC9515	A_32_P187715		-2.05623	0.00017
RP11-57K17.2	A_24_P865	387119	-2.05672	0.00006
CLU	A_32_P113322		-2.05735	0.00077
CD1E	A_23_P201160	913	-2.05961	1.16E-07
CYP2J2	A_23_P103486	13110	-2.06413	0.00003
LOC91526	A_23_P209347	91526	-2.06755	0.00183
SPAP1	A_23_P160751	79368	-2.06853	0.0085
MMP12	A_23_P150316	17381	-2.07026	4.20E-08
RUFY1	A_32_P159787		-2.07368	1.06E-08
CST	A_23_P120863	9514	-2.07371	0.00001
SMPDL3A	A_23_P72117	10924	-2.07415	5.28E-08
LOC344780	A_24_P739355		-2.0777	5.04E-06
P2RX5	A_23_P433785	94045	-2.08372	0.00018
A_32_P57013	A_32_P57013		-2.08662	4.73E-07
MTBP	A_23_P357794	27085	-2.08968	0.00196
LOC400509	A_32_P47200		-2.09039	5.91E-06
EVER1	A_24_P152743		-2.09088	0.0006
CD44	A_23_P24870	960	-2.09493	6.51E-09
GSTA2	A_24_P300394	2939	-2.09978	0.00004
RBP5	A_24_P386746	83758	-2.10312	0.00006
タキシン	A_23_P51361	109558	-2.10346	0.00003
MAF	A_23_P387376	4094	-2.10523	0.0001

## 【図 25 - 39】

CREB-H	A_23_P108082	208677	-2.23826	2.29E-06
GPO_2	A_23_P102172	130749	-2.23982	0.00002
ADAM28	A_23_P10356	10863	-2.24042	0.00455
SWAP70	A_24_P359165		-2.24316	1.20E-08
C7orf23	A_32_P37584		-2.24558	1.58E-06
SORL1	A_23_P87049	6653	-2.2467	2.34E-09
BLK	A_23_P31725	640	-2.24703	0.00114
BCNP1	A_24_P940348	199786	-2.24824	0.00361
CYP2C9	A_23_P12767	29277	-2.25883	2.96E-06
BPNT1	A_24_P122636	10380	-2.26006	1.69E-08
PCOLCE2	A_23_P57709	26577	-2.26206	0.00836
MGC52019	A_23_P12928	159963	-2.26641	0.00004
THC1835187	A_24_P494658		-2.26693	5.15E-08
SLC17A8	A_23_P159076	266767	-2.27021	0.00017
CD69	A_23_P87879	12515	-2.27109	0.00353
GPR65	A_23_P14564	299242	-2.27119	1.03E-06
HPS3	A_32_P109078		-2.27153	8.42E-08
SLC26A1	A_24_P37665	64076	-2.27214	1.42E-12
CD96	A_23_P44155	84544	-2.28697	8.32E-09
CYP3A7	A_23_P358917	13113	-2.28845	3.59E-12
MSI2	A_32_P86264		-2.29397	0.00072
TRPM6	A_23_P216712	140803	-2.2953	1.57E-09
DKFZP586A0522	A_24_P941773	25840	-2.29749	0.0022
OSCAR	A_23_P50368	232790	-2.29973	0.00004
PRG1	A_23_P86653	19073	-2.30853	1.48E-08
PLEKHG1	A_32_P137819		-2.31139	0.00049
ALPP	A_23_P79587	367308	-2.31653	0.00004
C4ST3	A_23_P80473	166012	-2.3269	1.04E-09
DNASE1	A_23_P66311	13419	-2.32766	0.00192
ALDH1A3	A_23_P205959	56847	-2.33337	0.00795
SLC9A9	A_32_P46214	331004	-2.33359	0.00047
KIAA0053	A_23_P142974	500246	-2.33426	0.00013
DATF1	A_32_P19917		-2.33648	9.65E-18
REG1A	A_23_P90743	19892	-2.34031	2.55E-06
KCNK7	A_23_P86874	16530	-2.34108	1.34E-11
BCL2	A_23_P352266	12043	-2.34109	3.33E-12
GPR78	A_23_P69652	27201	-2.34684	1.31E-10
RAN	A_32_P125233		-2.35288	0.00291
BX115350	A_32_P228886		-2.35717	7.62E-10
PLA2G7	A_23_P145096	27226	-2.36266	0.00012
BG182941	A_24_P920135		-2.36521	1.14E-13
SLC7A9	A_23_P142250	11136	-2.3664	2.14E-06
TFEC	A_32_P184394	26296	-2.36922	0.00058
LOC201175	A_23_P401626	70559	-2.37547	0.00005
PDE7A	A_23_P123478	81744	-2.37783	5.39E-08
MME	A_24_P260101	17380	-2.38279	0.00157
SLC6A5	A_23_P116624	104245	-2.38498	1.51E-06
PKC2	A_23_P140207	361042	-2.38513	0.00051
CD48	A_23_P74145	962	-2.38619	0.00505
LOC388235	A_32_P62106		-2.38845	7.11E-17
OLFM1	A_24_P406601	10439	-2.38984	0.00036
UNQ1371	A_23_P76136		-2.39543	0.00016

## 【図 25 - 40】

LOC439949	A_32_P232559	439949	-2.39705	6.49E-42
IRTA2	A_23_P201211	83416	-2.40494	0.00798
NGT1	A_32_P108938		-2.4053	2.00E-06
FLJ00267	A_23_P35045	226652	-2.40625	0.00937
CBR1	A_23_P29046	873	-2.40654	0.00036
GUCA2B	A_23_P63032	14916	-2.41266	0.00027
FCHSD2	A_32_P138409		-2.415	0.00015
GNG4	A_23_P335329	2786	-2.41732	9.77E-09
ITGAL	A_23_P206806	308995	-2.41815	0.00002
MMP12	A_23_P340698	17381	-2.41873	3.44E-08
LINTA	A_23_P99253	108030	-2.42177	0.00001
LOC388235	A_32_P48198	400509	-2.43346	0.00013
CYP2B6	A_24_P339514	1556	-2.43913	5.48E-07
BLR1	A_24_P252945	12145	-2.4435	0.00039
SNRPN	A_23_P335143		-2.44555	0.00398
KIAA1789	A_24_P11100	84460	-2.44946	0.00011
SLC39A4	A_23_P20502	300051	-2.4519	1.75E-10
FLJ34870 タンパク質	A_24_P298224	363974	-2.46258	7.01E-12
UCT2B7	A_23_P136671	286989	-2.46691	2.57E-16
FOXO1	A_32_P34920	2297	-2.46954	1.16E-18
AX775927	A_23_P148627		-2.47047	1.11E-06
LOC340152	A_24_P187826		-2.4717	2.41E-08
THC1902708	A_32_P879150		-2.48042	0.00057
DKFZp761P0423	A_23_P250212	244418	-2.49024	8.75E-35
ATM	A_23_P35916	651610	-2.49607	5.44E-08
TNNC2	A_23_P131825	7125	-2.49715	0.00061
RGS13	A_23_P500093	246709	-2.49872	0.00039
NOD3	A_23_P340019		-2.5056	0.00005
LAMA1	A_32_P313405	16772	-2.50721	3.71E-09
GZMK	A_23_P156218	3003	-2.50735	4.61E-07
ABCG2	A_23_P18713	312382	-2.51192	0.0001
DTX4	A_24_P135368	17476	-2.51343	6.20E-06
GSTA1	A_23_P135417	2938	-2.51963	0.00006
AK129584	A_32_P93328	100131931	-2.52192	7.77E-12
G6PC	A_23_P385017	25634	-2.52387	3.44E-11
PDZK1	A_23_P52121	5174	-2.54091	0.00017
SLIC1	A_24_P364825		-2.54345	9.03E-08
アポリポタンパク質A-IV	A_24_P252934	337	-2.54814	1.12E-06
A_32_P139666	A_32_P138666		-2.5484	0.00004
LOC440666	A_32_P34365		-2.56933	1.12E-24
GSTA5	A_23_P93141	14858	-2.58283	0.00015
MS4A6A	A_23_P203376	64231	-2.60145	0.00041
GUCA2A	A_23_P11968	25656	-2.61323	0.00034
SLC10A2	A_23_P140009	6555	-2.62446	0.00017
CES2	A_24_P137390	436059	-2.63753	1.11E-07
RASSF2	A_23_P166087	215653	-2.642	2.13E-06
TNFSF11	A_23_P99386	21943	-2.65562	7.09E-06
THC1814602	A_32_P162862		-2.65678	0.00367
AA151106	A_32_P208778		-2.66032	0.00098
DPEP1	A_23_P152282	1800	-2.67446	1.20E-06
HAK	A_23_P15878	498875	-2.68556	0.00029
ACTG2	A_23_P39955	72	-2.69074	3.68E-13

## 【図 25 - 42】

MGAM	A_23_P42897	8972	-3.36198	1.92E-06
SLC6A4	A_23_P152995	6532	-3.37499	0.00043
LGALS2	A_23_P120902	171134	-3.37686	3.28E-10
LOC51152	A_24_P214184	51152	-3.40822	0.00081
NAT8	A_23_P154379	68396	-3.43094	2.71E-16
LOC440345	A_32_P11359		-3.48394	2.55E-17
TEP1	A_24_P201973	7011	-3.52629	0.00001
FCHSD2	A_32_P163594		-3.55842	6.82E-08
PLB1	A_23_P56356	665270	-3.56248	1.84E-06
AIM2	A_32_P44394	383619	-3.61905	5.49E-10
NELL2	A_23_P10025	81734	-3.62091	9.93E-17
LOC91526	A_24_P128713	91526	-3.64893	0.00035
LEF1	A_24_P20630	16842	-3.65274	0
P2RY10	A_23_P217187		-3.72966	0.00048
TARSH	A_23_P218858	25890	-3.73628	0.00216
GSTA3	A_23_P253495	14859	-3.73688	1.76E-06
CD28	A_23_P91095	940	-3.76214	1.77E-17
ENST00000333536	A_32_P64461	100129513	-3.76941	5.53E-07
MGC32805	A_32_P888644		-3.86994	0.00176
PDE7A	A_32_P137382		-3.91006	0.00002
OAT	A_23_P98092	64313	-4.03563	1.20E-07
AGXT2	A_23_P156076	83784	-4.07194	7.83E-17
PRODHD	A_32_P13555	4868	-4.12052	0.00361
C4orf7	A_23_P362694	260436	-4.22845	0.00903
AOB	A_23_P79591	238055	-4.24795	0.0001
TNFRSF13C	A_24_P621701		-4.32485	6.71E-06
HEBP1	A_23_P117082	15199	-4.43185	3.24E-09
ARHGAP24	A_32_P72067		-4.48983	7.05E-10
LOC375180	A_32_P49764		-4.52586	3.49E-12
SUSD2	A_23_P314101	294335	-4.683	6.76E-06
AGXT2	A_24_P63468	83784	-4.84685	0.00011
CYFIP2	A_24_P465879		-4.89606	0.0001
FNBP1	A_24_P899020		-4.92271	7.33E-19
SLC28A2	A_23_P48816	60423	-5.02797	1.05E-15
OTTHUMP00000011522	A_23_P45821	338094	-5.03803	2.68E-08
PAX8	A_23_P324916	18510	-5.80485	0.00263
CXCR4	A_23_P102000	12767	-6.01856	8.18E-18
CGGA17790	A_32_P203728		-6.46865	0.00016
APOA1	A_23_P203191	11806	-6.8623	0.00305
C6orf32	A_24_P941359	306934	-7.02034	1.09E-13
NPPC	A_24_P174353		-7.14015	0.00395
CCL23	A_24_P133905	6368	-7.14857	1.62E-10
APOC3	A_23_P203183	345	-8.17858	7.02E-08
IRTA1	A_23_P115200	83417	-9.62094	6.82E-06
MGC27169	A_23_P407695	338094	-9.89477	4.82E-08
IRTA1	A_23_P115201	83417	-11.4284	4.72E-12

