

(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 1	テーマコード (参考)
C 12 Q 1/68 (2006.01)	C 12 Q 1/68	Z N A A 4 B 0 2 4
C 12 N 15/09 (2006.01)	C 12 N 15/00	A 4 B 0 6 3
A 61 P 1/04 (2006.01)	A 61 P 1/04	4 C 0 8 4
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 0 8 6
A 61 K 31/606 (2006.01)	A 61 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 ジェネンテック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエーウェイ 1
(86) (22) 出願日	平成22年7月19日 (2010.7.19)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(85) 翻訳文提出日	平成24年3月19日 (2012.3.19)	(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/042487	(72) 発明者	アッバス, アレクサンダー, アール. アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サンカルロス, カルメリータ ドライブ 2164
(87) 国際公開番号	W02011/011339		
(87) 国際公開日	平成23年1月27日 (2011.1.27)		
(31) 優先権主張番号	61/302,084		
(32) 優先日	平成22年2月5日 (2010.2.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/227,049		
(32) 優先日	平成21年7月20日 (2009.7.20)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】クローニ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IBD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IBD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 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 21、22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 IBD がクローリン病である請求項 21、22、又は 23 に記載の方法。

【請求項 34】

前記試験試料が、結腸組織生検からである請求項 21、22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 35】

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 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記生検が、炎症性結腸領域からである請求項 34 に記載の方法。

【請求項 37】

前記生検が、非炎症性結腸領域からである請求項 34 に記載の方法。

【請求項 38】

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 21、22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 39】

前記治療が手術を含む請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

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 21、22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 41】

前記 IBD 治療薬が、アミノサリチル酸である請求項 21、22、又は 23 に記載の方法。

【請求項 42】

前記 IBD 治療薬がコルチコステロイドである請求項 21、22 又は 23 に記載の方法。

【請求項 43】

前記 IBD 治療薬が、免疫抑制剤である請求項 21、22 又は 23 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。

【0005】

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hn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

【0006】

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。

【0007】

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ている。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っていない。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、シクロスボ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

【0008】

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。 30

【0009】

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、又はシクロスボリンの投与を含み、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）及び瘻造設置なしの吻合術（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。 40

【0010】

10

20

30

40

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。IBD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True love及びWittsインデクス(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(SCCAI)(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。

【0011】

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」(pANCA)と「抗出芽酵母抗体」(ASCA)である。潰瘍性大腸炎の殆どの患者はpANCA抗体を持っているがASCA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pANCA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pANCA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IBDの存在及び/又は進行を示しうる信頼性ある試験は、IBD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、UCに関連している遺伝子座、特に染色体6上のMHC領域(Riou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IBD2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IBD5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UCに対する連関の推定遺伝子座を同定するUK規模の連鎖スキャンの後、更なる研究で、UCの細胞性解毒に関するABCBl(MDR1)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)。

10

20

30

40

【0012】

炎症性腸疾患(IBD)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IBDの患者に応用され、CD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)。IBD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; Lawrence等Hum Mol Genet. 2001;10:445-456)。

【0013】

現在のエビデンスは、炎症性腸疾患、クローン病(CD)及び潰瘍性大腸炎(UC)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)。NOD2/CARD15遺伝子の多様体が、CD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、CD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。

【0014】

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

50

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に関与することがまず最初に米国の研究において観察され (Duerr等. *Science* 2006;314:1461-1463)、これが現在欧州で広く再現されIL-23/TNF17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 (GWA S) 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、TNF17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

30

30

【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、DEF A5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ット細胞化生に更に特徴づけられた。

30

40

【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観察されている。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-kBを標的にする。

40

【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してきた。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。

50

【0019】

内視鏡で採取した粘膜生椢は、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

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】

10

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 A 1 (SAA1) が上方制御される一方、TIMP1 及び e1f1n 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 CXCLs 1-3 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ホ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。

20

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見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、個々に立証をする。

30

【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統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。

40

【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、

50

試験試料が得られた被験体における IBD 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 IBD 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(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 IBD 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 IBD 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(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 IBD 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 IBD を診断され現在は寛解している哺乳類動物における IBD の再発を診断又は検出することを対象とする。被験体は、IBD の治療を終えていてもよく、又は現在 IBD 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(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 IBD 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 IBD 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 IBD と診断された又は IBD 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 IBD の治療を受けたが IBD の再発の危険性がある IBD 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 PCR 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（IHC）及び／又は蛍光インサイツハイブリダイゼーション法（FISH）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(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

10

20

30

40

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み得る。

【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み得る。

【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。

30

【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。

【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け

50

るＩＢＤの存在を示す工程；及び（ｂ）前記被験体に有効量のＩＢＤ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。

【0042】

好みしい実施態様では、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ＩＢＤの存在を示す工程；及び（ｂ）前記被験体に有効量のＩＢＤ治療剤を投与する工程などを含む。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。

【0043】

別の好みしい実施態様では、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ＩＢＤ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。

【0044】

幾つかの好みしい実施態様では、ＩＢＤ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。

【0045】

一態様では、上で検討されたＩＢＤマーカーのパネルは、哺乳類動物においてＩＢＤ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、ＩＢＤの存在が決定された場合にはＩＢＤ治療剤がここで検討されたように投与されうる。

【0046】

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）ｑＰＣＲ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。

【0047】

一実施態様では、異なる発現がＩＢＤを示す遺伝子は、一又は複数のＣＣＬ23、ＣＸＣＬ13、ＩＲＴＡ1、ＡＴＧ16L1、ＡＴＧ4D、ＡＴＧ3、ＡＴＧ12、ＡＴＧ16L2、ＬＣ3B、又はそれらの何れかの組合せである。

【0048】

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。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】図1は、ヒトＩＲＴＡ1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ＣＣＬ23ポリペプチドのＣＫｂｅｔａ8-1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ＣＣＬ23ポリペプチドのＣＫｂｅｔａ8転写物をコードする核酸配列（配列番号：4）を示す。

10

20

30

40

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。
10

【図 10】図 10 は、ヒト A T G 1 6 L 1 ポリペチド（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。
20

【図 15】図 15 は、ヒト A T G 3 ポリペ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。
25

【図 19】図 19 は、ヒト A T G 1 6 L 2 ポリペ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。
30

【図 21】図 21 は、ヒト L C 3 B ポリペ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円で、上方制御を破線の円でハイライトされた。
40

【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 - ラット再生臍島由来様ヒト相同体、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、再生臍島由来 3 ガンマ - 臍臍関連プロテイン 2、T F E C 転写因子 E C、I G S F 6 - 免疫グロブリン G 45

ロプリンス-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、G W 1_1_2-オルファクトメジン-4 前駆体 (OLM4)、M G C 2_7_1_6_5-4 免疫グロブリン (Ig) ドメインを含むタンパク質、M M P 3-マトリックスメタロプロテアーゼ 3、K L K 1_2-カリクレイン 1_2、T Z F P-精巣Zn フィンガータンパク質、R E G 4-再生臍島由来ファミリー、メンバー 4、C L E C S F 9-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、I F-I 因子 (補体)、A V P-プレプロアルギニンバソプレシン-ニューロフィジン I I、A A T K-アポトーシス関連チロシンキナーゼ、E C T 2-上皮細胞形質転換配列 2 がん遺伝子、S L C 2_6_A 2-溶質担体ファミリー 2_6、X R R A 1-X 線放射線耐性関連 1、R P S 2_8-リボソーム蛋白質 S 2_8、I S L 1-インスリン遺伝子エンハンサータンパク質 1、M G C 2_9_6_4_3-L Y 6 / P L A U R ドメイン含有 1、A Q P 8-アクアボリン 8、F L J 2_5_7_7_0-仮定タンパク質、A N K R D 1_7-アンキリンリピートドメイン 1_7、A_3_2_P 1_9_1_0_6_6-P N 0_0_9_9 に弱類似、F L J 1_2_5_7_2-仮定タンパク質、L O C 3_3_9_8_8_1-真核生物翻訳開始因子 4B に類似、N K D 1-ネイキッドクラ相同意 1、C A 1 & 2-炭酸脱水酵素 1 及び 2、P R A C-前立腺、直腸及び結腸発現遺伝子タンパク質、L O C 3_3_9_8_8_1-仮定遺伝子、S L C 1_4_A 2-溶質担体ファミリー 1_4。

【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 C D 及びコントロール生検を比較する。遺伝子注記 : U B D-ジユビキチン、T I M D 4-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、F L J 2_5_3_9_3 & F L J 2_7_0_9_9-仮定タンパク質、S O X 1_4-S R Y (性決定領域 Y)-ボックス 1_4、B X 1_0_8_8_3_3-ソアレス乳児脳 1 N I B、H K 2-ヘキソキナーゼ-2、R P 1_1-6_5_3_A 5.1-新規タンパク質、T E X 1_2-精巣発現配列 1_2、I I I-前立腺特異性膜抗原様タンパク質、S 1_0_0_P-S 1_0_0 カルシウム結合タンパク質 P、C 1 o r f 3_4-D E M E-6 プロテイン、プリオンタンパク質の S p r n シャドー (Sprn-shadow)、F O L H 1-葉酸ヒドロラーゼ、L O C 9_2_5_5_2-M J D の相同意に類似、E Y A 2-アイズアプセント相同意 2、C E A C A M 3-癌胎児性抗原関連の細胞接着分子 3、C 1_4_o r f 8_1-仮定タンパク質 L O C 9_0_9_2_5、M U C 4-ムチン 4、T N F R S F 1_3_C-腫瘍壊死因子-スーパーファミリーメンバー 1_3_C、H E B P 1-ヘム結合タンパク質、A R H G A P 2_4-R h o G T P アーゼ活性プロテイン 2_4、L O C 3_7_5_1_8_0-ヒト L O C 3_8_8_9_2_0、S U S D 2-スシドメイン含有 2、A G X T 2-アラニングリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ 2、C Y F I P 2-細胞質 F M R 1 相互作用プロテイン 2、F N B P 1-フォーミン (Formin) 結合タンパク質 1、S L C 2_8_A 2-溶質担体ファミリー 2_8 メンバー 2、O T T H U M P 0_0_0_0_0_1_1_5_2_2-仮定タンパク質 M G C 2_7_1_6_9、P A X 8-ペードボックス遺伝子 8、C X C R 4-C X C ケモカイン受容体 4、A P O A 1-アポリポタンパク質 A I、C 6 o r f 3_2-第 6 染色体翻訳領域 3_2、N P P C-C タイプナトリウム利尿ペプチド、C C L 2_3-ケモカイン (C-C のモティーフ) リガンド 2_3、A P O C 3-アポリポタンパク質 C-I I I、I R T A 1-免疫グロブリンス-スーパーファミリー受容体転座関連 1、M G C 2_7_1_6_9-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 C D 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 C D 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 I L-2_3 / T h 1_7 経路の表現分析を例示する。I L-2_3 経路を炎症状態により分けられる C D 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。遺伝子発現を箱髄図として示す。箱は 2_5 パーセンタイルから 7_5 パーセンタイルである。I L-2_3 経路は、コントロールと比較して C D 生検において、及び非炎症性 C D 生検と比較して炎症性 C D 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髄図として示す。調査された 2_0 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、ATG16L1、ATG4D及びATG3は下方制御され、ATG12、ATG16L2及びLC3Bはわずかに上方制御された。PE-ホスファチジルエタノールアミンは、ATG8/LC3に共有結合し自己貪食的膜へのその接着を介在する脂質である。

【図30】図30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7-11）、非炎症性CD（番号6、12、34、50-51及び57）、炎症性CD（番号15、45、49、52-55、58及び60-61）、未処置CD（番号42、46-48、56及び59）。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】

【0050】

（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

【0051】

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。

【0052】

「炎症性腸疾患」又は「IBD」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（IEL）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单一の疾患群としてのその治療を正当なものにする。30

【0053】

「クローン病」又は「CD」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。CD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UC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。CD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、CD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CD（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CDの幾つかのタイプの一又は複数でありうる。40

【0054】

「潰瘍性大腸炎」又は「UC」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。UC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関与する。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

【0055】

「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。

【0056】

「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か又は少ないように、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。

【0057】

「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。

【0058】

「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。

【0059】

「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。

【0060】

「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。

【0061】

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。

【0062】

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

【0063】

「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。

【0064】

「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

【0065】

「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。

【0066】

「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關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

【0067】

「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

【0068】

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cDNAs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うるか、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がまた理解される。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

【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、参考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。

30

【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「ストリンジエンシー」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エントにするが、低い温度はストリンジエ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エ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「ストリンジエントな条件」又は「高いストリンジエントな条件」は、(1)洗浄のために低イオン強度及び高温度、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エ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エントな条件」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エ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エ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。

40

【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プロセシングを意味する。

【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と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G T及びA Gスプライスコンセンサス配列を有する遺伝子のゲノムDN A内の介在配列である。

「干渉RNA」又は「低分子干渉RNA(s i RNA)」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單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、非ヒト靈長類(例えば旧世界ザル、類人猿等)由来の可変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、ウサギ又は非ヒト靈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')₂及びFv断片；ダイアボディ；直鎖状抗体；单鎖抗体分子；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】

10

20

30

40

50

「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、VHに3つ(H1、H2、H3)、VLに3つ(L1、L2、L3)である。天然の抗体では、H3及びL3は6つのHVRの最大の多様性を示し、特にH3は抗体に微細な特異性を付与するのに独特的な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	チヨシア	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)			10
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35
	(チヨシア 番号付け)			
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

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_L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_H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。

【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F R又はH V Rの短縮又はF R又はH V R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、例えば、重鎖可変ドメインは、H 2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F R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メントにより、任意の抗体に対して決定され得る。

【0092】

抗体のパパイン消化は、「F a b」断片と呼ばれる2つの同一の抗体結合断片を生成し、各々が单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「F c」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、抗原にお架橋できるF (a b')₂断片を生じる。

【0093】

「F v」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_H-V_L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、单一の可変ドメイン（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F v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。

【0094】

F a b断片は軽鎖の定常ドメインと重鎖の第一定常ドメイン（C H 1）をまた含んでいる。F a b'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C H 1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F a b断片とは異なる。F a b

20

30

40

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')₂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。

【0095】

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。

【0096】

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IgG重鎖F c領域はCys226の位置又はPro230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(EU番号付けシステムによれば残基447)は、例えば抗体の產生又は精製中に、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K447残基が除去された抗体群、K447残基が除去されていない抗体群、及びK447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。

10

【0097】

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EUインデクスのものである。「カバットにおけるようなEUインデクス」はヒトIgG1 EU抗体の残基番号付けを意味する。

20

【0098】

「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IgG1 F c領域(非A-及びA-アロタイプ)；天然配列のヒトIgG2 F c領域；天然配列のヒトIgG3 F c領域；及び天然配列のヒトIgG4 F c領域；並びにその自然に生じる変異体が含まれる。

30

【0099】

「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10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80%の相同性を有し、最も好ましくは少なくとも約90%の相同性を、より好ましくは少なくとも約95%の相同性を有するであろう。

【0100】

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：IgA、IgD、IgE、IgG及びIgM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IgG1、IgG2、IgG3, IgG4、IgA及びIgA2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、γ、δ、ε及びμ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。

40

【0101】

「一本鎖F v」又は「s F v」抗体断片は、抗体のV_H及びV_L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、sc 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ンクーをV_H

50

及び V_L ドメイン間に更に含む。scFvの概説については、Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg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404097号；国際公開第93/11161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。10

【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ケンエーテ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充分なほど、あるいは、(3)クーマシープ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SDS-PAGE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ウチの抗体が含まれる。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。20

【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えの親和性を有する。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。30

【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 $V_H S-$)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、場合によつ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40

10

20

30

40

50

でなる抗体である。

【0107】

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。

【0108】

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番号付けては298）で、抗体の一又は二の重鎖に結合していてもよい。バーツズマブでは、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バーツズマブ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「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。

【0109】

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。

【0110】

「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。

【0111】

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。

【0112】

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。

10

20

30

40

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ペータ8-1)	CD	減少	3	5	3, 5
CCL23 (CKペータ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

30

40

50

【0113】

a . 本発明のバイオマーカー

本発明は表 1 に列挙された IBD 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 からのバイオマーカーの様々な組合せが分かるであろう。

【0114】

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 10 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 IBD マーカーの好ましい一組は、IBD 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、ATG12、ATG16L2 及び LC3B (オートファジー経路の調節因子) を含む。

【0115】

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 IRTA1 - 新規の表面 B 細胞受容体、CCL23、CXCL13、及び ATG16L1、ATG4D；及び ATG3 を含むオートファジー経路の調整因子を含む。IRTA1 は、FCRH4；IGFP2；IRTA1；MGC150522；MGC150523；dJ801G22.1；FCRL4 としても知られる。CCL23 は、CKb8；MIP3；Ckb-8；MIP-3；MPIF-1；SCYA23；Ckb-8-1；CK-BETA-8；CCL23 としても知られる。CXCL13 は、BLCA；BCA1；ANGIE；BCA-1；BLR1L；ANGIE2；SCYB13；CXCL13 としても知られる。ATG16L1 は、IBD10；WDR30；APG16L；ATG16L；FLJ00045；FLJ1003

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R N A 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R N A 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。本発明によつてもたらされる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。

30

【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、試験の予測力と従つてその有用性は、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。従つて、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。

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。よつて、選択される値がそ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治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 を治療する方法を考える。以下に記載のように、本発明の診断方法は、一又は複数のI B D マーカーの発現差異がコントロールに対して観察された試験試料を提供した哺乳動物被験体にI B D 治療剤を投与する工程を更に含みうる。かかる治療方法はよって(a) 哺乳動物被験体におけるI B D の存在を決定し、(b) 哺乳動物被験体にI B D 治療剤を投与することを含む。

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、上記遺伝子又はその転写物、又はより特定的には上記転写物の発現産物は薬剤化合物を同定する(スクリーニング)アッセイにおいて使用され、ここで、上記薬剤化合物はI B D を治療するための薬剤の開発において使用される。

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推量されうる。

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、ATG16L1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 マー

50

カーチ、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(ELISA)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ー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IBD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IBDの検出、モニター、診断及び予後に臨床的に有用である。

【0133】

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IBD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IBD又は非活動的IBDにおける徵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

【0134】

一実施態様では、本発明はIBD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IBDマーカー抗体又はその断片に接触させられる。IBD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IBD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IBD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IBDの存在を示す。他の実施態様では、試験試料中におけるIBD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IBDの存在を示す。

20

【0135】

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

【0136】

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IBDの治療を受けたIBDと過去に決定された哺乳動物被験体においてIBDの突然の再発又はIBDの再発を検出するために用いられる。IBDの最初の検出後に、更なる試験試料を、IBD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IBDマーカー抗体と接触させられる。IBD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IBDの突然の再発又は再発を示すものである。

30

【0137】

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IBD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、IBD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IBD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IBD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

【0138】

本発明の方法は、IBD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アプ

50

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C D - R O M、フロッピーディスク、ハードディスク、D V D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I B D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I B Dマーカーのレベルは表示装置に表示することが出来、電気的に、又は限定するものではないが中でもV C R、C D - R O M、D V D - R O M、U S Bフラッシュメディアによって読み取り可能なものの等のアナログテープ等の機械が読み取り可能な媒体に収められる。このような機械読み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、機械読み取り可能媒体は、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I B D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I B D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I B D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C D - R O M、フロッピーディスク、ハードディスク、D V D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 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が作成され、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 6 2 8 3 7 6 1 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、ウェスタンプロット分析、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 (MPS) 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tron、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。

【 0 1 5 1 】

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 の治疗方法を考慮する。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、及びシクロスボリンでありうる。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。

10

20

30

40

【 0 1 5 2 】

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-A SA）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-A SA 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-A SA 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-A SA 治療法が十分な効能を示すのに 6 - 8 週かかる。5-A SA 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、例えばシクロスボリン、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。

30

40

【 0 1 5 3 】

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。

【 0 1 5 4 】

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ロ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 5 4 6 1 0 3 3 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 5 9 5 2 2 9 5 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

【0155】

本発明は、例えばインビトロ、エキソビオ及びインビオ治療法を含む 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。好ましい一実施態様では、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。

20

【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。

30

【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。

40

【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 / 又は次に生じう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】

50

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續投与を含む。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

【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。

20

【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の徵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。

20

【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。

30

【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じ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。

40

【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 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{kg} \sim 15\text{ mg}/\text{kg}$ （例えば $0.1\text{ mg}/\text{kg} \sim 10\text{ mg}/\text{kg}$ ）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

50

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100mg/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0.05mg/kgから約10mg/kgの範囲であろう。よって、約0.5mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg又は10mg/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4mg/kgの初期負荷投与量の後、約2mg/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、ノーザンプ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、連續遺伝子発現解析（SAGE）（Velculescu等, *Science* 270:484-487 (1995)；及びVelculescu等, *Cell* 88:243-51 (1997)）、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

【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。

30

【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。

40

【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、Qiagene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。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ル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反応でのその指數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)及びモロニーマウス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、発現プロファイル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、Gene Amp 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'プ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、Taq Man(登録商標)PCRでは、典型的には、Taq又はTh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】

Taq Man(登録商標)RT-PCRは、例えば、ABI PRIZM 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 PRIZM 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。

10

20

30

40

50

【0174】

5'-ヌクレアーゼアッセイのデータは、C_t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(C_t)である。

【0175】

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β-アクチンのmRNAである。10

【0176】

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。

【0177】

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、プライマーノープ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DNA BLAT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

【0178】

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べきラーメン大学からオンラインで入手可能なRepeat Masker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Primer Express(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ノープ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

【0179】

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が典型的には好みしい。40

【0180】

PCRプライマーノープ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, "Optimizati50

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Pardue, Science 257:967-971 (1992)) ; 増幅断片長多型 (i AFLP)(Kawamoto等, Genome Res. 12:1305-1312 (1999)) ; Bead Array(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Luminex 100 LabMAPシステム及び多重カラーコードミクロスフィアを使用する遺伝子発現の検出のためのBeads Array(BADGE)(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(HiC EP)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、IBD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(cDNA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DNAプローブでハイブリダイズする。丁度RT-PCR法のように、mRNAのソースは、典型的にはIBD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RNA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RNA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、cDNA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、ストリンジエ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cDNAプローブは、興味ある組織から抽出したRNA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cDNAプローブは、アレイ上の各スポットのDNA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エントに洗浄した後、チップを共焦点レーザー顕微鏡によって又はCCD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mRNA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RNAから作製した別々の標識cDNA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Affymetrix GeneChip技術、又はIncyteのマイクロアレイ技術、又はAgilent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

【0184】

c. 遺伝子発現連続解析(SAGE)

遺伝子発現連続解析(SAGE)は、各転写物に対して個々のハイブリダイゼーション40

10

20

30

40

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。先ず、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. MassARRY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MassARRY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增幅し、これにPCR後エビ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。

10

20

30

【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5mm径のマイクロビーズでの何百万のテンプレートのインピ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。先ず、DNAテンプレートのマイクロビーズライラリがインピ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 3×10^6 マイクロビーズ/cm²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ライラリから何十万ものサイン配列を单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。

30

【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

40

50

RNeasy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RNA単離キットは、MasterPure a Complete DNA及びRNA精製キット(EPICENTREO, Madison, WI)、及びパラフィンブロックRNA単離キット(Ambion, Inc.)を含む。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。組織から調製した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。RNA濃度の分析後、必要ならば、RNA修復及び/又は增幅工程を含めることができ、RNAは、PCR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の双方に匹敵するリアルタイムPCRが使用される。

10

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。

【0188】

f. 免疫組織化学

免疫組織化学法はまた本発明のIBD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、³⁵S、¹⁴C、¹²⁵I、³H及び¹³¹I。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4275149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、-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 Yunakis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-D-ガラクトシダーゼ(-D-Gal)と色素原基質(例えば、p-ニトロフェニル--D-ガラクトシダーゼ)又は蛍光原基質4-メチルウンベリフエリル--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)。

30

【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wich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wichアッセイでは、試験試料分析物に、固体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wich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wichアッセイ)。例えば、サンドwich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

10

20

30

40

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、增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DNA BLAT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イラー医科大学からオンラインで入手可能なRepeat Masker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Primer Express (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: Rawetz 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

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は 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. IBD 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

10

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。従つて、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な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。

20

30

【0218】

m. 抗体の產生

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。

40

【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 (s.c.) 又は腹腔内 (i.p.) 注射することにより動物に產生されうる。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 100 µg 又は 5 µg (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

50

する。1か月後、該動物を、完全フロイントアジュvant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。

10

【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できる。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, M onoclonal Antibodies: Principles and Practice, 59-103頁(Academic Press, 1986))。

20

【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グアニジンホスホリボシルトランスクエラーゼ(HGprt又はHprt)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、アミノブテリン及びチミジンを含むであろう(HAT培地)。

【0224】

好ましい骨髄腫細胞は、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、好ましい骨髄腫細胞株には、マウス骨髄腫系、例えば、ソーク・インスティュート・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。ヒト骨髄腫及びマウス-ヒトヘテロ骨髄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))。

30

【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產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產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。

40

【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)のスキヤ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/又は活性の抗体を產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

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】

サブクローニング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、チャイ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の細菌中の組換え発見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。

10

【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ビ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。

20

【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。

30

【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とを含むキメラ二価抗体を作り出す。

40

【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、ワイ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

50

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F R 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。I B D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- α 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（F R）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、F R 残基をレシピ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F a b、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I g G 1 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產生することができる。例えば、内在性の免疫グロブリン產生がない状態で、ヒト抗体の全レパートリーを免疫化することで产生することが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（J H）遺伝子の同型接合欠損が内因性抗体產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產生をもたらす。例として Jakobovits等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 90:2551 (1993) ; Jakobovits等, Nature 362:255-258 (1993) ; Brugermann等, Year in Immuno., 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、纖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ー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。纖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)。

20

【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Fab(ab')2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、Fab(ab')2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。抗体断片の產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Fab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单一特異性又は二重特異性であってもよい。

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Fab(ab')2二重特異性抗体)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产生は二つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の同時発現に基づき、ここで二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产生し、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93/08829号及びTraunecker等, EMBO J. 10:3655-3659(1991)に開示されている。

【0243】

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、CH2及びCH3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(CH1)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

【0244】

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94/04690号に開示されている。二重特異性抗体を产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

【0245】

米国特許第5731168号に開示された他のアプローチ法によれば、一対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CH3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の抗体分子の界面を作り出す。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

【0246】

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4676980号)及びHIV感染の治療(国際公開第91/00360号、国際公開第92/00373号及び欧州特許出願公開第03089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4676980号に記されている。

40

【0247】

抗体断片から二重特異性抗体を产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(ab')₂断片を产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砒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。產生された

50

Fab'断片はついでチオニトロベンゾアート(TNB)誘導体に転換される。Fab'-TNB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Fab'-チオールに再転換し、他のFab'-TNB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。

【0248】

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。Kostelný等, J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)。Fos及びJun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Fab'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(VL)に重鎖可変ドメイン(VH)を結合してなる。従って、一つの断片のVH及びVLドメインは他の断片の相補的VL及びVH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Fv(sFv)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

30

40

50

【0249】

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。Tuttle等 J. Immunol. 147:60(1991)。

【0250】

(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。

【0251】

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、arg、asp、his、lys、及びglu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こ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alaスキャ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。

【0252】

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、並びに单一又は複数アミノ酸残基の配列内挿入を含む。端末挿入の例には、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

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。

【0253】

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く、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	20
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	30
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	

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)側鎖の巣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：Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)、Pro (P)、Phe (F)、Trp (W)、Met (M)；無電荷極性：Gly (G)、Ser (S)、Thr (T)、Cys (C)、Tyr (Y)、Asn (N)、Gln (Q)；酸性：Asp (D)、Glu (E)；及び塩基性：Lys (K)、Arg (R)、His (H)。

【0254】

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)。

10

【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、纖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、アラニンスキャ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。

20

【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)。

30

【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。これら的方法は、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。

40

【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】

50

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 (C R P) 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、dTTP 及び dTTP；又は rATP、rCTP、rGTP 及び rUTP）、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。

10

20

30

【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。

40

【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

50

子発現を調査することであり、確認された C D 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。

【 0 2 6 7 】

53人のC D 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。R N A 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。

【 0 2 6 8 】

クラスタ解析は、C D 及びコントロール回腸末端 (T I) 生検を、結腸生検及びC D 及びコントロールT I 生検から分けた。C D T I 生検では、ジユビキチン (FC+11.3, p<1x 10-45) 、M M P 3 (FC+7.4, p=1.3x10-11) 、I R T A 1 (FC-11.4, p=4.7x10-12) 及びC C L 2 3 (FC-7.1, p=1.6x10-10) 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C D 及びコントロール生検と比較するとS A A 1 (FC+6.3, p=5.3x10-8) は上方制御され、T S L P (FC-2.3, p=2.7x10-6) は下方制御され、結腸炎症性C D 特性は、下方制御された有機溶質担体-S L C 3 8 A 4 、S L C 2 6 A 2 及びO S T アルファによって特徴付けられた。I L - 2 3 経路の分析は、コントロールと比較したC D グループ及び非炎症性C D 生検と比較した炎症性において、I L - 2 3 A 、J A K 2 及びS T A T 3 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A T G 1 6 L 1 において観察された。