## 【図 25 - 41】

OTTHUMP00000019572	A_24_P346859	89069	-2.69326	4.03E-08
FLJ00026	A_32_P181077	81704	-2.70285	0.00001
SIAT8A	A_23_P354705	20449	-2.7087	0.00235
N04	A_23_P360213		-2.70947	1.48E-06
A_23_P21882	A_23_P21882		-2.72151	8.79E-09
P2RY8	A_24_P340128	286530	-2.73216	1.55E-06
PNLIPRP2	A_23_P24083	117554	-2.74255	0.00065
C8FW	A_32_P38821		-2.74842	0.00084
UPA	A_23_P202275	60574	-2.75694	4.56E-09
IL16	A_24_P73599	16170	-2.75792	0.00849
ZDHHC11	A_24_P153456	79844	-2.76328	0.00001
MGC9515 タンパク質に類似	A_32_P215143		-2.77556	0.00577
COL25A1	A_32_P115087		-2.79406	0.00017
HLA-DQB1	A_32_P193194		-2.80245	0.00044
ZDHHC11	A_23_P256008	79844	-2.80372	0.00002
GBA3	A_23_P18672	289687	-2.8088	6.43E-06
TMC7	A_32_P8351		-2.83038	8.81E-20
THC1873675	A_32_P17343		-2.83605	6.33E-07
SEPP1	A_23_P121926	29360	-2.83947	7.40E-06
CCR6	A_24_P234921	75296	-2.84182	1.43E-14
UST	A_32_P62371		-2.85739	0.00025
FLJ43276 タンパク質に類似	A_24_P555170		-2.88872	0.00192
KIF1C	A_23_P107369	16562	-2.90963	9.22E-09
A_24_P110601	A_24_P110601		-2.91932	6.87E-11
ACE2	A_23_P252981	302668	-2.93761	5.94E-10
LEAP-2	A_24_P268993	497901	-2.93858	1.21E-09
ITGA4	A_24_P915464		-2.95079	0.00002
SULT2A1	A_24_P224684	20859	-2.95333	0.00003
CML2	A_24_P308506	51471	-2.99026	2.36E-14
ANKRD17	A_24_P220771	289521	-3.00861	0.00839
GSTA1	A_23_P214300	2939	-3.01367	0.00007
DJ434014.3	A_23_P323761	360900	-3.01729	0.00025
PMP22	A_23_P100711	5376	-3.03801	0.00003
IL27RA	A_24_P348326	9466	-3.0412	5.56E-07
SSAT2	A_23_P15402	360547	-3.04695	8.67E-06
TM4SF5	A_23_P27107	75604	-3.07196	5.21E-08
LIPA	A_23_P97860	25055	-3.07513	0.00019
ECT2	A_24_P366033	1894	-3.08247	0.00009
CD1C	A_23_P51767	911	-3.09825	1.26E-08
ARHGAP15	A_23_P84154	298565	-3.10217	2.68E-10
MEF2B	A_24_P282013	100133072	-3.13545	4.31E-11
APOM	A_23_P42265	55939	-3.1532	2.63E-09
PDE7A	A_24_P360529	81744	-3.16143	6.45E-13
THC1906042	A_32_P105694		-3.1615	3.58E-06
CARD11	A_24_P945262		-3.16488	3.10E-06
CXCL13	A_23_P121695	55985	-3.18101	2.06E-06
LTF	A_23_P166848	4057	-3.18891	0.0005
LIMD1	A_23_P434965	8994	-3.19562	0.00043
FLVCR	A_32_P201958		-3.19978	6.05E-16
CRIP2	A_23_P44674	1396	-3.23307	8.33E-13
FYB	A_24_P393740	499537	-3.30763	7.94E-10
LOC283892	A_32_P64016		-3.32168	0.00294

## 【図 26 - 1】

Figure 26

配列名	配列コード	Entrez 遺伝子	倍率変化	P-値
SAA1	A_24_P335092	6288	6.33671	5.34E-08
PRO1073	A_24_P829261		3.52163	4.74E-22
IGSF6	A_23_P106629	10261	3.20438	4.44E-07
GNPMB	A_23_P134426	10457	3.06185	7.08E-14
仮定タンパク質 FLJ34236	A_24_P172600	283373	2.86324	5.80E-06
cig5	A_24_P316965	91543	2.81735	1.58E-07
UNG2	A_23_P92860	499528	2.60157	1.21E-10
SECTM1	A_24_P48204	6398	2.55036	0.00003
10 番染色体 オープニングフレーム 81	A_23_P23980	499377	2.51416	0.00031
AF267875	A_24_P179107		2.45637	0.00001
FLJ31842	A_32_P19539		2.45126	1.06E-07
免疫グロブリンカッパー定常	A_24_P263786	651751	2.37967	0.00078
MS4A4A	A_23_P75769	361734	2.37141	7.41E-11
免疫グロブリンラム定常 1 (Mcg マーカー)	A_23_P72252	28793	2.33179	2.02E-08
APP	A_24_P314159	351	2.29136	2.69E-08
FLJ00310	A_32_P109604		2.27024	2.30E-11
TRIM31	A_23_P122493	294208	2.26583	9.38E-10
NEK3	A_24_P921966		2.25049	0.00373
AQP8	A_23_P26522	343	2.24191	2.51E-07
SLC26A2	A_23_P250951	13521	2.20102	9.54E-14
MGC27165	A_24_P100684	28396	2.19846	4.36E-06
仮定タンパク質 FLJ22671	A_23_P60990	71874	2.1952	0.0003
LOC402619	A_24_P590547		2.19192	6.57E-11
OTTHUMP000000064579	A_24_P548795		2.17797	0.00035
SEPP1	A_32_P4792		2.14534	0.0005
LOC204777	A_23_P121926	29360	2.11948	3.39E-06
THC1975338	A_24_P204374		2.06686	9.62E-07
Igh	A_24_P681218		2.04814	1.24E-11
IGL2	A_24_P15388		2.04428	6.87E-07
仮定タンパク質 FLJ14966	A_23_P2041	84953	2.03083	2.69E-07
IGLC2	A_24_P465799		2.02945	1.49E-06
IGHG1	A_24_P604784		2.02842	0.00035
CLDN8	A_23_P427014	54420	2.01686	3.96E-10
HLA-C	A_23_P70539	3107	2.01468	3.77E-18
MGC27165	A_24_P488083	28396	2.01433	6.73E-06
CNGA1	A_24_P256722	1259	2.01334	0.0001
LOC129026	A_23_P435390		1.99807	0.00017
C6orf123	A_23_P70813	56	1.99653	4.17E-07
P5-1	A_32_P220770		1.99121	2.58E-06
Spm	A_24_P930415	503542	1.98392	0.00928
LIMK1	A_23_P215461	65172	1.98193	3.59E-09
免疫グロブリンラム定常 1 (Mcg マーカー)	A_24_P605563	28815	1.96567	0.00005
IGLL1	A_24_P83102	3543	1.95395	0.00003
AB063751	A_23_P21249		1.94372	1.03E-07
TEX11	A_23_P96501	56159	1.94274	0.00005
DKFZp761N1114	A_24_P51115	213006	1.93269	4.92E-06

【 図 2 6 - 3 】

TP8A1  
 LOC153328  
 C14orf81  
 FLJ31952  
 PLCB4  
 FRMD3  
 ADAMTSL3  
 DKFZp686N02209  
 IFIT2  
 LOC285189  
 PRV1  
 FBXO13  
 OTTHUMP00000028776  
 SST  
 LOC441430  
 SEMA6A  
 HLA-G  
 TPM1  
 LAX  
 CTSZ  
 TSS131215  
 MLST01  
 アンキリンリピートドメインタンパク質 18A に類似  
 IGHM  
 EFNA1  
 CaMKII $\alpha$ NaIpha  
 MGC27165  
 真性一急性赤血球増加症 1; 細胞  
 表面受容体  
 ITGB6  
 MUC20  
 HCG3 遺伝子  
 FN1  
 FLJ45422  
 NMA  
 TTTY1  
 UGT2B11  
 MGC14407  
 BTNL8  
 SGK2  
 EEF1A1  
 A\_23\_P96191  
 LOC388820  
 MGC27165  
 免疫グロブリン $\mu$ 4定常 1 (Mcg  
 マーカー)  
 UNQ2492  
 GSQL  
 CDON  
 ZNF483  
 CREB-H  
 NMNAT3  
 主要組織適合複合体, クラス I, B

A_23_P30075	11980	1.92913	0.00322
A_23_P424051	328258	1.92026	0.00003
A_24_P323298		1.91886	0.00002
A_23_P332413	146857	1.91634	0.00214
A_23_P28898	25031	1.91617	3.81E-18
A_23_P135132	298141	1.91455	0.00773
A_23_P43940	269959	1.90545	0.00682
A_23_P124632	3493	1.90251	0.00003
A_24_P304071	15958	1.90225	0.0101
A_32_P197825	10013493	1.89372	0.0041
A_23_P259868	498099	1.8812	2.19E-07
A_32_P137632	64839	1.8649	4.27E-15
A_24_P239076	91353	1.86172	0.00016
A_23_P252817	6750	1.86114	0.00366
A_24_P851132		1.85431	2.81E-06
A_24_P857669		1.84652	2.38E-22
A_24_P263767	649853	1.84117	6.54E-10
A_24_P179244		1.839	0.00246
A_23_P370952	54900	1.83893	0.0056
A_23_P40240	1522	1.83791	0.00683
A_32_P189781	645687	1.82521	2.41E-09
A_24_P341646		1.82118	0.0017
A_24_P84220	645626	1.81876	1.99E-06
A_24_P813550		1.80962	0.00093
A_32_P254512	13636	1.80887	8.36E-07
A_23_P11800	287005	1.80787	2.01E-19
A_24_P702749	28396	1.8064	0.00067
A_32_P157213		1.80108	5.54E-07
A_23_P154217	311061	1.79716	0.0042
A_23_P92222	200958	1.79458	7.40E-13
A_32_P2362	114061	1.7847	0.00001
A_24_P119745	14268	1.77961	0.0432
A_23_P110012		1.77204	2.12E-16
A_23_P52207	68010	1.77104	0.00005
A_24_P323131	50585	1.76728	0.00889
A_23_P212968	24862	1.76701	0.00071
A_24_P300610		1.76531	0.001
A_24_P851254		1.76165	0.00014
A_23_P131801	171497	1.76012	5.01E-08
A_32_P44316		1.75257	1.35E-09
A_23_P96191		1.74999	6.81E-08
A_32_P49516		1.74914	0.00006
A_23_P259763		1.749	0.00242
A_24_P318990		1.7479	2.42E-07
A_23_P44335	72090	1.74658	0.00002
A_23_P109382	2928	1.73427	0.0041
A_23_P98335	50938	1.7277	0.00138
A_24_P198044		1.72746	0.00127
A_23_P108082	208677	1.7262	0.00295
A_23_P69089		1.72612	0.00856
A_24_P101771	3107	1.7257	4.46E-08

【 図 2 6 - 4 】

GLV8S1  
 C1QB  
 TCF7L2  
 FMO5  
 LOC440361  
 免疫グロブリン重鎖 VH3 に類似  
 c1g5  
 ZDHHC11  
 IGJ  
 FLJ14146  
 HLA-E  
 KIAA1239  
 CNK2  
 EFNA5  
 CDC2L2  
 SCNN1G  
 Ig V<カッパ>  
 FLJ31614  
 DAO  
 ABHD2  
 RP1B9  
 PLEKHB2  
 A\_32\_P42137  
 MLLT4  
 C21orf81  
 A\_23\_P158699  
 C10orf74  
 MYO7B  
 BU729325  
 セリン 結合タンパク質 I  
 UNQ338  
 LOC124199  
 OTTHUMP00000031241  
 DIP13B  
 主要組織適合遺伝子複合体, クラス I, B  
 SATB2  
 F2RL1  
 similar to tripartite motif-containing 43  
 FLJ25224  
 CDC14B  
 NRAP  
 PDCD6IP  
 LOC385503  
 IgH  
 ZFP67  
 LOC346113  
 VPS13A  
 未定  
 アンキリンリピートドメイン 20A に類似  
 A\_24\_P273958  
 FLJ21687  
 TRIM15

A_23_P159435		1.63407	0.00012
A_23_P137366	29687	1.6297	0.00053
A_23_P149798	79938	1.62951	8.89E-18
A_24_P71341	12463	1.62495	5.25E-13
A_24_P144346	100132941	1.6238	0.0003
A_24_P384119		1.62256	9.83E-06
A_24_P28722	65190	1.62145	0.00271
A_24_P153456	79844	1.62131	0.00196
A_23_P167168	360922	1.62119	0.00782
A_23_P160433	79762	1.61885	0.00145
A_23_P30848	3133	1.61731	2.79E-09
A_23_P396934		1.61588	0.00001
A_23_P428887	302703	1.61545	1.30E-10
A_32_P11673		1.61511	0.00644
A_24_P355772	315362	1.61487	3.73E-07
A_23_P206626	20278	1.61468	0.00717
A_23_P361654		1.61362	0.00055
A_23_P231568	242505	1.60467	0.00007
A_23_P139635	114027	1.60376	0.00016
A_24_P824920		1.60278	0.00588
A_23_P111724	154661	1.60122	1.88E-08
A_24_P20200	226971	1.59845	8.53E-08
A_32_P42137		1.59628	0.0035
A_23_P344694		1.59556	0.00075
A_23_P392529	114035	1.5949	5.66E-09
A_23_P158699		1.59318	0.00165
A_23_P75033	28193	1.59174	3.08E-16
A_23_P209799	4648	1.58912	0.00019
A_24_P816073		1.58891	7.36E-07
A_23_P74619	8991	1.58853	8.11E-07
A_23_P94434	649692	1.58846	0.00666
A_24_P714620		1.58832	0.00002
A_23_P28797		1.58775	3.76E-16
A_23_P105747	362860	1.58705	0.00002
A_23_P125107	3106	1.58684	4.88E-10
A_24_P928408		1.58626	8.94E-07
A_23_P58835	14063	1.58337	2.12E-07
A_23_P12972	642446	1.58268	0.00008
A_23_P59430	78252	1.58258	0.00003
A_24_P69625	8555	1.58227	0.00231
A_23_P402765	18175	1.58209	0.00001
A_32_P22338	10015	1.58088	3.44E-08
A_32_P14582	388503	1.58065	0.00807
A_24_P24053		1.57785	0.00284
A_24_P19884	51043	1.57751	3.07E-08
A_24_P58647		1.57599	9.07E-17
A_23_P9472	271564	1.57561	6.54E-10
A_24_P51316		1.57212	0.00412
A_32_P188326		1.56933	4.85E-09
A_24_P773958		1.56925	5.70E-15
A_23_P84941	54634	1.56889	5.34E-06
A_23_P214554	98970	1.56777	0.00003

GHM  
 HOXA5  
 LOC134147  
 MT1G  
 12MelaCE5B3CD  
 FLRT1  
 MGC27165  
 SLC4A4  
 HHLA2  
 AQP12  
 LOC285016  
 UBR1  
 COLM  
 アンキリンリピートドメイン 20A に類似  
 RASSF6  
 AK082468  
 ENST00000327386  
 SECTM1  
 IGLJ3  
 BF675806  
 LUM  
 MUCDHL  
 HIST1H1C  
 01-Sep  
 IGLJ3  
 LU  
 BC020923  
 RIPK3  
 11-Sep  
 LOC283970  
 アンキリンリピートドメイン 18A に類似  
 FLJ22944  
 DKFPz667J0810  
 LOC93082  
 MAWBP  
 P2RY1  
 KIAA1109  
 VVCV29794  
 PRV1  
 EMP1  
 ENST00000333419  
 腫瘍差次的発現 2-株  
 AK127222  
 ECGP  
 CA3  
 A\_23\_P84791  
 FLJ10824  
 仮定 LOC401131  
 MAML3  
 CRG-L2  
 MYLIP  
 GPR105

A_24_P417352	10011362	1.72159	4.27E-12
A_23_P93772	3202	1.71886	1.98E-10
A_23_P144668	134147	1.71504	5.95E-15
A_23_P206707	4495	1.71293	3.96E-07
A_24_P920573		1.71245	0.00186
A_23_P47168	23769	1.70994	0.00007
A_32_P51988		1.70979	0.00003
A_23_P22205	54403	1.70293	1.72E-11
A_23_P368805	11148	1.70126	5.13E-07
A_23_P142856	367316	1.69963	0.0001
A_24_P56134	285016	1.69889	0.00036
A_24_P102203	22222	1.69754	0.00009
A_24_P698125		1.68876	0.0019
A_32_P66222	391269	1.68828	2.21E-08
A_32_P302404	73246	1.6861	8.24E-06
A_32_P46404		1.68346	1.57E-07
A_24_P247117		1.68205	0.00221
A_24_P270905	6398	1.68168	4.97E-13
A_23_P519504		1.68032	0.00103
A_32_P702236		1.67896	0.00788
A_23_P99063	81682	1.67784	0.00014
A_23_P352388	53841	1.67637	0.0064
A_23_P122443	3006	1.67564	4.06E-12
A_24_P393533	300944	1.67422	0.0025
A_24_P510357		1.67166	7.59E-08
A_23_P55716	57278	1.6693	0.00001
A_23_P311895	94272	1.66904	2.24E-11
A_23_P14559	11035	1.66866	0.00002
A_24_P934008		1.66865	0.0087
A_24_P870101		1.66683	7.55E-06
A_32_P150086		1.66499	4.84E-08
A_24_P3872	365476	1.66424	0.00979
A_24_P538459		1.66378	0.00002
A_23_P328740	93082	1.66324	7.62E-07
A_23_P149898	68371	1.66211	7.05E-09
A_24_P225845		1.66208	7.54E-07
A_24_P937135	229227	1.66199	0.00821
A_32_P152586		1.65913	0.00222
A_23_P143589	499099	1.65887	0.00004
A_32_P76488	13730	1.65693	8.10E-07
A_24_P229447		1.65591	7.85E-08
A_24_P145629	313057	1.65518	2.53E-10
A_24_P848126		1.64842	0.00307
A_23_P27822	292810	1.64532	4.23E-07
A_23_P20316	54232	1.64471	0.00743
A_23_P84791		1.64169	2.24E-06
A_23_P311847	253725	1.63841	2.41E-31
A_32_P79190		1.638	1.96E-07
A_32_P132936		1.63572	0.00078
A_24_P49199	342035	1.63544	0.0046
A_23_P31041	218203	1.63505	2.62E-12
A_24_P16584	95364	1.63416	0.00465

【 図 2 6 - 5 】

UGT1A10  
 BCL2L14  
 UGT2B10  
 CST3  
 NOS2A  
 HIST1H1E  
 APOC1  
 FLJ10787  
 真核細胞翻訳開始因子 4E  
 ACMSD  
 COLEC12  
 IKIP  
 CB136271  
 HLA-A  
 SLIT1  
 LOC340012  
 ANKRD20A  
 CGN  
 SAT  
 FLJ22622  
 FLJ21308  
 SLC3A1  
 FGFR2  
 PTK6  
 SLC4A4  
 APOB  
 ZNF217  
 FLJ20035  
 AL109696  
 RIOK3  
 ZBP1  
 ACSL6  
 SEC6L1  
 LCN2  
 A\_24\_P255303  
 ABCB1  
 ERP70  
 CaMKIIINalpha  
 KIAA1775  
 インスタ様増殖因子 2 受容体  
 免疫グロブリンカッパ1定常  
 SGK2  
 LRP4  
 TRPM6  
 ZNF17  
 A\_24\_P631625  
 LOC90271  
 KIAA0573  
 KCB  
 KIAA1671  
 IGVK  
 C6orf85

A_23_P158330	54576	1.56753	2.47E-07
A_23_P128050	500348	1.56747	8.48E-13
A_23_P7342	305264	1.56698	0.00029
A_23_P216294	25307	1.5652	2.10E-10
A_23_P502464	18126	1.56417	4.68E-10
A_23_P170713		1.56293	3.24E-10
A_24_P109214	11812	1.56219	0.00718
A_23_P41470	234311	1.56197	3.99E-08
A_32_P176066	13684	1.56188	0.00207
A_23_P376727	171385	1.5617	0.00094
A_23_P27306	361289	1.56116	0.00515
A_23_P53467	121457	1.55822	9.10E-12
A_32_P127009		1.55694	0.00046
A_32_P234459	3136	1.55595	5.62E-06
A_24_P910566	20562	1.55451	0.00147
A_24_P895836		1.55262	1.01E-09
A_24_P685853	441430	1.55205	2.30E-06
A_24_P45728	70737	1.54934	0.00001
A_23_P378722	302642	1.54547	8.82E-11
A_23_P391198	75767	1.54431	7.56E-09
A_23_P218189	294762	1.54386	0.00024
A_24_P217234	29484	1.54212	0.00026
A_24_P206624	14183	1.54175	0.00018
A_23_P56978	366275	1.54097	1.88E-12
A_32_P349145	54403	1.54045	0.00006
A_23_P79591	238055	1.53988	0.0002
A_23_P210608	7764	1.53932	6.05E-11
A_24_P334361	234311	1.53898	0.00009
A_24_P810476	18213	1.53879	0.00533
A_23_P55584	66878	1.53873	5.43E-06
A_23_P259141	81030	1.53835	9.19E-07
A_24_P941526	23905	1.5376	0.00245
A_23_P316046		1.53701	0.00015
A_23_P169437	16819	1.53661	0.0085
A_24_P255303		1.53631	1.22E-17
A_23_P82523	170913	1.53545	0.0001
A_32_P192804		1.53529	0.00369
A_24_P117620	287005	1.53521	1.98E-13
A_23_P149946	93662	1.53445	7.57E-07
A_23_P156893	16004	1.53435	4.64E-28
A_23_P61068		1.53431	0.00124
A_24_P2151356	171497	1.53084	0.00003
A_24_P403561	228357	1.53066	2.04E-09
A_32_P216712	140803	1.53065	0.00129
A_23_P401723		1.52931	0.00776
A_24_P631625		1.52915	5.70E-06
A_32_P199998		1.52897	1.68E-06
A_32_P62508		1.52883	0.00005
A_23_P25674	1152	1.52784	0.00004
A_24_P687874	85379	1.52626	1.96E-06
A_24_P484904		1.52486	0.00026
A_32_P225941		1.52436	0.00002

## 【図 26 - 6】

CDC14A  
PRKG1  
シトクロム P450, ファミリー-2, サブファミリー-A,  
ポリプレプチド 7 伝達伝子 1  
COLM  
アンキリソリートドメイン 20A に類似  
MCOLN2  
HSD3B1  
KIAA1311  
HLA-A  
RAB8A  
PPARGC1B  
CEACAM7  
EFHD2  
NDP52  
HBG2  
HIST1H1D  
A\_24\_P894345  
ミオシン制御軽鎖 相互作用  
タンパク質  
PDE4D  
インターロイキン 1 受容体, タイプ II  
HLA-B57  
RASD1  
ENMIV29985  
C21orf23  
MGCG27165  
MGCG27165  
S100A5  
FKSG14  
RRM1  
DJ667H12.2  
DSCA17079  
ART3  
SUMF1  
STX16  
ZNF337  
UBD  
ミエリン転写制御因子 1  
テトラトリコバプチド反復配列タンパク質 4 に類似  
(Myo044 タンパク質)