【 0 2 6 9 】

方法

患者の動員

大腸内視鏡検査を受けていたC D 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C D 患者は、エディンバラのWestern General Hospitalに通院し、C D 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C D 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C D 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。

10

20

表 2: クローン病及びコントロール患者の人口統計

	クローン病	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%)	

* クロー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T-I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: REC04/S1103/22。

【 0 2 7 1 】

生検収集

対生検を、回腸末端部(T-I)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。

10

20

30

40

50

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

対の生検の総数	クローン病		コントロール	
	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
解析から外す	7		3	

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。

【0272】

10

20

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はなく、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】

30

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ャナでスキャンした。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TI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TICD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、MessageAmpTM II aRNA Amplification Kit プロコトル (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	ggaagtgttgggtctttg	24
	Taq	cattggccatggcgagg	25
IL8	順方向	actcccagtcttgtcattgc	26
	逆方向	caagttcaaccagcaagaa	27
	Taq	tgtgttggtagtgctgttgaattacgg,	28
DEFA5	順方向	gctaccctgtgagtcctct	29
	逆方向	tcttgcaactgcattggtttc	30
	Taq	tgtgtgaaatcgtggccgcct	31
DEFA6	順方向	agagcttggctcaacaag	32
	逆方向	atgacagtgcaggcccata	33
	Taq	cactgccattgcagaaggcctg	34
MMP3	順方向	aaggaaacttgagcgtgaat	35
	逆方向	gagtgttccccctcttttg	36
	Taq	ggcattcaaatggctgctgc	37

【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 Inpharmatics, 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40

10

20

30

40

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】

20

結果

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。この無仮説スキャニングに加えて、GWA S 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】

30

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) ($p < 0.001$)。

【0280】

40

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合いで下方制御された。輸送体活性に関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, $p=3.6 \times 10^{-1}$)。

【0282】

50

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造成分 (6/87; OR 5.5, $p=0.000$)

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DNA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。

【0283】

クローン病及びコントロールにおける遺伝子発現

99のCD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24)。CD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A1(SAA1; FC +7.5, p=1.47x10⁻⁴¹)、再生C型レクチンファミリーメンバー(REGL; FC +7.3, p=2.3x10⁻¹⁶)、急性期タンパク質(S100A9; FC +4.4, p=2.4x10⁻²²)及び(S100A8; FC +4.0, p=3.5x10⁻¹⁸)を含んだ。粘膜炎症の頑強マーカーIL-8は6番目に最も上方制御された遺伝子であった(FC +3.6, p=5.6x10⁻¹⁹)。最も下方制御された遺伝子では、細胞解毒に関する遺伝子-(SLC14A2; FC -2.49, p=0.00002)、(炭酸脱水酵素2; FC -2.4, p=8.4x10⁻¹⁰)及び(炭酸脱水酵素1; FC -2.3, p=7.5x10⁻⁶)があった。

【0284】

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、CD患者16人からのTI生検を、6の健康なコントロールTI生検と比較した。全てのCD回腸末端(TI)生検をコントロールTI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った(p < 0.01)(図25)。CD生検における興味深い上方制御された遺伝子は、シナプス伝達に関するジユビキチン(UBD); FC +11.3, p<1x10⁻⁴⁵、(MMP3; FC +7.4, p=1.3x10⁻¹¹)、(IL-8; FC +4.9, p=2.3x10⁻⁸)、(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(TFF1); FC +4.3, p=1.3x10⁻⁷)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(IRT A1-新規表面B細胞受容体; FC -11.1, p=4.7x10⁻¹²)、(CCL23; FC -7.1, p=1.6x10⁻¹⁰)、(CXCR4; FC -6.0, p=8.2x10⁻¹⁸)、及びコレステロール代謝に関する遺伝子(APOC3; FC -8.2, p=7.0x10⁻⁸)及び(APOA1; FC -6.9, p=0.0031)を含んだ。

表 5: 回腸結腸からの生検における興味の遺伝子の発現変化

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 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	8.2x10 ⁻¹⁸	-2.1	5.23x10 ⁻¹⁰	+1.73	0.0033
IL-8	A_32_P87013	+4.85	2.30x10 ⁻⁸	+1.63	0.0017	+16.9	1.26x10 ⁻¹³
APOA1	A_23_P203191	-6.86	0.0031	-1.032	0.91	-12.22	0.00003
APOC3	A_23_P203183	-8.18	7.02x10 ⁻⁸	+1.36	0.10	-12.36	9.70x10 ⁻¹⁴
TFF3	A_23_P257296	+2.40	<10 ⁻⁴⁵	+2.0	1.47x10 ⁻¹⁶	+1.72	6.1x10 ⁻²²
CD28	A_23_P91015	-3.76	1.77x10 ⁻¹⁷	-4.52	1.32x10 ⁻²²	+1.30	0.12
UBD	A_23_P81898	+11.3	<10 ⁻⁴⁵	+8.48	1.32x10 ⁻³⁴	+2.50	0.00009
IRTA1	A_23_P115201	-11.43	4.72x10 ⁻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り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=5.3x10⁻⁸ 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=2.4x10⁻¹⁵）、（CXCCL13；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=2.7x10⁻⁶（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、OLFM4-抗アポトーシス分子でありカスパーーゼカスケードを阻害し、またGRIM19に結合する；FC +6.2, p=2.9x10⁻¹⁴。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。

10

【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-プロスタグラニジン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、疾患グループ間で何の差異も観察されなかった。

20

【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。

30

表 6: 結腸からの生検における興味の遺伝子の発現変化

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)		炎症性 (16) 対非炎症性 (17) CD S状 結腸 (FC)		p 値	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 值
		炎症性 CD 対非炎症性 (17) CD S状 結腸 (FC)	p 値	炎症性 (16) 対非炎症性 (17) CD S状 結腸 (FC)	p 値					
SAA1	A 24 P335092	+7.5	1.5×10^{-4}	+3.6	5.6×10^{-15}	+8.1	1.4×10^{-7}	+6.3	5.3×10^{-8}	
IL-8	A 32 P87013	+7.5	1.5×10^{-4}	+2.5	0.0088	+3.35	0.0030	+1.06	0.59	
IFNG	A 23 P151294	+2.1	2.3×10^{-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	2.7×10^{-6}	
MMP3	A 23 P52761	+2.63	3.9×10^{-10}	+2.3	0.0029	+7.6	3.14×10^{-10}	-1.50	0.015.	
TNIP3	A 23 P386478	+3.84	4.2×10^{-6}	+3.63	2.9×10^{-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	アジェント ID	倍率変化	p 値	倍率変化		p 値
3717	JAK2	A_23_P123608	+1.90	9.43E-07	+1.58		0.000031
55054	ATG16L1	A_32_P113508	-1.16	1.96E-05	+1.06		0.549
3593	IL-23A/p19	A_23_P425197	+2.32	0.000099	+2.11		0.000031
5734	PTGER4	A_23_P435394	+1.11	0.000104	-1.04		0.55
64127	NOD2	A_23_P420863	+1.23	0.000243	+1.24		0.1092
6774	STAT3	A_24_P116805	+2.23	0.000353	+1.66		0.0002
159296	NKX2-3	A_23_P52425	+1.37	0.000994	-1.17		0.456
54901	CDKAL1	A_23_P44781	-1.1	0.00964	-1.14		0.0919
94103	ORMDL3	A_23_P38190	+1.13	0.0140	+1.07		0.656
56946	C11orf30	A_23_P380839	+1.1	0.0156	-1.22		0.0077
9966	TNFSF15	A_23_P94754	+1.08	0.0447	+1.09		0.5281
26191	PTPN22	A_23_P201181	+1.07	0.107	+1.03		0.6849
1235	CCR6	A_24_P234921	+1.21	0.144	+1.84		0.0566
23308	ICOSLG	A_23_P317667	+1.1	0.161	-1.10		0.857
55600	ITLN1	A_23_P95790	-1.1	0.162	-1.02		0.905
22891	ZNF365	A_23_P86610	+1.17	0.244	-1.22		0.423
120892	LRRK2	A_23_P128447	+1.25	0.413	+1.37		0.135
5771	PTPN2	A_23_P309701	-1.04	0.483	+1.07		0.545
4485	MST1	A_24_P148796	-1.04	0.709	-1.58		0.0036
149233	IL-23R	A_23_P7560	-1.02	0.823	+1.05		0.4271

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、NKK2-3-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-腫瘍壞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非受容体タイプ22及び2、CCR6-C-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 fingerカータンパク質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。

【 0 2 8 9 】

H L - 2 3 線路

図 28 はコントロールと比較した CD を示し (H L - 2 3 A/p19; FC +2.32, p=0.000099) 及び (J A K 2 ; FC +1.90, p=9.4x10⁻⁷) 、 (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。

【0290】

オートファジー経路

図29は、A T G 1 6 L I 及びオートファジー経路の19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=1.96x10⁻⁵。(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

【0291】

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

【0292】

上皮性細胞マーカーによる階層的クラスタ解析

図30は、14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

【0293】

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)	(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値と共に疾患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。

【 0 2 9 4 】

概要

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 G W A S 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、S 100 及び R E G 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

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 C D 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 C D 患者及びコントロールからの非プール T I 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、C D 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、T I 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 T I 生検と比較した C D 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 F A T 1 0 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 C D 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, *Oncogene* 2006;25(16):2318-27)。全 C D 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、I FN- 及び T NF 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】

T I 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 C D 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ブは、回腸 C D 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】

T I 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、C D 患者及びコントロールの デフェンシン 5 及び 6 (D E F A 5 & 6) の発現にデータが何の違いも示さないことがある。これらの結果は、リアルタイム P C R によって確認され、炎症の程度にかかわらず C D 患者の T I において低減された D E F A 5 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、D E F A 5 及び 6 の発現が T I C D 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ット細胞の減少を反映する。我々のデータセットにおいて、C D 患者の S 状結腸生検にて D E F A 5 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、U C 患者の D E F A 5 及び 6 の結腸発現における増加は、パネッ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ット細胞分化及び D E F A 5 & 6 発現に伴う増加は粘膜炎症を永続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 U C 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

10

20

30

40

50

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 2 3 % 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。

【 0 3 0 1 】

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 Histo chem 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

【 0 3 0 2 】

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

【 0 3 0 3 】

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

【 0 3 0 4 】

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除去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

【 0 3 0 5 】

我々のデータセットでは、我々が調査した 2 0 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を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。

【 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)。

【 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。

【 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。

10

20

30

【 図 1 A 】

Figure 1A

【 図 1 B 】

2881 ttggaaaaag gaattttgtt aaataacatt atgggatgc aaccagcaaa acataaactg
2941 agaaaaatg ctataggca aacatccctt ctatccaa aataatgg tggaaaaatg
3001 aaaaaaaaaa agaaaggaga ggaaagaaaag gagagagaaa aaaaagaaaa tggaaaaatg
3061 taatggat atttcacaa taaaaggaaag aacgatattt aatggatggac atatcccaat
3121 tacgttgtt gtatccattaa aataatgg atgtatgtat ttttgtcat gatcaccac
3181 aaaaaaaaaa aatggaaagac atataataaa ataggacaga gacatgtcg
3241 cccaaaggaa tggtgggtc ttgtttgg ctgtactcaa attaaagaaa aataaaaaatc
3301 cctcaaaat actaaagaaaa attgttatcac taatattaaag aataatgttg ttgttttgg
3361 tataatggat agttttatgtt agtgtatggt ttataaaaggc aaaaaggatat tcacatttcag
3421 cgcttataatc gaatgttagttaa aataaaatcg attaaatcg

Figure 1B

【 四 2 】

1 mllwaslaf apvcggsaa bkpvisvhpp wttffkgvpr tltcmqfgy atekttwybr
2 hewgkeltl pmttplevres gylrcgcrs prssprvrlf ssddslqap ysfegfdit
3 lrchrkrkel ltavkytng nlnnsksnw dlttqipass nngrycrgy gdendvfrsn
4 fkiikigel pwtakatds qptegnsvnl scetqlperp sdtphnnff dgrevldisv
5 241 stylplqt wtrrensgys cqaeatrvgnl hkhspalqy vqrilepsvgl letapqggde
6 vegemilvc swaegqddit fhswremde slgrktqrsi kaelelpair qshaggyycf
7 adnsygvpgs wuvlnvtvret pgndrlvaas gatgllsia llavalifhc wrzrkswgcf
8 421 lgdetrlppg pggeehsii spaqveqlsq ydwhpkkgd lyseidttg lgeeeeaats
9 421 rtilledkdv vvysewtqhg pdnsaigksh kdees

Figure 2

(义 3)

Figure 3

〔 図 4 〕

Figure 4

(5)

```
1 mkvsaalsc lmlvtalgso arvtkdaete fmmksklplen pvlldmlwrr kipqgmtlsh  
61 aagfhatsad ccisysptsi pclslesyfe tnsecskpgv ifltkgrff canpsdkqvq  
121 cvfrmvlkldt rcktrkn
```

Figure 5

(四 6)

1 mkvsaalsc lmlvtalgsg arvtkdaete fmmsklplen pvlldrfhat sadccisytp
61 rsipcsllles yfetnseck pgviflktkg rrfcanpsdk qvqvqcvrmlk ldtriktrkn

Figure 6

〔圖 7〕

Figure 7

【圖 8】

1 mkfistslll mlivsslpv qgvlevyyts lrcrcvqess vfiprrfidr iqilprngc
61 prkeiivwkk nksivcvdpq aewiqrmmev lrkrssstlp vpvfkrkip

Figure 8

【 図 9 A 】

Figure 9A

【 図 9 B 】

Figure 9B

(1 0 A)

Figure 10A

(1 0 B)

Figure 10B

【 図 1 1 】

1 mssglraadf prwkrhisq lrrrdrlqrq afeeilqyn kllksdlhs vlaqklqaek
61 hdpnvhres pgihdgtwndq qigemqraq klgheqtdl krgkkeladq idlnqmgmrk
121 drengmneak iaeclqts ltecdeltdt kldclerang tlkdeydalq itftalegq
181 rktteendq vtrmamaeqaeanrlanea kdsrrqaral qkelaesqap plwpgvddi
241 eviydetsdh teetsprvra sratrtvss spfpvpgdhd tphgskvepr watalcvdf
301 ahbgnevna fspqsrillat qgmdrrvkhq evfgcekfq gsisgnsagi tsiefdsags
361 ylaasndfa sriwtvdyd lrltltghqs kvlsksdhl harivsgshd krltldwipr
421 kvciktvfag sschndicte qcwmshgfdk kifwditse sivrememly kitalidhpe
481 rtelsdrct dlkvldkst naikgsqap fgkqcdwtr vffspdgsyv aagsaegsly
541 iwsvltgkvk qkhsass inavawsgq shvshsdkgc kawlvdgy

Figure 11

【 図 1 2 】

```
1 msglraadf prwkhhiseq lrrdrllrqg afeelilqyn klleksdilh vlaqlqlaqek  
61 hdvpnrheis pgdhgtwndn qlgemqari khgegatlyk krgreladqv idlmmqag  
121 dcmgnneak iasciqstl letedclirt kldcierang tikkdeyald qtfatqeqkl  
181 rktteengel vtrmawkae eanrlarneka ksdrssvaae p1pvpgwdti  
241 evividtsdh teetspsvral sratahkraqs paggildsrati nifgrssvs pfpvgnddt  
301 hpggskgev patalcvchd hegvsnafds spgsswldt gmdfrlkws vfgkcefkqg  
361 slsgnsaqit siefsdagsy llaasnafds spgsswldt rhlthgshk vlsakfdln  
421 arizvsgshd tklldnlrsk vcitvlfags scndividrt cikvmsghfdki lrfkwsdtrv  
481 vremelmgk italldnrrd tellscsckrd lndividrlt aikqifspas gkcsdwttrv  
541 vsfplgsdyvsa agsaegslyi wsvltgkvk vlskgbhssi navawspsgs hvvsvdkgck  
601 avlwacu
```

Figure 12

【 図 1 3 】

Figure 13

【 図 1 4 】

```
1 mnnspsvaaq yxssspddar rpearrprg prpdngnpl spgsasplab sgapgspp  
61 evdkfckafkl wnhnkywgv ykksrttfrk issihllcgr yfegeegid rfrdfvrsll  
121 wltyrrdplg lppggcltsdc ggwmcllsgg mmlaaglllh flprdtwag gmglgjpl  
181 gasapsryhg parwpmrwpa qgaplede zhrgsifswfa dbrpfaplh rvlveqgss  
241 kkgdwgqyv lyahlvhak ecscvdllr vyyssgdch karvdalvar ptaewkhv  
301 vplvyrplg etlnpyvpc kvccllrcel lgiangkkdrh slyfgqyd pdlyptahvcs  
361 qptvdsgsa fplesfhtsks prkmakadg pscfyvgdr kfeketlcs eltrivssss  
421 aterypmftl aeqahgdhs1 dclsqqlap t1rlprgtl lrakxpssed fvfl
```

Figure 14

【 図 1 7 】

Figure 17

【 图 1-8】

```
1 mtsrehqvsl cncvpvllrrl lcadpwrkar plhalsryfr svrpskmae epqsvqlqlpt  
61 siaaggeglt dvspettpe ppssaaavspg teepagdtkk kidillkavg dtpimktkkw  
121 avertrtiqg lidfikkflk lvaseqlfiy vnqsfapspd qevgtlyecf gsdgkvlhy  
121 cksawg
```

【 四 15 】

Figure 15

【 四 1 6 】

```
1 mgnqvintkkgv kalleavkqf pkvskesdkf gtvlpitvee aafghvnhc ybtngwjtge  
2 kahykalpgv kgkfvltnvp cykrqkmegv sdeleaiiee dddggwvdt htngtgitwe  
3 eavkeitlne kndirnlgnv alceseedee egeadmeey eesgileetl atldtrkq  
4 ackatkdagg edailqlrty dlyitykky qtpriwlfgv drgprlvtte hmyedisqhd  
5 vktvketnvh phpppmcs vhpcrhaem kliktetaeg ggelghwymhl lfifkfvqav  
6 iptiedydr htfa
```

Figure 16

【 义 19 】

Figure 19

(义 20)

```
1 maqpgvpgap aarwkrhivr qlrlrdtqk alflelfvpay nhillekaell dkfskkllgpe  
61 pnsptvptghq gpweeswld dqvpslalrav kwkveewrgaq rlvcmeyaq vvekgkq  
61 leselelgqrss rlaalearva qlreraaqga qgvewreergan avrqaaeal yahrglreaa  
181 lrlriggeadler llerlvrgepa raaerensnrr erakrqaasat sltlshcvdy rtvsiseqpd  
181 tlgdgmrxer ettlalvrgepa plekeacekw kfkrfrsasat srltshcvdy kdkkfr  
301 rhgsigappe qryqlpcvq aralptrqdg vldahseneen avrfpkqsl latgdadrls  
301 hlwnwvsgsl eantgleqg qstisvfdpfd sgvqylaaaty nqaqdlnkwd gatdeltsg  
421 hdkvtkaqtk kltlrhgtwpg srdtrkvswld lgracycrti nvlscndvq cggdhiiqsf  
421 ndqkfrfwdi rphgchgtvq wvgrrtkswld shdqhlhds srndtlikvid lvnrsnrgif  
541 radfkgckgs wtvkafspdr salagagscdg alyiwdwtg klesrlqggp caavnawavc  
541 vsgshhsvvdv dorkvklwd
```

Environ Biol Fish (2007) 80:29–36

【 2 1 】

Figure 21

【 図 2 2 】

```
1 mpsektfkqr rtfegrvdev llireqhpkt ipvierykg ekqlpvldkt kflvpdhvnm  
61 selikirrr lqlnanqaff llvnghsmvs vstpisevye sekdedgfly mvyasqetfq  
121 mklyv
```

Figure 22

【図24-1】

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-47
REGL	A_23_P108546	5969	7.26194	2.25E-16
S100A9	A_23_P23048	94195	4.37037	3.27E-22
S100A8	A_23_P434809	6279	4.00494	3.48E-18
FLJ21162/TNIP3	A_23_P386478	79931	3.83902	4.17E-16
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	3.38286	2.37E-16
CLECSF12	A_24_P235988	502902	3.28581	6.65E-10
10番染色体 オーブンリーディングフレーム 81	A_23_P23980	499377	3.19877	6.78E-13
再生障壁由来 3 ガンマ	A_32_P65628	24618	3.15414	6.74E-07
TFCF	A_32_P184394	26298	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
MPM3	A_23_P161698	171045	2.62676	3.91E-10
KLK12	A_23_P500010	43849	2.60484	2.40E-11
ZTFP	A_23_P131024	58206	2.57661	1.09E-08
REG4	A_24_P58673	445583	2.56805	1.39E-12
CLECSF9	A_24_P78531	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 C14orf81	A_23_P7827	215900	2.23841	8.24E-22
SELL	A_24_P323298		2.2301	4.22E-18
CXCL10	A_23_P103522	20343	2.21998	0.00009
OAS2	A_24_P303091	3627	2.20177	4.54E-07
LOC129026	A_24_P343929	363938	2.20011	5.09E-13
GPNMB	A_23_P435390		2.19506	4.06E-19
KDR	A_23_P134426	10457	2.18278	1.57E-23
DMBT1	A_32_P82650		2.18082	8.42E-07
SEC6L1	A_23_P665989	170568	2.15398	1.02E-18
AF267875	A_24_P419300		2.1492	4.55E-12
MGC27165	A_24_P179107		2.14271	9.23E-09
IGH	A_24_P488083	28396	2.11246	3.30E-18
TRHDE	A_23_P366983	237553	2.09098	2.66E-07

【 図 2 3 】

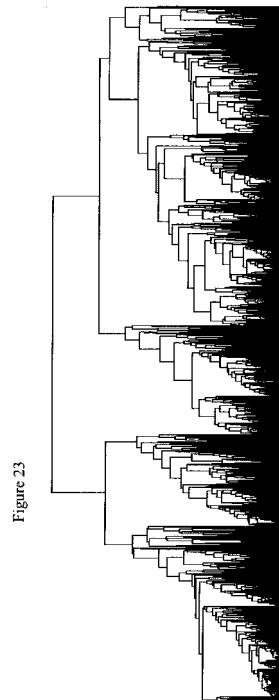
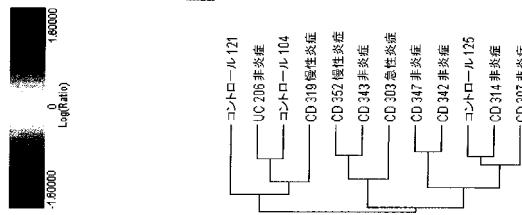


Figure 23



【 図 2-4-2 】

IFIT4	A_23_P53412	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_P28145	161142	2.02637	6.48E-06
Ig V-κappa 1	A_23_P361654		2.01562	1.31E-10
仮定タンパク質 MGC27165	A_24_P590547		2.00797	2.20E-10
IL2RA	A_23_P127288	25704	1.98937	1.15E-09
IGLL1	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
CHRDL2	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	1.93742	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_P813350		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ダ定常 1	A_24_P605563	28815	1.90902	5.36E-15
NCF2	A_23_P38194	17970	1.89691	4.08E-07
BTN3A3	A_24_P311917	10384	1.88782	1.78E-20
LPL	A_23_P146233	24539	1.8841	1.75E-01
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	1.83952	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
TDO2	A_23_P80974	56720	1.82051	0.00008
LAX	A_24_P370952	54900	1.81993	1.11E-08
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
OLF4M	A_24_P181254	290409	1.77867	0.00002
CH3L1	A_23_P137665	88924	1.77741	1.26E-15

【図24-3】

AB063751	A_23_P21249	1.76454	1.25E-10
IFIT2	A_24_P304071	15958	1.75461 2.09E-07
LOC401119	A_32_P208328	1.75343	0.00065
IgH	A_24_P15388	1.75309	5.82E-10
IGLJ3	A_24_P519504	1.75244	1.44E-16
PLA2G7	A_23_P145096	27226	1.75039 2.77E-08
MGC52019	A_24_P934387	241612	1.7467 1.60E-06
ROBO1	A_24_P77432	58946	1.74457 5.47E-09
APP	A_24_P314159	351	1.73781 1.56E-16
VIM	A_23_P161194	22352	1.73515 4.43E-17
BHLHB5	A_32_P75581	27319	1.73277 0.00019
KIAA0802	A_23_P360605	68617	1.72532 1.35E-09
Ig kappa/絆鎖可変領域に類似	A_24_P384604	1.72175	8.69E-09
FLJ21308	A_23_P121898	294762	1.71746 1.73E-12
A_32_P185504	A_32_P165504	1.71677	3.43E-07
CALCR	A_23_P39898	10203	1.71469 0.00008
血清ミロイドA3 優遺伝子	A_24_P56318	1.71419	1.57E-06
HLA-DMA	A_23_P42306	3108	1.71207 1.21E-09
APOB	A_23_P79591	238055	1.71114 1.03E-06
LOC285189	A_32_P197825	100134363	1.71118 0.00118
ba110H4.2に類似	A_23_P395705	1.7069	1.34E-06
TPM1	A_24_P179244	1.7048	1.06E-09
BF	A_23_P156687	294257	1.70254 8.27E-15
PSMB9	A_23_P111000	16912	1.70251 2.93E-31
PCDH17	A_24_P911906	306055	1.70107 0.00008
GBP1	A_23_P62899	304266	1.69986 4.21E-08
FHL5	A_32_P88587	1.69418	0.01214
APOC1	A_24_P109214	11812	1.69242 4.37E-13
免疫グロブリンラムダ定常1	A_24_P318990	1.68835	2.60E-22
HLA-DRA	A_32_P115555	1.68766	1.53E-11
GCG	A_23_P254664	24952	1.6857 4.53E-06
RAB8B	A_23_P317465	235442	1.68534 1.88E-21
LOC256021	A_32_P437735	1.6806	4.21E-09
免疫グロブリンカバ定常	A_23_P61068	1.67197	9.67E-12
LAIR2	A_23_P209129	3904	1.67103 0.0005
CXCL3	A_24_P183150	20310	1.66778 0.00002
免疫グロブリンラムダ定常1	A_23_P72252	28793	1.66538 6.27E-06
P5-1	A_32_P220770	1.66523	1.65E-09
HLA-G	A_23_P300112	14991	1.66287 5.56E-29
CNGA1	A_24_P256722	1259	1.65504 0.00001
LOC286207	A_24_P29638	286207	1.65441 0.0001
DEFB114	A_24_P931533	245928	1.65314 0.0002
LUM	A_23_P99063	81682	1.64985 1.45E-08
TSpan-2	A_24_P62659	10100	1.64836 0.00583
XBP1	A_24_P100228	22433	1.6463 1.09E-14
CD74	A_23_P70095	972	1.64322 2.51E-06
ALDH1A2	A_24_P73577	116676	1.63966 2.72E-12
INHBA	A_24_P35256	1.63773	3.59E-06
MMP7	A_23_P52761	25335	1.63242 0.00017
HLA-G 組織適合抗原、クラスI、G	A_23_P370707	3136	1.63063 3.33E-21
TFI1	A_24_P322771	21784	1.6303 9.94E-12
グアニル酸結合タンパク質4	A_23_P103496	310917	1.62876 4.05E-06