A\_23\_P405110 229776 1.52432 0.00921  
A\_32\_P137149 1.5231 0.00478  
A\_24\_P203696 1548 1.5224 0.00612  
A\_32\_P48456 1.52033 7.88E-14  
A\_32\_P68942 440482 1.52024 9.10E-13  
A\_23\_P23639 68279 1.51967 0.00133  
A\_24\_P925818 1.51962 0.00567  
A\_24\_P927222 225432 1.51588 9.35E-13  
A\_24\_P376483 3105 1.51567 0.00001  
A\_23\_P164752 17274 1.51564 0.00011  
A\_32\_P31832 1.51376 8.22E-11  
A\_24\_P228302 1087 1.51325 0.00037  
A\_24\_P251053 298609 1.51137 4.07E-14  
A\_24\_P322191 10241 1.51075 1.61E-17  
A\_23\_P53137 502369 1.5103 0.00003  
A\_24\_P260639 14957 1.51013 3.36E-11  
A\_24\_P894345 1.50955 0.00275  
A\_24\_P917123 218203 1.509 5.87E-08  
A\_32\_P18034 1.50687 0.0005  
A\_24\_P63019 7850 1.50646 0.00184  
A\_23\_P95917 3107 1.50629 1.90E-06  
A\_24\_P348006 64455 1.50513 0.00191  
A\_32\_P216369 100134159 1.50481 1.02E-07  
A\_32\_P157516 1.50267 0.00029  
A\_23\_P138026 3493 1.5019 0.00023  
A\_24\_P860662 1.50184 0.00513  
A\_23\_P115467 295211 1.50105 0.00012  
A\_23\_P155989 60411 -1.5005 2.41E-12  
A\_23\_P67351 365320 -1.50121 2.20E-19  
A\_24\_P318904 56256 -1.50197 0.00016  
A\_23\_P840463 -1.50404 3.08E-08  
A\_23\_P80918 305235 -1.50443 0.00351  
A\_24\_P612890 -1.50554 9.58E-06  
A\_24\_P36457 362283 -1.50609 0.00252  
A\_23\_P18939 26152 -1.50657 2.26E-06  
A\_23\_P81898 54393 -1.50674 0.00097  
A\_24\_P164815 311726 -1.50684 0.0011  
A\_24\_P92411 -1.50685 0.00226  
A\_24\_P345131 433926 -1.50857 6.63E-14  
A\_23\_P252740 72107 -1.50866 5.58E-21  
A\_24\_P811954 -1.50874 0.00181  
A\_24\_P130952 84451 -1.50906 0.00698  
A\_24\_P255218 25017 -1.51088 0.00025  
A\_23\_P346093 217356 -1.51108 1.15E-06  
A\_23\_P161218 27063 -1.5111 0.00231  
A\_23\_P67725 84823 -1.51143 2.56E-11  
A\_23\_P126291 20643 -1.51211 8.76E-16  
A\_23\_P118815 332 -1.51226 0.00002  
A\_32\_P226073 -1.51288 0.00002  
A\_24\_P221285 -1.51357 1.43E-08

## 【図 26 - 7】

RAB39B  
MGCG2714  
CHES1  
ANP32B  
BRIP1  
KSP37  
PAICS  
LOC284454  
LOC286434  
AP1S2  
A\_32\_P195461  
FLJ00412  
FLJ32745  
ESAM  
LOC51079  
PPI1  
NOXA1  
LST-3  
A\_24\_P84268  
PLAB  
DATF1  
FLJ20105  
清質キャリアーファミリー-25 (ミトコンドリアキャリアー;  
リソ体キャリアー), メンバー-25  
P2RX5  
NOD3  
KLHL5  
LOC440345  
FLJ21120  
RASGRP2  
A\_24\_P287826  
ポリホメオティック 様 1 (ショウジョウバエ)  
EME1  
PRDM15  
ZNF516  
MALTI  
AA151106  
CD86  
DDHD1  
DKFZp451M2119  
PIGR  
NR4A3  
THC1891432  
TPPS32037  
RPS26  
ODC1  
NOLC1  
TIMELESS  
MCM4  
NAP1L1  
LOC440362  
RAD18  
FLJ12604

A\_24\_P408603 67790 -1.51399 0.00788  
A\_23\_P127533 76863 -1.51501 1.53E-16  
A\_32\_P192745 -1.51602 0.00502  
A\_32\_P114146 -1.51642 1.46E-07  
A\_23\_P15844 360588 -1.51655 0.00154  
A\_23\_P41528 83888 -1.51733 0.00425  
A\_24\_P200427 67054 -1.51859 8.07E-16  
A\_24\_P734060 -1.51901 1.16E-08  
A\_24\_P538495 -1.52029 0.00624  
A\_24\_P190804 8905 -1.52037 0.0002  
A\_32\_P195461 -1.52083 0.00019  
A\_23\_P79069 314596 -1.5211 4.01E-06  
A\_32\_P234391 -1.52195 0.00418  
A\_24\_P13190 -1.52301 0.0001  
A\_32\_P207243 -1.52524 0.00003  
A\_23\_P133995 68816 -1.52695 3.72E-18  
A\_23\_P256973 -1.5276 0.00044  
A\_24\_P713267 -1.52803 0.00316  
A\_24\_P84268 -1.52854 4.50E-08  
A\_23\_P16523 29455 -1.52893 8.19E-06  
A\_32\_P19917 -1.52923 3.62E-08  
A\_23\_P96325 236930 -1.53065 3.38E-06  
A\_23\_P9435 227731 -1.5312 0.00198  
A\_23\_P433785 94045 -1.5315 3.92E-06  
A\_23\_P340019 -1.53251 0.00068  
A\_24\_P17710 51088 -1.53302 0.00584  
A\_32\_P11359 -1.53305 0.00037  
A\_23\_P112016 10395 -1.53423 0.0064  
A\_23\_P64058 10235 -1.53431 8.48E-09  
A\_24\_P287826 361409 -1.53483 9.96E-07  
A\_23\_P204246 1911 -1.53487 0.00294  
A\_23\_P368225 287634 -1.5356 1.43E-11  
A\_23\_P145989 114604 -1.53745 0.00003  
A\_24\_P910325 291406 -1.53767 7.27E-07  
A\_32\_P76576 -1.53835 1.98E-06  
A\_32\_P209778 -1.53874 0.0015  
A\_23\_P44155 84544 -1.53887 0.0081  
A\_23\_P205623 80821 -1.53889 0.00438  
A\_24\_P400172 285023 -1.53917 0.0005  
A\_24\_P844984 25046 -1.53963 6.79E-06  
A\_23\_P388566 18124 -1.54167 6.39E-07  
A\_32\_P9931 -1.54183 2.36E-06  
A\_32\_P11181 -1.54214 3.10E-17  
A\_32\_P90987 -1.54231 3.35E-35  
A\_23\_P165840 24609 -1.54578 1.84E-16  
A\_23\_P202143 70769 -1.54597 4.32E-13  
A\_23\_P53276 83508 -1.54664 4.08E-19  
A\_23\_P370989 17217 -1.54674 1.81E-19  
A\_24\_P304458 -1.5493 0.00717  
A\_32\_P139738 440362 -1.55044 0.00027  
A\_23\_P121222 58186 -1.55161 4.72E-06  
A\_23\_P380208 72789 -1.55233 0.00806

## 【図 26 - 8】

HNRPR  
A\_32\_P57013  
KIAA1287  
A\_32\_P8971  
POLR2D  
NBEA  
AKAP13  
PDE4DIP  
ZNF6  
H63 乳癌発現遺伝子  
MALTI  
DUSP1  
A\_32\_P327750  
PRKAA2  
RAB6IP1  
GARNL1  
TIMM10  
A\_24\_P636179  
C6orf173  
CHEK1  
PTGIS  
WDR4  
LOC344760  
MTBP  
CENPA  
OLFM1  
HCAP-G  
AK083202  
AK001796  
SQLE  
WASF3  
THOC1  
CDCA2  
KLF15  
ストレス関連小胞体  
タンパク質 1  
SLC30A6  
LOC440823  
BCL2A1  
ST7  
QATA12672  
CAV1  
KHGF15301  
PTGDS2  
RABEP1  
UNQ1971  
A\_24\_P349648  
C18orf1  
KIAA0470  
PAICS  
KCNJ1  
ZWINT  
KIAA0562

A\_24\_P724984 -1.55301 0.00006  
A\_32\_P57013 -1.55397 2.03E-08  
A\_23\_P420269 360589 -1.55432 1.13E-07  
A\_32\_P8971 -1.55464 4.43E-18  
A\_32\_P219753 5433 -1.55488 1.63E-09  
A\_23\_P66278 26960 -1.55501 0.0015  
A\_24\_P7642 642956 -1.5553 2.22E-07  
A\_32\_P110550 -1.55563 0.00628  
A\_23\_P340149 245595 -1.55653 0.00003  
A\_23\_P140469 113201 -1.55668 0.00625  
A\_24\_P116909 240354 -1.55821 0.00499  
A\_23\_P110712 19252 -1.55895 0.00021  
A\_32\_P327750 -1.56008 0.00112  
A\_23\_P52109 78975 -1.5602 0.00435  
A\_23\_P321201 308942 -1.56095 1.30E-10  
A\_24\_P922969 253959 -1.56184 0.00524  
A\_32\_P115162 -1.56287 0.00064  
A\_24\_P636179 -1.56323 0.0015  
A\_32\_P143245 689399 -1.56345 1.96E-11  
A\_23\_P116123 1111 -1.5635 1.49E-15  
A\_24\_P48723 25527 -1.56406 0.00253  
A\_23\_P211302 10785 -1.56591 1.87E-18  
A\_24\_P739355 -1.56659 1.32E-13  
A\_23\_P357794 27085 -1.5672 0.00001  
A\_24\_P413884 12615 -1.56789 4.09E-07  
A\_24\_P408601 10439 -1.56825 2.05E-07  
A\_32\_P169679 -1.56826 0.00026  
A\_24\_P256404 -1.56885 0.00228  
A\_24\_P825942 -1.56992 0.00187  
A\_23\_P146284 6713 -1.57075 0.00049  
A\_24\_P176079 245880 -1.57119 5.08E-06  
A\_23\_P78372 9984 -1.57136 0.00045  
A\_23\_P385861 108912 -1.57404 1.90E-12  
A\_24\_P20327 28999 -1.57457 0.00071  
A\_24\_P579862 100129720 -1.57616 0.00499  
A\_24\_P342807 298786 -1.5767 5.28E-07  
A\_24\_P595223 -1.57787 2.52E-07  
A\_23\_P152002 12044 -1.57903 0.0007  
A\_24\_P141019 7982 -1.5808 0.0016  
A\_32\_P49211 -1.58185 0.00631  
A\_32\_P56489 -1.58208 0.00062  
A\_24\_P854896 -1.58435 0.00469  
A\_23\_P21907 54486 -1.58438 0.00344  
A\_24\_P399174 54189 -1.58528 0.00001  
A\_23\_P78136 -1.58557 0.00084  
A\_24\_P349648 -1.58715 0.00424  
A\_32\_P31206 -1.58733 0.0003  
A\_23\_P348857 645455 -1.59013 0.00243  
A\_23\_P41280 67054 -1.5905 2.68E-22  
A\_23\_P501781 56379 -1.59383 0.00001  
A\_23\_P63789 11130 -1.59391 1.01E-24  
A\_23\_P200047 230967 -1.59458 0.0006

## 【図 26 - 9】

FLJ21069  
MELK  
MCM6  
BCO11998  
ENO1  
MGCG5971  
HNRPD  
LOC146909  
C10orf3  
C6orf192  
A\_32\_P201976  
D15Wsu75e  
ZNF594  
A\_32\_P17439  
AKT1  
RPL23  
RDEF1  
LPL  
FLJ23311 タンパク質  
APG-1  
COL4A3  
THC1808895  
LRLE1  
A\_32\_P138666  
ZNF559  
ZDHHC22  
ZNF25  
HEC  
FLJ20641  
AF15Q14  
CYR61  
C3  
STYX  
KIAA0101  
ATO1H  
VWVOX  
TYMS  
CD2  
NCR1  
MASP1  
LOC93081  
Zinc-アルファ-2-糖タンパク質前駆体類似  
(Zn-アルファ-2-糖タンパク質)(Zn-アルファ-2-GP)  
KIAA1430  
CD3Z  
C14orf118  
DKFZp779P0659  
GTP 結合タンパク質 6 (推定)  
PTPN11  
RRS1  
FXR1  
WDR32  
NEIL3

A\_23\_P417363 298801 -1.59475 0.0039  
A\_23\_P94422 362510 -1.59477 4.29E-22  
A\_23\_P90612 4175 -1.59888 8.48E-19  
A\_32\_P42104 -1.59906 2.09E-13  
A\_32\_P229365 -1.59942 0.00037  
A\_23\_P423462 221241 -1.6009 0.00533  
A\_24\_P123245 79256 -1.60123 4.90E-09  
A\_24\_P680947 70218 -1.60224 7.17E-11  
A\_23\_P115872 55165 -1.60237 1.58E-07  
A\_24\_P85411 -1.60449 0.00036  
A\_32\_P201976 -1.60605 0.00003  
A\_23\_P68966 315160 -1.60644 0.0058  
A\_23\_P321160 84622 -1.60699 0.00025  
A\_32\_P17439 -1.60874 0.00041  
A\_23\_P2960 24185 -1.60889 8.71E-06  
A\_24\_P205242 -1.61006 0.00004  
A\_23\_P71526 50807 -1.61029 0.00624  
A\_23\_P146233 24539 -1.61102 9.09E-06  
A\_23\_P35871 108961 -1.61181 5.55E-10  
A\_23\_P363936 18415 -1.61185 0.00018  
A\_23\_P170679 12828 -1.61193 0.00466  
A\_32\_P202082 -1.61328 0.00765  
A\_32\_P846696 -1.61526 0.00827  
A\_32\_P138666 -1.61738 0.00145  
A\_24\_P284584 84527 -1.61912 0.00082  
A\_32\_P75243 -1.61953 0.00736  
A\_23\_P381577 219749 -1.62122 0.00087  
A\_23\_P50108 67052 -1.6216 7.05E-16  
A\_23\_P87773 55010 -1.62183 0.0008  
A\_24\_P940678 311327 -1.62437 0.00099  
A\_24\_P370946 16007 -1.62574 0.00257  
A\_23\_P101407 12266 -1.62846 8.90E-07  
A\_24\_P910262 56291 -1.62914 1.52E-07  
A\_23\_P117852 300795 -1.63426 6.46E-16  
A\_23\_P332246 474 -1.6348 0.00001  
A\_24\_P929558 -1.63515 0.00013  
A\_23\_P50096 22171 -1.6358 6.33E-11  
A\_23\_P161076 497761 -1.63594 1.61E-06  
A\_23\_P108042 17086 -1.6371 0.00482  
A\_23\_P212263 5648 -1.6381 0.0017  
A\_23\_P362046 75623 -1.63988 2.27E-15  
A\_24\_P49267 -1.64128 0.00166  
A\_32\_P30153 306469 -1.64152 0.00062  
A\_23\_P34676 12503 -1.64208 0.00012  
A\_24\_P927311 -1.64208 0.00793  
A\_24\_P937306 -1.64323 0.00224  
A\_24\_P358381 8225 -1.64641 0.00077  
A\_23\_P105436 -1.64871 0.00003  
A\_23\_P146187 59014 -1.64937 7.68E-13  
A\_24\_P345781 -1.64962 0.00081  
A\_32\_P133005 79269 -1.65022 0.00214  
A\_23\_P155711 290729 -1.65133 1.39E-08

## 【 図 2 6 - 1 0 】

A_24_P944275	A_24_P944275	-1.65138	0.00105
CENPF	A_24_P96780	257649	-1.6521
UNQ496	A_24_P311577	70681	-1.65245
INPP5E	A_23_P94875	64436	-1.65353
PPP1R12A	A_23_P204564	17931	-1.65486
LOC151648	A_24_P923984		-1.65498
DNA2L	A_24_P366107	309762	-1.65833
CDC2	A_23_P138507	983	-1.65866
LOC400509	A_32_P78809		-1.66164
LOC441124	A_32_P234294		-1.66177
STAC	A_24_P234415	363152	-1.66221
FVB	A_24_P393740	499537	-1.66221
UHRF1	A_23_P208880		-1.66424
SNX27	A_32_P31300		-1.6657
A_32_P119154	A_32_P119154		-1.66687
RBBP4	A_24_P912095	5928	-1.67234
THC1933749	A_24_P833191		-1.67257
MGC32020	A_23_P338505	502320	-1.67589
AD024	A_23_P51085	68442	-1.67801
CLTB	A_23_P252671	74325	-1.68216
FABP5	A_23_P59877	728641	-1.68366
CCR6	A_24_P234921	75296	-1.68375
CCR7	A_23_P343398	12775	-1.68663
EFHA2	A_32_P202502	364601	-1.6885
CDC45	A_23_P104651	67849	-1.69129
LOC116068	A_24_P15658		-1.69999
MBD2	A_32_P107777		-1.70036
MGC4308	A_23_P132874	66497	-1.70138
TA-KRP	A_23_P431252	243574	-1.70547
RPS3	A_24_P218765		-1.71179
EVA1	A_24_P278552	300679	-1.71391
ANGPT2	A_24_P932435	11601	-1.71451
ZNF251	A_23_P418204	90987	-1.71518
TACR1	A_23_P95125	6869	-1.71685
DKFZp313L052	A_32_P489920		-1.72121
FBXO36	A_23_P422981	130888	-1.72291
LSAMP	A_24_P794631		-1.72707
LOC51270	A_23_P10518	51270	-1.72817
TTID	A_23_P110764	9499	-1.72846
RPS6KB2	A_24_P392201	108995	-1.73119
MONDOA	A_24_P415618	208104	-1.73215
CTCF	A_23_P40225	664799	-1.73245
FLJ23047	A_24_P920355	304007	-1.73432
ARHGFE10	A_23_P356216		-1.73527
KITLG	A_24_P929231		-1.73793
TIMP3	A_23_P211468		-1.73836
ZNF509	A_24_P154573	75079	-1.73888
NPTX1	A_23_P124905	266777	-1.73914
SNF1LK	A_23_P132115	150094	-1.74113
C1orf24	A_23_P217832	63913	-1.74294
LOC338819	A_24_P255845		-1.74794
KIAA1524	A_24_P351466	360711	-1.75465

## 【 図 2 6 - 1 2 】

A_32_P164477	A_32_P164477	-1.94672	0.00026
DLX2	A_24_P45980	1746	-1.95106
LOC285331	A_23_P396981	320234	-1.95707
EPHB4	A_23_P168443	13846	-1.95748
ADAMTS1	A_23_P211039	9510	-1.96396
DSVL30277	A_24_P822931		-1.97534
DMRT2	A_32_P213459	226049	-1.97754
MGC33653	A_23_P350591	139105	-1.98786
RC1	A_24_P924185		-1.98854
ULBP3	A_24_P672143		-1.99705
FLJ10808	A_32_P158053		-2.00704
C22orf1	A_24_P325025		-2.01135
BC031872	A_24_P25498		-2.01586
NR4A1	A_23_P128230	15370	-2.02029
CD69	A_23_P87879	12515	-2.02309
FYGN18466	A_24_P101200		-2.02704
COLEC11	A_24_P388322	71693	-2.02755
BC030635	A_24_P145216		-2.02884
MGC5347	A_24_P922252		-2.03053
NLN	A_32_P891680		-2.03671
DKFZp886O04253	A_24_P913819	242594	-2.03737
TRAPPC6B	A_24_P942132	78232	-2.03761
CP110 タンパク質	A_23_P26501	9738	-2.03825
SE20-4	A_23_P170608	52808	-2.04322
PDE7A	A_32_P137382		-2.04507
LOC339881	A_24_P846810		-2.05671
RBMX	A_32_P66392		-2.05918
A_24_P745635	A_24_P745635		-2.05939
MAX	A_24_P932488		-2.05956
KIAA1432	A_24_P306136	226089	-2.06054
A_32_P191066	A_32_P191066		-2.06831
EGR3	A_23_P216225	13655	-2.07232
NHLRC2	A_23_P35376		-2.10235
LOC441207	A_24_P911310		-2.11782
C4orf7	A_23_P362894	260436	-2.12262
KIAA0103	A_32_P115277		-2.12557
HIST1H1B	A_23_P250385	3009	-2.13668
A_24_P693768	A_24_P693768		-2.14378
C12orf2	A_23_P116712	312846	-2.15256
MGC10814	A_23_P79032		-2.15611
FLJ90396	A_24_P382401	163049	-2.18019
C6orf155	A_23_P156408	79940	-2.198
OTTHUMP00000016909	A_24_P769529	380669	-2.2099
A_24_P238386	A_24_P238386		-2.21197
SESTD1	A_23_P367610	295678	-2.21611
SLC22A18	A_32_P174121		-2.27022
RAN	A_32_P125233		-2.29257
C20orf160	A_23_P91414	140706	-2.32223
AF035297	A_24_P737492		-2.32936
FOS	A_23_P106194	2353	-2.33116
TSLP	A_23_P121987	85480	-2.3473
POLK	A_24_P919863		-2.36932

## 【 図 2 6 - 1 1 】

A_32_P192853	A_32_P192853	-1.75509	0.00007
BCCIP	A_24_P1255	66165	-1.75653
SYNCRIP	A_24_P940599		-1.75804
WDHD1	A_32_P148602		-1.76104
B3GALT4	A_24_P845082		-1.7633
C8FW	A_23_P123503	78969	-1.76337
ZAP70	A_23_P39682	301348	-1.7702
DKFZP564G092	A_24_P936041		-1.77094
FLJ43683	A_24_P522976		-1.77203
LOC441220	A_24_P925635		-1.77231
PRO2964	A_32_P119998		-1.77489
K-ALPHA-1	A_23_P430156	55415	-1.77918
AATK	A_23_P10559	690853	-1.79189
COL8A1	A_24_P139152		-1.79505
LOC401588	A_32_P66570		-1.79573
LOC339903	A_23_P80551	26172	-1.79603
EIF3S5	A_24_P940944	66085	-1.80204
ARTS-1	A_24_P63537	80897	-1.80209
TWSG1	A_24_P211064	65960	-1.80286
VMP1	A_32_P9753		-1.80956
HCAP-G	A_23_P155815	64151	-1.81083
HSPH1	A_23_P88119	10808	-1.81233
C8FW	A_32_P38821		-1.81799
RAB3IP	A_24_P93624	216363	-1.82817
LRP8	A_23_P200222	7804	-1.82902
SHOX	A_23_P22761	6473	-1.8329
CXCR4	A_23_P102000	12767	-1.83681
BC043195	A_32_P94160	78975	-1.83731
CNP	A_23_P10798	25275	-1.83824
NYD-SP16	A_23_P7744	294594	-1.84121
CLIC6	A_23_P385067	209195	-1.8417
JAK3	A_24_P59687	25326	-1.84278
EEF1A1P2	A_24_P603453		-1.85096
NDE1	A_24_P210675	83836	-1.8521
PAX8	A_23_P324916	18510	-1.85478
FÉRD3L	A_23_P422849	114712	-1.86086
ZNF367	A_32_P183218	238673	-1.86233
PHKA1	A_23_P258531	18679	-1.86618
ADAMTS1	A_23_P342275	11504	-1.86963
MYL6	A_32_P3600		-1.87229
LOC339967	A_24_P109101	339967	-1.87695
8 番染色体 オープンリーディングフレーム 4	A_23_P253350	56892	-1.88932
UBQLN1	A_24_P338121	29979	-1.89073
ZFP30	A_23_P119735	22693	-1.89182
CHD2	A_24_P85317	244059	-1.89208
HSPC154	A_24_P74088	307210	-1.91901
ARPP-21	A_23_P315802	10777	-1.9239
CANP	A_24_P332314	374393	-1.92867
KIAA0620	A_23_P80752	23129	-1.93192
CYFIP2	A_24_P465879		-1.93263
C6orf198	A_23_P434398	167838	-1.94145
C10orf82	A_23_P314876	67507	-1.94368

## 【 図 2 6 - 1 3 】

LOC51152	A_24_P214184	51152	-2.3724
NKD1	A_24_P304881		-2.37731
REST	A_24_P942579	5978	-2.41803
CCL19	A_23_P123853	6363	-2.47667
SNIP1	A_23_P23175	313588	-2.53055
FLJ11342	A_24_P268662	303953	-2.53093
KIAA1586	A_24_P101047	57691	-2.57808
GTPBP2	A_24_P77826		-2.64576
C8orf32	A_24_P941359	306934	-2.72357
CXCL13	A_23_P121695	55985	-2.76064
EGR1	A_23_P214080	24330	-2.77022
LOC284058	A_32_P210106		-2.99167
MMP1	A_23_P1691	4312	-3.27706
LOC284058	A_24_P316381		-3.61807