【図24-4】

MGC16664	A_24_P190873	329274	1.62592 0.01392
HLA-DRB1	A_23_P93348	361795	1.62323 9.59E-07
KIAA1501 タンパク質に類似	A_24_P169013	731247	1.62309 0.01877
A_24_P101226	A_24_P101226	1.62278	0.0067
A_24_P926354	A_24_P926354	1.62193	0.00107
MGC27165	A_32_P51988	1.62132	1.26E-09
MGC27165	A_23_P390209	1.61688	0.0134
EPST1	A_23_P105794	108670	1.61509 1.94E-08
HLA-F	A_23_P314024	3134	1.61502 9.90E-17
IGLJ3	A_24_P76686	1.61398	5.83E-20
BAL	A_23_P69383	80285	1.61314 4.64E-23
HLA-DPB2	A_24_P288836	3116	1.61229 3.51E-10
A_32_P64263	A_32_P64263	1.61059	6.31E-09
TFF1	A_23_P68759	21784	1.60329 1.19E-20
C14orf161	A_23_P70403	79820	1.60248 6.98E-06
CLEC-6	A_23_P25235	362432	1.59674 3.05E-08
ATCV32560	A_23_P373126	1.59386	4.94E-19
SST	A_23_P252817	6750	1.5935 0.00054
ACPP	A_24_P37589	55	1.5903 0.00022
CCL20	A_23_P17065	29538	1.58789 3.13E-12
NYD-SP26	A_24_P388662	64029	1.58651 0.00002
TRIM22	A_23_P203498	10346	1.58545 9.17E-09
IGLV8S1	A_23_P159435	1.58463	5.26E-11
IFIT2	A_23_P24004	1.58415	1.60E-27
VSNL1	A_23_P09978	26950	1.58261 8.81E-01
GNB4	A_32_P184916	294962	1.58156 5.57E-08
HLA-DQB2	A_23_P19510	3120	1.57933 5.48E-11
TRIM22	A_24_P354724	308097	1.57865 1.04E-06
TRIM22	A_24_P169713	1.57322	4.44E-07
HLA-A	A_23_P084353	3105	1.57306 2.76E-18
STE	A_23_P155786	20860	1.57303 0.00026
CXCR6	A_23_P109913	80901	1.57223 0.00601
免疫グロブリンラムダ定常1	A_23_P43979	1.57106	2.27E-10
TREM1	A_23_P19333	54210	1.56992 9.91E-07
THC1873675	A_32_P17343	1.56975	3.36E-07
CSTA	A_23_P41114	1475	1.56684 0.00006
DKFZp68N02209	A_23_P214632	3493	1.56795 9.97E-09
PARP8	A_32_P44945	1.56739	5.04E-25
FLJ32334	A_24_P44453	213696	1.56558 0.0001
FLJ32334	A_24_P36898	1.56307	4.57E-24
FLJ32334	A_23_P38388	544806	1.56266 1.15E-09
FLJ32334	A_24_P363711	1671	1.56089 0.03134
MAP3K8	A_23_P39465	69550	1.56081 4.47E-20
BST2	A_23_P250245	313498	1.55969 0.01101
C7D7	A_23_P65100	26290	1.55678 6.37E-11
GALNT8	A_23_P215109	3107	1.55561 1.85E-16
主要組織適合遺伝子複合体、クラスI, B	A_23_P15727	14230	1.55561 6.86E-13
FKBPI0	A_23_P23947	116596	1.55297 1.42E-10
MAP3K8	A_24_P101771	3107	1.55225 6.49E-18
PRO1073	A_24_P89261	1.55224	3.12E-10
PRO1073	A_24_P913156	1.54915	0.00305
PRO1073	A_24_P788772	1.54854	1.13E-09

【図24-5】

SNX10	A_24_P98109	297096	1.50234 7.73E-10
S100P	A_23_P58266	6286	1.50181 6.91E-07
KIAA1268	A_32_P92415	1.50079	4.84E-10
FLJ22761	A_23_P202427	216019	1.50062 2.26E-10
多重ヘリカルドコイル GABABR1-結合タンパク質	A_23_P144274	152789	1.50007 2.62E-12
A_24_P780709	A_24_P780709	1.50007	-1.50313 1.61E-15
溶質担体ファミリー-25	A_23_P94345	227731	-1.50456 2.75E-07
NIN	A_24_P928361	18080	-1.50612 0.0003
GTPBP2	A_24_P77826	1.5075	0.00055
GRIN2D	A_23_P153549	24412	-1.51017 1.20E-15
プロテインホスファターゼ1, 制御因子に類似	A_24_P110101	1.51112	7.51E-19
LOC440345	A_23_P203095	18554	-1.51157 6.97E-12
PCS7K	A_32_P74615	296510	-1.51206 1.70E-23
SP5	A_23_P120902	171134	-1.51236 7.66E-06
LGALS2	A_24_P379223	15939	-1.5134 1.43E-15
ZNF575	A_24_P23175	313588	-1.5135 0.00006
SLC4A4	A_24_P151500	1.51379	9.83E-22
AK094323	A_32_P11359	1.51414	3.46E-10
LOC440345	A_24_P348083	494470	-1.51567 1.05E-14
FLJ34218	A_24_P942036	1.51819	0.00533
A_24_P161997	A_24_P161997	101544	-1.52002 2.86E-17
A_24_P538887	A_24_P538887	54403	-1.52149 1.57E-07
PCK1	A_23_P408249	362282	-1.52405 0.00004
TSLP	A_23_P121987	85480	-1.52502 0.00021
INSL5	A_23_P51479	23919	-1.52523 0.0001
TTID	A_23_P110764	9499	-1.53428 0.00078
DATF1	A_32_P19917	1.53541	1.06E-17
C9orf62	A_24_P303874	157927	-1.53697 8.17E-20
SLC4A4	A_32_P38821	-1.53983	0.00226
POLK	A_24_P919863	1.54053	0.00011
SCARF2	A_24_P108738	224024	-1.54857 2.79E-28
LOC441207	A_24_P911310	-1.54908	0.00008
RKHD1	A_24_P923765	299613	-1.54923 1.54E-16
GPR7	A_32_P34826	114041	-1.55181 0.00191
FABP5	A_23_P59877	728641	-1.57113 2.79E-11
GDNF	A_24_P376451	2668	-1.57189 8.11E-25
MGC5347	A_24_P922252	1.58106	0.00014
HSPB3	A_23_P27370	56534	-1.55802 3.74E-08
A_24_P72518	A_24_P72518	312192	-1.56735 4.48E-07
KIAA0828	A_24_P268662	303953	-1.56803 0.00124
FLJ1342	A_24_P20458	297795	-1.57075 1.99E-28
FLJ1342	A_23_P59877	728641	-1.57113 2.79E-11
LOC92552	A_24_P161327	-1.58259	5.39E-07
RNF150	A_24_P350589	330812	-1.58266 0.00007
FLJ38359	A_24_P11737	100132017	-1.58439 1.04E-31
NLN	A_32_P891680	-1.5847	2.43E-06
GSTA2	A_24_P300394	2939	-1.58675 1.59E-08
FABP5	A_24_P34575	5455	-1.58739 1.05E-22
POU3F3	A_23_P361744	-1.58754	0.01092
LOC92552	A_24_P204676	2171	-1.58923 1.22E-16
HOXB13	A_24_P365015	303480	-1.59522 0.00412
A_23_P76451	A_24_P351466	360711	-1.59584 0.00003
A_23_P53467	A_24_P873659	-1.59703	4.48E-11

【図24-7】

FLJ21195	A_24_P40626	64388	-1.60841	1.26E-10
ND4	A_23_P360213	-16.0919	3.33E-22	
MGC39571	A_23_P243462	221241	-1.60927	2.49E-07
MT1K	A_23_P66241	4449	-1.6186	1.86E-06
SLC7A11	A_24_P200420	26570	-1.62113	0.00065
ZNF262	A_32_P233278	-1.62205	1.33E-21	
RC1	A_24_P24185	-1.62363	8.71E-14	
HIST1H1B	A_23_P250385	3009	-1.62459	4.05E-06
CANP	A_24_P332314	374393	-1.62691	0.00001
FLJ22774	A_23_P65307	239250	-1.6272	1.80E-26
WDR33	A_32_P328023	55339	-1.63029	0.00003
ZNF206	A_23_P15135	332221	-1.63594	6.06E-23
仮定したパラメ特CBG17606に類似				
RP11-653A5.1	A_24_P46988	393078	-1.64001	8.96E-34
LOC51270	A_32_P84237	295528	-1.64034	0.01055
KIAA1804	A_23_P10518	51270	-1.64985	1.55E-07
ZNF205	A_24_P130959	84451	-1.65844	0.00016
ADH1C	A_24_P56689	287095	-1.66234	6.21E-37
FRMD1	A_23_P81158	24172	-1.66486	1.33E-11
AVP	A_32_P174285	-1.67103	2.66E-08	
AATK	A_23_P109133	24221	-1.70781	2.31E-18
ECT2	A_23_P10559	690853	-1.71307	1.55E-13
SLC26A2	A_24_P366033	1894	-1.72142	2.52E-06
XRR1A	A_23_P250951	13521	-1.72588	0.00003
RPS28	A_23_P370162	143570	-1.73618	6.37E-07
ISL1	A_24_P40010	-1.77456	3.88E-17	
MGC29643	A_23_P81529	3670	-1.79059	5.87E-07
AQP8	A_23_P419636	360838	-1.79704	4.43E-09
FLJ25770	A_23_P265522	343	-1.79996	0.00004
IL1R2	A_24_P401185	289502	-1.85266	0.00031
ANKRD17	A_23_P79398	7850	-1.86364	5.39E-11
A_32_P191066	A_24_P220771	289521	-1.87438	1.63E-06
FLJ12572	A_32_P191066	-1.89029	1.62E-06	
LOC339881	A_24_P65121	67009	-1.90062	0.00052
NKD1	A_24_P486810	-1.94299	1.28E-10	
CA1	A_24_P304881	-2.10407	1.48E-17	
PRAC	A_23_P168916	759	-2.26411	7.46E-06
CA2	A_23_P15619	84366	-2.42192	4.16E-11
LOC389023	A_23_P8913	54231	-2.44317	8.36E-10
SLC14A2	A_32_P86578	389023	-2.48381	2.18E-28
	A_24_P136471	54302	-2.49075	0.00002

【 図 2 5 - 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_P96916		10.1666	1.21E-08
FLJ25393	A_24_P305993	315438	9.52893	0.00061
FLJ27099	A_32_P200144		9.09174	2.98E-32
SOX14	A_32_P183652		8.89445	2.28E-14
BX108833	A_24_P640405		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	7.14899	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-16
Spn	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- γ 1 γ 2 γ 1 γ 2 γ 3	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_P232832	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-05
S100A8	A_23_P348409	6279	4.43724	3.89E-11
HLA-DPB1	A_23_P258769	3115	4.37801	0.00002
ZCHC13	A_32_P11096	389874	4.34044	2.73E-07
TFI1	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-07
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
KCN3D	A_32_P140268	56543	3.94555	0.00719
MGC27165	A_24_P488083	28396	3.90693	3.91E-06
MUC1	A_23_P173856	4582	3.90295	0.00002
ATPアーゼ、H ⁺ -トランスポーター	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	A_32_P171427		3.52216	0.00006	IGFBP2
CXCL6	A_23_P155755	20311	3.4496	4.11E-06	KCNIP1
REG4	A_24_P58673	445583	3.44795	9.80E-08	FLRT3
MLLT2	A_24_P170613		3.43138	8.96E-07	CCL28
FLJ25770	A_24_P401185	289502	3.42673	1.33E-06	LOC388862
THC1896134	A_32_P135469		3.40686	1.78E-08	DKFZP434B044
PROZ	A_23_P140074	66901	3.35043	0.00645	GW112
CXCL11	A_23_P125278	56066	3.31233	0.00001	AGR2
FLJ21616	A_24_P932736	79618	3.3115	8.48E-07	NPY1R
KIAA1501 タンパク質に類似	A_24_P110487		3.30026	2.57E-07	BX119852
P101-P13K	A_23_P66543	320207	3.29258	4.23E-08	A_23_P370408
KIAA1115	A_23_P119448	361502	3.27878	3.52E-06	LOC124220
DKFZp686O04253	A_24_P913819	242594	3.26939	0.00006	SCGB2A1
C14orf129	A_24_P297210	66787	3.2643	2.10E-09	ATP10B
WDR33	A_32_P328203	55339	3.2528	5.82E-07	IDH2
HSPG2L2G	A_23_P70127	361207	3.2432	1.51E-38	IF
AREG	A_23_P259071	374	3.23267	6.09E-13	IGLJ3
KIAA1126	A_23_P384816	315054	3.22584	0.00003	A_32_P234405
CABP7	A_24_P177236	360970	3.20817	2.40E-06	GCNT3
FLJ10290	A_24_P46484	66810	3.17213	0.00007	PLA2G2A
12MelaCE5B3CD	A_24_P920573		3.14633	5.07E-06	EMP2
LTB	A_23_P93348	361795	3.13757	2.83E-09	免疫グロブリンマ
A_24_P926354	A_24_P926354		3.13377	0.00507	IER3
C1S	A_23_P2492	716	3.1175	0.00163	EP400
免疫グロブリン	A_24_P263786	651751	3.1169	0.00002	CPEB3
LOC285189	A_32_P197825	100134363	3.11449	0.0017	IGKV
TPSB2	A_23_P37702	64499	3.09515	1.99E-10	TORC3
BX119435	A_32_P73903		3.09208	0.00001	HLA-DPA1
CGB1	A_23_P39095	114335	3.08549	0.00032	COX17 相同,1
NUCB2	A_23_P13364	53222	3.07764	1.85E-07	SLC12A2
VH4	A_23_P158817	3492	3.07257	0.00063	PLCB2
GPCR	A_23_P214267	301266	3.03444	0.00002	DIAPH2
RAP1GA1	A_24_P36890	5909	3.02124	0.00003	LOC389043
ITLM1	A_23_P95790	16429	3.01288	6.82E-25	MAP17
SCRG1	A_23_P167159	64458	3.00367	0.00678	IF
多量体免疫グロブリン	A_23_P149517	25046	3.00237	3.03E-11	EPN3
VSNL1	A_23_P209978	26950	2.98363	0.00017	MGC27165
BC031882	A_24_P928176		2.98246	0.00083	IRX5
WNT5A	A_23_P211926	64566	2.9704	5.41E-10	TFPF3
DMBT1	A_23_P86599	170568	2.95354	0.00629	LOC286207
DMD	A_24_P925615		2.94977	0.00003	A_23_P84791
THC1923453	A_32_P35668		2.92493	2.82E-06	FLJ32940
SYTL5	A_24_P14776	235643	2.88392	2.32E-07	LU
S100A6	A_23_P201711	85247	2.87938	0	IGHM
FLJ35773	A_23_P340218	162387	2.87553	3.93E-09	BCR
ALEX31460	A_32_P222474		2.86673	3.57E-07	STARD13
FOLH1	A_32_P178513	2346	2.84466	0.00084	SPON2
AW939148	A_32_P199824		2.84432	0.0001	GCNT3
LIPIH	A_23_P84219	200879	2.82078	1.64E-09	DKFZp686N022
CXCL14	A_23_P213745	306748	2.81255	1.28E-08	NAVL30649
HLA-DPB1	A_24_P166443	3115	2.80803	0.00262	C7D4
FLJ12872	A_24_P65121	67009	2.79644	0.00099	LOC285331

【 図 25 - 3 】

IFGFBP2	A_23_P119943	16008	2.79178	6.8E-14
KCNIP1	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-06
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	298861	2.74061	8.76E-10
NPY1R	A_23_P59699	4886	2.73866	0.00212
BX19852	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
IGLJ3	A_24_P519504		2.64867	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
免疫グロブリンラムダ	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	0.00265
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_P287684	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-06
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
DKFZp68N02209	A_23_P146323	3493	2.45369	4.41E-06
NAVL30649	A_24_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
LOC390205	A_24_P460419
LOC204774	A_24_P204374
S100A11	A_23_P126593
PLN	A_24_P414803
OTTHUMP00000028776	A_24_P239076
TFF1	A_23_P68759
BQ013066	A_32_P107994
免疫グロブリンムダ	A_24_P605563
HBB	A_23_P203558
EV1	A_23_P317324
MGC29643	A_32_P101031
KCNK1	A_23_P126075
PCDH7	A_23_P310921
SLC2A1	A_23_P571
KRT16	A_24_P161809
偽PTMP	A_24_P67375
FLJ32940	A_32_P398585
SLPI	A_24_P190472
SSR2	A_32_P62515
TEF	A_24_P151582
C20orf56	A_32_P23128
CD86	A_24_P131589
TFF3	A_23_P257236
PYGL	A_23_P48676
ZNF501	A_24_P248741
BU567941	A_32_P201292
TIMP1	A_23_P62115
C6orf117	A_23_P357207
CCL11	A_23_P66638
TFF3	A_23_P393099
LOC129026	A_23_P435390
L-トレオニン	A_23_P256965
MIG-6	A_23_P46470
EMR2	A_23_P502336
RIMS3	A_23_P319583
C4BPB	A_23_P319598
ANKTM1	A_23_P94255
TMPRSS3	A_23_P211273
ENST00000305824	A_24_P315014
ADM	A_23_P127948
CTGF	A_23_P19663
IGLL1	A_24_P83102
IGLJ3	A_24_P510357
EDN3	A_23_P17438
ABCA4	A_23_P160940
PRO1073	A_24_P829261
kielin/chordin-様プロテイン 1	A_24_P246278
A_32_P183656	A_32_P183656
ATPアーゼ、(Na+)/K+	A_23_P217430
LRRK2	A_23_P155463
FLJ40919	A_32_P32551

【 図 25 - 5 】

CKAP4	A_23_P48056	362859	2.24182	0.00005
INHBA	A_24_P53256	2.23414	0.00328	
PDE6C	A_23_P98070	361752	2.23398	0.00261
ENMV29985	A_32_P216369	100134159	2.22531	5.59E-17
HS3ST1	A_23_P121657	15476	2.22304	6.55E-08
RPL10	A_32_P108636		2.20838	0.00486
PYCR1	A_23_P130194	209027	2.20716	5.97E-11
LILRB2	A_23_P4773	690955	2.20413	6.17E-08
TPMT	A_23_P214108	22017	2.20072	1.58E-14
POPDC3	A_23_P358597	64208	2.19914	6.38E-11
伸長因子に類似	A_24_P754817	727963	2.19394	4.41E-06
ITGA2	A_32_P178800	170921	2.19266	0.00018
AKAP12	A_23_P111311	83425	2.19174	0.00309
DCDC1	A_24_P272073		2.19034	6.58E-20
RAB31	A_23_P141688	106572	2.18792	8.84E-13
COPE	A_24_P399622	59042	2.18412	0.00002
GNAT1	A_24_P320036	363143	2.18355	3.84E-07
C2	A_32_P162183	12263	2.18328	0.0001
PODXL	A_23_P215060	192181	2.17951	0.00116
TIMP3	A_23_P211468		2.17407	4.71E-12
ACAT2	A_23_P383835	224530	2.17359	5.32E-16
VWF	A_23_P105562	7450	2.16794	0.00105
UNG2	A_23_P92860	499528	2.16785	8.80E-06
RGN	A_23_P114423	25106	2.16347	3.48E-07
VPS18	A_24_P18802	57617	2.16229	0.00315
CLC13	A_23_P26965	24770	2.16098	2.49E-07
KIAA1931	A_23_P427472	212483	2.15693	0.00369
LOC220856	A_24_P290314		2.15689	1.28E-15
AB063751	A_23_P21249		2.1562	0.0001
りん坊ガータンバウ質186	A_23_P126248	690433	2.15392	0.00674
D2S448	A_24_P944570	100134134	2.14834	8.70E-06
MILPH	A_23_P165783	70083	2.14739	2.03E-11
ZNF252	A_24_P800629		2.14733	1.61E-08
GCG	A_23_P254664	24952	2.1464	0.0088
A_32_P77416	A_32_P77416		2.14199	0.00123
SLC5A10	A_23_P328022	109342	2.14022	0.00995
免疫プロリンカッパ定常	A_23_P61068		2.13975	0.00007
TSSC3	A_23_P47614	293637	2.13652	1.33E-19
ケラトシン14型/細胞骨格18 (ケラトチン18)	A_24_P24645		2.1336	1.82E-12
(K18)(CK18)に類似	A_23_P302404	73246	2.12871	0.00109
RASSF6	A_24_P54131	310745	2.12836	6.14E-07
DCLRE1B	A_23_P155786	20860	2.12824	0.00189
STE	A_23_P65100	26290	2.12615	0.0001
GALNT8	A_23_P614273	85027	2.12522	0.00053
NID67	A_24_P273972	12628	2.12273	0.00013
HF1	A_24_P273972			
仮定タンパク質	A_24_P590547		2.11998	0.00305
MGC27165	A_24_P954513	11482	2.11513	0.00953
ACVR1L	A_24_P954513			
ANXA3	A_23_P121716	25291	2.1117	1.78E-10
XBP1	A_24_P100228	22433	2.1116	2.03E-08
PLS3	A_23_P250607	81748	2.11131	0.00137

【図25-6】

ERP70
BAP29
HCP19
POF1B
RAB18
BTC
FLJ10156
A_24_P161827
IFTM2
MAD
THC1925468
AK1
CX62
IFNK
CLCA4
CYCS
UBCH7N
三者モチーフ含有 26
LOC285016
DKFZp434G0522
LCMR1
GATA4
LOC246737
GPR91
LOC86123
PGM3
デストリノ(アクチン重合因子)
(ADF)に類似
HCP29
A_24_P15803
SPUVE
CPNE6
ANXA2P3
REG1B
ZNF7
DUSP6
ATF3
XRRA1
BZW1
MYCNOS
HTRA3
THC1862126
ENST00000330311
ICA1
FER1L3
RPL39L
CTEN
QSCN6
PRRX1
COL17A1
ARMET
LOC150554
免疫グロブリンムダ

【図25-7】

常定1 (Mcg マーカー)					
CGREF1	A_23_P403445	10869	1.97051	2.21E-06	
GMDS	A_23_P72068	2762	1.97041	4.41E-12	
IFITM3	A_23_P87545	361673	1.96825	0.00123	
SESTD1	A_23_P367610	295678	1.96579	3.11E-06	
RAB27A	A_24_P373174	11891	1.96444	0.00009	
AK124173	A_32_P235358		1.96358	0.00058	
カルボン1, カペオラ タンパク質, 22kDa	A_24_P12626	12389	1.96354	0.00037	
FLJ20401	A_23_P19335	292912	1.96259	0.00002	
STEAP	A_23_P31453	297738	1.96104	0.00004	
CDON	A_23_P98335	50938	1.95866	0.00237	
P5	A_24_P319715	71853	1.95767	1.70E-10	
FBLN1	A_23_P211631	14114	1.95675	9.01E-09	
PTN	A_23_P303087	24924	1.95543	5.07E-06	
DKFZp667J0810	A_24_P538459		1.95526	0.00003	
UNQ305	A_32_P118397	253012	1.95389	6.95E-10	
ARF4	A_23_P84016		1.95347	1.78E-13	
MGC14161	A_32_P188193		1.95296	3.00E-06	
VMP1	A_23_P129935	75909	1.95167	7.26E-19	
SLC12A2	A_23_P133606	83629	1.95092	0.00317	
PTP4A1	A_23_P81770	7803	1.94798	3.87E-08	
前立腺6膜貫通皮抗原 に類似	A_32_P69149	256227	1.94722	2.06E-13	
GBP1	A_23_P62890	304266	1.94563	1.49E-18	
RAB43	A_32_P205859	339122	1.94365	7.42E-07	
A_24_P332595	A_24_P332595		1.94007	1.75E-08	
HK2	A_23_P398460	3099	1.93901	2.40E-06	
CCND2	A_23_P139881	12444	1.9388	1.72E-06	
dJ47412.2	A_24_P306704		1.93848	2.45E-08	
POLD3	A_32_P182439	67967	1.93814	1.93E-27	
LOC199964	A_23_P11629	688864	1.93747	7.39E-21	
グリニル酸結合タンパク質4	A_23_P103496	310917	1.93509	0.00349	
C7orf6	A_23_P145874	500015	1.93383	0.00008	
COP	A_23_P64173	114769	1.93289	1.35E-07	
ACAT2	A_23_P31135	224530	1.93213	2.00E-16	
GOLPH2	A_23_P146512	105348	1.9313	9.20E-08	
A_24_P238377	A_24_P238377		1.92824	0.00232	
KIAA0672	A_23_P26854	9912	1.92755	3.12E-14	
PRO1496	A_23_P146172		1.92233	0.00009	
DHCR24	A_23_P379475	74754	1.92211	1.93E-18	
F3	A_23_P126782	2152	1.92163	7.91E-08	
XBP1	A_23_P120845	22433	1.92065	1.26E-13	
GPR56	A_23_P206280	260326	1.91717	1.94E-08	
TAZ	A_24_P944383	25937	1.91494	3.50E-22	
A_24_P127362	A_24_P127362		1.914	2.02E-08	
CCL8	A_23_P207456	6355	1.91377	0.00023	
FOS	A_23_P106194	2353	1.9119	0.00928	
PDIR	A_23_P167040	10954	1.91117	0.00002	
TCN1	A_23_P64372	6947	1.9039	0.00188	
A_24_P349648	A_24_P349648		1.90016	0.00082	
VANGL1	A_24_P199655	690366	1.89913	7.97E-23	

【 図 25 - 8 】

FGA	A_23_P375372
INPP1	A_32_P44453
OR52L1	A_24_P264293
RAB1A	A_24_P251351
SFTP42	A_24_P928306
PLA2G10	A_23_P88767
A_24_P272653	A_24_P272653
DAF	A_23_P103951
LOC145788	A_32_P474001
DUSP7	A_23_P155425
RAB25	A_23_P151091
KLF2	A_23_P119196
TNFRSF12A	A_23_P49338
EIF4B	A_32_P34186
GTF2IRD1	A_23_P111621
ANGPTL1	A_23_P26706
CD97	A_23_P502312
A_24_P928235	A_24_P928235
A_32_P174978	A_32_P174978
シトクロムc、細胞胞	A_24_P573878
FCGR1A	A_23_P63390
CLDN4	A_24_P15183
CYP2C19	A_23_P158481
FLJ30469	A_24_P323148
DHRS9	A_23_P56559
G1P2	A_23_P819
RHPN2	A_23_P119464
CD9	A_23_P76364
PRO1855	A_24_P181585
GPR105	A_24_P165864
PIM2	A_24_P379104
ENST00000327852	A_24_P281374
VMP1	A_32_P9753
S100A11	A_23_P145863
PRSS7	A_23_P102864
UGT8	A_23_P72747
TNRC9	A_23_P54681
FLJ1149	A_23_P216708
A_24_P315405	A_24_P315405
CACNA1D	A_23_P365767
ARG99	A_23_P371495
THC1826594	A_32_P147865
ケラチン、タブ1細胞骨格18 (サイトケラチン18)	
(K18) (CK18) に類似	A_24_P264644
THC1963074	A_32_P24685
LOC346113	A_24_P58647
C20orf124	A_23_P102582
ENST00000321482	A_24_P127063
A_24_P247303	A_24_P247303
LOC16166	A_32_P127153
ALDH1A2	A_24_P73577
UNR-相互作用	A_24_P135579

【 図 25 - 10 】

LOC121906	A_24_P324506
ADORA2B	A_23_P55477
TM4SF6	A_23_P171143
RAB11A	A_24_P124957
ENST00000331598	A_24_P264597
KIAA0802	A_23_P360603
免疫グロブリンラムダ	
可変 6-57	A_24_P361816
FER1L3	A_23_P86682
YWHAZ	A_32_P97489
RALGPS2	A_24_P173744
FHL2	A_23_P108757
THC1806323	A_32_P96124
BACE2	A_23_P154873
MCF2L	A_24_P390171
FMR1NB	A_32_P99019
KIAA1155 タンパク質	A_24_P860797
FLJ40504	A_23_P373706
THC1826185	A_23_P38244
motilin	A_23_P19523
ZFP36	A_23_P39237
SSR3	A_23_P155228
ACSL3	A_24_P37319
A_32_P193952	A_32_P193952
KRT18	A_23_P99320
TZFP	A_23_P131024
IL1R2	A_23_P79398
LOC389023	A_32_P86578
FKBP10	A_23_P15727
CCR1L	A_23_P6909
ASPN	A_23_P216423
RNASE4	A_23_P20553
IL1R8R	A_24_P208561
A_23_P61191	A_23_P61191
GPAA3	A_23_P51538
CENTA1	A_23_P145863
LDLR	A_24_P117028
MYH6	A_23_P37167
PDCL2	A_23_P36330
DAF	A_24_P188377
HBA2	A_23_P26457
PPPIR14A	A_24_P296772
VOFL30008	A_32_P926007
CTSL2	A_23_P146456
SYNGR2	A_24_P347854
CDC42	A_24_P24633
BAG3	A_23_P47077
T-複合体タンパク質 1,	
エータサブユニット	
(TCP-1-エータ) (CCT-エータ)	
(HIV-1 Nef interacting	
タンパク質)	
FEM1A	A_24_P118813
	A_24_P219920