## 【図 27 - 1】

Figure 27

配列名	配列コード	Entrez 遺伝子	倍率変化	P-値
OLF4	A_24_P181254	290409	6.19335	2.92E-14
リボソームタンパク質 S4	A_23_P324384	690845	3.92713	0.00841
FLJ25393	A_24_P305993	315438	3.82528	0.00211
FLJ21162	A_23_P386478	79931	3.63174	2.30E-10
TTYT15	A_24_P348861	100133422	3.61598	3.07E-09
EIF1AY	A_24_P237511	317163	3.61305	0.00032
DBY	A_23_P217797	8653	3.5582	7.53E-17
CYorf15A	A_23_P364792	246126	3.54097	0.00055
GW112	A_23_P27789	290409	3.37203	3.95E-10
CLECSF9	A_24_P78531	56619	3.33298	0.00135
S100A9	A_23_P23048	94195	3.26362	0.00009
再生肺島由来 3 ガンマ	A_32_P85628	24618	3.20387	0.00004
ART3	A_23_P80918	305235	3.14924	0.00007
CXCL3	A_24_P183150	20310	3.02695	6.16E-08
KIAA1404 タンパク質	A_23_P68462	98999	2.96907	4.13E-06
CXCL11	A_23_P125278	56066	2.87122	0.00007
DEFA6	A_24_P363711	1671	2.63504	0.00358
TFEC	A_32_P184394	26296	2.63059	0.00028
BCL2A1	A_23_P152002	12044	2.63023	5.42E-08
C6orf32	A_23_P358394	306934	2.58744	0.00255
CHRD12	A_23_P13548	69121	2.5535	0.00013
SAI1	A_24_P335092	6288	2.51707	0.00881
ECT2	A_24_P366033	1894	2.49818	0.00193
UTY	A_23_P329835	7404	2.46771	0.00003
CYorf15B	A_23_P98658	84663	2.46762	1.97E-06
FLJ10884	A_23_P137484	685355	2.42911	1.94E-07
SELL	A_23_P103522	20343	2.41679	0.00589
AIM2	A_32_P44394	383619	2.41618	0.00045
MGC10814	A_23_P79032		2.36847	3.15E-13
IL2RA	A_23_P127288	25704	2.31902	1.37E-07
LCN2	A_23_P169437	16819	2.31046	2.47E-06
MMP3	A_23_P161698	171045	2.30314	0.00286
TPO	A_24_P257224	7173	2.2722	4.21E-07
A_24_P238386	A_24_P238386		2.27147	3.40E-13
CXCR6	A_23_P109913	80901	2.26698	1.37E-06
TRIM22	A_23_P203498	10346	2.22541	2.09E-08
VSNL1	A_23_P209978	26950	2.2098	0.00013
RBMX	A_32_P56392		2.19717	0.00118
KCNJ10	A_24_P387875	16513	2.18892	7.56E-06
A_32_P327750	A_32_P327750		2.18518	2.83E-08
REG4	A_24_P58673	445583	2.16598	0.00005
FLJ30469	A_24_P323148	502308	2.15915	0.00257
TD02	A_23_P80974	56720	2.14203	0.00322
AKAP12	A_23_P111311	83425	2.14102	0.0065
BRDG1	A_23_P7185	56792	2.13689	0.00055
SYCP2	A_24_P333644	320558	2.1332	0.00625
K5B	A_23_P331098	332131	2.1108	0.00511
KCND3	A_32_P140268	56543	2.09083	0.00859

## 【図 27 - 3】

UBQLN1	A_24_P338121	29979	1.82449	0.00315
FLJ32191	A_23_P380951	499120	1.82069	0.00113
LOC133374	A_24_P811954		1.81944	0.00003
HBPD	A_24_P626850	9563	1.81915	0.00347
LOC339903	A_23_P80551	26172	1.81873	0.0002
ATF3	A_23_P34915	11910	1.81707	4.97E-09
C14orf79	A_23_P376870	122616	1.81595	0.00157
APG-1	A_23_P363936	18415	1.81584	0.00001
SSH2	A_32_P142943		1.81541	0.00048
ME1	A_23_P8196	17436	1.81454	1.18E-07
APOL1	A_23_P17837	8542	1.81406	0.00831
MGC19764	A_32_P67223		1.81254	0.00171
IFI44	A_23_P23074	310969	1.80962	9.01E-07
C3	A_23_P101407	12266	1.80857	0.00036
LOC285331	A_23_P396981	320234	1.80814	0.00644
FLJ21069	A_23_P417363	298801	1.80622	0.00006
G1P2	A_23_P819	9636	1.80311	2.88E-13
ADRBK2	A_23_P251686	320129	1.79001	0.00002
DMBT1	A_23_P86599	170568	1.78828	0.00002
TORC3	A_32_P80016		1.78443	0.00225
LAX	A_23_P438	54900	1.78089	5.34E-06
CNP	A_23_P10798	25275	1.77792	0.0017
PIM3	A_23_P61398	223775	1.7758	3.03E-09
CRSP6	A_24_P941459		1.77493	0.00002
ARHGEF10	A_23_P356216		1.76766	0.00151
KAL1	A_23_P429950	3730	1.76533	0.00378
核タンパク質 Skp1 (Ski- 相互作用タンパク質) (SNW1 タンパク質) (核受容体コアアクター NCoA-62) に類似	A_32_P82119		1.76409	0.00006
C18orf1	A_32_P31206		1.75717	1.05E-06
FLJ13612	A_32_P187126		1.75618	0.00046
UNC5CL	A_23_P428298	301225	1.7518	0.00393
CCL20	A_23_P17065	29538	1.74566	0.00003
CLDN1	A_23_P57784	9076	1.74398	0.00002
INPP5E	A_23_P94875	64436	1.74296	0.00522
DDX3X	A_23_P317657	13205	1.74055	9.17E-14
TRIM5	A_23_P356526	667823	1.73687	4.98E-07
YES1	A_23_P164507	7525	1.73461	0.00133
ノボリン-1 様	A_32_P335921	685646	1.73143	0.00837
IF	A_23_P7212	79126	1.72986	0.00027
PIK3R3	A_23_P22970	8503	1.72671	0.00071
TAGAP	A_24_P354724	308097	1.72647	0.00214
GALNAC4S-6ST	A_32_P94176		1.72585	2.19E-06
LOC93349	A_23_P337753	93349	1.7238	0.00001
KLHL3	A_23_P133543	26249	1.71317	4.28E-09
BMP7	A_24_P91566	12162	1.71263	0.00084
FLJ38984	A_23_P321377	127703	1.7113	0.00284
オキソグルタル酸 (アルファ-ケトグルタル酸)	A_24_P39195	27199	1.71	0.00663
受容体 1	A_23_P152570		1.70704	0.0022
TOH1L2	A_23_P10518	51270	1.70618	0.00885
LOC51270	A_24_P246573	23254	1.70417	3.58E-06

## 【図 27 - 2】

HLA-DQB2	A_23_P136683		2.0842	6.00E-10
CYP2U1	A_24_P913156		2.0744	0.00473
DIAPH2	A_23_P254212	29935	2.07003	2.91E-06
RIKEN cDNA A630077B13 遺伝子				
RIKEN cDNA 2810048G17				
に類似	A_23_P7827	215900	2.05787	0.00011
LRRC2	A_23_P155463	74249	2.05097	0.00014
GBP1	A_23_P62890	304266	2.04986	0.00008
ARFD1	A_23_P167384	373	2.03847	0.00011
LRP8	A_23_P200222	7804	2.03014	2.67E-09
CYFIP2	A_24_P465879		2.03006	0.00085
FLJ90396	A_24_P382401	163049	2.02083	0.00456
HLA-DMB	A_24_P481844		2.01735	5.74E-06
SOC3	A_23_P207058	9021	2.01071	3.43E-07
OAS2	A_24_P343929	363938	2.00087	0.0007
IFNG	A_23_P151294	3458	2.0007	0.00801
PCSK9	A_32_P142440	298296	1.97869	2.22E-16
VH4	A_23_P158817	3492	1.97817	2.74E-06
EPHB4	A_23_P168443	13846	1.95229	9.90E-06
FLJ21616	A_24_P832736	79618	1.94382	0.00022
KIAA1115	A_23_P194448	361502	1.94246	0.00067
ADPRT1	A_24_P726495		1.94022	0.0038
SLC6A14	A_24_P365721	298340	1.93357	0.00001
HLA-DRB5	A_23_P45099	731247	1.93256	0.00003
BQ013066	A_32_P107994		1.9311	0.00079
MMP1	A_23_P1691	4312	1.926	0.0056
CMP	A_23_P377935		1.92496	0.00855
CD86	A_24_P131589	56822	1.92217	0.00092
IRTA2	A_23_P201211	83416	1.9198	3.22E-09
CCR6	A_24_P234921	75296	1.91903	0.00176
RP11-53124.2	A_24_P366644		1.91469	8.09E-06
BF	A_23_P156687	294257	1.90484	7.92E-07
HLA-DRB3	A_24_P845223		1.8941	8.80E-06
PSMB9	A_23_P111000	16912	1.88857	7.31E-10
CXCL10	A_24_P303091	3627	1.8841	0.00124
ASPN	A_23_P216429	306805	1.88323	0.00334
FOS	A_23_P106194	2353	1.87816	0.00012
COVA1	A_24_P391468	209224	1.87411	0.00053
IRX5	A_23_P9779	54352	1.87305	0.00055
C20orf174	A_32_P206479	128611	1.86005	0.00844
SESTD1	A_23_P367610	295678	1.85227	0.00364
CEACAM6	A_23_P218442	4680	1.8458	0.00048
DKFZp451J1719	A_24_P32790	55432	1.84546	0.00114
EGR3	A_23_P216225	13655	1.8454	0.00919
PRKY	A_24_P186030	5616	1.84191	2.06E-06
GPCR	A_23_P214267	301266	1.84079	0.00032
CHD2	A_24_P85317	244059	1.83918	0.00819
A_24_P925966	A_24_P925966		1.8387	0.00213
FLJ12443	A_24_P406006	361467	1.8355	0.00039
A_32_P188127	A_32_P188127		1.82847	0.0004
ankyrin repeat and IBR domain containing 1	A_23_P93912	368062	1.82718	0.00134
VMP1	A_32_P9753		1.82449	1.47E-19

## 【図 27 - 4】

AK124713	A_32_P235358		1.70142	0.00012
BLZF1	A_24_P119259	8548	1.69859	0.00042
SOX14	A_32_P183652		1.69716	0.00516
BATF	A_23_P128974	10538	1.69514	0.00405
ST3GAL2	A_32_P184746		1.69452	0.00003
FLJ27099	A_32_P200144		1.69278	0.00066
HLA-DRB3	A_23_P145336	731247	1.69205	0.00005
HGEL18516	A_24_P42373		1.68606	0.00644
HLA-DQB2	A_23_P19510	3120	1.68354	3.23E-07
プロテインホスファターゼ1F (P22C domain containing)	A_24_P125894	9647	1.68302	0.00099
HLA-DQB1	A_32_P191417		1.6825	0.0097
TK2	A_24_P219324	7084	1.68054	0.003
LOC440823	A_24_P595223		1.67752	0.0012
PLEK	A_23_P209678	5341	1.67491	0.00723
BTN3A3	A_24_P311917	10384	1.67471	0.00008
RBM53	A_32_P139551		1.66868	0.00236
BLP1	A_23_P10927	83877	1.66713	0.00602
NNMT	A_23_P127584	4837	1.66355	0.0001
SLCO4A1	A_23_P5903		1.66268	6.17E-12
C14orf161	A_23_P77043	79820	1.66202	0.001
TRB@	A_23_P352861	28619	1.65978	0.00171
PLAC8	A_24_P183128	360914	1.65785	0.00037
SP5	A_32_P183718	296510	1.65609	0.00003
TCEA1P	A_24_P712193		1.65525	0.00361
LOC343981	A_24_P212997		1.65216	2.99E-10
MSCP	A_23_P216004		1.65064	7.32E-06
FUT1	A_23_P107963	81919	1.64961	0.00889
LOC374392	A_24_P229426	643637	1.64822	0.00122
NUCB2	A_24_P595460		1.64807	0.00136
SNX16	A_23_P258891	64089	1.64683	0.00017
LSAMP	A_24_P794631		1.64574	0.00007
RBL1	A_24_P276102	19650	1.64502	0.00021
ASSP6	A_24_P900555		1.64419	0.00242
KIAA0103	A_32_P115277		1.64383	0.00739
HLA-DRA	A_32_P115555		1.64327	8.87E-07
BCR	A_24_P127235		1.64115	0.00565
GGA1	A_24_P926400	26088	1.64017	0.00012
NLF2	A_24_P788878	75697	1.63861	5.98E-06
VNN1	A_23_P255345	29142	1.63853	0.00067
PLAC8	A_23_P81219	360914	1.63356	2.07E-06
KIAA0844	A_23_P86610	216049	1.6332	0.00312
SPINK1	A_23_P214079	20730	1.63281	5.51E-08
UNC0577	A_24_P323421	338366	1.63258	0.00693
CABP7	A_24_P177236	360970	1.63235	0.00431
MAP3K8	A_23_P23947	116596	1.63198	0.00004
STX16	A_24_P36457	362283	1.62911	0.00064
FLJ45832	A_32_P29408	100130623	1.62716	0.00124
RNF34	A_24_P278839	80196	1.61904	0.003
EPSTI1	A_23_P105794	108670	1.61885	0.00243
QSOX2	A_23_P74609	50486	1.61632	0.00484
BIRC5	A_23_P118815	332	1.61483	0.00001
CARD11	A_24_P945262		1.61479	0.0015



## 【 図 27 - 5 】

ACE2	A_23_P252981	302668	1.61464	5.76E-06
MMP7	A_23_P52761	25335	1.61421	0.00924
HSXIAPAF1	A_24_P557479	54739	1.61262	8.59E-07
IER3	A_23_P42257	8870	1.61182	2.04E-12
FLJ34790	A_23_P362191	284029	1.60783	0.0071
THC1849214	A_32_P144390		1.60691	2.32E-06
TCF7L1	A_23_P142872	21415	1.60225	0.00135
FCHSD2	A_32_P163594		1.6014	0.00009
LDLR	A_23_P208595	300438	1.60015	0.0003
HLA-A	A_23_P408353	3105	1.59971	3.73E-06
AFP	A_23_P58205	11576	1.59945	0.00818
PI3	A_23_P210465	5266	1.59758	1.93E-09
TACC3	A_23_P212844	21335	1.58777	0.00032
A_32_P68443	A_32_P68443		1.58752	0.00056
CDH6	A_32_P134764		1.58374	0.00776
NCF4	A_32_P109508	4689	1.58295	0.00563
TPM4	A_23_P141974		1.58102	4.70E-11
CH3L1	A_23_P137665	89824	1.57649	0.00769
C11orf23	A_24_P261488	52036	1.57505	0.00535
THC1873675	A_32_P17343		1.57445	0.00258
BGCIP	A_24_P1255	66165	1.5742	0.00579
ATCV32560	A_23_P373126		1.57002	0.00003
MIA	A_23_P4714	81510	1.56961	1.65E-06
FLJ20542	A_24_P328231	54973	1.56726	0.00621
DKFZP564I0422	A_24_P350437	68816	1.56699	0.00749
MGC19764	A_24_P707530		1.56514	0.00004
COL4A3	A_23_P170679	12828	1.56484	0.00422
NR4A1	A_23_P128230	15370	1.56452	0.00051
ID1	A_23_P252306	15801	1.56401	4.82E-08
KIAA1554	A_23_P95172	57674	1.56155	0.00116
C7orf6	A_23_P145874	500015	1.55915	0.00005
TCF19	A_24_P349965	6941	1.55884	0.00167
PCSK1	A_23_P213508	18548	1.5586	0.00007
HLA-G 組織適合抗原, クラス I, G	A_23_P370707	3136	1.55802	0.00001
AKO23647	A_24_P889070		1.55795	0.00122
PHKA1	A_23_P258531	18679	1.55779	0.00656
ITGAX	A_23_P312132	16411	1.55689	7.71E-06
LOC284134	A_32_P44349		1.55552	0.00051
NCF1	A_23_P42746	654817	1.55286	0.00001
TRIAD3	A_23_P42724	304294	1.55284	0.00003
IGHM	A_24_P367432	100133862	1.54923	0.00502
C14orf81	A_24_P323298		1.54859	0.00287
DIAPH3	A_23_P419254	290396	1.54629	0.00027
UNQ5783	A_24_P272451		1.54528	0.00397
PHIP	A_24_P931503		1.54054	0.00617
マンノシダーゼ, アルファ, クラス1A, メンバー 2	A_24_P213548	10905	1.539	0.00005
ZNF25	A_23_P381577	219749	1.53774	0.0047
PRG4	A_23_P160286	289104	1.53724	0.00446
PPP1R12A	A_23_P204564	17931	1.5372	0.00349
GLRX	A_23_P69908	2745	1.53578	1.04E-06
APOL4	A_23_P380857	80832	1.53567	6.24E-06

## 【 図 27 - 7 】

EIF4EBP2	A_24_P115621		-1.50331	9.00E-09
DXS1283E	A_23_P159797	363471	-1.50431	5.89E-09
ANK3	A_23_P301530		-1.50448	0.0002
FLJ12768	A_23_P143935	239827	-1.50781	0.00106
ARRDC4	A_23_P339818	91947	-1.51024	1.35E-06
KLF5	A_23_P53891	688	-1.5107	9.54E-06
ENPP1	A_32_P192376	85496	-1.51337	0.00002
DKK3	A_24_P261417	27122	-1.51705	0.00049
PPARGC1A	A_23_P18447	83516	-1.51945	3.54E-08
SLC4A4	A_32_P358887	54403	-1.52087	0.00005
C1orf179	A_23_P407695	338094	-1.52695	0.00006
THC1903690	A_32_P14222		-1.52916	0.00771
APOBEC3D	A_23_P369966	140564	-1.52956	3.84E-06
CD164	A_23_P254756	8763	-1.53008	2.66E-08
THC1913569	A_32_P117322		-1.53229	2.66E-07
GGTLA4	A_23_P57199	92086	-1.53905	8.44E-06
DKFZP586A0522	A_23_P415021	25840	-1.53927	1.48E-06
DAO	A_23_P139635	114027	-1.54044	0.00128
RetSDR2	A_23_P21644	114664	-1.54116	0.00009
LOC440498	A_32_P46981		-1.54197	0.00002
MSTP9	A_23_P340376		-1.54252	0.00309
SORL1	A_23_P87049	6653	-1.54449	4.28E-08
GLI3	A_23_P111531	2737	-1.54534	0.0002
VIL1	A_23_P16866	22349	-1.54559	8.04E-12
免疫グロブリンムダ定常 1 (Mcγ マーカー)	A_23_P72252	28793	-1.54631	0.00718
RUNX3	A_24_P918561		-1.54647	0.00508
MT1J	A_24_P74828	4498	-1.54658	0.00044
CKMT2	A_23_P144778	1160	-1.54671	0.00219
KIAA0931	A_23_P418234	23035	-1.54747	0.00013
真性一次性赤血球増加症 1; 細胞表面受容体に類似	A_32_P157213		-1.54749	0.00018
NMA	A_23_P52207	68010	-1.5491	0.00623
RVAG28856	A_32_P15717		-1.55264	1.12E-06
TXNIP	A_23_P97700	10628	-1.55326	7.04E-09
カベオリン1, カベオランタン/物質, 22kDa	A_24_P12826	12389	-1.55674	0.00171
NRAP	A_23_P402765	18175	-1.56079	0.00018
GPC6	A_32_P97169		-1.56119	0.00239
LAMA4	A_23_P133656	16775	-1.56571	0.00002
C2orf10	A_32_P316136	91752	-1.56799	0.00669
PZP	A_23_P139682	5658	-1.57171	8.17E-06
KUB3	A_23_P53363	299628	-1.57333	1.14E-09
スフィンゴリシンホスホエステラーゼ 酸様 3A	A_32_P223859	10924	-1.57444	6.41E-06
ANK3	A_23_P202269	361833	-1.57458	3.82E-08
MT1X	A_23_P303242	4501	-1.57664	0.0008
FLJ25224	A_24_P59430	78252	-1.587	3.83E-06
MT1B	A_23_P37983	4490	-1.58821	0.00075
MBD3L2	A_23_P378450	729458	-1.59367	0.00671
CNGA1	A_23_P92536	1259	-1.59729	0.00213
FLJ32954	A_23_P102160	151393	-1.59768	2.13E-09
PMP22	A_23_P100711	5376	-1.5998	0.00056
MCP-3	A_23_P78037	6354	-1.60253	0.00465

## 【 図 27 - 6 】

DAPP1	A_23_P255444	27071	1.53424	4.85E-06
A_24_P7570	A_24_P7570		1.5333	0.00012
STAT3	A_24_P116805	25125	1.53309	0.00447
AREG	A_23_P259071	374	1.53302	0.0008
GIMAP2	A_23_P368681	26157	1.53185	0.00024
仮定タンパク質 FLJ33318	A_23_P38388	544806	1.53141	5.49E-06
ZNF251	A_23_P418204	90987	1.53059	0.00459
MNDA	A_23_P137935	4332	1.52916	0.00028
ASSP8	A_24_P367100		1.52861	0.00862
DPLK24430	A_23_P338113		1.52855	0.00081
LOC124976	A_24_P8371	124976	1.52827	3.43E-07
ZFY	A_24_P942743	7544	1.52821	0.00021
NOD3	A_23_P340019		1.5279	0.0003
KIAA0802	A_23_P360605	68617	1.52525	0.00586
HLA-G 組織適合抗原, クラス I, G	A_23_P350295	3136	1.52434	6.27E-09
FLJ22761	A_23_P202427	216019	1.52412	0.00025
TGM2	A_32_P86763	21817	1.52407	0.00714
BC064349	A_32_P2807		1.52363	0.00036
RG32	A_24_P10137	28984	1.5233	0.00016
KIAA1033	A_23_P394545	23325	1.52284	0.00903
USP18	A_32_P132206	11274	1.52206	3.55E-08
THC1805416	A_24_P561165		1.52116	0.0003
PCM1	A_24_P932661		1.5202	0.00189
FYB	A_24_P393740	499537	1.51965	0.00583
DNAJC5	A_24_P934565		1.51957	4.74E-06
LARP	A_24_P7211	23367	1.51849	2.01E-06
ARL7	A_23_P317620	10123	1.51691	0.00002
CASP10	A_23_P209408	843	1.51625	3.44E-07
BC042469	A_32_P77102	100128420	1.51575	0.00042
KHGF15301	A_24_P854896		1.51519	0.00574
IFIT2	A_23_P24004		1.51367	2.54E-07
DGKB	A_23_P61919	1607	1.51364	0.00367
LOC440441	A_24_P221327		1.51318	2.34E-07
Sei	A_24_P942969	14344	1.51121	0.00043
PLA2G2A	A_23_P321949	29692	1.51033	7.00051
GGIT32015	A_32_P175098		1.51027	1.26E-07
ZNF543	A_24_P913119		1.51013	0.00304
ARHT1	A_24_P59765	55288	1.50965	0.00037
RAD54B	A_23_P94141	100128414	1.50947	0.00021
LOC64744	A_24_P225325	298500	1.50709	0.00651
MTTR	A_23_P252211	210009	1.50628	6.45E-09
PTPN7	A_23_P201778	5778	1.5045	0.00021
LOC389667	A_32_P21993		1.50413	1.85E-11
FADS1	A_23_P203419	76267	1.50362	5.78E-07
ENST00000327829	A_24_P212949		1.50325	0.00136
SLC8A1	A_32_P110372	6546	1.50223	0.00517
MGC7036	A_23_P76109	288652	1.50179	0.00002
KIAA0592 タンパク質に類似	A_24_P677639		1.50075	0.00011
ETFDH	A_32_P120484		-1.5009	0.00069
PHYH	A_23_P115919	114209	-1.50211	4.48E-08
AMACR	A_24_P106297	25284	-1.50313	0.00002
SLC30A1	A_24_P937095		-1.50325	1.12E-10