【 図 25 - 9 】

ケラチン質(WND-40)リピート タンパク質(PT-WD)(WNDリピート を有するMAPアカチベーター)					
A_24_P153002	A_24_P153002		1.83487	3.39E-10	
IGLV8S1	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_P2070814	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	
TFRC	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	
サイトカインシングナル抑制因子 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					
コカ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	0.00098	
MGC33510	A_24_P29859	76982	1.82133	0.00246	
PDZRN3	A_23_P21618	55983	1.82122	0.00157	
RNF31	A_23_P364547	268749	1.82088	4.86E-07	
INCA	A_24_P192805	440068	1.82053	2.57E-10	
APACD	A_24_P362646	98256	1.81985	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_P21602	8819	1.81612	7.23E-09	
SPINK4	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_P61695		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	
ケラチン・タイプI細胞骨格18 (サイトカイン18)					
(K18) (CK18)	A_24_P350060		1.75473	8.58E-09	
WNT2B	A_23_P138352	22414	1.7538	0.00293	
PTST32656	A_32_P167592		1.75286	0.00097	
F2RL2	A_32_P60065	29636	1.75174	1.02E-07	
GALNT3	A_24_P114249	14425	1.75108	2.70E-09	
PTK9	A_23_P48166	5756	1.7504	5.96E-10	
DKFZp643C189	A_32_P19880	314061	1.74648	5.42E-07	
HSPA5	A_24_P18190	25617	1.74604	1.38E-06	
LOC343259	A_24_P401090		1.7448	7.81E-07	
FLJ20073	A_24_P175187	54809	1.74384	0.00003	
LAPTM4B	A_24_P180680	55353	1.74369	1.68E-21	
LOC139060	A_24_P584463		1.74348	4.04E-08	
MAIL	A_23_P212089	64332	1.74277	6.10E-09	
LOC286272	A_32_P28857		1.74198	0.00207	
IFTIM4P	A_24_P16124		1.73999	0.00025	
CASP1	A_23_P202978	834	1.73905	1.31E-06	
A_32_P74680	A_32_P74680		1.73862	0.00449	
ANXA2P3	A_32_P148345		1.73849	3.97E-07	
H3F3B	A_23_P152516	3021	1.73739	1.24E-15	
HIG1	A_24_P200162	56295	1.73716	3.61E-06	
JDP1	A_23_P127220	619393	1.73573	8.47E-06	
ロフリン様タンパク質: RhoBエキゾター; ロフリン-2;ロフリン-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_P57190	3045	1.73383	4.63E-06	
PTRF	A_23_P394064	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 (H2B/n)(H2B,2)					
	A_24_P152345		1.72573	0.00112	
HNRPAB	A_23_P19064	15384	1.72504	1.69E-08	
C14orf150	A_24_P560431		1.72325	0.00871	
BIGM103	A_23_P41244	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_P10362	8649	1.71938	8.88E-09	
NDUFV9	A_24_P361006	66108	1.71895	4.35E-13	

【図 25-12】

ZFP67 A_24_P19884 51043 1.71855 1.26E-07
 SLC38A2 A_24_P295963 54407 1.71843 1.27E-10
 FLJ16124 A_24_P255954 1.71801 1.31E-06
 LOC123862 A_24_P7040 1.71678 0.00151
 LOC345884 A_24_P256063 1.71619 3.90E-07
 EFNA2 A_32_P9368 1.71594 2.92E-23
 RHOBTB3 A_23_P92710 22836 1.71451 0.00411
 CRYBB2 A_23_P425066 12961 1.71302 4.44E-08
 LOC343326 A_24_P169843 1.71294 3.78E-10
 ENTH A_23_P133345 9685 1.71255 1.41E-20
 MGCC178 A_23_P168229 105245 1.71235 7.35E-10
 ケラチン・タイプI細胞骨格18
 (サイトラチン18)
 (K18)(CK 18)に類似 A_24_P247233 1.71164 1.33E-08
 PSMB8 A_23_P250629 16913 1.71087 3.21E-08
 EHF A_23_P203540 13661 1.71023 0.00601
 NQO1 A_23_P206661 24314 1.70988 1.85E-06
 仮定タンパク質
 MGC14801 A_23_P1014 84791 1.70879 7.54E-09
 ABHD2 A_23_P395172 54608 1.70853 0.00001
 HBG2 A_23_P53137 502359 1.70826 4.32E-07
 MGCC4266 A_32_P462013 1.70578 6.53E-10
 SMT3 suppressor
 of mif two 3 homolog 2に類似 A_24_P213228 1.70464 3.22E-12
 RPL22 A_24_P849801 19934 1.70381 9.70E-11
 ANXA2 A_32_P94798 56611 1.70298 5.41E-10
 PPP1R1A A_23_P53417 58200 1.70297 4.31E-08
 RPS2 A_23_P106708 83789 1.70267 0.00029
 protein containing single
 MORN motif in testis A_32_P69465 729967 1.70124 3.41E-10
 PRDM16 A_32_P225816 70673 1.70077 0.0047
 CNK2 A_23_P428887 302703 1.70062 0.00129
 EPHB3 A_23_P95060 13845 1.70041 9.93E-06
 PHLDA1 A_23_P76450 22822 1.69949 9.79E-06
 RAPH1 A_24_P924862 65059 1.6992 0.00039
 PLAB A_23_P16523 29455 1.69833 6.32E-06
 PKP3 A_23_P95810 11187 1.69758 -0.00249
 ALAS1 A_23_P57877 11655 1.69681 0.00039
 FKBP11 A_23_P25121 66120 1.69649 0.00004
 RDH11 A_23_P25684 51109 1.69423 0.00003
 NR0B2 A_23_P160800 8431 1.69373 0.00084
 RAB43 A_24_P277295 339122 1.69317 2.96E-08
 B4GalNac-T3 A_32_P49748 1.69312 0.00167
 MYCBP A_23_P201655 56309 1.69299 4.83E-24
 RP11-22E19.1-001 A_32_P100428 1.69248 0
 SLC04A1 A_23_P5903 1.69226 0.00712
 TAGLN2 A_32_P194848 1.69191 0.00001
 NR4A1 A_23_P128230 15370 1.69118 3.20E-09
 PRDX3 A_23_P63751 64371 1.69109 8.72E-11
 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)
 C6orf166 A_23_P428627 297968 1.69096 0.00203
 A_24_P868905 1.69059 3.69E-12

【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 1.66078 1.30E-06
 IGHV4-4 A_24_P750327 1.66023 0.0001
 BX374774 A_32_P162709 1.65589 6.63E-10
 PRE13 A_23_P210274 19070 1.65864 5.16E-10
 TIRP A_32_P213088 225471 1.65829 0.00046
 ISG20 A_23_P32404 293052 1.65739 0.0003
 FLJ36046 A_23_P342108 287936 1.65682 0.0029
 ITGA2 A_24_P243329 170921 1.65556 0.00291
 CGI-141 A_23_P162425 362460 1.65322 0.00037
 シトローム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 1.65006 0.00275
 PACAP A_23_P84596 69816 1.64945 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
 (サイトラチン18)
 (K18)(CK 18)に類似 A_24_P84970
 FBXW7 A_23_P81153 1.64752 1.48E-11
 GNPNTAT1 A_24_P943040 50754 1.64742 0.00311
 DKFZp434C0328 A_24_P910595 64841 1.64654 0.00804
 SLPI A_23_P91230 360717 1.646 0.00336
 MCFD2 A_23_P20270 6590 1.64578 0.00001
 BX106594 A_24_P527274 246117 1.64558 2.04E-18
 A_24_P272403 8503 1.64522 0.00011
 A_24_P792988 A_24_P792988 1.64485 3.44E-09
 ガリ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 1.64478 1.10E-07
 SRP9 A_23_P45934 1.64474 2.07E-06
 UBR1 A_24_P102203 653226 1.64282 8.70E-10
 FLJ39441 A_23_P429082 22222 1.64258 0.00021
 SOD2 A_23_P134176 500144 1.64193 3.63E-07
 ADAMTS4 A_23_P360754 6648 1.64185 6.26E-06
 BC029452 A_24_P677712 66015 1.64168 0.00303
 活性RNAポリメラーゼII
 脱写コアチベータ
 p15(正の補因子4)
 (PC4)(p14) A_24_P409650
 ATF7 A_24_P922475
 GMDS A_24_P830406
 LOC285507 A_24_P417757
 インターフェロン誘導
 ガリアニル酸結合タンパク質1
 (GTP-結合タンパク質1)
 (ガニアニクリオチド結合
 タンパク質1)(hGBP-1)に類似 A_32_P107372

【図 25-13】

FLJ40873 A_32_P50943 1.68992 0.00086
 C14orf129 A_23_P205336 66787 1.68947 2.67E-06
 CPSF2 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
 1.68568 3.20E-08
 STN2 A_32_P103558 207818 1.68432 9.48E-09
 LOC57228 A_23_P318115 1.68424 9.39E-30
 ELL2 A_23_P41645 1.68381 2.55E-08
 LOC125242 A_24_P471242 1.68375 3.57E-10
 A_24_P186746 A_23_P155238 207126 1.68353 0.00359
 MUC13 A_23_P155238 1.68343 0.0026
 仮定タンパク質
 FLJ25853 A_32_P70027 4719 1.68204 1.37E-09
 NDUF51 A_23_P131363 56611 1.68141 2.59E-08
 ANXA2 A_23_P146644 566105 1.68105 0.00052
 LOC344572 A_24_P195528 23657 1.68091 0.00393
 SLC7A11 A_32_P165477 3039 1.68072 3.69E-17
 A_24_P341408 A_24_P341408 1.68043 8.07E-08
 ENST00000330567 A_24_P221724 1.68043 8.07E-08
 SPEC2 A_23_P167767 56990 1.67998 2.55E-10
 A_24_P159927 171207 1.677 0.00232
 DUOX1 A_24_P253251 25648 1.67967 8.97E-13
 TPM4 A_23_P141974 25434 1.6784 0.00766
 CGI-119 A_23_P13701 51643 1.67645 7.70E-12
 SRP9 A_24_P66528 6726 1.67552 9.21E-15
 ARL1 A_32_P66586 64187 1.67536 1.65E-13
 CTHRC1 A_23_P111888 66588 1.67493 0.0023
 A_24_P375586 1.67307 0.00011
 SLC7A1 A_24_P253251 171379 1.67304 0.00107
 SPARCL1 A_23_P113351 1.67276 0.00103
 ZNF552 A_24_P693448 210544 1.66901 0.0001
 A_24_P255303 1.67273 0.00004
 FLJ20344 A_24_P168822 55634 1.6726 0.00044
 MDS1 A_23_P212688 2122 1.6716 1.98E-09
 C14orf47 A_23_P88439 500707 1.67028 6.01E-11
 MGC21654 A_23_P342418 210544 1.66901 0.0001
 G3BP A_23_P364749 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 1.66287 0.00006
 THC1815179 A_24_P763655 1.6626 1.98E-08
 LOC158433 A_24_P67258 1.6626 3.92E-06
 FLJ1588 A_23_P12303 362562 1.66154 0.0034
 MSCP A_24_P201089 306000 1.66153 2.43E-07

【図 25-14】

SDCBP A_23_P157580 53378 1.6393 0.0001
 EPSP8L1 A_23_P208779 361503 1.63901 0.00002
 液質担体ファミリー4、
 ナトリウム炭酸水素水イオン共輸送体
 メンバー、7 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-
 スーパーオキシダジスムターゼに類似 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 グリコンヌクレオチド
 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 1.63355 0.0001
 DELGEF A_24_P364087 26297 1.63331 8.98E-10
 FLJ0056 A_23_P99661 361034 1.633 0.00277
 セレリノ酸
 合成酵素偽遺伝子 A_24_P118452 1.63222 0.00641
 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
 A_24_P11150 1.62929 1.43E-08
 C15orf25 A_32_P144220 1.62929 1.62896 2.78E-07
 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
 A_23_P2601 22027 1.62745 8.16E-09
 NETO2 A_32_P77989 307757 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
 MIFMT 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 1.62337 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	PEPP3	A_23_P148753	360842	1.60006	0.00006
RNF138	A_24_P202512	56515	1.62199	0.00433	PTK9	A_24_P178273	1.60002	0.00027	
A_24_P161733	A_24_P161733		1.62191	0.00011	MMRP19	A_23_P2086	51074	1.59911	1.84E-07
NUDT15	A_24_P244699	290365	1.62154	1.02E-10	CCND2	A_24_P270235	12444	1.59881	2.19E-08
C20orf115	A_24_P913847		1.62114	0.00129	A_23_P96191			1.59868	0.00732
TRA1	A_24_P150361	22027	1.62087	1.17E-07	AY358257	A_24_P937107		1.59823	0.001
KLF15	A_24_P203027	28999	1.62053	0.00429	PLXNA2	A_24_P242076		1.59798	5.14E-10
EHF	A_24_P64442		1.62	0.00656	NP	A_23_P140256	290029	1.59783	1.18E-07
MCL1	A_24_P319635	17210	1.61963	0.00101	EPST1	A_23_P105794	108670	1.59657	0.00006
APOL3	A_24_P416997	278679	1.61919	0.00002	SLC10A1	A_23_P25698	24777	1.5965	0.00541
RBM7	A_23_P138975	10179	1.61907	3.68E-11	A_24_P790361			1.59615	6.86E-06
A_24_P230466	A_24_P230466		1.61889	1.36E-09	AVIL	A_23_P390157	11567	1.59606	0.00486
A_24_P127121	A_24_P127121		1.61872	3.03E-15	LOC220959	A_24_P247074		1.59604	0.00016
REG-IV	A_23_P400310	445583	1.61795	0.00004	VBP1	A_23_P256223	7411	1.59547	0.00005
A_24_P792748	A_24_P792748		1.61691	0.00831	LOC19142	A_23_P345942	361894	1.59442	2.02E-09
PCDH17	A_23_P205057	306055	1.61683	4.29E-06	SLC6A14	A_24_P365721	298340	1.59411	0.00322
NAG14	A_23_P8625	641521	1.61667	0.0001	RAO54L	A_23_P74115	19366	1.59323	0.00358
PPAT	A_23_P80940	117544	1.61633	0.00207	TMOD3	A_23_P65674	29766	1.59121	3.86E-16
LRRK1	A_23_P377350	367113	1.61613	0.00925	C22orf5	A_23_P17870	362959	1.59082	2.04E-10
HYA22	A_23_P212436	10217	1.61543	5.52E-07	PLAUR	A_23_P16469	18793	1.59023	0.00105
IGF1	A_24_P304419	24462	1.61534	0.00296	SEC11様2 (S.セビシ)	A_24_P83808	157708	1.59016	2.69E-09
PBX2	A_23_P214658	18515	1.61531	4.18E-08	PDCD10	A_23_P18325	494345	1.58976	8.49E-09
HBA2	A_24_P142305	3039	1.615	0.00001	A_32_P161836			1.58962	0.00036
CCNC	A_23_P145397	114839	1.61473	5.24E-07	THC1815206	A_24_P418687		1.58939	0.00022
HSPC009	A_24_P356453	498000	1.61282	1.18E-25	LOC344318	A_23_P168479	5898	1.58925	1.21E-09
C18orf56	A_24_P238499	494514	1.61248	0.00369	RALA	A_23_P202113	296271	1.58758	2.89E-09
UNQ6077	A_24_P323241	338366	1.61196	0.00014	FLJ21019	A_32_P172188	360634	1.5874	0.00024
PAK2	A_23_P327307	224105	1.6104	0.00108	HNRPA2B1	A_24_P3973	362361	1.58733	8.40E-09
LITAF	A_23_P3532	56722	1.61009	4.11E-08	IL11	A_23_P67169	3589	1.58611	2.56E-06
クロロイド細胞内チャンネル タンパク質1(細胞核クロロイド イオンチャネル 27) (NCC27) (p64 CLCP1) (クロロイドチャネルABP) に類似	A_24_P263803		1.60969	9.99E-15	PLAC8	A_24_P183128	360914	1.58604	0.00105
SEC61B	A_24_P8494	298068	1.60964	1.91E-27	ENO1B	A_23_P259892		1.58601	8.56E-12
CA425979	A_24_P927072		1.60865	0.00047	HLA-C	A_23_P70539	3107	1.5859	0.00141
多重コイルドコイル GABA-BR1結合たんぱく質	A_23_P144274	152789	1.60824	0.00199	MARVEL domain containing 1	A_23_P138725	83742	1.58557	0.00003
SPC18	A_23_P124823	56529	1.60542	1.99E-11	ME1	A_23_P422026	17436	1.58407	1.24E-10
YWHAH	A_23_P103070	7533	1.60506	1.51E-10	A_24_P279760			1.58373	3.81E-12
DZIP1L	A_24_P93111		1.60363	2.64E-08	KPNB1	A_32_P184727		1.58365	3.65E-14
DNC1L	A_24_P124672	8655	1.60354	1.77E-15	DKFZp761C169	A_24_P784478		1.58358	0.00484
A_24_P803246	A_24_P803246		1.60332	0.00042	PSMD11	A_23_P207600	303353	1.58295	1.90E-25
SYNCRIP	A_24_P791615	363113	1.60272	3.10E-11	STR13	A_24_P256380	79971	1.58264	0.00001
LOC55829	A_23_P26084	109815	1.60201	1.14E-13	MGST1	A_24_P550507	201254	1.58239	3.05E-19
C16ALT2	A_23_P159839	29071	1.60191	1.42E-15	CEBPB	A_23_P411296	24253	1.58235	0.00004
ヘテロ核リボヌクレオタンパク質 に類似	A_23_P159347		1.60158	2.10E-07	FBXO2	A_23_P45999	26232	1.58215	5.46E-08
A3	A_32_P159347		1.60116	4.21E-06	BC05160	A_24_P340491	554234	1.58209	4.12E-07
LOC440765	A_32_P69136		1.60076	0.00011	NDUFS4	A_23_P257198	499529	1.5818	8.45E-27
KRT8タンパク質に類似	A_24_P67395		1.60007	8.05E-06	LOC92689	A_24_P941572		1.58142	1.70E-08
CDC45L	A_23_P57379	287961	1.60008	8.85E-06	COPEB	A_24_P69654	58954	1.581	2.15E-07
PPP2R2B	A_24_P7750				PPIB	A_24_P304723	19035	1.58082	1.11E-09

【図25-18】

ELF3	A_23_P104188	13710	1.57853	0.00524	GORASP2	A_23_P165494	26003	1.55804	3.87E-13
ITM1	A_23_P104734	3703	1.57817	3.67E-20	LOC388610	A_24_P693986	69539	1.55745	0.00133
DD96	A_23_P160920	10158	1.57799	1.09E-06	SORD	A_23_P77103		1.5565	0.00457
CDKN3	A_23_P48669	72391	1.57787	0.00006	CBR3	A_23_P40453	874	1.55596	1.74E-06
RQCD1	A_23_P5464		1.5769	0.00002	EIF4A1	A_32_P149432		1.55586	6.48E-15
MGC35048	A_23_P324523	434232	1.57645	7.38E-10	LRRN4	A_23_P11506	360779	1.55564	0.00409
SDC1	A_23_P16944	25216	1.57642	6.76E-06	UBE2B	A_23_P362415		1.55455	0.00007
CAPZA2	A_23_P307940	830	1.57628	4.74E-06	CYP39A1	A_23_P133712	56050	1.55393	0.00197
CYB5-M	A_23_P206697	80773	1.57556	5.21E-07	ST6GalNAcI	A_23_P54968	55808	1.55291	1.88E-09
S100A16	A_23_P147918	67860	1.57502	6.92E-14	KIAA1952	A_23_P43679	114991	1.5529	0.00146
GPT2	A_23_P37892	307759	1.57372	0.00017	FPR1	A_23_P38795	14293	1.55244	0.00007
PSMA3	A_23_P140301	408248	1.57313	4.10E-14	RNP24	A_23_P36445	65165	1.55235	3.98E-07
LOC339834	A_24_P134765	434438	1.57276	0.00062	OAS3	A_23_P47955	246727	1.55224	0.00015
HIF1A	A_23_P48637	15251	1.57267	0.00082	MGC23909	A_23_P351903	100129118	1.55185	2.66E-27
SPA17	A_23_P104876	20686	1.5724	8.82E-08	ARF1	A_23_P201086	375	1.55168	0.00004
GALE	A_23_P160154	74246	1.57204	2.09E-07	MED8	A_24_P233915	362575	1.55067	0.00007
SDCBP	A_23_P168974		1.57172	0.00002	MGC23909	A_32_P81768	100129118	1.55063	4.17E-13
BM039	A_23_P350575	72155	1.57168	0.00266	TRAP2	A_24_P75948		1.55054	0.00032
BTBD14B	A_24_P915007	66830	1.57162	4.34E-27	SCD	A_32_P163858		1.54975	7.52E-06
SH3KB1P	A_23_P374782	30011	1.5712	9.93E-08	A_24_P255965			1.54941	0.0035
OTTHUMP00000021724	A_24_P169343	66129	1.57105	0.00189	GNG5	A_23_P148513		1.54924	1.56E-09
HCP1	A_24_P392833		1.57068	3.28E-10	NSAP1	A_32_P8402		1.54923	1.07E-06
TRIM7	A_23_P303015	94089	1.57041	0.00277	A_24_P110591			1.54897	0.00002
STAT3	A_24_P116805	25125	1.57025	0.00408	A_24_P929650			1.54891	1.07E-08
ICA1	A_23_P215419	3382	1.56984	2.49E-20	ITGA2	A_32_P208076	170921	1.54882	0.00014
15番染色体 オープン リーディングフレーム16	A_24_P318400	161725	1.56977	1.01E-12	A_24_P164388			1.54837	1.19E-15
LOC130576	A_23_P79302	130576	1.56966	0.00507	C14orf142	A_23_P98579	84520	1.54762	0.00038
FOXKA3	A_23_P208737	15377	1.56922	2.95E-13	SERTAD1	A_23_P218463	361526	1.54701	8.66E-15
GMPPA	A_24_P398600	29926	1.56909	0.00098	MGC27165	A_24_P315854		1.54694	0.00289
UBE2V2	A_24_P406514	70620	1.56895	1.36E-11	SC5DL	A_23_P98446	114100	1.54673	1.07E-07
GNPNAT1	A_23_P429184	64841	1.56881	0.00065	DEC1	A_24_P269619	117543	1.54671	0.00026
仮定タンパク質	FLJ10970	55273	1.56779	0.00008	KCNK6	A_23_P50591	52150	1.54559	4.51E-07
FAAH_2	A_23_P49448	79152	1.56775	1.54E-06	PYY2	A_24_P233078	23615	1.54556	0.00738
B4GALT1	A_24_P103803	2683	1.56737	1.91E-07	IBTK	A_24_P292724	25998	1.54546	0.00084
PHB	A_23_P130040	688815	1.56709	2.42E-12	BACE2	A_24_P14584	25825	1.54528	0.00362
CCL26	A_23_P215484	10344	1.56691	0.00527	CYBA	A_23_P163506	79129	1.54523	1.96E-06
未同定骨髄	A_23_P88740		1.56629	0.00015	LOC130402	A_24_P234538		1.54504	1.70E-12
タンパク質 BM039	A_23_P88740	72155	1.56605	0.00005	SMP1	A_24_P864777	71817	1.54496	1.40E-13
PDE4D	A_32_P211026		1.56565	2.64E-07	CAPN2	A_23_P23924	29154	1.5446	0.00025
LOC122592	A_24_P375360		1.56551	0.00002	ISRE32658	A_24_P400729		1.54337	8.56E-08
PSMB3	A_23_P100576	5691							

【図 25 - 20】

DCTN6	A_24_P278008	290798	1.53825	1.80E-07	ファミリーA(ABC1), メンバー1	A_24_P183292	1.51947	7.48E-12
NUDT4	A_23_P2366	71207	1.53748	1.15E-07	CSNK1A1	A_24_P714620	1.51906	0.00002
FLJ16124	A_24_P350136		1.53739	2.32E-09	LOC124199	A_24_P786025	1.51897	0.00475
RNF168	A_32_P195291		1.53735	0.00019	THC1871546	A_24_P196117	1.5181	1.54E-07
PCDH11Y	A_32_P151544		1.53687	4.35E-18	TTDA	A_24_P347100	66467	1.51808
U96394	A_24_P72081		1.53652	0.00013	LOC400368	A_23_P347100	1.51782	2.50E-08
A_23_P122650	A_23_P122650		1.53633	2.69E-09	A_24_P50543		1.51782	2.50E-08
TXNL5	A_23_P380848	287474	1.53628	1.96E-11	HSPC039	A_32_P429872	66191	1.51768
DKNE32053	A_32_P198923		1.53628	0.00014	CASP10	A_23_P209408	843	1.51742
LOC341473	A_32_P456537		1.53446	0.00004	GSH	A_23_P134910	25455	1.51712
DDEF2	A_24_P362540	8853	1.53395	8.73E-06	CAV2	A_24_P925040	12390	1.51707
NDUFA9	A_23_P76499	66108	1.53343	2.28E-14	MGC14480	A_23_P253774	201254	1.51661
STMN2	A_23_P146274	11075	1.53292	0.00633	NASP	A_32_P28365	4678	1.51528
STX1A	A_23_P168556	6804	1.53284	1.46E-11	PC4	A_24_P320328	10923	1.51489
GARP	A_24_P389916	434215	1.53241	6.73E-08	EPAS1	A_23_P210210	13819	1.51465
KIAA0152	A_24_P304494	304543	1.53186	1.21E-14	C10orf42	A_23_P346405	294560	1.51428
DNCL1	A_23_P65031	8655	1.53169	7.64E-28	LNX	A_23_P213137	16924	1.51426
ECM1	A_23_P160559	13601	1.53168	2.07E-06	CSNK1E	A_23_P40664	1454	1.51413
GNE	A_23_P216489	114711	1.53094	0.00225	TXNDC9タンパク質溶質担体	A_24_P263524		1.51402
リボソームタンパク質類似S2	A_32_P223189		1.53006	2.65E-12	ファミリー25			2.94E-06
SUMO1偽伝子子				(ミコンドリアキャリア:				
; 40Sリボソームタンパク質				リボソームキャリアー),				
S2	A_24_P281504		1.53	7.26E-07	メンバー24に類似	A_23_P74799	310791	4.15E-09
HMGCS1	A_24_P63522	3157	1.52975	0.00002	LOC391538	A_24_P771278	1.5137	0.00038
ARF4	A_23_P431789	79120	1.52959	2.99E-12	CISH	A_23_P144096	1154	1.51309
ACTBP2	A_24_P49800		1.52875	4.83E-07	GPR20	A_24_P589028		0.00484
FLJ10462	A_23_P150903	330450	1.52853	3.32E-06	MAP1LC3B	A_24_P108005	81631	6.35E-08
FLJ46111タンパク質	A_24_P489690	283102	1.52807	0.00015	CEACAM5	A_23_P153301	1048	1.51195
MGC11034	A_23_P149975	83641	1.52763	0.00002	NDUFV2	A_23_P130418	4729	1.51176
TSTA3	A_23_P94301	22122	1.52742	2.04E-06	PFKFB2	A_24_P413669	24640	1.51169
TBC1D5	A_24_P289029	72238	1.52724	0.00003	THC1987389	A_32_P184509		1.91E-06
FLJ43842	A_23_P6362	690135	1.52686	0.00273	RAB3GAP	A_23_P50942	22930	1.50957
SR1A	A_23_P257578	24068	1.5268	1.55E-13	PCYT2	A_23_P152984	21681	1.50938
A_24_P718223	A_24_P718223		1.52669	0.00062	MGC4730	A_32_P134846	66928	1.50931
TFPI	A_23_P210795	7035	1.5266	1.20E-09	SIMP	A_23_P344473	68292	1.50905
CDKN1C	A_23_P428129	12577	1.52617	0.00022	LOC441333	A_23_P84475		6.25E-08
CD59	A_23_P75523	966	1.52597	0.00003	DKFZp434I1020	A_24_P110141	196968	1.50865
SRP19	A_23_P81612	66384	1.52573	6.81E-11	ZNF354A	A_23_P60565	6940	1.5081
PP	A_23_P161338	5464	1.52565	4.91E-09	ASPH	A_24_P18105	65973	1.50759
KIAA1271	A_24_P127954		1.52561	0.00008	FAD104	A_24_P919304		0.00261
PPIP5	A_24_P13533	122769	1.52552	4.02E-13	MGC10911	A_24_P21044	84262	1.50718
MGC19780	A_23_P257423	362031	1.52514	0.00002	A_24_P341546	A_24_P341546		1.50684
C8orf129	A_23_P13370	154467	1.524	0.00037	A_24_P417996	A_24_P417996		1.50655
A_24_P692030	A_24_P692030		1.52375	1.21E-07	CALM2P2	A_32_P100338		1.50622
A_24_P375550	A_24_P375550		1.52334	0.00006	RYBP	A_23_P29365	56353	3.61E-06
UNQ8200	A_23_P165778	79083	1.52269	0.00145	THC1952994	A_32_P189034		1.50582
RIPK1	A_23_P707005	19766	1.52264	0.0092	MMP25	A_23_P765557	240047	1.50531
FLJ20186	A_23_P88893	54849	1.52259	3.31E-09	KLF6	A_24_P932961		1.50498
A_24_P254933	A_24_P254933		1.52196	0.00002	PARVA	A_24_P124370	57341	1.50488
RRBP1	A_23_P120566	311483	1.52135	1.38E-11	HOMER3	A_23_P39364	26558	1.50474
KHSRP	A_23_P134235	8570	1.52133	4.60E-07	ATP1B1	A_23_P146943		1.50462
C12orf5	A_23_P128486	319801	1.52119	1.58E-12	MGC3794	A_32_P229065	360869	1.50448
ATP-結合カセット、	A_24_P289265	19	1.52094	0.00231	MGC39584	A_32_P111996	727739	1.50371

【図 25 - 22】

C6orf83	A_23_P321959	292305	1.50312	2.03E-17	PP2447	A_23_P166548	67976	-1.51287
BCKDHB	A_24_P239664	29711	1.50305	0.00067	MAML2	A_32_P164573		0.00318
F2RL1	A_23_P58835	14063	1.50279	0.0067	ZP3	A_24_P95059	114639	-1.51369
PPP2R5C	A_24_P369654	691318	1.50248	1.52E-06	C10orf10	A_24_P329795	11067	-1.51411
LOC148595	A_32_P164314		1.50229	8.95E-11	CARKL	A_23_P375281	7442	-1.51411
PRKY	A_24_P186030	5616	1.50208	0.00669	ZNF429	A_23_P95736	353088	-1.51445
A_24_P230486	A_24_P230486		1.50202	3.34E-06	SFPQ	A_24_P520241		-1.51507
CDC42	A_32_P151015		1.50172	7.53E-14	AL049390	A_32_P208039		-1.51517
NOS1	A_32_P332320		1.50105	0.00071	AK129982	A_32_P102428		-1.51558
KIAA0703	A_23_P17992	69047	1.50119	5.85E-06	THC1910570	A_32_P161554		-1.51662
RPE	A_32_P220938		1.50097	0.00004	FTH1	A_32_P89869		-1.51682
FLJ10134	A_23_P113212	56277	1.50083	2.79E-08	EPC1	A_24_P252718	307042	-1.51717
新規	A_24_P341089		1.50042	0.00081	A_32_P100076	A_32_P100076		-1.51727
A_24_P213336	A_24_P213336		1.50031	1.63E-06	CMKL1R	A_24_P766716		-1.51837
ゴルジ自己抗原、ゴルジン					GGA2	A_32_P106117	293455	-1.51857
サブファミリーa, 2-様, Y-					AQP1	A_23_P19894	25240	-1.51916
連鎖、テルヌア	A_24_P733345	648795	-1.50014	0.00173	A_24_P771880	A_24_P771880		-1.51956
GLTSCR2	A_23_P39125	292624	-1.50036	3.82E-10	SMA3	A_32_P51518		-1.52028
ADAMTS2	A_24_P251866	9509	-1.50069	4.46E-06	OVN9-3	A_23_P84246		-1.52033
PGRMC1	A_23_P114275	291948	-1.50117	0.00121	OTTHUOMP00000039781	A_32_P64200	316218	-1.52046
NAIA32048	A_24_P419017		-1.50139	0.00622	PBF	A_24_P128001	55893	-1.52083
SSB3	A_23_P3496	302981	-1.50205	2.58E-09	LIS13253	A_32_P177685		-1.52093
A_32_P69653	A_32_P69653		-1.50209	0.00004	CHES1	A_32_P163443		-1.52241
CATSPER2	A_23_P88489	117155	-1.50242	0.00299	THC1871361	A_32_P37592		-1.52256
BC011998	A_32_P42104		-1.50259	8.24E-09	A_24_P755169	A_24_P755169		-1.52259
TAGLN	A_23_P98402	51092	-1.50298	0.00148	APCL	A_24_P76844	23805	-1.52294
CCL18	A_23_P55270	6362	-1.50301	0.00565	MAFB	A_23_P17345	16658	-1.52352
CRYZ	A_23_P114662	362061	-1.50345	3.42E-10	ALS2CR2	A_23_P90679	227154	-1.52372
LOC391403	A_24_P375322	100130440	-1.50395	0.00259	MGAT2	A_23_P203698		-1.52424
PHF15	A_23_P416434	23338	-1.50397	0.00035	AF086536	A_24_P915361		-1.52469
TEGT	A_23_P204702	7009	-1.50419	0.00002	A_24_P755169	A_24_P755169		-1.52484
CDH17	A_23_P111947	117048	-1.50422	0.00034	NR3C2	A_23_P924740	110784	-1.52554
MGC16202	A_24_P880043	76073	-1.50446	8.69E-07	PKD1	A_24_P477127	5310	-1.52606
SFRS2IP	A_24_P393605	72193	-1.50493	0.00001	LOC56920	A_23_P6818	218877	-1.52654
ARNTL	A_23_P162037	11865	-1.50501	0.00342	板定タンパク質	LOC339778	A_32_P50603	339778
MMP23B	A_23_P74068	94339	-1.50655	0.00005	A_32_P10372			0.00005
CD97	A_23_P208579		-1.50684	1.71E-06	関連キナーゼSMG-1			
NAGS	A_32_P32739	303563	-1.50669	0.00974	アイソヌマーリ-ラムダ/オタ			
LOC83693	A_23_P206324	72552	-1.50694	0.00113	タンパク質キナーゼC-相互作用			
MSN	A_32_P151102		-1.50723	0.00206	タンパク質:			
HOOK3	A_32_P103726		-1.50738	0.00088	ホスフチジルノシトール3-			
MTND6	A_24_P614579		-1.50742	0.00592	キナーゼ			
POLDIP3	A_23_P211603		-1.50795	4.33E-11	-			
LR8	A_23_P15707	65963	-1.50948	5.71E-06	キナーゼに類似	A_24_P204675		-1.52735
MYO1C	A_23_P164022	4641	-1.50993	5.74E-06	GalNT14	A_23_P67847	71685	-1.52796
GALNT3	A_23_P209459	14425	-1.51004	0.00018	A_24_P163477	309911	-1.52813	
KIAA0563	A_23_P89680		-1.51006	5.29E-06	LOC143158	A_24_P821693		-1.52828
ABCB4	A_23_P123112	24891	-1.51008	0.00079	ARI1D18	A_24_P729905		-1.528

【図25-24】

BM726442 A_32_P405942
FLJ90165 A_32_P66774
AK098638 A_24_P700052
THC1928980 A_32_P98940
TNFSF10 A_23_P121253
RPS26 A_23_P166949
仮定タンパク質
FLJ14640 A_23_P130856
PLDN A_23_P205801
OTTHUMP00000044920 A_32_P95082
HS3ST3B1 A_24_P23625
BX090412 A_32_P64695
KIAA1936 A_24_P35915
RP4-657E11.5 A_23_P201521
FANCC A_23_P71680
LDHB A_23_P53476 24534
FLJ37874 A_24_P754999
HS2ST1 A_24_P242357 292155
CAPN12 A_23_P16409
A_32_P221641 A_23_P221641
LOC441419 A_23_P348979 100132439
A_32_P200429 A_32_P200429
AMY1A A_23_P23611 109959
IGFBP3 A_24_P320699 16009
HspB9 A_23_P416212 363681
FLJ11259 A_24_P355816 71712
A_24_P75558 GALT A_24_P12865
MKNK2 A_23_P142310 299618
ABCB1 A_23_P82523 170913
FRG1タンパク質類似 Zn²⁺フィンガータンパク質292 (FSHD領域遺伝子1)
(タンパク質)
OCIA domain containing 2 A_23_P417526
ZFP90 A_24_P176404 132299
KIAA1533 A_23_P56213 22751
MGC34079 A_23_P404595 57655
DAPK1 A_24_P602168 147687
MUC17 A_24_P169507 140453
LCE2C A_23_P427768 353140
KCTD9 A_32_P216004
BI497361 A_32_P220161
BC004636に類似 protein A_24_P901084
FLJ10830 A_23_P89812 291394
AE2 A_24_P566932
RPL21 A_32_P194821 433387
MGC9515タンパク質に類似 A_32_P140823 729978
A_32_P22989 A_32_P22989
E2F3 A_23_P32684
RELB A_23_P55706 5971
A_32_P78285 A_32_P78285

【図25-25】

ATP8A2 A_24_P944714 51761
AKAP9 A_23_P309261 100986
ACAS2L A_23_P120594 68738
MGC42174 A_32_P232192 208718
LOC389607 A_24_P660811
PAG A_32_P61684 55824
LOC116238 A_32_P132337
SFRS7 A_24_P222911 6432
サイロトロピンベータサブユニット, TSHベータ
サブユニット, サイロトロピンベータ
サブユニット, TSHベータサブ>
OGT A_32_P201020
IRA1 A_24_P114604 365755
GLS A_24_P294233 2744
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
UNC119 A_23_P49842 13077
PDE4C A_23_P119583 290646
AMN A_24_P313210
MYH11 A_24_P70183 24582
TMEM41B A_24_P66857 10994
TCF7 A_23_P7582 21414
FLJ13848 A_23_P35782 79829
LRRK19 A_23_P364625 100061
LOC220466 A_32_P124493
SWAP70 A_23_P116533 20947
A_24_P281853 A_24_P281853
pp0999 A_23_P129246 192227
LTB4DH A_23_P157809
FBXL17 A_32_P20288
MEP1A A_23_P93122 17287
TRF4-2 A_24_P940197 307745
FLJ23516 A_23_P148345 66889
A_24_P684186
インビジン A_24_P684186
IMAP1 A_23_P427023 312312
PACS1 A_23_P47220 1.55919 0.00012
LOC55565 A_23_P7669 307834
MGC61716 A_24_P817066 363289
A_32_P80587 A_23_P80587
FABP7 A_23_P134139 80841
pp0999 A_23_P129246 80301
CGI-14 A_24_P287785
GPR20 A_24_P266466 239530
ISAH21588 A_23_P354609
AK098134 A_23_P93709
AK098134 A_23_P93709
KIAA1002タンパク質 A_24_P207907 22864
TGNL2 A_24_P413988 192152
MGC4728 A_23_P153256 374928
DOCK10 A_24_P918111
ODZ3 A_24_P911420 23965
FABP2 A_23_P391711 14079
DKFZP586A0522 A_23_P415021 25840
A_23_P216468 6505
SLC1A1 A_23_P216468
A_24_P684186

【図25-26】

タンパク質)

OCIA domain containing 2 A_23_P21702
ZFP90 A_24_P176404
KIAA1533 A_23_P56213
MGC34079 A_23_P404595
DAPK1 A_24_P602168
MUC17 A_24_P169507
LCE2C A_23_P427768
KCTD9 A_32_P216004
BI497361 A_32_P220161
BC004636に類似 protein A_24_P901084
FLJ10830 A_23_P89812
AE2 A_24_P566932
RPL21 A_32_P194821
MGC9515タンパク質に類似 A_32_P140823
A_32_P22989 A_32_P22989
E2F3 A_23_P32684
RELB A_23_P55706 5971
A_32_P78285 A_32_P78285

【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
LOC44044 A_23_P207680 51326 -1.58708 0.00016
FLJ45645 A_32_P166660 -1.58714 0.00256
OTTHUMP00000021414 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_P677748
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_P64688 -1.59312 0.00545
LPP A_32_P70519 -1.59314 6.01E-09
OTTHUMP00000035566 A_24_P289447 -1.5938 1.58E-13
PFKF84 A_24_P362904 5210 -1.5941 0.00021
THC1933362 A_32_P115446 -1.59446 0.00001
仮定タンパク質 protein A_24_P204690 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 5324 -1.59791 1.04E-06
PLAG1 A_23_P411723 -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
A_24_P4932 -1.5998 0.00437
A_23_P568419 16542 -1.59983 0.00437
KDR A_23_P134825 -1.60024 0.00285
FLJ00312 A_32_P134825 -1.60036 0.00415
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 -1.60226 0.00018
A_24_P194081 18301 -1.60244 0.00062
A_24_P181183 -1.60266 0.00098
A_32_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
CD881 A_23_P159335 24931 -1.60605 1.59E-08
MGC8902 A_24_P16541 55672 -1.6063 0.00552
GLS A_23_P308800 -1.60679 2.65E-06
GGTL4 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 161882 -1.61022 0.00546

【図25-28】

PGRMC2	A_24_P405850	361940	-1.61046	0.00007	LOC133374	A_24_P811954	-1.63202	0.00415
DKFZp671133	A_23_P168388	243374	-1.61061	0.00002	PDIP	A_23_P325642	69191	-1.6323
C6orf96	A_24_P343271	66084	-1.61172	0.00057	FLJ12768	A_23_P143935	239827	1.65E-06
CDH11	A_23_P152305	84407	-1.61336	0.00791	SPANXNE	A_23_P73501	171489	-1.63309
UGT2B10	A_23_P7342	305264	-1.6137	0.00934	TMEFF2	A_24_P239364	-1.63317	0.00011
MICAL3	A_23_P403195	685601	-1.61409	0.00588	FMR1	A_24_P39367	14265	-1.63366
CRA	A_23_P51986	689613	-1.61449	0.00784	IGBP1	A_23_P171255	645545	-1.63417
PRPS2	A_23_P96641	110639	-1.61503	0.00005	RNU47	A_24_P545200	-1.6343	0.00013
KCNJ13	A_24_P307896		-1.61523	0.00537	THC1857568	A_32_P40424	-1.63507	0.00007
UBCE7IP5	A_23_P218717		-1.61571	0.00039	ZNF25	A_23_P381577	219749	-1.63599
LOC51170	A_23_P408271	114664	-1.6159	0.0003	ABLIM2	A_23_P255672	84448	-1.63629
RKH3	A_23_P163440	108797	-1.61673	5.75E-06	QGR32255	A_32_P122907	-1.63663	0.00004
ANGPTL4	A_23_P159325	362850	-1.61691	0.00007	A_23_P78975	A_23_P78975	-1.63809	1.09E-13
エンジン 相同対(マウス)	A_32_P206541	13723	-1.61733	4.75E-11	SFRS16	A_23_P78509	499390	-1.63869
A_32_P103776	A_32_P103776		-1.61766	0.00071	THC1932558	A_32_P118325	-1.63995	0.00953
FLJ11588	A_23_P904	362564	-1.61786	0.00872	変形表皮			
ANKRD9	A_24_P599496		-1.61875	0.00022	自己制御因子1			
BS69	A_23_P75083	66505	-1.61916	7.87E-08	(ショジョウバ)I	A_32_P35375	83632	-1.64026
PRKAR2A	A_24_P943335		-1.62013	0.00783	THEA	A_23_P417415	26027	-1.64038
PTPN1	A_32_P108033		-1.62024	0.0051	MGC10500	A_23_P15108	66090	-1.64154
A_24_P84268	A_24_P84268		-1.62035	4.83E-07	CHES1	A_32_P167631	-1.64177	0.00499
TNFRSF1B	A_23_P84705	691719	-1.62055	0.00463	FLJ11722	A_23_P14649	-1.64225	1.88E-08
A_23_P141785	A_23_P141785		-1.62101	0.00001	EIF3S3	A_24_P501688	-1.64293	0.0015
CILP	A_23_P151895	8483	-1.62124	0.002	LOC388240	A_24_P167877	-1.64303	0.0037
ARHGAP11A	A_32_P147090	89839	-1.62205	0.00013	ZFP36L1	A_23_P99540	12192	-1.64309
LOC283767	A_32_P42236	283796	-1.62261	5.88E-10	THC1815377	A_32_P67680	-1.6433	0.00764
MGC13057	A_23_P17130	84281	-1.62302	0.00012	MGC1842	A_23_P17773	68778	-1.64554
PAM	A_24_P323815	290447	-1.62312	0.00178	ABC1	A_24_P235429	19	-1.64555
PS1TP4	A_24_P772330		-1.62414	0.00028	THC1954314	A_32_P162076	-1.64699	0.00001
ボリューム群 ring フィンガー					MGC40107	A_23_P3994	287442	-1.64786
4	A_24_P303989	648	-1.62441	0.00083	KLHDC2	A_24_P116242	23588	-1.64819
DNASE1L2	A_23_P3643	1775	-1.62443	0.00667	LOC400551	A_32_P101884	-1.64834	0.00334
F7	A_23_P117298	2155	-1.62494	1.87E-25	TRIAD3	A_23_P42724	304294	-1.64908
A140519	A_24_P740022		-1.62527	0.00002	FLJ20060	A_24_P644742	-1.64912	0.00437
TCF1	A_24_P372913	21405	-1.62573	0.00097	LOC441433	A_24_P890536	-1.64938	0.00757
EV12A	A_23_P78092	685433	-1.62578	0.0074	bA47615.3に類似			
LOC285440	A_32_P23838	266761	-1.62585	6.64E-15	(ゼブン類似			
FLVCR	A_23_P12113	226844	-1.62726	0.00186	新規シパン質	A_32_P27698	-1.6498	0.00592
転写因子 EC	A_24_P98210	26296	-1.6273	0.0018	FLJ10520	A_24_P287826	361409	-1.65089
SLY	A_24_P273443	317578	-1.62805	0.00397	THC1924978	A_32_P162443	-1.65103	0.00272
ABC43	A_23_P140876	21	-1.62856	0.00615	STK17B	A_24_P476081	-1.65118	0.00326
SIPA1L3	A_32_P225301		-1.62884	0.00005	PRO0478 タンパク質	A_23_P430140	29048	-1.65179
STAT1P1	A_23_P78438	55250	-1.62895	2.09E-12	C6orf209	A_23_P81660	246046	-1.65329
DKFZp434F222	A_23_P159355	304573	-1.62984	0.00983	IMMP2L	A_32_P113007	-1.65387	0.00003
PLEKHF1	A_24_P194068	79156	-1.62992	0.00006	MRE11A	A_23_P150189	17535	-1.6539
THC1878025	A_32_P40611		-1.63008	0.00001	NOTCH2	A_32_P5040	-1.65639	0.00029
ZNF345	A_23_P93154	25850	-1.63044	0.00002	FLJ12895	A_24_P920880	-1.65643	0.00005
TRIM4	A_24_P68247	89122	-1.63049	0.00777	ND4	A_23_P431853	-1.65677	0.00088
MGAT3	A_24_P128361		-1.63103	0.00045	HDAC10	A_23_P211673	-1.65764	5.51E-13
CYP3A5	A_24_P915256		-1.6312	0.00218	LOC153222	A_23_P404606	303016	-1.65799
MGC10334	A_24_P234105	79554	-1.63169	4.07E-07	KLRB1	A_23_P98275	689817	-1.65951
NECL1	A_23_P201156	57863	-1.63173	0.00008	KIRREL2	A_23_P315451	243911	-1.66018
DKFZp686E15222	A_23_P218447	120892	-1.63201	0.00116	ZHX2	A_32_P216122	-1.66021	0.00034

【図25-30】

MAML2	A_32_P88987		-1.66025	0.0002	CMRF-35H	A_24_P159434	217303	-1.69736	6.76E-06
LOC400509	A_32_P10557		-1.66041	0.00039	CDNA配列	A_32_P21256	-1.69762	0.00354	
FIBP	A_23_P1615	9158	-1.66047	4.03E-06	BC012256に類似	A_32_P218707	-1.69764	4.11E-07	
LOC221442	A_24_P303420		-1.6605	4.99E-06	JAZF1	A_32_P36694	221895	-1.69826	2.11E-06
CHFR	A_24_P921103		-1.66064	2.34E-07	セントロメアタンパク質B,				
MBNL1	A_24_P295361		-1.66086	1.54E-09	80kDa	A_24_P213912	362217	-1.6989	0.00097
THC1874006	A_32_P24877		-1.66191	3.10E-10	MAML2	A_32_P43878	-1.69918	0.00211	
B3GALT4	A_24_P845082		-1.66383	3.32E-06	ADRA1B	A_23_P33326	24173	-1.69946	6.98E-10
TAC3	A_23_P2283	21334	-1.66449	1.63E-07	GGA1	A_24_P296440	26088	-1.70051	0.00237
GPR7	A_23_P20458	297795	-1.66573	0.00082	AADC	A_23_P80570	13	-1.70204	0.00457
ASRGL1	A_23_P203391	246307	-1.66603	1.18E-08	NPL4	A_24_P136551	217365	-1.70208	0.00205
VEGFB	A_24_P55971	22340	-1.66605	0.00165	AW511222	A_24_P506680	-1.704	-1.704	0.00029
ZNF205	A_24_P56689	287095	-1.66739	0.00093	RPN2	A_32_P63643	-1.70426	-1.70426	1.89E-06
KCNG1	A_23_P210581	296395	-1.66743	6.94E-14	RECK	A_23_P83028	53614	-1.70449	0.00006
BAT4	A_23_P133923	81845	-1.66774	5.98E-21	NGGA30351	A_24_P868336	-1.70631	-1.70631	3.92E-12
MUCDH1	A_23_P202683	53841	-1.66778	0.00441	SLC20A2	A_24_P649829	-1.70644	-1.70644	0.00098
LOC391124	A_24_P828496		-1.66779	0.00411	THC1946334	A_32_P142802	-1.70646	-1.70646	0.00045
TNFSF5	A_23_P62220	21947	-1.66813	0.00776	トロボラスト由来	A_24_P290999	-1.70698	-1.70698	0.00038
ALDOB	A_23_P32143	229	-1.66956	0.00015	LICR2	A_23_P74112	163702	-1.70723	0.00003
A_24_P711477	A_24_P711477		-1.66998	3.64E-34	SSH2	A_32_P211048	-1.70791	-1.70791	1.28E-07
システムスルフィン酸					EN01	A_32_P229385	-1.70803	-1.70803	2.36E-09
デカルボキシラーゼ	A_23_P105732	51380	-1.67074	2.34E-20	LOC440444	A_24_P579826	-1.70873	-1.70873	0.00382
THC1902516	A_32_P132799		-1.67099	0.00372	FOXP1	A_24_P460763	-1.7104	-1.7104	1.38E-07
LOC388221	A_32_P182458		-1.67104	1.28E-11	CBX7	A_24_P19410	23492	-1.71067	2.53E-09
MSH6	A_23_P10202	2956	-1.67266	3.36E-08	PECI	A_23_P156852	10455	-1.71196	2.81E-18
CD37	A_24_P82749	29185	-1.67496	0.00012	FLJ21069	A_23_P417363	298801	-1.712	0.00853
LOC3389289	A_23_P431591	389289	-1.67577	0.00095	HSMPP8	A_24_P287403	75339	-1.71347	0.00097
FLJ33977	A_32_P147189		-1.67711	0.00005	RP11-367J.7.1	A_23_P103803	115352	-1.7147	0.00052
MAOB	A_23_P85008	109731	-1.67743	0.00372	MAP4K4	A_23_P102192	26921	-1.71578	0.00047
DKFZP434C131	A_23_P206103	25969	-1.67835	0.00605	GPX4	A_23_P28075	29328	-1.71604	0.00002
KIAA0882	A_23_P41487	304645	-1.67842	0.00003	INSR	A_32_P27041	55824	-1.71636	1.12E-10
MGC45438	A_23_P26640	146556	-1.67924	0.00766	KAB	A_23_P23151	545389	-1.7198	0.00255
TSGA10	A_23_P17103	211484	-1.67925	0.00388	UNQ6228	A_24_P35682	100131541	-1.72066	0.00436
EPHX2	A_23_P8834	13850	-1.681	7.10E-06	THC1808978	A_24_P914095	75339	-1.7169	0.00019
CBS	A_23_P166306	24250	-1.68306	0.00105	A2A	A_24_P347378	241	-1.7178	0.00001
RPS6KB1	A_24_P521409	6198	-1.68549	0.00407	TIC	A_23_P68121	311785	-1.71817	0.00932
THC1807481	A_32_P139391		-1.68657	0.00057	DKFZP727C091	A_32_P95541	-1.71899	0	
FYN	A_32_P224888		-1.68719	0.00428	PAG	A_23_P347070	55824	-1.71978	0.00013
SMA4	A_23_P121869	653188	-1.68789	1.28E-08	FAT2	A_23_P81507	245827	-1.72381	5.14E-07
PHLD83	A_32_P170879		-1.68795	0.00005	OTTTHUMP00000016909	A_32_P22456	380669	-1.7243	0.00143
ZCCHC11	A_23_P34433								

【図 25 - 32】

PFN2	A_23_P253301	18645	-1.73213	2.61E-09	FXR2	A_23_P4007	23879	-1.77323	0.00003
MSRA	A_23_P61426	110265	-1.73271	0.00736	膜貫通プロテアーゼ、セリン9	A_23_P209176	360200	-1.77399	0.00052
SPRR1A	A_23_P348208	6698	-1.73546	6.19E-06	NGEF	A_23_P102364	246217	-1.77538	9.59E-07
NR0B1	A_23_P73632	11614	-1.73548	0.00714	AJ001827	A_32_P179572		-1.77564	0.00091
A_24_P853410	A_24_P853410		-1.73553	0.00037	SMURF2	A_23_P100754	66313	-1.77574	0.00059
DKFZp434K1210	A_23_P146077	55893	-1.73569	1.19E-14	MTATP8	A_23_P337726		-1.77747	0.00006
THC1827152	A_24_P795662		-1.73587	0.00199	THC1933786	A_32_P142334		-1.77928	7.73E-07
SLC2A11	A_23_P404565	66035	-1.73602	0.00858	FNDC1	A_23_P407840	308099	-1.78035	5.45E-06
TIAM2	A_24_P303454	24001	-1.73618	0.00063	HIVEP3	A_32_P59302	313557	-1.7814	0.00237
VMLS30621	A_32_P167577		-1.73657	0.00028	NIN	A_23_P54147	18080	-1.78289	0.00025
UGT2B28	A_24_P180243	54490	-1.73663	0.00053	SPIC	A_32_P148275	121599	-1.78812	0.00149
CD104030	A_32_P115749		-1.73666	1.08E-10	DKFZp688F01145	A_32_P101313		-1.78896	0.00002
MYH3	A_23_P26865	24583	-1.73762	0.00015	LOC388221	A_24_P693321		-1.78949	1.55E-12
10番染色体 オーブンリーティングブレーム125	A_23_P97952	69084	-1.73769	0.001	BX103476	A_32_P185766		-1.79075	8.10E-12
CR1L	A_23_P65547	1379	-1.73772	0.007	SAST	A_23_P101480	56527	-1.79113	1.30E-10
TLR1	A_23_P4934		-1.73796	0.00086	7A5	A_32_P144599	238455	-1.79188	2.41E-06
Nup43	A_23_P31055	348995	-1.73886	0.00002	A_32_P235293			-1.7925	4.25E-10
SNRK	A_24_P102151		-1.73899	8.50E-09	ROPN1	A_32_P184464	76378	-1.79438	0.00989
MAGEA4	A_24_P185945		-1.7398	1.86E-06	CD84	A_32_P58215		-1.7957	0.00023
A_32_P23517	A_32_P23517		-1.74067	0.00538	TRIM6	A_24_P381199	117854	-1.79705	0.00227
LOC148203	A_32_P81806		-1.74071	0.00721	ZNF530	A_24_P697345		-1.79745	0.00082
PTCH	A_24_P106910	19206	-1.74081	6.89E-08	NKX2-8	A_24_P253293	26257	-1.79747	0.0007
FLJ21159	A_23_P92370	310544	-1.74105	0.00128	GOLGA6	A_32_P103669		-1.79994	6.90E-07
LOC92017	A_32_P233834		-1.74125	0.00051	F10	A_23_P205177	29243	-1.80055	6.98E-10
LOC115294	A_32_P63858		-1.74181	0.0006	VHL	A_23_P132611	7428	-1.80206	3.23E-06
GPSM3	A_24_P144465	106512	-1.74288	0.00109	LOC388221	A_32_P168853		-1.80233	2.06E-18
FLJ13710	A_23_P148249	207596	-1.74394	1.90E-10	ANKRD3	A_24_P125871	72388	-1.80377	3.02E-17
LOC388716	A_32_P191696		-1.74455	0.00494	PBX4	A_23_P90419	80714	-1.80486	0.00118
ZNF439	A_23_P434430	90594	-1.74814	6.62E-11	EPHB4	A_23_P168443	13846	-1.80691	0.00207
IFI16	A_23_P160025	3428	-1.74886	2.91E-07	ムチン3A, 脳	A_23_P349147	100131514	-1.80967	0.00059
DKFZp547P183	A_24_P721699		-1.74933	0.00063	DD5	A_24_P450172		-1.80999	0.00005
A_32_P8971	A_32_P8971		-1.74943	1.06E-13	IL11RA	A_23_P83277	245983	-1.81047	7.68E-42
MTERF	A_32_P232704		-1.75147	1.10E-07	THC1839040	A_32_P139634		-1.81052	4.55E-06
CYCS	A_24_P29665	54205	-1.75209	0.00132	RTN4	A_23_P56933	57142	-1.8111	0.00172
FLJ32130	A_24_P944063	146540	-1.75243	0.00125	CHES1	A_23_P740405	1112	-1.81184	1.56E-11
UNQ306	A_23_P206507		-1.75487	0.00019	LOC442424	A_32_P185701		-1.81185	9.70E-10
MAT2A	A_32_P221337		-1.7555	9.22E-14	ATPアーゼ, クラスV, タイプ10A	A_24_P215765	11982	-1.81299	3.11E-07
GDPD1	A_24_P918891		-1.76092	0.00367	EBI2	A_23_P25586	1880	-1.814	8.25E-06
SNX12	A_32_P140228		-1.76175	8.26E-08	ボリメオティック-様1	A_23_P204246	1911	-1.81411	0.00368
APOM	A_24_P89426	55939	-1.76199	0.00192	TRERF1	A_24_P217904	55809	-1.81598	0.00329
RPS19	A_24_P65597		-1.76202	0.00481	A_32_P44073	A_32_P44073		-1.81625	0.00089
LOXL1	A_23_P124084	4016	-1.76299	0.00003	FLJ11535	A_23_P67569	314614	-1.8168	3.47E-06
NR1H4	A_23_P25396	60351	-1.76547	0.00002	THC1891841	A_32_P68643	100170765	-1.81703	0.00069
SLC3A1	A_24_P217234	29484	-1.76571	1.00E-10	LOC442578	A_32_P45894	442578	-1.81749	1.27E-14
ZDHHC21	A_23_P302125	298184	-1.76661	1.59E-23	FLJ10178	A_23_P96369	102871	-1.81792	0.00008
LOC222171	A_23_P431346	78004	-1.76675	0.00228	LOC283663	A_32_P88113	283663	-1.81906	0.00002
KIAA1327	A_24_P264928	665775	-1.76678	0.00017	SIAT1	A_24_P397043	20440	-1.81916	2.19E-07
RC1	A_24_P924185		-1.76682	0.00011	TBCD	A_24_P169258	108903	-1.81972	0.00005
pps22-1タンパク質	A_24_P358084	729978	-1.76723	0.00004	A_32_P49116	A_32_P49116		-1.82077	2.87E-07
ZNF559	A_24_P284584	84527	-1.76754	7.72E-10	LOC51270	A_23_P10518	51270	-1.82027	0.00141
CYP3A4	A_24_P389251	266682	-1.77066	0.00031	RANBP9	A_24_P226355	56705	-1.82069	0.00169
LOC393082	A_23_P328740	93082	-1.77116	0.0004	FLJ22341	A_23_P329870	79651	-1.82114	0.00006

【図 25 - 34】

FLJ46385	A_24_P804267		-1.82162	8.50E-25	TXNRD1	A_32_P149416		-1.87456	0.00004
LOC284422	A_23_P397120	72273	-1.82457	0.00011	PHKA1	A_23_P258531	18679	-1.87538	0.00785
UNC13A	A_23_P365494	64829	-1.82544	0.00001	LOC92270	A_24_P807031	92270	-1.87575	3.88E-12
MYO1A	A_23_P162288	4640	-1.82544	0.00309	マンノグリーゼ, アルファ,	A_23_P157943	499751	-1.87618	5.90E-06
複合開始点 記載複合体, サブユニット6相同体様(酵母)	A_23_P100341	56452	-1.82658	7.46E-18	TTRAP	A_23_P8311	51567	-1.87753	0.00022
CYBRD1	A_24_P345451	73649	-1.82703	0.00278	KIAA1789	A_23_P215748	84460	-1.87967	0.0088
DHRS6	A_23_P92490	69772	-1.82708	0.00004	GPR18	A_23_P14165	110168	-1.88051	0.00074
FLJ00312	A_23_P115902		-1.82763	2.16E-08	THC1891432	A_32_P98931		-1.88121	0.00002
FLJ20668	A_23_P7262	55016	-1.82779	0.00269	LOC374405	A_32_P30831	729029	-1.88185	0.00256
FLJ10671	A_24_P15287		-1.82976	1.66E-07	トレス	A_32_P507710	100131322	-1.88852	0.00118
VAMP1	A_23_P105545	6843	-1.83148	4.00E-06	CACNA1D	A_24_P880000		-1.888749	8.10E-11
SIGLEC10	A_23_P208162	292844	-1.83148	4.67E-06	CHDH	A_32_P69333		-1.88865	0.00209
Pi-3-キナーゼ関連キナーゼ	A_32_P142881	233789	-1.8326	2.12E-10	C14orf4	A_32_P466514	238330	-1.88944	4.74E-10
RPS26	A_32_P90987		-1.83328	5.64E-18	FLJ138359	A_24_P11737	100132017	-1.88948	1.32E-08
PIP5K2A	A_24_P673786	5305	-1.83452	0.00007	A_32_P507710	100131322		-1.88994	0.00002
LOC340344	A_32_P47027		-1.83466	1.69E-07	KIAA0103	A_32_P15277		-1.89283	0.0036
CD3G	A_23_P98410	300678	-1.83571	0.00821	FNBP1	A_24_P485105		-1.89569	0.00003
C10orf121	A_32_P104334		-1.83606	9.40E-09	AQP1	A_23_P372834	25240	-1.89621	3.00E-09
LOC145741	A_32_P509169	691703	-1.83635	4.79E-07	CHDH	A_32_P73507		-1.89675	7.07E-07
LOC388760	A_23_P158997		-1.83862	0.00124	FLJ20519	A_23_P254116	54964	-1.89728	0.00027
SLITRK5	A_32_P180111		-1.83966	0.00706	EIF4EBP2	A_23_P115922	361845	-1.89962	0.00092
TRIM	A_23_P212568	77647	-1.84143	3.41E-09	PTPN1	A_32_P37972	298376	-1.89977	0.00006
GLI	A_23_P105251	2735	-1.84145	0.00819	PLA2G4C	A_23_P50508	8605	-1.90154	7.43E-12
VIT	A_23_P56578	313831	-1.84234	5.09E-12	VAV3	A_23_P201551	295378	-1.9022	3.61E-12
PTPN7	A_23_P201778	5778	-1.84256	0.00866	未定	A_24_P586264		-1.90262	0.00001
MBD2	A_32_P107777		-1.84494	0.00523	KIAA1975	A_32_P34138	643161	-1.90296	0.00046
A_32_P107777	A_32_P107777		-1.84555	1.01E-08	BC042469	A_32_P77102	100128420	-1.90449	1.93E-09
A_24_P926484	A_24_P926484	1690	-1.84646	1.05E-17	TRAF1	A_24_P89891	22029	-1.90665	0.00002
COCH	A_24_P164803		-1.84646	1.05E-17	LOC441748	A_24_P350708		-1.90685	0.00048
GLS	A_23_P39766	2744	-1.85144	0.00042	SLC17A8	A_24_P124647	266787	-1.90821	0.00057
SCARF2	A_24_P108738	224024	-1.85258	2.16E-06	KHK	A_23_P5845	25659	-1.90942	0.00361
A_24_P462330	A_24_P462330		-1.85512	5.62E-13	PCAF	A_23_P41128	8850	-1.90975	0.00333
仮定タンパク質LOC231503	A_23_P110412	360916	-1.85513	0.00409	ZHX2	A_32_P91328		-1.91031	0.00728
に類似	A_23_P234069	388335	-1.85551	0.00167	GLRX	A_23_P69908	2745	-1.91065	0.00002
LOC388335	-A_23_P234069	388335	-1.85551	0.00167	FLJ39873	A_23_P80528	363784	-1.91257	0.0008

【図25-36】

STK17B	A_24_P636882	-1.9295	2.12E-07	GGA2	A_32_P42149	-2.00913	0.00007	
NDRG1	A_24_P655888	-1.9265	4.05E-13	FLJ22570	A_32_P121085	306760	-2.00985	
DOCK11	A_23_P148584	-1.93203	6.19E-08	BIG1	A_23_P87560	12226	-2.01014	
LOC440133	A_32_P151747	-1.93416	0.0007	MSN	A_23_P73589		1.15E-34	
FLJ14399	A_23_P203115	689172	-1.93489	ZNF264	A_24_P176805	9422	-2.01234	
SSR1	A_32_P26073		-1.93671	CYBRD1	A_23_P209564	73649	-2.01307	
LIN7A	A_24_P867201		-1.9374	5.09E-07	SLC19A3	A_23_P39871	316559	0.00004
TEGT	A_24_P355876	7009	-1.93751	0.00002	ADCY7	A_24_P416177	84420	-2.01551
LOC123688	A_24_P602507	300723	-1.93962	RPS20	A_32_P171790		2.66E-06	
SLC1A2	A_23_P162068	20511	-1.94048	0.00066	GNB5	A_23_P205778	10681	-2.01852
AATK	A_23_P10559	690853	-1.9409	0.00032	RPEL1	A_32_P52018	221692	5.87E-06
EBF	A_32_P197561	13591	-1.94343	0.0002	CYB5	A_23_P101208	1528	-2.02207
LOC388221	A_24_P926025		-1.94481	0.00009	SLC5A1	A_23_P17826	6523	-2.02338
GP1BA	A_23_P152926		-1.94758	0.0042	BG213769	A_32_P20040		-2.02365
FLJ10094	A_23_P128574	306038	-1.94949	0.00007	GLIPR1	A_24_P390096	299783	-2.02456
ENST00000315091	A_32_P2148		-1.95155	0.00844	FOX1P1	A_32_P146844		-2.02604
SOAT2	A_23_P25475	223920	-1.9561	0.0026	GDA	A_24_P393571	83585	-2.01919
KIAA0922	A_23_P257250	229473	-1.9575	1.20E-08	FLJ21195	A_24_P40626	64388	0.00005
PCK1	A_23_P408249	362282	-1.95855	0.00553	C9orf71	A_24_P725998		-2.02369
ABC5G	A_23_P119763	64240	-1.9592	0.0016	DKFZp43C0328	A_23_P253012	360717	-2.0294
LOC388077	A_24_P177844		-1.96183	0.0005	LUM	A_23_P99063	81682	-2.02977
TLX2	A_24_P328446	3186	-1.96393	0.00001	AGT	A_23_P146844	183	-2.03242
PHTF2	A_24_P323944	57157	-1.96415	0.0086	DSCR8	A_23_P52018		-2.03393
FGB	A_24_P550411		-1.96669	1.62E-09	TCF4	A_24_P931428	84382	-2.03437
PTGDR	A_23_P3063	498475	-1.9673	0.00094	XPNPEP2	A_23_P83659	7512	-2.03754
LOC388221	A_32_P89087		-1.96742	0.0011	SLC23A2	A_23_P21990	50621	-2.04041
APBB1P	A_23_P12549	307171	-1.9688	0.00914	RSAFD1	A_24_P883109		-2.04475
NBEA	A_23_P65278	26960	-1.96884	3.89E-06	RetSDR2	A_23_P21644	114664	-2.04611
CD48	A_32_P175934	962	-1.96952	0.00224	FLJ22814	A_24_P54106		-2.04701
NIN	A_23_P396353	18080	-1.97359	4.16E-07	KIAA1582	A_24_P857624		-2.05244
DGAT1	A_23_P112162	84497	-1.97442	0.00031	MGC9515	A_32_P187715		-2.05519
C10orf81	A_24_P286951	499377	-1.97479	5.57E-08	RP11-57K17.2	A_24_P865	387119	-2.05623
GPR64	A_23_P253692	266735	-1.97541	0.00641	CLU	A_32_P113322		-2.05672
MGAT3	A_24_P245838	17309	-1.97653	0.00009	CD1E	A_23_P201160	913	-2.05735
THC1948056	A_32_P128603		-1.97898	0.00074	CYP2J2	A_23_P103486	13110	-2.06413
GPNMB	A_23_P134426	10457	-1.97902	0.0004	LOC91526	A_23_P209347	91526	-2.06755
MALT1	A_32_P76576		-1.97986	0.00016	SPAP1	A_23_P160751	79368	-2.06853
C21orf93	A_24_P100190	246704	-1.98065	4.35E-16	MMP12	A_23_P150316	17381	-2.07026
FLJ32028	A_23_P361584	320782	-1.98088	0.00404	RUFY1	A_32_P159787		-2.07368
FZD7	A_23_P209449	8324	-1.98129	5.15E-18	CST	A_23_P120863	9514	-2.07371
JARID2	A_24_P914102		-1.98675	1.83E-19	SMPDL3A	A_23_P72117	10924	-2.07415
PLEKH2A	A_32_P35603		-1.98861	0.00317	LOC44760	A_24_P39355		-2.0777
ARPC2	A_32_P465526		-1.98895	4.22E-08	P2RX5	A_23_P433785	94045	-2.08372
LAPTM5	A_23_P86283	89783	-1.99013	0.00047	A_32_P57013	A_32_P57013		-2.08862
A_32_P192853	A_32_P192853		-1.99117	0.00682	MTBP	A_23_P357794	27085	-2.08968
CUBN	A_23_P127027	8029	-1.99685	1.34E-06	LOC400509	A_32_P47200		-2.09039
TM4SF1	A_32_P25419		-1.99709	0.00175	EVER1	A_24_P152743		-2.09088
zinフィンガータンパク質	A_24_P937119	30046	-2.00223	7.68E-09	CD44	A_23_P24870	960	-2.09493
ND4	A_23_P360209		-2.00321	0.00001	GSTA2	A_24_P300394	2939	-2.09978
APOA4	A_23_P87036	337	-2.00414	0.00019	RBP5	A_24_P386746	83758	-2.10312
SFMBT2	A_32_P84744		-2.00428	3.72E-06	タキシリン	A_23_P51361	109658	-2.10346
BM689022	A_24_P670342		-2.0069	0.00008	MAF	A_23_P397376	4094	-2.10523

【図25-38】

ITIH5	A_32_P44878		-2.10598	0.00067	CREB-H	A_23_P108082	208677	-2.23826
PRO1073	A_24_P935147	238055	-2.1079	0.00098	CPO_2	A_23_P102172	130749	-2.23982
THC1818940	A_32_P212108		-2.11332	3.96E-08	ADAM28	A_23_P10356	10863	-2.24042
ZHX2	A_32_P227657		-2.11829	0.00653	SWAP70	A_24_P359165		-2.24316
KIAA1586	A_24_P101047	57691	-2.1229	0.00981	C7orf23	A_32_P37584		-2.24558
キネシントリマー・メンバ-14	A_23_P149668	360849	-2.1245	0.00073	SOR1L	A_23_P87049	6653	-2.2467
LOC152573	A_23_P41478	330996	-2.12589	5.03E-07	BLK	A_23_P31725	640	-2.24703
retSDR4	A_23_P17506	299135	-2.12602	2.03E-08	BCNP1	A_24_P940348	199786	-2.24824
zinフィンガータンパク質,	A_23_P124934		-2.12774	0.00214	CYP2C9	A_23_P12767	29277	-2.25883
PLXNC1	A_24_P196351		-2.13272	5.64E-06	BPNT1	A_24_P122636	10380	-2.26006
RQNF14971	A_24_P548415		-2.13633	0.00399	PCOLCE2	A_23_P57709	26577	-2.26206
MAML2	A_32_P61708		-2.13707	4.78E-07	MGC52019	A_23_P12928	159963	-2.26641
CD3D	A_23_P138985	12500	-2.14422	0.00002	THC1835187	A_24_P494658		-2.26693
LOC197322	A_24_P239309		-2.14992	0.00007	SLC17A8	A_23_P150976	266767	-2.27021
PLA2G12B	A_24_P700562		-2.15026	2.34E-09	CD69	A_23_P87879	12515	-2.27109
KCNH6	A_23_P390984		-2.15059	0.00017	GPR65	A_23_P14564	299242	-2.27119
FOXO1A	A_24_P930391		-2.15359	0.00879	HPS3	A_32_P109078		-2.27153
FOX4	A_24_P371892	363185	-2.15498	0.00919	SLC26A1	A_24_P37665	64076	-2.27214
LOC91614	A_23_P385126	91614	-2.15686	0.00007	CD96	A_23_P44155	84544	-2.28697
PC-LKC	A_23_P133338	54825	-2.15835	0.00005	CYP3A7	A_23_P358917	13113	-2.28845
C20orf39	A_23_P251043	79593	-2.1608	0.00057	MSI2	A_32_P68264		-2.29397
G6PC	A_23_P207371	25634	-2.16365	4.68E-10	TRPM6	A_23_P216712	140803	-2.2953
ASPA	A_23_P164436	443	-2.16962	6.36E-10	DKFZP58A0522	A_24_P941773	25840	-2.29749
CA503163	A_32_P15756		-2.17545	3.89E-13	OSCAR	A_23_P50368	232790	-2.29973
KIAA0470	A_23_P348857	645455	-2.17876	0.008	PRG1	A_23_P86653	19073	-2.30853
ZNF434	A_32_P330691		-2.17934	0.00002	PLEKHG1	A_32_P137819		-2.31139
SLC7A7	A_23_P99642	9056	-2.18101	0.00015	ALPP	A_23_P79587	367308	-2.31653
FKSG28	A_24_P192727	293997	-2.19054	8.21E-09	C4ST3	A_23_P80473	166012	-2.3269
FBP1	A_23_P257111	24362	-2.19146	0.00392	DNASE1	A_23_P66311	13419	-2.32766
FLJ32191	A_23_P380951	499120	-2.19165	0.00343	ALDH1A3	A_23_P205959	56847	-2.33337
ABHD6	A_23_P211850	57406	-2.19635	4.52E-13	SLC9A9	A_32_P46214	331004	-2.33359
STAU2	A_24_P374634	27067	-2.19796	0.00002	KIAA0053	A_23_P142974	500246	-2.33426
FKBP6	A_32_P132883		-2.19819	0.00071	DATF1	A_32_P19917		-2.33648
CCRK	A_23_P20752	105278	-2.19844	2.48E-07	REG1A	A_23_P90743	19692	-2.34031
A_32_P89277	A_32_P89277		-2.19853	0.00005	KCNK7	A_23_P86874	16530	-2.34108
LOC54103	A_23_P416894	212167	-2.20308	1.28E-07	BCL2	A_23_P52266	12043	-2.34109
COCH	A_24_P184799	1690	-2.20426	0.00004	GPR78	A_23_P69652	27201	-2.34684
ARHGAP15	A_23_P255166	295635	-2.20847	0.00088	RAN	A_32_P125233		-2.35288
TAF1	A_23_P11237	6872	-2.21044	9.21E-07	BX115350	A_32_P228886		-2.35717
NAP1L1	A_23_P53646	89825	-2.21316	9.79E-16	PLA2G7	A_23_P145096	27226	-2.36266
A_32_P213103	A_32_P213103		-2.21523	0.00084	BG182941	A_24_P920135		-2.36521
BCCIP	A_24_P1255	66165	-2.21578	0.00146	SLC7A9	A_23_P142250	11136	-2.3664
A_32_P57213	A_32_P57213		-2.21606	0.00877	TFEC	A_32_P184394	26296	-2.36922
PEPD	A_23_P843436	18624	-2.21784	0.00071	LOC201175	A_23_P401626	70559	-2.37547
HIC	A_23_P327022	16543	-2.21799	4.56E-09	PDE7A	A_23_P123478	81744	-2.37783
FLI1	A_24_P355649	2313	-2.21826	3.91E-10	MME	A_24_P260101	17380	-2.38279
IRF5	A_23_P500271	27056	-2.2197	2.82E-11	SLC6A5	A_23_P11624	104245	-2.38498
PIK3CG	A_24_P367651		-2.22388	3.74E-06	PCK2	A_23_P140207	361042	-2.38513
Ab2-183-に類似	A_32_P101352	158830</						

【図25-40】

LOC439949	A_32_P232559	439949	-2.39705	6.49E-42	OTTHUMP0000019572	A_24_P346859	69069	-2.69326	4.03E-08
IRTA2	A_23_P201211	83416	-2.40494	0.00798	FLJ00026	A_32_P181077	81704	-2.70285	0.00001
GNGT1	A_32_P108938		-2.4053	2.00E-06	SIA18A	A_23_P354705	20449	-2.7087	0.00235
FLJ00267	A_23_P35045	226652	-2.40625	0.00937	ND4	A_23_P360213		-2.70947	1.48E-06
CBR1	A_23_P29046	873	-2.40654	0.00036	A_23_P21882	A_23_P21882		-2.72151	8.79E-09
GUCA2B	A_23_P63032	14916	-2.41266	0.00027	P2RY8	A_24_P340128	286530	-2.73216	1.55E-06
FCHSD2	A_32_P138409		-2.415	0.00015	PNLIPRP2	A_23_P24083	117554	-2.74255	0.00065
GNG4	A_23_P35329	2786	-2.41732	9.77E-09	C8FW	A_32_P38821		-2.74842	0.00084
ITGAL	A_23_P206806	308995	-2.41815	0.00002	UPA	A_23_P202275	60574	-2.75694	4.56E-09
MMP12	A_23_P340698	17381	-2.41873	3.44E-08	IL16	A_24_P73599	16170	-2.75792	0.00849
LIN7A	A_23_P99253	108030	-2.42177	0.00001	ZDHC11	A_24_P153456	79844	-2.76328	0.00001
LOC388235	A_32_P48198	400509	-2.43346	0.00013	MGC951タンパク質に類似	A_32_P215143		-2.77556	0.00577
CYP2B6	A_24_P339514	1556	-2.43913	5.48E-07	COL25A1	A_32_P215087		-2.79406	0.00017
BLR1	A_24_P262945	12145	-2.4435	0.00039	HLA-DOB	A_32_P193194		-2.80245	0.00044
SNRPN	A_23_P335143		-2.44555	0.00398	ZDHC11	A_23_P256008	79844	-2.80372	0.00002
KIAA1789	A_24_P11100	84460	-2.44946	0.00011	GBA3	A_23_P18672	289687	-2.8088	6.43E-06
SLC39A4	A_23_P20502	300051	-2.4519	1.75E-10	TMC7	A_32_P8351		-2.83038	8.81E-20
FLJ34870タンパク質	A_24_P298224	363974	-2.46258	7.01E-12	THC1873675	A_32_P17343		-2.83605	6.33E-07
UGT2B7	A_23_P136671	286998	-2.46691	2.57E-16	SEPP1	A_23_P21926	29360	-2.83947	7.40E-06
FOXD1	A_32_P34920	2297	-2.46954	1.16E-18	CCR6	A_24_P234921	75296	-2.84182	1.43E-14
AX775927	A_32_P148627		-2.47047	1.11E-06	UST	A_32_P62371		-2.85739	0.00025
LOC340152	A_24_P187826		-2.4717	2.41E-08	FLJ43276タンパク質に類似	A_24_P555170		-2.88872	0.00192
THC1902708	A_32_P879150		-2.48042	0.00057	KIF1C	A_23_P107369	16562	-2.90963	9.22E-09
DKFZp761P0423	A_23_P250212	244418	-2.49024	8.75E-35	A_24_P110601	A_24_P110601		-2.91932	6.87E-11
ATM	A_23_P35916	651610	-2.49607	5.44E-08	ACE2	A_23_P252981	302668	-2.93761	5.94E-10
TNNC2	A_23_P131825	7125	-2.49715	0.00061	LEAP-2	A_24_P268993	497901	-2.93858	1.21E-09
RGS13	A_23_P500093	246709	-2.49872	0.00039	ITGA4	A_24_P915464		-2.95079	0.00002
NOD3	A_23_P340019		-2.5056	0.00005	SULT2A1	A_24_P224684	20859	-2.95333	0.00003
LAMA1	A_32_P313405	16772	-2.50721	3.71E-09	CML2	A_24_P308506	51471	-2.99026	2.36E-14
GZMK	A_23_P156218	3003	-2.50735	4.61E-07	ANKRD17	A_24_P220771	289521	-3.00861	0.00839
ABCG2	A_23_P18713	312382	-2.51192	0.00001	GSTA1	A_23_P214300	2939	-3.01367	0.00007
DTX4	A_24_P153668	17476	-2.51343	6.20E-06	DJ434O14.3	A_23_P323761	360900	-3.01729	0.00025
GSTA1	A_23_P135417	2938	-2.51963	0.00006	PMP22	A_23_P100711	5376	-3.03801	0.00003
AK129584	A_32_P93328	100131931	-2.52192	7.77E-12	IL27RA	A_24_P348326	9466	-3.0412	5.56E-07
G6PC	A_23_P385017	25634	-2.52387	3.44E-11	SSAT2	A_23_P15402	360547	-3.04695	8.67E-06
PDZK1	A_23_P52121	5174	-2.54091	0.00017	TM4SF5	A_23_P27107	75604	-3.07196	5.21E-08
SLC1	A_24_P364825	337	-2.54814	1.12E-06	LIPA	A_23_P97860	25055	-3.07513	0.00019
アボリボタンパク質A-IV	A_24_P252934		-2.5484	0.00004	ECT2	A_24_P366033	1894	-3.08247	0.00009
A_32_P138666	A_32_P138666		-2.56933	1.12E-24	CD1C	A_23_P51767	911	-3.09825	1.26E-08
LOC440666	A_32_P34365		-2.56933	1.12E-24	ARHGAP15	A_23_P84154	295635	-3.10217	2.68E-10
GSTA5	A_23_P93141	14858	-2.58283	0.00015	MEF2B	A_24_P282013	100133072	-3.13545	4.31E-11
MSA6A	A_23_P203376	64231	-2.60145	0.00041	APOM	A_23_P42265	55939	-3.1532	2.63E-09
GUCA2A	A_23_P11968	25656	-2.61323	0.00034	PDE7A	A_24_P360529	81744	-3.16143	6.45E-13
SLC10A2	A_23_P140009	6555	-2.62446	0.00017	THC1906402	A_32_P105694		-3.1615	3.58E-06
CE52	A_24_P13790	436059	-2.63753	1.11E-07	CARD11	A_24_P945262		-3.16488	3.10E-06
RASSF2	A_23_P166087	215653	-2.642	2.13E-06	CXCL13	A_23_P121695	55985	-3.18101	2.08E-06
TNFSF11	A_23_P99386	21943	-2.65562	7.09E-06	LTF	A_23_P166848	4057	-3.18891	0.00005
THC1814602	A_32_P162862		-2.65678	0.00367	LIMD1	A_23_P434965	8994	-3.19562	0.00043
AA151106	A_32_P209778		-2.66032	0.00098	FLVCR	A_32_P201958		-3.19978	6.08E-16
DPEP1	A_23_P152262	1800	-2.67446	1.20E-06	CRIP2	A_23_P44674	1396	-3.23307	8.33E-13
HAK	A_23_P15876	498875	-2.68556	0.00029	FYB	A_24_P393740	499537	-3.30763	7.94E-10
ACTG2	A_23_P39955	72	-2.69074	3.68E-13	LOC283892	A_32_P64016		-3.32168	0.00294

【図25-42】

MGAM	A_23_P42897	8972	-3.36198	1.92E-06	配列名	配列コード	遺伝子	倍率変化	P値
SLC6A4	A_23_P152995	6532	-3.37499	0.00043	SAA1	A_24_P335092	6288	6.33671	5.34E-08
LGALS2	A_23_P120902	171134	-3.37686	3.28E-10	PRO1073	A_24_P829261		3.52163	4.74E-22
LOC51152	A_24_P214184	51152	-3.40822	0.00081	IGSF6	A_23_P106269	10261	3.20438	4.44E-07
NAT8	A_23_P154379	68396	-3.43094	2.71E-16	GPNMB	A_23_P134426	10457	3.06185	7.08E-14
LOC440345	A_32_P11359		-3.48394	2.55E-17	仮定タンパク質 FLJ34236	A_24_P172600	283373	2.86324	5.80E-06
TEP1	A_24_P201973	7011	-3.52629	0.00001	cig5	A_24_P316965	91543	2.81735	1.58E-07
FCHSD2	A_32_P163594		-3.55842	6.82E-08	UNG2	A_23_P92860	499528	2.60157	1.21E-10
PLB1	A_23_P56356	665270	-3.56248	1.84E-06	SECTM1	A_24_P48204	6398	2.55036	0.00003
AIM2	A_32_P44394	383619	-3.61905	5.49E-10	10番染色体 オープンリーディングフレーム 81	A_23_P23980	499377	2.51416	0.00031
NELL2	A_23_P10025	81734	-3.62091	9.93E-17	AF267875	A_24_P179107		2.45637	0.00001
LOC91526	A_24_P128713	91526	-3.64893	0.00035	FLJ31842	A_32_P195339		2.45126	1.06E-07
LEF1	A_24_P20630	16842	-3.65274	0	免疫グロブリンカッパ定常	A_24_P263786	651751	2.37967	0.00078
P2RY10	A_23_P217187		-3.72966	0.00048	MSA4AA	A_23_P75769	361734	2.37141	7.41E-11
TARSH	A_23_P218858	25890	-3.73628	0.00216	免疫グロブリンラムダ定常 1 (Mcg)	A_23_P72252	28793	2.33179	2.02E-08
GSTA3	A_23_P253495	14859	-3.73688	1.76E-06	APP	A_24_P314159	351	2.29136	2.69E-08
CD28	A_23_P91095	940	-3.76214	1.77E-17	FLJ00310	A_32_P109604		2.27024	2.30E-11
ENST0000033536	A_32_P64461	100129513	-3.76941	5.53E-07	TRIM31	A_23_P122493	294208	2.26583	9.38E-10
MGC32805	A_32_P888644		-3.86994	0.00176	NEK3	A_24_P921966		2.25049	0.00373
PDE7A	A_32_P137382		-3.91006	0.00002	AQP8	A_23_P25622	343	2.24191	2.51E-07
OAT	A_23_P98092	64313	-4.03563	1.20E-07	SLC26A2	A_23_P250951	13521	2.20102	9.54E-14
AGXT2	A_23_P156076	83784	-4.07194	7.83E-17	MGC27165	A_24_P100684	28396	2.19846	4.36E-06
PRODH2	A_32_P13555	4868	-4.12052	0.00361	仮定タンパク質 FLJ22671	A_23_P60990	71874	2.1952	0.0003
C4orf7	A_23_P362694	260436	-4.22845	0.00903	LOC42619	A_24_P548795		2.17797	0.00035
APOB	A_23_P79591	238055	-4.24795	0.0001	SEPP1	A_23_P4792		2.14534	0.00005
TNFRSF13C	A_24_P621701		-4.32485	6.71E-06	LOCTHUMP00000064579	A_23_P21926	29360	2.11948	3.39E-06
HEBP1	A_23_P117082	15199	-4.43185	3.24E-09	A_24_P204374			2.06686	9.62E-07
ARHGAP24	A_32_P72067		-4.48983	7.05E-10	APP	A_24_P681218		2.04814	1.24E-11
LOC375180	A_32_P49764		-4.52586	3.49E-12	IgH	A_24_P15388		2.04428	6.87E-07
SUSD2	A_23_P314101	294335	-4.683	6.76E-06	IGLIC2	A_24_P2041	84953	2.03083	2.69E-07
AGXT2	A_24_P63468	83784	-4.84685	0.00011	SEPP1	A_24_P645799		2.02945	1.49E-06
CYFIP2	A_24_P465879		-4.89606	0.0001	CLDN8	A_24_P604784		2.02842	0.00035
FNBP1	A_24_P899020		-4.92271	7.33E-19	HLA-C	A_23_P427014	54420	2.01686	3.96E-10
SLC28A2	A_23_P48816	60423	-5.02797	1.05E-15	TRIM31	A_23_P70539	3107	2.01468	3.77E-18
OTTHUMP00000011522	A_23_P45821	338094	-5.03803	2.68E-08	IgH1	A_24_P488083	28396	2.01433	6.73E-06
PAX8	A_23_P324916	18510	-5.80485	0.00263	CNGA1	A_24_P256722	1259		

【図26-2】

ATP8A1	A_23_P30075	11980	1.92913	0.00322
LOC153328	A_23_P424051	328258	1.92026	0.00003
C14orf81	A_24_P323298	1.91886	0.00002	LOC134147
FLJ31952	A_23_P332413	146857	1.91634	0.00214
PLCB4	A_23_P28898	25031	1.91617	3.81E-18
FRMD3	A_23_P135132	298141	1.91455	0.0073
ADAMTSL3	A_23_P43940	269959	1.90545	0.00682
DKFZp686N02209	A_23_P124632	3493	1.90251	0.00003
IFIT2	A_24_P304071	15958	1.90225	0.00101
LOC285189	A_32_P197825	100134363	1.89372	0.00416
PRV1	A_23_P259868	499099	1.8812	2.19E-07
FBXO13	A_32_P173632	64839	1.8649	4.27E-15
OTTHUMP0000028776	A_24_P239076	91353	1.86172	0.00016
SST	A_23_P258217	6750	1.86114	0.00366
LOC441430	A_24_P851132	185431	2.81E-06	アンキリソビートドメイン20Aに類似
SEMA6A	A_24_P857669	1.84652	2.38E-22	RASSF6
HLA-G	A_24_P263767	649853	1.84117	6.54E-10
TPM1	A_24_P179244	1.839	0.00246	AK092468
LAX	A_24_P370952	54900	1.83893	0.0056
CTS2	A_23_P40240	1522	1.83791	0.00683
TSSL31215	A_32_P189781	645687	1.82521	2.41E-09
MLSTD1	A_24_P341646	1.82118	0.0017	LUM
アンキリソビートドメインタンパク質 18A に類似	A_24_P48220	645626	1.81876	1.99E-06
IGHM	A_24_P813550	1.80962	0.00093	HIST1H1C
EFNA1	A_23_P254512	13636	1.80887	8.36E-07
CaMKIIalpha	A_23_P11800	287005	1.80787	2.01E-19
MGC27165	A_24_P702749	28396	1.8064	0.00067
真正性一次赤血球増加症 1; 細胞表面受容体	A_32_P157213	1.80108	5.54E-07	BF675806
ITGB6	A_23_P154217	311061	1.79716	0.0042
MUC20	A_23_P92222	200958	1.79458	7.40E-13
HCG3 遺伝子	A_32_P2362	414061	1.7847	0.00001
FN1	A_24_P119745	14268	1.77981	0.00432
FLJ45422	A_24_P110012	1.77204	2.12E-16	FLJ22944
NMA	A_23_P52207	68010	1.77147	0.00005
TTY1	A_24_P323131	50858	1.76728	0.00889
UGT2B11	A_23_P212968	24862	1.76701	0.00071
MGC14407	A_24_P300610	1.76631	0.001	KIAA1109
BTNL8	A_24_P861254	1.76165	0.00014	VVC29794
SGK2	A_23_P131801	171497	1.76012	5.01E-08
EEFA1	A_32_P44316	1.75257	1.35E-09	PRV1
A_23_P96191	A_23_P96191	1.74999	4.81E-08	EMP1
LOC388820	A_32_P49516	1.74914	0.00006	MAWPB
MGC27165	A_23_P259763	1.749	0.00242	P2RY1
免疫グロブリンラムダ定常 1 (Mcg マーカー)	A_24_P318990	1.7479	2.42E-07	LOC39082
UNQ2492	A_23_P44335	72090	1.74658	0.00002
GSCL	A_23_P109382	2928	1.73427	0.0041
CDON	A_23_P98335	50838	1.7277	0.00138
ZNF483	A_24_P198044	158399	1.72746	0.00127
CREB-H	A_23_P108082	208677	1.7262	0.00295
NNMAT3	A_23_P69089	1.72612	0.00856	ECGP
主要組織適合複合体、クラスI, B	A_24_P101771	3107	1.7257	4.46E-06

【図26-3】

IGLV8S1	A_23_P159435	1.63407	0.00012	
C1QB	A_23_P137366	29687	1.6297	0.00053
TCF7L2	A_23_P149798	79938	1.62951	8.69E-18
FMO5	A_24_P71341	14263	1.62495	5.25E-13
LOC440361	A_24_P144346	100132941	1.6238	0.0003
免疫グロブリン重鎖 VH3 に類似	A_24_P384119	1.62256	9.83E-06	HIST1H1E
cig5	A_24_P28722	65190	1.62145	0.00271
ZDHHC11	A_24_P153456	75844	1.62131	0.00196
IGJ	A_23_P167168	360922	1.62119	0.00782
FLJ14146	A_23_P160433	79762	1.61885	0.00145
HLA-E	A_23_P30848	3133	1.61731	2.79E-09
KIAA1239	A_23_P396934	1.61588	0.00001	COLEC12
CKN2	A_23_P428887	302703	1.61545	1.30E-10
EFNA5	A_32_P11673	1.61511	0.00644	IKIP
CDC2L2	A_24_P355772	315362	1.61487	3.73E-07
SCNN1G	A_23_P206626	20278	1.61468	0.00717
Ig V<カバ>	A_23_P381654	1.61362	0.00555	CB136271
FLJ31614	A_32_P231568	242505	1.60467	0.00007
DAO	A_23_P139635	114027	1.60376	SAT
ABHD2	A_24_P924920	1.60278	0.00558	FLJ22622
RPIB9	A_23_P111724	154661	1.60122	1.88E-08
PLEKH2B	A_24_P20200	226971	1.59845	5.83E-08
A_32_P42137	A_32_P42137	1.59628	0.0035	SLC3A1
MLLT4	A_23_P344694	1.59556	0.00075	FLC21308
C21orf81	A_23_P392529	114035	1.5949	5.66E-09
A_23_P158699	A_23_P158699	1.59318	0.00165	FLJ2035
C10orf74	A_23_P75033	28193	1.59174	3.08E-16
MYO7B	A_23_P207999	4648	1.58912	0.00019
BU729325	A_24_P816073	1.58891	7.36E-07	AL109696
セレン結合タンパク質 1	A_23_P74619	8991	1.58853	8.11E-07
UNQ338	A_23_P94434	646962	1.58846	0.00666
LOC124199	A_24_P714620	1.58832	0.00002	PTK6
OTTHUMP0000031241	A_23_P28787	1.58775	3.76E-16	B2P1
DIP13B	A_23_P105747	362860	1.58705	0.00002
主要組織適合遺伝子複合体、クラスI, B	A_23_P125107	3106	1.58684	4.68E-10
SATB2	A_24_P928408	1.58626	8.94E-07	ACSL6
F2RL1	A_23_P58835	14063	1.58337	2.12E-07
similar to tripartite motif-containing 43	A_23_P12972	642446	1.58268	0.00008
FLJ25224	A_24_P59430	78252	1.58258	0.00003
CDC14B	A_24_P69525	8555	1.58227	0.00231
NRAP	A_23_P402765	18175	1.58209	0.00001
PDCD6IP	A_32_P22338	10015	1.58088	3.44E-08
LOC388503	A_32_P14582	388503	1.58065	0.00807
IgH	A_24_P24053	1.57785	0.00284	SEC61L
ZFP67	A_24_P19884	51043	1.57751	3.07E-08
LOC346113	A_24_P58647	1.57599	9.07E-17	ZNF217
VPS13A	A_23_P9472	271564	1.57561	6.54E-10
未定	A_24_P51316	1.57212	0.00412	LOC90271
アンキリソビートドメイン 20A に類似	A_23_P168326	1.56933	4.85E-09	KIAA0573
A_24_P773958	A_24_P773958	1.56925	5.70E-15	IGKV
FLJ21687	A_23_P84941	54634	1.56889	5.34E-06
TRIM15	A_23_P214554	89870	1.56777	0.00003

【図26-4】

A_24_P417352	100133862	1.72159	4.27E-12
A_23_P93772	3202	1.71886	1.98E-10
A_23_P144668	134417	1.71504	5.95E-15
A_23_P206707	4495	1.71293	3.96E-07
A_24_P920573	1.71245	1.71245	0.00186
A_23_P47168	23769	1.70994	0.00007
A_32_P51988	1.70979	1.70979	0.00003
A_23_P22205	54403	1.70293	1.72E-11
A_23_P368805	11148	1.70126	5.13E-07
A_23_P24856	367316	1.69963	0.00012
A_24_P561341	285016	1.69889	0.00036
A_24_P102203	22222	1.69754	0.00009
A_24_P698125	1.68876	1.68876	0.0019
A_32_P6222	391269	1.68828	2.21E-08
A_23_P302404	73246	1.6861	8.24E-06
A_32_P46404	1.68346	1.68346	1.57E-07
A_24_P247117	1.68205	1.68205	0.00221
A_23_P207905	6398	1.68168	4.97E-13
A_23_P90603	81682	1.67784	0.00014
A_24_P523388	55341	1.67637	0.0064
A_23_P122443	3006	1.67564	4.06E-12
A_24_P393353	300944	1.67422	0.0025
A_24_P510357	1.67166	1.67166	7.59E-08
A_23_P515716	57278	1.6693	0.00001
A_23_P311895	9427	1.66904	2.24E-11
A_23_P14559	11035	1.66866	0.00002
A_24_P934008	1.66865	1.66865	0.00087
A_24_P870101	1.66683	1.66683	7.55E-06
A_32_P150086	1.66499	1.66499	4.84E-08
A_24_P38722	365476	1.66424	0.00979
A_24_P538459	1.66378	1.66378	0.00002
A_23_P328740	93082	1.66324	7.52E-07
A_23_P149988	68371	1.66211	7.05E-09
A_24_P225845	1.66208	1.66208	7.54E-07
A_23_P209409	1.66199	1.66199	0.00821
A_32_P152586	1.65913	1.65913	0.00222
A_32_P143589	499099	1.65887	0.00004
A_23_P76488	13730	1.65693	8.10E-07
A_24_P294407	1.65591	1.65591	7.85E-08
A_24_P145629	313057	1.65518	2.53E-10
A_24_P484126	1.64842	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	1.64169	2.24E-06
A_23_P311847	253725	1.63841	2.41E-31
A_32_P79190	1.638	1.638	1.98E-07
A_32_P132936	1.63572	1.63572	0.00078
A_24_P49199	342035	1.63544	0.0046
A_23_P31041	218203	1.63505	2.52E-12
A_24_P165864	9934	1.63416	0.00465

【図26-4】

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_24_P216294	25307	1.56652	2.10E-12
A_23_P502464	18126	1.56647	4.66E-10
A_23_P170713	1.56629	1.56629	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_P37627	171385	1.5617	0.00094
A_23_P27306	361289	1.56116	0.00515
A_23_P53467	121457	1.55822</	

【 図 2 6 - 6 】

CDC14A
PRKG1
シトロウム P450, ファミリー 2, サブファミリー A,
ポリバチド遺伝子 1
COLM
アンキリンリピートドメイン 20A に類似
MCOLN2
HSD3B1
KIAA1311
HLA-A
RA88A
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
ENMV29985
C21orf23
MGC27165
MGC27165
S100A5
FKSG14
RRM1
DJ667H12.2
DSCA17079
ART3
SUMF1
STX16
ZNF337
UBD
ミオシン転写抑制因子 1
テトラリープロペptide 反復配列 タンパク質 4 に類似
(Myo44 タンパク質)
TA-LRRP
MGC5528
LOC133374
KIAA1804
MYO5A
EVER2
CARP
LMMNB2
SNRPE
BIRC5
SSR1
EEHC2

【図26-7】

A_23_P405110	229776	1.52432	0.00921	RAB39B
A_32_P137149		1.5231	0.00478	MGC2714
				CHES1
A_24_P203696	1548	1.5224	0.00612	ANP32B
A_32_P484656	1.52033	7.88E-14		BRIP1
A_32_P68942	440482	1.52024	9.10E-13	KSP37
A_23_P23639	68279	1.51967	0.00133	PAICS
A_24_P925818		1.51962	0.00567	LOC284454
A_24_P927222	225432	1.51588	9.35E-13	LOC286434
A_24_P376483	3105	1.51567	0.00001	AP1S2
A_23_P164752	17274	1.51564	0.00011	A_32_P195461
A_32_P31832		1.51376	8.22E-11	FLJ00412
A_24_P228302	1087	1.51325	0.00037	FLJ32745
A_24_P251053	298809	1.51137	4.07E-14	ESAM
A_24_P322191	10241	1.51075	1.61E-17	LOC51079
A_23_P53137	502359	1.5103	0.00003	PPIL1
A_24_P260639	14957	1.51013	3.36E-11	NOXA1
A_24_P894345		1.50995	0.00275	LST-3
A_24_P917123	218203	1.509	5.87E-08	A_24_P84268
A_32_P18034		1.50687	0.00005	PLAB
A_24_P63019	7850	1.50646	0.00184	DATF1
A_23_P59517	3107	1.50629	1.90E-06	FLJ20105
A_24_P348006	64455	1.50513	0.00191	渋谷キャリアー/アミリ リンクキャリアー/メン
A_32_P216369	100134159	1.50481	1.02E-07	P2RX5
A_32_P157516		1.50267	0.00029	NOD3
A_23_P136026	3493	1.5019	0.00023	KHL5
A_24_P860662		1.50184	0.00513	LOC440345
A_23_P115467	295211	1.50105	0.00012	FLJ21120
A_23_P155989	60411	-1.5005	2.41E-12	RASGRP2
A_23_P87351	365320	-1.50121	2.20E-19	FLJ10520
A_23_P318904	56256	-1.50197	0.00016	ボリホオオティック 様
A_32_P840463		-1.50404	3.08E-08	EME1
A_23_P80918	305235	-1.50443	0.00351	PRDM15
A_24_P612890		-1.50554	9.58E-06	ZNF516
A_24_P36457	362283	-1.50609	0.00252	MALT1
A_24_P318939	26152	-1.50657	2.26E-06	AA151106
A_23_P81898	54393	-1.50674	0.00097	CD98
A_24_P164815	311726	-1.50684	0.0011	DDHD1
				DKFZP45M1219
A_24_P92411		-1.50685	0.00226	PIGR
A_24_P345131	433926	-1.50857	6.63E-14	NR4A3
A_23_P252740	72107	-1.50866	5.58E-21	THC1891432
A_24_P811954		-1.50874	0.00181	TPPS32037
A_24_P130952	84451	-1.50906	0.00698	RPS26
A_24_P255218	25017	-1.51088	0.00025	ODC1
A_23_P346093	217356	-1.51108	1.15E-06	NOLC1
A_23_P252740	27063	-1.51111	0.00231	TIMELESS
A_23_P67725	84823	-1.51143	2.56E-11	MCM4
A_23_P126291	20643	-1.51211	8.76E-16	NAP1L1
A_23_P118815	332	-1.51226	0.00002	LOC440362
A_32_P226073		-1.51288	0.00002	RAD18
A_24_P221285		-1.51357	1.43E-08	FLJ12604

【図26-8】

HNRPR
A_32_P57013
KIAA1287
A_32_P8971
POLR2D
NBEA
AKAP13
PDE4DIP
ZNF6
H63 乳癌発現遺伝子
MALT1
DUSP1
A_32_P327750
PRKAA2
RA86IP1
GARNL1
TIMM10
A_24_P636179
C6orf173
CHEK1
PTGIS
WDR4
LOC344760
MTBP
CENPA
OLF-M1
HCAP-G
AK093202
AK001796
SQLE
WASF3
THOC1
CDC2A
KLF15
ストレマ関連小胞体
タング質1
SLC30A6
LOC440823
BCL2A1
ST7
OATA12672
CAV1
KHGF15301
PTGDS2
RABEP1
UNQ1971
A_24_P349648
C18orf1
KIAA0470
PAICS
KCNJ1
ZWINT
KIAA0552

【図26-9】

A_24_P724984	-1.55301	0.00006	FLJ21069	A_23_P417363	298801	-1.59475	0.00397		
A_32_P57013	-1.55397	2.03E-08	MELK	A_23_P94422	362510	-1.59477	4.29E-22		
A_23_P420269	360589	-1.55432	1.13E-07	MCM6	A_23_P90612	4175	-1.59888	8.48E-19	
A_32_P8971	-1.55464	4.43E-18	BC011998	A_32_P42104	-1.59906	2.09E-13			
A_32_P219753	5433	-1.55488	1.63E-09	ENO1	A_32_P229365	-1.59942	0.00037		
A_23_P65278	26960	-1.55501	0.0015	MGC39571	A_23_P243462	221241	-1.6009	0.00533	
A_24_PT6742	642956	-1.55533	2.22E-07	HNRPD	A_24_P123245	79256	-1.60123	4.90E-09	
A_32_P110550	-1.55563	0.00628	LOC146909	A_24_P680947	70218	-1.60224	7.17E-11		
A_23_P340149	245595	-1.55653	0.00003	C10orf3	A_23_P115872	55165	-1.60237	1.58E-07	
A_23_P140469	113201	-1.55668	0.00625	C6orf192	A_24_P85418	-1.60449	0.00035		
A_24_P116909	240354	-1.55821	0.00499	A_32_P201976	A_32_P201976	-1.60605	0.00003		
A_23_P110712	19252	-1.55895	0.00021	D15Wsu75e	A_23_P68986	315160	-1.60644	0.0058	
A_32_P327750	-1.56008	0.00112	ZNF594	A_23_P321160	84622	-1.60699	0.00259		
A_23_P52109	78975	-1.5602	0.00435	A_32_P17439	A_32_P17439	-1.60874	0.00041		
A_23_P321201	308942	-1.56095	1.30E-10	AKT1	A_23_P2960	24185	-1.60889	8.71E-09	
A_24_P922969	253959	-1.56184	0.00524	RPL23	A_24_P205242	-1.61006	0.00004		
A_32_P115162	-1.56287	0.00064	DDEF1	A_23_P71526	50807	-1.61029	0.00624		
A_24_P636179	-1.56323	0.0015	LPL	A_23_P146233	24539	-1.61102	9.09E-08		
A_23_P143245	689399	-1.56345	1.98E-11	FLJ23311タバコ質	A_23_P35871	108961	-1.61161	5.55E-10	
A_23_P116123	1111	-1.56335	1.49E-15	APG-1	A_23_P363936	18415	-1.61185	0.00018	
A_24_P48723	25527	-1.56406	0.00253	COL4A3	A_23_P170679	12828	-1.61193	0.00466	
A_23_P211302	10785	-1.56591	1.87E-18	THC1808895	A_32_P202082	-1.61328	0.00765		
A_24_P739355	-1.56659	1.32E-13	LRLE1	A_32_P846566	-1.61526	0.00827			
A_23_P357794	27085	-1.5672	0.00001	A_32_P138666	A_32_P138666	-1.61738	0.00145		
A_24_P413884	12615	-1.56789	4.09E-07	ZNF559	A_24_P284584	84527	-1.61912	0.00082	
A_24_PA06601	10439	-1.56825	2.05E-07	ZDHHC22	A_32_P75243	-1.61953	0.00736		
A_32_P169679	-1.56826	0.00026	ZNF25	A_23_P381577	219749	-1.62122	0.00087		
A_24_P256404	-1.56885	0.00228	HEC	A_23_P50108	67052	-1.6216	7.05E-16		
A_24_P825942	-1.56992	0.00187	FLJ20641	A_23_P87773	55010	-1.62183	0.0008		
A_23_P146284	6713	-1.57075	0.00049	AF15Q14	A_24_P940678	311327	-1.62437	0.00099	
A_24_P176079	245880	-1.57119	5.08E-06	CYR61	A_24_P370946	16007	-1.62574	0.00257	
A_23_P78372	9984	-1.57136	0.00045	C3	A_23_P101407	12266	-1.62846	8.90E-07	
A_23_P385861	108912	-1.57404	1.90E-12	STYX	A_24_P910262	56291	-1.62914	1.52E-07	
A_24_P20327	28999	-1.57457	0.00071	KIAA0101	A_23_P117852	300795	-1.63428	6.46E-16	
			ATOH1	A_23_P332246	474	-1.6348	0.00001		
A_24_P579862	100129720	-1.57616	0.00499	WWOX	A_24_P929558	-1.63515	0.00013		
A_24_P342807	298786	-1.5767	5.28E-07	TYMS	A_23_P50096	22171	-1.6358	6.33E-11	
A_24_P595223	-1.57787	2.52E-07	CD2	A_23_P161076	497761	-1.63594	1.61E-06		
A_23_P152002	12044	-1.57903	0.0007	NCR1	A_23_P108042	17086	-1.6371	0.00482	
A_24_P141019	7982	-1.5808	0.0016	MASP1	A_23_P212263	5648	-1.6381	0.00017	
A_32_P49211	-1.58185	0.00631	LOC93081	A_23_P362046	75623	-1.63988	2.27E-15		
A_32_P56488	-1.58208	0.00062	Zinc-アルファ-2-難タンパク質前駆体類似	A_24_P929558	-1.64128	0.00166			
A_24_P854896	-1.58435	0.00469	(Zn-アルファ-2-糖タナパク質)(Zn-アルファ-2-GP)	A_32_P30153	306469	-1.64152	0.00062		
A_23_P21907	54486	-1.58438	0.00344	KIAA1430	A_23_P34676	12503	-1.64208	0.00012	
A_24_P399174	54189	-1.58528	0.00001	CD3Z	A_23_P212263	5648	-1.64381	0.00017	
A_23_P76136	-1.58557	0.00084	C14orf118	A_23_P362046	75623	-1.63988	2.27E-15		
A_24_P349648	-1.58715	0.00424	DKFZp779P0659	A_24_P49267	-1.64208	0.00793			
A_32_P31206	-1.58733	0.0003	GTP結合タンパク質(推定)	A_32_P30153	306469	-1.6423	0.00224		
A_23_P348857	645455	-1.59013	0.00243	PTPN11	A_24_P937306	8225	-1.64641	0.00077	
A_23_P41280	67054	-1.59005	2.68E-22	RRS1	A_24_P358381	8225	-1.64871	0.00003	
A_23_P501781	56379	-1.59383	0.00001	FXR1	A_23_P146187	59014	-1.64937	7.68E-13	
A_23_P63789	11130	-1.59391	1.01E-24	WDR32	A_24_P345781	-1.64962	0.00081		
A_23_P200047	230967	-1.59458	0.0006	NEIL3	A_23_P155711	79297	-1.65022	1.39E-08	

【図26-10】

A_24_P944275	A_24_P944275	-1.65138	0.00105
CENPF	A_24_P96780	257649	-1.6521 0.00007
UNQ496	A_24_P311577	70681	-1.65245 6.12E-08
INPP5E	A_23_P94875	64436	-1.65353 0.00994
PPP1R12A	A_23_P204564	17931	-1.65486 0.00148
LOC151648	A_24_P923984		-1.65498 0.0001
DNA2L	A_24_P366107	309762	-1.65833 1.74E-06
CDC2	A_23_P138507	983	-1.65866 6.14E-15
LOC400509	A_32_P78809		-1.66164 0.00002
LOC441124	A_32_P234294		-1.66177 0.00428
STAC	A_24_P234415	363152	-1.66221 0.0001
FYB	A_24_P393740	499537	-1.66252 3.25E-06
UHRF1	A_23_P208880		-1.66424 2.39E-10
SNX27	A_32_P31300		-1.6657 1.31E-06
A_32_P119154	A_32_P119154		-1.66687 1.00E-08
RBBP4	A_24_P912095	5928	-1.67234 9.22E-06
THC1933749	A_24_P833191		-1.67257 0.0002
MGC32020	A_23_P383505	502320	-1.67589 0.00888
AD024	A_23_P51085	68442	-1.67801 2.14E-14
CLTB	A_23_P252671	74325	-1.68216 0.00053
FABP5	A_23_P59877	728641	-1.68366 7.90E-12
CCR6	A_24_P234921	75296	-1.68375 0.00186
CCR7	A_23_P343398	12775	-1.68663 0.00006
EFHA2	A_32_P202502	364601	-1.6885 5.89E-08
CDC45	A_23_P104651	67849	-1.69129 1.07E-11
LOC116068	A_24_P15658		-1.69999 0.00149
MBD2	A_32_P107777		-1.70036 4.27E-09
MGC4308	A_23_P132874	66497	-1.70138 4.14E-18
TA-KRP	A_23_P431252	243574	-1.70547 7.69E-06
RPS3	A_24_P218765		-1.71179 1.30E-07
EVA1	A_24_P278552	300679	-1.71391 0.00189
ANGPT2	A_24_P932435	11601	-1.71451 0.00914
ZNF251	A_23_P418204	90987	-1.71518 0.00177
TACR1	A_23_P95125	6869	-1.71685 0.00915
DKFZp313L052	A_32_P489920		-1.72121 0.00195
FBXO36	A_23_P422981	130888	-1.72291 0.00203
LSAMP	A_24_P794631		-1.72707 2.37E-06
LOC51270	A_23_P10518	51270	-1.72817 0.00995
TTID	A_23_P110764	9499	-1.72846 0.00756
RPS6KB2	A_24_P392201	108995	-1.73119 4.69E-09
MONDOA	A_24_P415618	208104	-1.73215 2.19E-15
CTCF	A_23_P40225	664799	-1.73245 4.73E-06
FLJ23047	A_24_P920355	304007	-1.73432 0.00486
ARHGEF10	A_23_P356216		-1.73527 0.00159
KITLG	A_24_P929231		-1.73793 0.00017
TIMP3	A_23_P211468		-1.73836 0.00003
ZNF509	A_24_P154573	75079	-1.73888 0.00001
NPTX1	A_23_P124905	266777	-1.73914 0.00004
SNFLK	A_23_P132115	150094	-1.74113 0.00004
C1orf24	A_23_P217832	63913	-1.74294 0.00059
LOC338819	A_24_P255845		-1.74794 9.94E-08
KIAA1524	A_24_P351466	360711	-1.75465 0.00301

【図26-11】

A_32_P192853	A_32_P192853		-1.75509 0.00007
A_24_P1255		66165	-1.75653 0.00061
BCCIP	A_24_P940599		-1.75804 0.00064
SYNCRIP	A_32_P148602		-1.76104 0.00017
WDHD1	A_24_P845082		-1.76337 4.85E-10
B3GALT4	A_23_P123503	78969	-1.76337 0.00281
C8FW	A_23_P39682	301348	-1.7702 1.05E-21
ZAP70	A_24_P936041		-1.77094 0.00085
DKFZp564G092	A_24_P522976		-1.77203 0.00843
FLJ43663	A_24_P925635		-1.77231 0.00001
LOC441220	A_32_P19998		-1.77489 3.03E-09
K-ALPHA-1	A_23_P430156	55415	-1.77918 0.00036
PRO2964	A_23_P10559	690853	-1.79189 0.00019
AATK	A_24_P139152		-1.79505 1.46E-08
COL8A1	A_32_P156570		-1.79573 0.00011
LOC401588	A_23_P80551	26172	-1.79603 0.00001
LOC339903	A_24_P940944	66085	-1.80204 0.00139
EIF3S5	A_24_P63537	80897	-1.80205 0.00271
ARTS-1	A_24_P211064	65960	-1.80266 0.00023
TWSG1	A_32_P9753		-1.80956 7.49E-14
VMP1	A_23_P155815	64151	-1.81083 5.84E-15
HCAP-G	A_23_P868119	10808	-1.81233 1.29E-18
SPHSP1	A_32_P38821		-1.81799 0.00003
C8FW	A_24_P93624	216363	-1.82817 0.00002
NYD-SP16	A_23_P200222	7804	-1.82902 5.15E-15
RAB3IP	A_23_P22761	6473	-1.8323 0.00002
EEF1A1P2	A_23_P102000	12767	-1.83681 1.38E-08
NDE1	A_23_P94160	78975	-1.83731 0.00095
PAX8	A_23_P10798	25275	-1.83824 0.00165
FERD3L	A_23_P7744	294594	-1.84121 0.00088
ZNF367	A_23_P385067	209195	-1.8417 1.53E-07
PHKA1	A_24_P59687	25326	-1.84278 5.98E-09
ADAMTS1	A_24_P603453		-1.85096 0.00036
MYL6	A_24_P210675	83836	-1.8521 0.0015
NDE1	A_23_P24916	18510	-1.85478 0.00027
PAX8	A_23_P422849	114712	-1.86086 1.48E-09
UBQLN1	A_32_P183218	238673	-1.86233 1.48E-11
ZFP30	A_23_P258531	18679	-1.86618 0.00006
CHD2	A_23_P342275	11504	-1.86963 1.21E-07
HSPC154	A_32_P3600		-1.87229 2.94E-14
LOC339967	A_24_P109101	339967	-1.87695 0.00661
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 0.00001
UBQLN1	A_24_P338121	29979	-1.89073 0.00595
ZFP30	A_23_P119735	22693	-1.89182 0.00088
CHD2	A_24_P85317	244059	-1.89208 0.00076
CXCL13	A_24_P74088	307210	-1.91901 1.12E-08
ARPP-21	A_23_P315602	10777	-1.9239 0.00113
CANP	A_24_P332314	374393	-1.92867 2.06E-06
KIAA0620	A_23_P80752	23129	-1.93192 0.00052
CYFIP2	A_24_P465879		-1.93263 0.00027
C6orf198	A_23_P434398	167838	-1.94145 0.00145
C10orf82	A_23_P314876	67507	-1.94368 0.00045

【図26-12】

A_32_P164477	A_32_P164477		-1.94672 0.00026
DLX2	A_24_P45980	1746	-1.95106 0.00359
LOC285331	A_23_P396981	320234	-1.95707 0.00399
EPHB4	A_23_P168443	13846	-1.95748 0.00001
ADAMTS1	A_23_P211039	9510	-1.96396 0.00003
DSVL30277	A_24_P822931		-1.97534 0.00084
DMRT2	A_32_P213459	226049	-1.97754 0.00032
MGC33653	A_23_P350591	139105	-1.98786 0.00117
RC1	A_24_P924185		-1.98854 2.84E-14
ULBP3	A_24_P672143		-1.99705 0.00025
FLJ10808	A_32_P158053		-2.00704 0.00022
C22orf1	A_24_P325025		-2.01135 0.00162
BC031872	A_24_P25498		-2.01586 0.00001
NR4A1	A_23_P128230	15370	-2.02029 1.42E-06
CD69	A_23_P87879	12515	-2.02309 9.15E-11
FYGN18466	A_24_P101200		-2.02704 0.00039
COLEC11	A_24_P36832	71693	-2.02755 8.03E-14
BC030635	A_24_P145216		-2.02884 0.00019
MGC5347	A_24_P922252		-2.03053 0.00126
NLN	A_32_P891680		-2.03671 2.12E-07
DKFZp686004253	A_24_P913819	242594	-2.03737 0.00059
TRAPPC6B	A_24_P942132	78232	-2.03761 0.00116
CP110 9/12/12	A_23_P265601	9738	-2.03825 0.00472
SE20-4	A_23_P170608	52808	-2.04322 0.00584
PDE7A	A_32_P137382		-2.04507 3.47E-07
LOC339881	A_24_P846810		-2.05671 0.00006
RLMRC2	A_32_P56392		-2.05918 0.00397
LOC441207	A_24_P745635		-2.05939 0.00173
C4orf7	A_24_P932488		-2.05956 0.00295
KIAA1432	A_24_P306136	226089	-2.06054 0.00008
A_32_P191066		-2.06831	0.00681
EGR3	A_23_P216225	13655	-2.07232 0.00276
NHLRC2	A_23_P35376		-2.10235 0.00849
LOC441207	A_24_P911310		-2.11782 0.00003
C4orf7	A_23_P362694	260436	-2.12262 8.17E-11
KIAA0103	A_32_P115277		-2.12557 1.12E-07
HIST1H1B	A_23_P250385	3009	-2.13668 1.93E-07
A_24_P693768		-2.14379	1.25E-08
C12orf2	A_23_P116712	312846	-2.15256 3.50E-06
MGC10814	A_23_P79032		-2.15611 2.07E-11
FLJ90396	A_24_P382401	163049	-2.18019 0.00043
C6orf155	A_23_P156408	79940	-2.198 2.85E-06
OTTHUMP00000016909	A_24_P769529	380669	-2.2099 0.00025
A_24_P238386		-2.21197	4.86E-08
SESTD1	A_23_P367610	295678	-2.21611 0.00036
SLC22A18	A_32_P174121		-2.27022 0.00125
RAN	A_32_P125233		-2.29257 0.00018
C20orf160	A_23_P91414	140706	-2.32223 2.27E-06
A_24_P737492		-2.32936	0.00636
A_24_P238386		-2.33116	4.44E-07
FOS	A_23_P106194	2353	-2.3473 2.72E-06
TSLP	A_23_P121987	85480	-2.36932 0.00252
POLK	A_24_P919863		-2.36932 0.00252

【図26-13】

A_24_P214184		51152	-2.3724 0.00917
A_24_P304881			-2.37731 0.00054
A_24_P942579		5978	-2.41803 0.00032
A_24_P213853			-2.47667 2.81E-08
REST	A_23_P23175	313588	-2.53055 0.00016
A_24_P268662		303953	-2.53093 0.00165
A_24_P101047		57691	-2.57808 0.00002
A_24_P77826			-2.64576 1.27E-08
A_24_P941359		306934	-2.72357 5.37E-06
A_23_P121695		55985	-2.76064 0.00528
A_23_P214080		24330	-2.77022 4.79E-06
A_32_P210106			-2.99167 0.00006
A_23_P1691		4312	-3.27706 2.35E-15
A_24_P316381			-3.61807 0.00006

【図 27-1】

Figure 27

配列名

OLF4

リボームタンパク質 S4

FLJ25393

FLJ21162

TTY15

EIF1AY

DBY

CYorf15A

GW112

CLECSF9

S100A9

再生障島由来3ガンマ

ART3

CXCL3

KIAA1404タンパク質

CXCL11

DEFA6

Tfec

BCL2A1

C6orf32

CHRD2

SAA1

ECT2

UTY

CYorf15B

FLJ10884

SELL

AIM2

MGC10814

IL2RA

LCN2

MMP3

TPO

A_24_P238386

CXCR6

TRIM22

VSNL1

RBMX

KCNJ10

A_32_P327750

REG4

FLJ30469

TDO2

AKAP12

BRDG1

SYCP2

K5B

KCND3

配列コード

A_24_P181254

A_23_P324384

A_24_P305993

A_23_P366478

A_24_P348861

A_24_P237511

A_23_P217797

A_23_P364792

A_23_P2789

A_24_P78531

A_23_P23048

A_32_P65628

A_23_P80918

A_24_P183150

A_23_P68462

A_23_P125278

A_24_P363711

A_32_P184394

A_23_P152002

A_23_P358394

A_23_P13548

A_24_P335092

A_24_P366033

A_23_P329835

A_23_P96658

A_23_P137484

A_23_P103522

A_32_P44394

A_23_P79032

A_23_P127288

A_23_P169437

A_23_P161698

A_24_P257224

A_24_P238386

A_23_P109913

A_23_P203498

A_23_P209978

A_23_P56392

A_24_P387875

A_32_P327750

A_24_P58673

A_24_P323148

A_23_P80974

A_23_P11311

A_23_P7185

A_24_P333644

A_23_P331098

A_32_P140266

A_24_P338121

A_23_P380951

A_24_P811954

A_24_P626850

A_23_P80551

A_23_P34915

A_23_P376870

A_23_P363936

A_32_P142943

A_23_P8196

A_23_P17837

A_32_P67223

A_23_P230374

A_23_P101407

A_23_P396981

A_23_P417363

A_23_P8196

A_23_P212902

A_23_P80551

A_24_P251686

A_23_P86599

A_23_P380016

A_23_P10798

A_23_P61398

A_23_P23775

A_23_P82119

A_23_P187126

A_23_P428289

A_23_P17065

A_23_P57784

A_23_P94875

A_23_P317657

A_23_P356526

A_23_P164507

A_32_P335921

A_23_P7212

A_23_P22970

A_24_P354724

A_32_P94176

A_23_P337753

A_23_P133543

A_24_P91566

A_23_P321377

A_24_P39195

A_23_P152570

A_23_P10518

A_24_P246573

A_23_P913156

A_23_P254212

A_23_P136683

A_24_P167384

A_23_P200222

A_23_P7827

A_23_P155463

A_23_P62890

A_23_P167384

A_23_P202222

A_23_P7804

A_23_P03014

A_20_E-10

A_20_E-09

A_20_E-08

A_20_E-07

A_20_E-06

A_20_E-05

A_20_E-04

A_20_E-03

A_20_E-02

A_20_E-01

A_20_E-00

A_20_E-00</

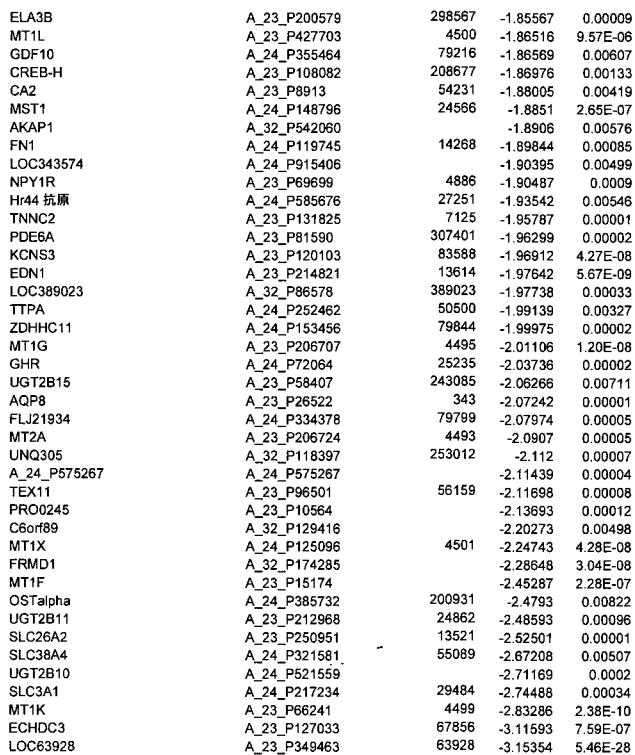
【図 27-5】

ACE2	A_23_P252981	302668	1.61464	5.76E-06	DAPP1	A_23_P255444	27071	1.53424	4.85E-06
MMP7	A_23_P52761	25335	1.61421	0.00924	A_24_P7570	A_24_P116805	25125	1.5333	0.00012
HSXIAFAP1	A_24_P557479	54739	1.61262	8.59E-07	STAT3	A_24_P116805	25125	1.53309	0.00447
IER3	A_23_P42257	8870	1.61182	2.04E-12	AREG	A_23_P259071	374	1.53302	0.0008
FLJ34790	A_23_P362191	284029	1.60783	0.0071	GIMAP2	A_23_P368681	26157	1.53165	0.00024
THC1849214	A_32_P144390		1.60691	2.32E-06	仮定タンパク質 FLJ33318	A_23_P38388	544806	1.53141	5.49E-06
TCF7L1	A_23_P142872	21415	1.60225	0.00135	ZNF251	A_23_P418204	90987	1.53059	0.00459
FCHSD2	A_23_P163594		1.60114	0.0009	MNDA	A_23_P137935	4332	1.52916	0.00028
LDLR	A_23_P208595	300438	1.60015	0.0003	ASSP8	A_24_P367100		1.52861	0.00862
HLA-A	A_23_P408353	3105	1.59971	3.73E-06	DPLK24430	A_23_P338113		1.52855	0.00081
AFP	A_23_P58205	11576	1.59945	0.00818	LOC124976	A_24_P8371	124976	1.52827	3.43E-07
PI3	A_23_P210465	5266	1.59758	1.93E-09	ZFY	A_24_P942743	7544	1.52821	0.00021
TACC3	A_23_P212844	21335	1.58777	0.00032	NOD3	A_23_P340019		1.5279	0.0003
A_32_P68443	A_32_P68443		1.58752	0.00056	KIAA0802	A_23_P360605	68617	1.52525	0.00586
CDH6	A_32_P134764		1.58374	0.00776	HLA-G 組織適合抗原、				
NCF4	A_23_P109508	4689	1.58295	0.00563	クラスI G	A_23_P350295	3136	1.52434	6.27E-09
TPM4	A_23_P141974		1.58102	4.70E-11	FLJ22761	A_23_P202427	216019	1.52412	0.00025
CHI3L1	A_23_P137665	89824	1.57649	0.00769	TGM2	A_32_P86763	21817	1.52407	0.00714
C11orf23	A_24_P281488	52036	1.57505	0.00535	BC064349	A_32_P2807		1.52363	0.00036
THC1873675	A_32_P17343		1.57445	0.00258	RGC32	A_24_P10137	28984	1.5233	0.00016
BCCIP	A_24_P1255	66165	1.57442	0.00579	KIAA1033	A_23_P394545	23235	1.52284	0.00903
ATCV32560	A_23_P373126		1.57002	0.00003	USP18	A_32_P132206	11274	1.52206	3.55E-08
MIA	A_23_P4714	81510	1.56961	1.65E-06	THC1805416	A_24_P561165		1.52116	0.0003
FLJ20542	A_24_P328231	54973	1.56726	0.00621	PCM1	A_24_P932661		1.5202	0.00189
DKFZP564I0422	A_24_P350437	66816	1.56699	0.00749	FYB	A_24_P393740	499537	1.51985	0.00583
MGC19764	A_24_P707530		1.56514	0.00004	DNAJC5	A_24_P934565		1.51957	4.74E-06
COL4A3	A_23_P170679	12828	1.56484	0.00422	LARP	A_24_P7211	23367	1.51849	2.01E-06
NR4A1	A_23_P128230	15370	1.56452	0.00051	ARLT	A_23_P317620	10123	1.51691	0.00002
ID1	A_23_P252306	15901	1.56401	4.82E-08	CASP10	A_23_P209408	843	1.51625	3.44E-07
KIAA1554	A_23_P95172	57674	1.56155	0.00116	BC042469	A_32_P77102	100128420	1.51575	0.00042
C7orf16	A_23_P145874	500015	1.55915	0.00005	KHGF15301			1.51519	0.00574
TCF19	A_24_P349985	6941	1.55884	0.00167	IFT27	A_23_P24004		1.51367	2.54E-07
PCSK1	A_23_P213508	18548	1.5586	0.00007	DGKB	A_23_P61919	1607	1.51364	0.00367
HLA-G 組織適合抗原、					LOC440441	A_24_P221327		1.51318	2.34E-07
クラスI G	A_23_P370707	3136	1.55802	0.00001	Sej	A_24_P942569	14344	1.51121	0.00043
AK023647	A_24_P889070		1.55795	0.00122	PLA2G2A	A_23_P321949	29692	1.51033	*0.00051
PHKA1	A_23_P258531	18679	1.55779	0.00656	GGIT32015	A_32_P175098		1.51027	1.26E-07
ITGAX	A_23_P312132	16411	1.55689	7.71E-06	ZNF543	A_24_P913119		1.51013	0.00304
LOC284134	A_32_P243439		1.55552	0.00651	ARHT1	A_24_P59765	55288	1.50965	0.00037
NCF1	A_23_P42746	654817	1.55286	0.00001	RAD54B	A_23_P94141	100128414	1.50947	0.00021
TRIAD3	A_23_P42724	304294	1.55284	0.00003	LOC64744	A_24_P225325	298500	1.50709	0.00651
IGHM	A_24_P367432	100133862	1.54923	0.00502	MTRR	A_23_P252211	210009	1.50628	6.45E-09
C14orf81	A_24_P323298		1.54859	0.00287	PTPN7	A_23_P201778	5778	1.50405	0.00021
DIAPH3	A_23_P419254	290396	1.54629	0.00027	LOC389667	A_32_P21993		1.50413	1.85E-11
UNQ5783	A_24_P272451		1.54528	0.00397	FADS1	A_23_P203419	76267	1.50362	5.78E-07
PHIP	A_24_P931503		1.54054	0.00617	ENST00000327829	A_24_P212949		1.50325	0.00136
マンノシダーゼ、アルファ、クラスIA、					SLC8A1	A_32_P110372	6546	1.50223	0.00517
メンバーパー	A_24_P213548	10905	1.539	0.00005	MGC7036	A_23_P76109	288652	1.50179	0.00002
ZNF25	A_23_P381577	219749	1.53774	0.0047	KIAA0592 タンパク質に類似	A_24_P677639		1.50075	0.00011
PRG4	A_23_P160286	289104	1.53724	0.00446	ETFDH	A_32_P120484		-1.5009	0.00069
PPP1R12A	A_23_P204564	17931	1.5372	0.00349	PHYH	A_23_P115919	114209	-1.50211	4.48E-08
GLRX	A_23_P69908	2745	1.53578	1.04E-06	AMACR	A_24_P106297	25284	-1.50313	0.00002
APOL4	A_23_P380857	80832	1.53567	6.24E-06	SLC30A1	A_24_P937095		-1.50325	1.12E-10

【図 27-7】

EIF4EBP2	A_24_P115621		-1.50331	9.00E-09	MT1H	A_23_P163782	4496	-1.60456	0.00015
DXS1283E	A_23_P159797	363471	-1.50431	5.89E-09	ANPEP	A_23_P88626	81641	-1.60494	0.0026
ANK3	A_23_P301530		-1.50448	0.0002	MGC4248	A_23_P63660	361118	-1.60854	8.91E-10
FLJ12768	A_23_P143935	239827	-1.50781	0.00106	MT2A	A_24_P361896	4502	-1.60931	0.00091
ARRDC4	A_23_P339818	91947	-1.51024	1.35E-06	COMMID1	A_24_P879933		-1.61095	0.00952
KLF5	A_23_P53891	688	-1.51107	9.54E-06	RIKEN cDNAに類似	4921536K21			
ENPP1	A_32_P192376	85496	-1.51337	0.00002	UGT1A10	A_32_P227930		-1.61764	0.00547
DKK3	A_24_P261417	27122	-1.51705	0.00049	TRPM6	A_24_P222872	113992	-1.62073	0.0001
PPARGC1A	A_23_P18447	83516	-1.51945	3.54E-08	UGT1A4	A_23_P216712	140803	-1.62478	0.00063
SLC4A4	A_32_P358887	54403	-1.52087	0.00005	RP1B9	A_23_P60599	113992	-1.62629	1.07E-06
C1orf179	A_23_P407695	338094	-1.52695	0.00006	ADH1A	A_23_P111724	154661	-1.62768	0.00003
THC1903690	A_32_P14222		-1.52916	0.00771	MAWBP	A_24_P291658		124	-1.63033
APOBEC3D	A_23_P369966	140564	-1.52956	3.84E-06	GGIT32019	A_23_P149998	68371	-1.63181	0.00012
CD164	A_23_P254756	8763	-1.53009	2.66E-08	DKFZP566K1924	A_23_P329395	364208	-1.63261	0.00006
THC1913569	A_32_P117322		-1.53229	2.66E-07	LOC134147	A_23_P144668	134147	-1.63648	1.46E-09
GGTLA4	A_23_P57199	92086	-1.53905	8.44E-06	ANTXR1	A_24_P131522	69538	-1.63856	0.00022
DKFZP568A0522	A_23_P415021	25840	-1.53927	1.48E-06	PDZK1	A_23_P52121	5174	-1.64046	0.00002
DAO	A_23_P139635	114027	-1.54044	0.00128	RNF157	A_32_P57810	114804	-1.64884	1.09E-06
RetSDR2	A_23_P21644	114684	-1.54116	0.00009	UGT1A10	A_23_P158330	54576	-1.65404	6.84E-06
LOC440498	A_32_P46981		-1.54197	0.00002	MGAT2	A_24_P278603		-1.65425	4.39E-08
MSTP9	A_23_P3404376		-1.54252	0.00309	CTRBR1	A_23_P431139	1504	-1.66037	0.00107
SORL1	A_23_P87049	6653	-1.54449	4.28E-08	EMP1	A_23_P76488	13730	-1.66215	0.00016
GLI3	A_23_P111531	2737	-1.54534	0.0002	ANGPTL1	A_23_P126706	679942	-1.66349	0.00406
VIL1	A_23_P16866	22349	-1.54559	8.04E-12	GPNNMB	A_23_P134426	10457	-1.67603	0.00226
免疫グロブリンマ定常 1 (Mcg マarker)	A_23_P72252	28793	-1.54631	0.00718	PXMP2	A_23_P124122	29533	-1.68646	1.29E-10
RUNX3	A_24_P918561		-1.54647	0.00508	CASPR4	A_23_P355405	85445	-1.69279	0.0032
MT1J	A_24_P74828	4498	-1.54658	0.00044	BTNL8	A_23_P72059	54621	-1.69574	2.50E-12
CKM2T	A_23_P144778	1160	-1.54671	0.00219	KIAA0828	A_23_P60990	71874	-1.70185	0.00506
KIAA0931	A_23_P418234	23035	-1.54747	0.00013	GSTA1	A_23_P122373		-1.70414	0.00036
真性一次性赤血球増殖症 1; 網膜表面受容体に類似	A_32_P157213		-1.54749	0.00018	COLEC12	A_23_P135417	2938	-1.71632	0.00086
NMA	A_23_P52207	68010	-1.54941	0.00623	Unknown	A_23_P27306	361289	-1.71665	0.00036
RVAG28856	A_32_P115717		-1.55264	1.12E-06	BTNL8	A_24_P51316		-1.72075	0.00544
TXNIP	A_23_P97700	10628	-1.55326	7.04E-09	KIAA0828	A_24_P851254		-1.73357	0.0033
カバオリ1、カバオランバク質、22kDa	A_24_P12626	12389	-1.56574	0.00171	TTTY1	A_24_P72518	312192	-1.73894	0.00001
NRAP	A_23_P402765	18175	-1.56079	0.00018	COL6A2	A_23_P359746	387513	-1.74156	0.00846
GPC6	A_32_P97169		-1.56119	0.00239	CLDN8				

【 図 27 - 9 】



【 図 2 8 】

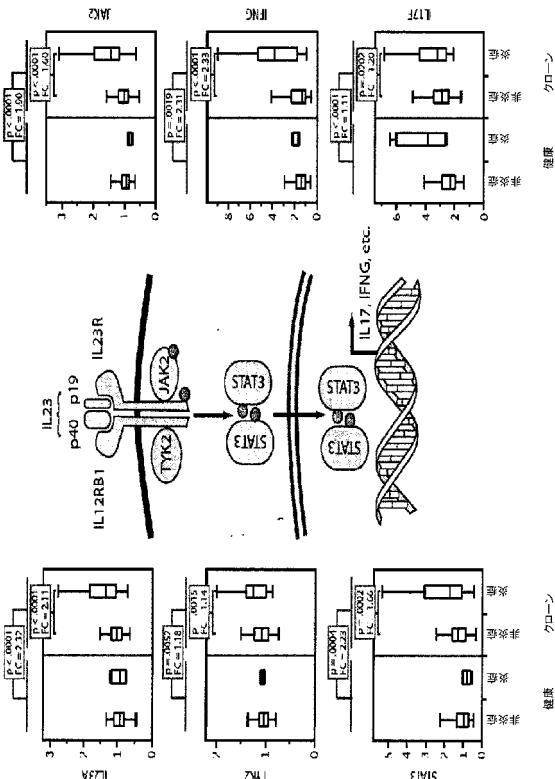


Figure 28

〔四〕 29

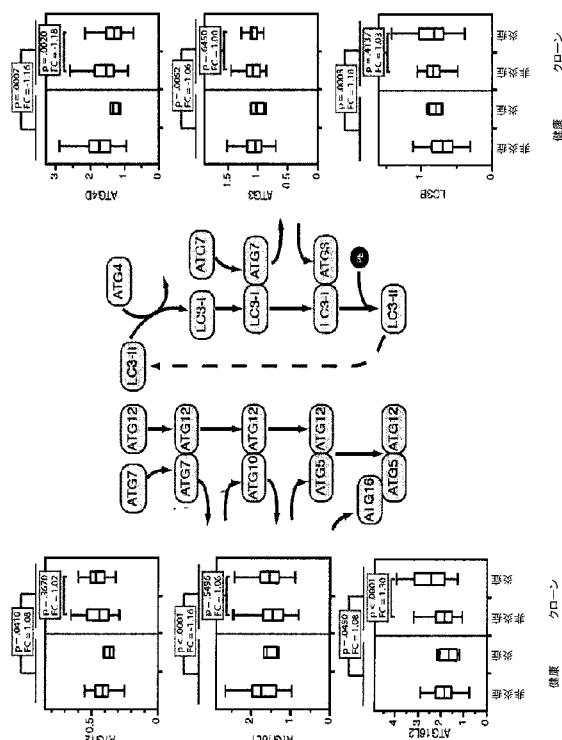


Figure 29

【 义 3 0 】

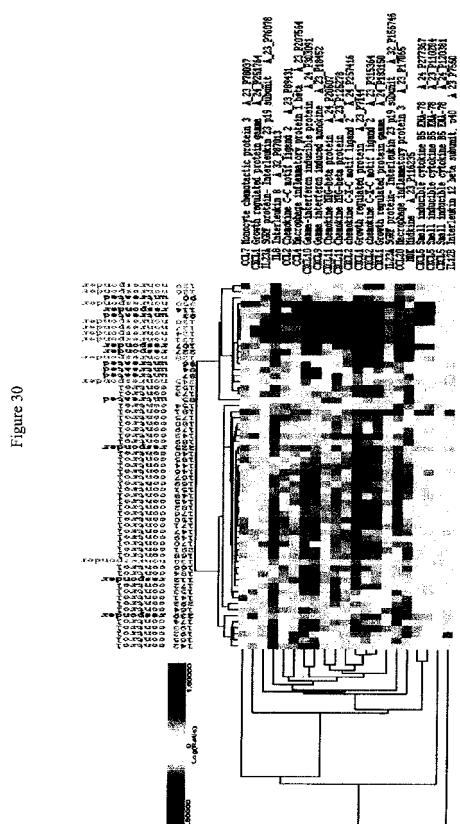


Figure 30

【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
ガニル酸 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 ガニル酸結合タンパク質 1 (GTP-結合タンパク質 1) (ニアミニヌクレオチド結合 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

Date of mailing of the international search report

30 September 2010

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 LN1D- 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	31-01-2008	
		EP 2049691 A2	22-04-2009	
		US 2010099083 A1	22-04-2010	
WO 2009073565 A2	11-06-2009	AU 2008334095 A1	11-06-2009	
		CA 2706729 A1	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	10-03-2010	
		US 2009156418 A1	18-06-2009	

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	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 1
 504

(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 14
 60

(72) 発明者 リース， チャールズ
 イギリス国 ウエスト ロージアン イーエイチ49 7イーエル , リンリスゴー , ライオン
 ウエル ウィンド 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5 3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 サットサンギ， ジャック
 イギリス国 ミッドロージアン イーエイチ10 5イーティー , エディンバラ , ティップバー
 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