## 【 図 27 - 8 】

MT1H	A_23_P163782	4496	-1.60456	0.00015
ANPEP	A_23_P88626	81641	-1.60494	0.0026
MGC4248	A_23_P63660	361118	-1.60854	8.91E-10
MT2A	A_24_P361896	4502	-1.60931	0.00091
COMMD1	A_24_P879933		-1.61095	0.00952
RIKEN cDNA に類似 4921536K21	A_32_P227930		-1.61764	0.00547
UGT1A10	A_24_P222872	113992	-1.62073	0.0001
TRPM6	A_23_P216712	140803	-1.62478	0.00063
UGT1A4	A_23_P60599	113992	-1.62629	1.07E-06
RP1B9	A_23_P111724	154661	-1.62768	0.00003
ADH1A	A_24_P291658	124	-1.63033	2.63E-11
MAVBP	A_23_P149998	68371	-1.63181	0.00012
DKFZP566K1924	A_23_P329353	364208	-1.63261	0.00006
LOC134147	A_23_P144668	134147	-1.63648	1.46E-09
ANTXR1	A_24_P131522	69538	-1.63856	0.00022
PDZK1	A_23_P52121	5174	-1.64096	0.00002
RNF157	A_32_P57810	114804	-1.64884	1.09E-06
UGT1A10	A_23_P158330	54576	-1.65404	6.84E-06
MGAT2	A_24_P278603		-1.65425	4.39E-08
CTRB1	A_23_P431139	1504	-1.66037	0.00107
EMP1	A_23_P76488	13730	-1.66215	0.00016
ANGPTL1	A_23_P126706	679942	-1.66349	0.00406
GNPMB	A_23_P134426	10457	-1.67603	0.00226
PXMP2	A_23_P124122	29533	-1.68646	1.29E-10
CASPR4	A_23_P355405	85445	-1.69279	0.0032
FLJ20674	A_23_P72059	54621	-1.69574	2.50E-12
仮定タンパク質 FLJ22671	A_23_P60890	71874	-1.70185	0.00506
ENST00000334429	A_32_P122373		-1.70414	0.00036
GSTA1	A_23_P135417	2938	-1.71632	0.00086
COLEC12	A_23_P27306	361289	-1.71665	0.00036
Unknown	A_24_P51316		-1.72075	0.00544
BTNL8	A_24_P851254		-1.73357	0.00033
KIAA0828	A_24_P72518	312192	-1.73894	0.00001
TAS2R38	A_23_P359746	387513	-1.74156	0.00846
CLDN8	A_23_P427014	54420	-1.74343	0.00021
PAX6	A_32_P306001		-1.75584	0.00084
PNLIPRP2	A_23_P24083	117554	-1.77278	0.00207
TTTY1	A_24_P323131	50858	-1.77666	0.00115
COL6A2	A_23_P211233	361821	-1.77758	0.00004
SCN9A	A_24_P792124	78956	-1.77947	0.00086
PDLM2	A_23_P20285	290354	-1.78682	8.84E-10
TM4SF2	A_23_P114185	7102	-1.7931	4.25E-12
HMGCS2	A_23_P103588	15360	-1.80628	7.36E-07
LOC285016	A_24_P561341	285016	-1.80711	0.00003
ZDHHC11	A_23_P256008	79844	-1.80969	0.00016
MT11	A_23_P60933	4495	-1.81166	0.00008
MT1H	A_23_P414343	4498	-1.81952	0.00005
UGT2B10	A_23_P7342	305264	-1.82402	8.23E-06
LOC440572	A_24_P854586		-1.83156	0.00812
THC1969420	A_32_P3322		-1.84451	0.00447
ITGAD	A_24_P366652	381924	-1.8461	0.00715
C14orf31	A_24_P330303	319710	-1.85383	0.00005



【配列表】

2012533322000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月13日(2012.4.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 5 - 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【図 25 - 14】

PSMD1	A_24_P128205	83806	1.66135	2.48E-23
PSMB9	A_23_P111000	16912	1.66105	0.00009
A_24_P6850	A_24_P6850		1.66078	1.30E-06
IGHV4-4	A_24_P750327		1.66023	0.0001
BX374774	A_32_P162709		1.6589	6.53E-10
PREI3	A_23_P210274	19070	1.65864	5.16E-10
TIRP	A_32_P123088	225471	1.65829	0.00046
ISG20	A_23_P32404	293052	1.65739	0.0003
FLJ36046	A_23_P342108	287936	1.65662	0.0029
ITGA2	A_24_P243329	170921	1.65556	0.00291
CGI-141	A_23_P162425	362460	1.65322	0.00037
シトクロム P450, ファミリー 51, サブファミリー A, ポリペプチド 1	A_24_P130041	13121	1.65213	5.97E-10
ATP5C1	A_23_P63655	11949	1.65195	1.02E-06
NEBL	A_24_P398147	307189	1.65175	0.00415
RAD54B	A_23_P94141	100128414	1.65128	0.00255
DLC1	A_23_P252721	10395	1.65015	2.85E-16
A_24_P563068	A_24_P563068		1.65006	0.00275
PACAP	A_23_P84596	69816	1.6495	0.00063
LOC202459	A_23_P304395	202459	1.64892	4.56E-13
C2orf6	A_24_P379765	297387	1.64789	3.02E-10
LOC401233	A_32_P135890		1.64788	1.07E-14
JAG1	A_23_P210763	16449	1.64778	8.08E-14
ケラチン, タイプ I 細胞骨格 18 (サイトケラチン 18) (K18) (CK 18) に類似	A_24_P84970		1.64752	1.48E-11
FBXW7	A_23_P81153	50754	1.6472	0.00311
GNPNAT1	A_24_P943040	64841	1.64654	0.00804
DKFZp434C0328	A_24_P915095	360717	1.646	0.00336
SLPI	A_23_P91230	6590	1.64578	0.00001
MCFD2	A_23_P120270	246117	1.64558	2.04E-18
BX106694	A_24_P527274	8503	1.64522	0.00011
A_24_P272403	A_24_P272403		1.64485	3.44E-09
A_24_P792988	A_24_P792988		1.64478	1.10E-07
グアニル酸 結合タンパク質 2, インターフェロン誘導	A_24_P36898		1.64474	2.07E-06
SRP9	A_23_P45934	653226	1.64282	8.70E-10
UBR1	A_24_P102203	22222	1.64258	0.00021
FLJ39441	A_23_P429082	500144	1.64193	3.63E-07
SOD2	A_23_P134176	6648	1.64185	6.26E-06
ADAMTS4	A_23_P360754	66015	1.64168	0.00303
BC029452	A_24_P677712		1.64145	0.00002
活性 RNA ポリメラーゼ II 転写コアクチベータ p15 (正の補因子 4) (PC4) (p14)	A_24_P409650		1.64036	2.01E-09
ATF7	A_24_P922475		1.64022	0.00001
GMDS	A_24_P830406		1.63981	7.33E-07
LOC285507	A_24_P417757		1.63974	0.00013
インターフェロン誘導 グアニル酸結合タンパク質 1 (GTP-結合タンパク質 1) (グアニンヌクレオチド結合 タンパク質 1) (HuGBP-1) に類似	A_32_P107372		1.63932	1.56E-11

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/042487

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. C12Q1/68

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/079406 A2 (GENENTECH INC [US]; ABBAS ALEXANDER [US]; CLARK HILARY [US]; DIEHL LAU) 3 July 2008 (2008-07-03) cited in the application the whole document	1,2, 4-22, 24-43
Y	WO 2008/014400 A2 (GENIZON BIOSCIENCES INC [CA]; RAEISON JOHN VERNER [CA]; SCHREIBER STEF) 31 January 2008 (2008-01-31) the whole document	1,2, 4-22, 24-43
Y	WO 2009/073565 A2 (GENENTECH INC [US]; UNIV EDINBURGH OF OLD COLLEGE [GB]; ABBAS ALEXANDE) 11 June 2009 (2009-06-11) cited in the application the whole document	1,2, 4-22, 24-43
	----- -/-	

☒ 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 document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 2010

Date of mailing of the international search report

14/12/2010

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

Knehr, Michael

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/042487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/147900 A2 (GENENTECH INC [US]; ABBAS ALEXANDER R [US]; DIEHL LAURI [US]; LEES CHA) 4 December 2008 (2008-12-04) cited in the application the whole document	1,2, 4-22, 24-43
Y	WO 2006/063133 A2 (UNIV JOHNS HOPKINS [US]; SHUKTI CHAKRAVARTI [US]; WU FENG [US]) 15 June 2006 (2006-06-15) the whole document	1,2, 4-22, 24-43
Y	WO 2008/147869 A2 (CENTOCOR INC [US]; BLANK MARION [US]; TOEDTER GARY [US]) 4 December 2008 (2008-12-04)  the whole document	1,2, 4-14,16, 17,21, 22, 24-34, 36,37
Y	LAWRANCE I C ET AL: "Ulcerative colitis and Crohn's disease: distinctive gene expression profiles and novel susceptibility candidate genes" HUMAN MOLECULAR GENETICS, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY LNKD- DOI:10.1093/HMG/10.5.445, vol. 10, no. 5, 1 March 2001 (2001-03-01), pages 445-456, XP002501364 ISSN: 0964-6906 the whole document	1,2, 4-14,16, 17
Y	DANESE S AND GASBARRINI A: "Chemokines in inflammatory bowel disease" JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, vol. 58, 2005, pages 1025-1027, XP002601767 the whole document * see especially Fig.3 *	1,2,4,5, 7,13,16
X,P	BJERRUM J T ET AL.: "Genome-wide gene expression analysis of mucosal colonic biopsies and isolated colonocytes suggests a continuous inflammatory state in the lamina propria of patients with quiescent ulcerative colitis" INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, vol. 16, no. 6, June 2010 (2010-06), pages 999-1007, XP002601768 the whole document	1,2, 4-12,14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2010/042487**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1, 2, 4-22, 24-43(all partially)

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/US2010 /042487

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

Invention: 1; Claims: 1, 2, 4-22, 24-43(all partially)

A method of diagnosing IBD by determining the differential expression of a nucleic acid encoding the polynucleotide of SEQ ID NO:5, as well as a method of treating IBD, based on such determination.

---

Inventions: 2-8; Claims: 1, 2, 4-22, 24-43(all partially)

A method of diagnosing IBD by determining the differential expression of a nucleic acid encoding the polynucleotides of SEQ ID NO:6,8,11,12,2,14,16, as well as a method of treating IBD, based on such determination.  
Invention 2 refers to SEQ ID NO:6,  
invention 3 refers to SEQ ID NO:11,  
...ibidem inventions 4-8

---

Invention: 9; Claims: 1, 3-21, 23-43(all partially)

A method of diagnosing IBD by determining the differential expression of a nucleic acid encoding the polynucleotide of SEQ ID NO:18, as well as a method of treating IBD, based on such determination.

---

Inventions: 10-11; Claims: 1, 3-21, 23-43(all partially)

A method of diagnosing IBD by determining the differential expression of a nucleic acid encoding the polynucleotides of SEQ ID NO:20 and 22, as well as a method of treating IBD, based on such determination.  
Invention 10 refers to SEQ ID NO:20,  
invention 11 refers to SEQ ID NO:22.

---



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/042487

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008079406	A2	03-07-2008	NONE	
WO 2008014400	A2	31-01-2008	CA 2658563 A1 EP 2049691 A2 US 2010099083 A1	31-01-2008 22-04-2009 22-04-2010
WO 2009073565	A2	11-06-2009	AU 2008334095 A1 CA 2706729 A1	11-06-2009 11-06-2009
WO 2008147900	A2	04-12-2008	US 2009155788 A1	18-06-2009
WO 2006063133	A2	15-06-2006	EP 1844158 A2	17-10-2007
WO 2008147869	A2	04-12-2008	EP 2160475 A2 US 2009156418 A1	10-03-2010 18-06-2009

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/57 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/57	
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P 37/06	

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. フロッピー

(72)発明者 クラーク, ヒラリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94131, サンフランシスコ, ノーストリート 1504

(72)発明者 ディール, ローリ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94024, ロスアルトス, ホリデールコート 1460

(72)発明者 リース, チャールズ  
イギリス国 ウェストロージアン イーエイチ497イーエル, リンリスゴー, ライオンウェル ウインド 4

(72)発明者 ノーブル, コリン, エル.  
イギリス国 ミッドロージアン イーエイチ53キューエフ, エディンバラ, フェリーロード 372, ダンケルドハウス

(72)発明者 サットサング, ジャック  
イギリス国 ミッドロージアン イーエイチ105イーティー, エディンバラ, ティッパーリンロード 10エー

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 CA01 CA09 CA11 CA20 HA11  
4B063 QA01 QA13 QA19 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR55 QR62 QS25  
QS32 QX01  
4C084 AA17 NA14 ZA66 ZB08  
4C086 AA01 AA02 DA10 DA17 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZB08