(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-509273
(P2024-509273A)
(43)公表日　令和6年2月29日(2024.2.29)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｇ１６Ｈ　50/00　(2018.01)		Ｇ１６Ｈ	50/00		４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｑ　1/6869(2018.01)		Ｃ１２Ｑ	1/6869	Ｚ	５Ｌ０９９
Ｃ１２Ｑ　1/6837(2018.01)		Ｃ１２Ｑ	1/6837	Ｚ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全94頁）

(21)出願番号　特願2023-555307(P2023-555307)
(86)(22)出願日　令和4年3月9日(2022.3.9)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月27日(2023.10.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/019538
(87)国際公開番号　WO2022/192393
(87)国際公開日　令和4年9月15日(2022.9.15)
(31)優先権主張番号　63/158,816
(32)優先日　令和3年3月9日(2021.3.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　519434813
ボストンジーン コーポレイション
ＢｏｓｔｏｎＧｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５３ ウォルサム ソーヤー・ロード ９５ スイート ５００
９５ Ｓａｗｙｅｒ Ｒｄ． Ｓｕｉｔｅ ５００ Ｗａｌｔｈａｍ， Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ ０２４５３ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｂ細胞に富む腫瘍微小環境

(57)【要約】
胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある対象について、胃がん（ＧＣ）腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを同定するための技術。技術は、対象のＲＮＡ発現データを取得するステップと；ＲＮＡ発現データを使用して対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するステップとを含み、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、複数の遺伝子群の少なくとも一部におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、生成するステップは、ＲＮＡ発現データを使用して遺伝子群スコアを判定するステップと；ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して、複数のＧＣ　ＴＭＥタイプの中から対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するステップとを含んでなる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、
（ａ）表１に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各群における少なくとも一部の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを示す、対象のＲＮＡ発現データを取得するステップと；
（ｂ）前記ＲＮＡ発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、前記ＲＮＡ発現データを使用した、前記複数の遺伝子群の少なくとも一部の各遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなる、前記対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するステップと；
（ｃ）前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して、複数のＧＣ　ＴＭＥタイプの中から前記対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するステップと
を実行するステップを含んでなる、前記対象の胃がん（ＧＣ）腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを同定する方法。
【請求項２】
前記対象が、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがある、又は胃がんを有するリスクがある、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記対象がＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有すると同定するステップと；
前記対象が前記ＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有すると同定された場合、前記対象に免疫療法を投与するステップと
をさらに含んでなる、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記対象のＲＮＡ発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって以前に取得された、配列決定ＲＮＡデータを取得するステップを含んでなる、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記配列決定データが、少なくとも１００万回の読み取り、少なくとも５００万回の読み取り、少なくとも１０００万回の読み取り、少なくとも２０００万回の読み取り、少なくとも５０００万回の読み取り、又は少なくとも１億回の読み取りを含んでなる、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記配列決定データが、全エクソーム配列決定（ＷＥＳ）データ、バルクＲＮＡ配列決定（ＲＮＡ－ｓｅｑ）データ、単一細胞ＲＮＡ配列決定（ｓｃＲＮＡ－ｓｅｑ）データ、又は次世代配列決定法（ＮＧＳ）データを含んでなる、請求項４又は５に記載の方法。
【請求項７】
前記配列決定データが、マイクロアレイデータを含んでなる、請求項４又は５に記載の方法。
【請求項８】
前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成する前に、前記ＲＮＡ発現データを１００万当たりの転写物（ＴＰＭ）単位に正規化するステップ
をさらに含んでなる、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記対象のＲＮＡ発現データを取得するステップが、前記対象から得られた生物学的サンプルを配列決定するステップを含んでなる、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記生物学的サンプルが、前記対象の胃腸組織を含んでなり、任意選択的に前記生物学的サンプルが、前記対象の腫瘍組織を含んでなる、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】

前記ＲＮＡ発現レベルが、
（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；
（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；
（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；
（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；
（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；
（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；
（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び
（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３
の遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれからの少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを含んでなる、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記ＲＮＡ発現レベルが、
（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；
（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；
（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；
（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；
（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ

１、ＩＬ６；
（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；
（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び
（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３
の遺伝子群のそれぞれからの各遺伝子のＲＮＡ発現レベルを含んでなる、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記ＲＮＡ発現レベルが、
（ａ）ＭＨＣ　Ｉ群：ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰＢＰ；
（ｂ）ＭＨＣ　ＩＩ群：ＨＬＡ－ＤＲＡ、ＨＬＡ－ＤＲＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＡ、ＨＬＡ－ＤＰＡ１、ＨＬＡ－ＤＰＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＢ、ＨＬＡ－ＤＱＢ１、ＨＬＡ－ＤＱＡ１、ＣＩＩＴＡ；
（ｃ）共活性化分子群：ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＴＮＦＲＳＦ４、ＩＣＯＳ、ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ２７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０ＬＧ、ＣＤ８３、ＴＮＦＳＦ４、ＩＣＯＳＬＧ、ＴＮＦＳＦ９、ＣＤ７０；
（ｄ）エフェクター細胞群：ＩＦＮＧ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＧＺＭＫ、ＺＡＰ７０、ＧＮＬＹ、ＦＡＳＬＧ、ＴＢＸ２１、ＥＯＭＥＳ、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ；
（ｅ）Ｔ細胞輸送群：ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ１６、ＣＸＣＲ６；
（ｆ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；
（ｇ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；
（ｈ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；
（ｉ）Ｍ１シグネチャ群：ＮＯＳ２、ＴＮＦ、ＩＬ１Ｂ、ＳＯＣＳ３、ＣＭＫＬＲ１、ＩＲＦ５、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ２３Ａ；
（ｊ）抗腫瘍サイトカイン群：ＴＮＦ、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＡ２、ＣＣＬ３、ＴＮＦＳ

Ｆ１０、ＩＬ２１；
（ｋ）チェックポイント阻害群：ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７４、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＢＴＬＡ、ＨＡＶＣＲ２、ＴＩＧＩＴ、ＶＳＩＲ；
（ｌ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；
（ｍ）好中球シグネチャ群：ＭＰＯ、ＥＬＡＮＥ、ＰＲＴＮ３、ＣＴＳＧ、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＦＣＧＲ３Ｂ、ＣＤ１７７、ＦＦＡＲ２、ＰＧＬＹＲＰ１；
（ｎ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；
（ｏ）Ｍ２シグネチャ群：ＩＬ１０、ＭＲＣ１、ＭＳＲ１、ＣＤ１６３、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＬ４Ｉ１、ＳＩＧＬＥＣ１、ＣＤ６８；
（ｐ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；
（ｑ）血管新生群：ＶＥＧＦＡ、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５；
（ｒ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び
（ｓ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３
の遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれからの少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを含んでなる、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記遺伝子群スコアを判定するステップが、特定の遺伝子群について、前記特定の遺伝子群内の少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを使用して、前記特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、
（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；
（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；
（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；

（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；
（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；
（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；
（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び
（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３
をはじめとする遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれに対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記遺伝子群スコアを判定するステップが、それぞれの遺伝子群について、それぞれの遺伝子群における遺伝子のそれぞれのＲＮＡ発現レベルを使用して、それぞれの特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、
（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；
（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；
（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；
（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；
（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；
（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、

ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；
（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び
（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３
をはじめとする遺伝子群のそれぞれに対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記遺伝子群スコアを判定するステップが、単一サンプルＧＳＥＡ（ｓｓＧＳＥＡ）技術を使用して、
（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；
（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；
（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；
（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；
（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；
（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；
（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び
（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ

、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３
の遺伝子群の１つにおける遺伝子の少なくとも一部についてのＲＮＡ発現レベルから、第１の遺伝子群の第１のスコアを判定するステップを含んでなる、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

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

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

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

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

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

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

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

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

（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３
の遺伝子群のそれぞれにおける各遺伝子についてのＲＮＡ発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

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

伝子群スコアを判定し、
（ａ）ＭＨＣ　Ｉ群：ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰＢＰ；
（ｂ）ＭＨＣ　ＩＩ群：ＨＬＡ－ＤＲＡ、ＨＬＡ－ＤＲＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＡ、ＨＬＡ－ＤＰＡ１、ＨＬＡ－ＤＰＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＢ、ＨＬＡ－ＤＱＢ１、ＨＬＡ－ＤＱＡ１、ＣＩＩＴＡ；
（ｃ）共活性化分子群：ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＴＮＦＲＳＦ４、ＩＣＯＳ、ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ２７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０ＬＧ、ＣＤ８３、ＴＮＦＳＦ４、ＩＣＯＳＬＧ、ＴＮＦＳＦ９、ＣＤ７０；
（ｄ）エフェクター細胞群：ＩＦＮＧ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＧＺＭＫ、ＺＡＰ７０、ＧＮＬＹ、ＦＡＳＬＧ、ＴＢＸ２１、ＥＯＭＥＳ、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ；
（ｅ）Ｔ細胞輸送群：ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ１６、ＣＸＣＲ６；
（ｆ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；
（ｇ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；
（ｈ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；
（ｉ）Ｍ１シグネチャ群：ＮＯＳ２、ＴＮＦ、ＩＬ１Ｂ、ＳＯＣＳ３、ＣＭＫＬＲ１、ＩＲＦ５、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ２３Ａ；
（ｊ）抗腫瘍サイトカイン群：ＴＮＦ、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＡ２、ＣＣＬ３、ＴＮＦＳＦ１０、ＩＬ２１；
（ｋ）チェックポイント阻害群：ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７４、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＢＴＬＡ、ＨＡＶＣＲ２、ＴＩＧＩＴ、ＶＳＩＲ；
（ｌ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；
（ｍ）好中球シグネチャ群：ＭＰＯ、ＥＬＡＮＥ、ＰＲＴＮ３、ＣＴＳＧ、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＦＣＧＲ３Ｂ、ＣＤ１７７、ＦＦＡＲ２、ＰＧＬＹＲＰ１；
（ｎ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；
（ｏ）Ｍ２シグネチャ群：ＩＬ１０、ＭＲＣ１、ＭＳＲ１、ＣＤ１６３、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＬ４Ｉ１、ＳＩＧＬＥＣ１、ＣＤ６８；
（ｐ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；
（ｑ）血管新生群：ＶＥＧＦＡ、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５；
（ｒ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び
（ｓ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥ

Ｆ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３

をはじめとする遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれに対するそれぞれの遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

（ｐ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２

、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；

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

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

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

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

【請求項２０】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

（ｉ）Ｍ１シグネチャ群：ＮＯＳ２、ＴＮＦ、ＩＬ１Ｂ、ＳＯＣＳ３、ＣＭＫＬＲ１、

ＩＲＦ５、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ２３Ａ；
（ｊ）抗腫瘍サイトカイン群：ＴＮＦ、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＡ２、ＣＣＬ３、ＴＮＦＳＦ１０、ＩＬ２１；
（ｋ）チェックポイント阻害群：ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７４、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＢＴＬＡ、ＨＡＶＣＲ２、ＴＩＧＩＴ、ＶＳＩＲ；
（ｌ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；
（ｍ）好中球シグネチャ群：ＭＰＯ、ＥＬＡＮＥ、ＰＲＴＮ３、ＣＴＳＧ、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＦＣＧＲ３Ｂ、ＣＤ１７７、ＦＦＡＲ２、ＰＧＬＹＲＰ１；
（ｎ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；
（ｏ）Ｍ２シグネチャ群：ＩＬ１０、ＭＲＣ１、ＭＳＲ１、ＣＤ１６３、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＬ４Ｉ１、ＳＩＧＬＥＣ１、ＣＤ６８；
（ｐ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；
（ｑ）血管新生群：ＶＥＧＦＡ、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５；
（ｒ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び
（ｓ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３
の遺伝子群のそれぞれにおける各遺伝子についてのＲＮＡ発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２１】
前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するステップが、前記遺伝子群スコアを正規化するステップをさらに含んでなり、前記正規化するステップが、前記遺伝子群スコアにランク推定及び／又は中央値スケーリングを適用するステップを含んでなる、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２２】
前記複数のＧＣ　ＴＭＥタイプが、それぞれの複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタに関連付けられ、
前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して複数のＧＣ　ＴＭＥタイプの中から前記対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するステップが、

前記対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを前記複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタの特定の１つに関連付けるステップと；
前記対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを、前記対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャが関連付けられている前記複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタの特定の１つに対応するＧＣ　ＴＭＥタイプとして同定するステップと
を含んでなる、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
複数のそれぞれの対象からの生物学的サンプルを配列決定することによって、複数セットのＲＮＡ発現データを取得するステップと；
前記複数セットのＲＮＡ発現データから複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するステップと；
前記複数のＧＣシグネチャをクラスタリングして、前記複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタを取得するステップと
を含んでなり、前記複数セットのＲＮＡ発現データのそれぞれが、表１に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各々における少なくとも一部の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを示し、前記複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャのそれぞれの特定の１つについて、前記複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャのそれぞれが、前記複数の遺伝子群におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、
前記生成するステップが、それに対して前記特定の１つのＧＣ　ＴＭＥシグネチャが生成されているＲＮＡ発現データの特定のセットにおける前記ＲＮＡ発現レベルを使用して、前記遺伝子群スコアを判定することによって前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを判定するステップを含んでなる、
前記複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタを生成するステップをさらに含んでなる、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記クラスタリングが、密集クラスタリング、スペクトルクラスタリング、ｋ平均クラスタリング、階層クラスタリング、及び／又は凝集クラスタリングを含んでなる、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記階層クラスタリングが、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを使用して実行される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して前記複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタを更新するステップをさらに含んでなり、前記対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャが、閾値数の対象に対する閾値数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャの１つであり、前記閾値数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャが生成されると、前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタが更新される、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記閾値数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャが、少なくとも５０、少なくとも７５、少なくとも１００、少なくとも２００、少なくとも５００、少なくとも１０００、又は少なくとも５０００のＧＣ　ＴＭＥシグネチャである、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記更新するステップが、密集クラスタリング、スペクトルクラスタリング、ｋ平均クラスタリング、階層クラスタリング、及び／又は凝集クラスタリングを適用するステップを含んでなる、請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
前記階層クラスタリングが、ルーバンコミュニティ検出アルゴリズムを使用して実行される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
第２の対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを判定するステップをさらに含んでなり、前記第２の

対象のＧＣ　ＴＭＥタイプが、前記更新されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタを使用して同定され、前記同定するステップが、
　前記第２の対象から得られた生物学的サンプルを配列決定することによって取得されたＲＮＡ発現データから、前記第２の対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを判定するステップと；
　前記第２の対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを前記複数の前記更新されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタの特定の１つに関連付けるステップと；
　前記第２の対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを、前記第２の対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャが関連付けられている前記複数の更新されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタの特定の１つに対応するＧＣ　ＴＭＥタイプとして同定するステップと
をさらに含んでなる、請求項２３～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
　前記複数の複数のＧＣ　ＴＭＥタイプが、ＧＣ　ＴＭＥタイプＡ、ＧＣ　ＴＭＥタイプＢ、ＧＣ　ＴＭＥタイプＣ、ＧＣ　ＴＭＥタイプＤ、及びＧＣ　ＴＭＥタイプＥを含んでなる、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
　前記対象がＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有すると同定された場合、前記対象が三次リンパ構造（ＴＬＳ）を有すると同定されるステップをさらに含んでなる、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
　前記対象がＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有すると同定された場合、任意選択的に、全生存期間（ＯＳ）又は無増悪生存期間（ＰＦＳ）によって測定される、良好な予後を有する可能性が高いと同定するステップをさらに含んでなる、請求項１～２及び４～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
　前記対象に免疫療法を投与するステップをさらに含んでなる、請求項１～２及び４～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
　前記対象がＴＬＳを有すると同定された場合、前記対象に免疫療法を投与するステップをさらに含んでなる、請求項３２に記載の方法。
【請求項３６】
　少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び
　前記少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、前記少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサに、対象の胃がん（ＧＣ）腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する少なくとも１つのコンピュータ可読記憶媒体
を含んでなるシステムであって、
　前記方法が、表１に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各群における少なくとも一部の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを示す、前記対象のＲＮＡ発現データを取得するステップと；
　前記ＲＮＡ発現データを使用して前記対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するステップとを含んでなり、
　前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャが、前記複数の遺伝子群の少なくとも一部におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、
　前記生成するステップが、前記ＲＮＡ発現レベルを使用して前記遺伝子群スコアを判定するステップと；
　前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して、複数のＧＣ　ＴＭＥタイプの中から前記対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するステップと
を含んでなる、システム。
【請求項３７】
　少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、前記少

なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサに、対象の胃がん（ＧＣ）腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する少なくとも１つのコンピュータ可読記憶媒体であって、前記方法が、
表１に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各群における少なくとも一部の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを示す、前記対象のＲＮＡ発現データを取得するステップと；
前記ＲＮＡ発現データを使用して、前記対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するステップとを含んでなり、
前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャが、前記複数の遺伝子群の少なくとも一部におけるそれぞれの遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなり、
前記生成するステップが、前記ＲＮＡ発現レベルを使用して前記遺伝子群スコアを判定するステップと；
前記ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して、複数のＧＣ　ＴＭＥタイプの中から前記対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するステップと
を含んでなる、コンピュータ可読記憶媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、その全内容が参照により本明細書に援用される、「Ｂ　ＣＥＬＬ－ＥＮＲＩＣＨＥＤ　ＴＵＭＯＲ　ＭＩＣＲＯＥＮＶＩＲＯＮＭＥＮＴＳ」と題された２０２１年３月９日出願の米国仮特許出願第６３／１５８，８１６号明細書の出願日の３５Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）に基づく利益を主張する。

【背景技術】

【０００２】

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００３】

本開示の態様は、対象の胃がん（ＧＣ）腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを同定するために使用され得る方法、システム、及びコンピュータ可読記憶媒体に関する。いくつかの態様では、本開示は、少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、（ａ）表１に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各群における少なくとも一部の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを示す、対象のＲＮＡ発現データを取得するステップと；（ｂ）ＲＮＡ発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、ＲＮＡ発現データを使用した、複数の遺伝子群の少なくとも一部の各遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなる、対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するステップと；（ｃ）ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して、複数のＧＣ　ＴＭＥタイプの中から対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するステップとを実行することを含んでなる、対象の胃がん（ＧＣ）腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを同定するための方法を提供する。

【０００４】

本開示の態様は、少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサ；及び少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサによって実行されると、少なくとも１つのコンピュータハードウェアプロセッサに、対象の胃がん（ＧＣ）腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを同定するための方法を実行させる、プロセッサ実行可能命令を格納する少なくとも１つのコンピュータ可読記憶媒体を含んでなるシステムを含み、方法は、表１に列挙された複数の遺伝子群の少なくとも一部の遺伝子群の各群における少なくとも一部の遺伝

子のＲＮＡ発現レベルを示す、対象のＲＮＡ発現データを取得するステップと；ＲＮＡ発現レベルを使用して遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる、ＲＮＡ発現データを使用した、複数の遺伝子群の少なくとも一部の各遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでなる、対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するステップと；ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して、複数のＧＣ　ＴＭＥタイプの中から対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するステップとを含んでなる。

【０００５】

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

【０００６】

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

【０００７】

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

【０００８】

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

【０００９】

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

【００１０】

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

【００１１】

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

【００１２】

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

【００１３】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡ発現レベルは、（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１

６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３の遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれからの少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを含んでなる。

【００１４】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡ発現レベルは、（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ

３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３の遺伝子群のそれぞれからの各遺伝子のＲＮＡ発現レベルを含んでなる。

【００１５】

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

ＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５；（ｒ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｓ）Ｌｇｒ５ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３の遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれからの少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを含んでなる。

【００１６】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを使用して、特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３をはじめとする遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれに対する遺伝子群ス

コアを判定するステップを含んでなる。
【００１７】
いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、それぞれの遺伝子群について、それぞれの遺伝子群における遺伝子のそれぞれのＲＮＡ発現レベルを使用して、それぞれの特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３をはじめとする遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。
【００１８】
いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルＧＳＥＡ（ｓｓＧＳＥＡ）技術を使用して、（ｉ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；（ｉｉ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；（ｉｉｉ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；（ｉｖ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；（ｖ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；（ｖｉ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、Ｃ

ＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；（ｖｉｉ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｖｉｉｉ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３の遺伝子群の１つの遺伝子の少なくとも一部についてのＲＮＡ発現レベルから、第１の遺伝子群の第１のスコアを判定するステップを含んでなる。

【００１９】

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

ＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３の遺伝子群のそれぞれにおける各遺伝子についてのＲＮＡ発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【００２０】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを使用して、特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、（ａ）ＭＨＣ　Ｉ群：ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰＢＰ；（ｂ）ＭＨＣ　ＩＩ群：ＨＬＡ－ＤＲＡ、ＨＬＡ－ＤＲＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＡ、ＨＬＡ－ＤＰＡ１、ＨＬＡ－ＤＰＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＢ、ＨＬＡ－ＤＱＢ１、ＨＬＡ－ＤＱＡ１、ＣＩＩＴＡ；（ｃ）共活性化分子群：ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＴＮＦＲＳＦ４、ＩＣＯＳ、ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ２７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０ＬＧ、ＣＤ８３、ＴＮＦＳＦ４、ＩＣＯＳＬＧ、ＴＮＦＳＦ９、ＣＤ７０；（ｄ）エフェクター細胞群：ＩＦＮＧ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＧＺＭＫ、ＺＡＰ７０、ＧＮＬＹ、ＦＡＳＬＧ、ＴＢＸ２１、ＥＯＭＥＳ、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ；（ｅ）Ｔ細胞輸送群：ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ１６、ＣＸＣＲ６；（ｆ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；（ｇ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；（ｈ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；（ｉ）Ｍ１シグネチャ群：ＮＯＳ２、ＴＮＦ、ＩＬ１Ｂ、ＳＯＣＳ３、ＣＭＫＬＲ１、ＩＲＦ５、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ２３Ａ；（ｊ）抗腫瘍サイトカイン群：ＴＮＦ、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＡ２、ＣＣＬ３、ＴＮＦＳＦ１０、ＩＬ２１；（ｋ）チェックポイント阻害群：ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７４、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＢＴＬＡ、ＨＡＶＣＲ２、ＴＩＧＩＴ、ＶＳＩＲ；（ｌ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；（ｍ）好中球シグネチャ群：ＭＰＯ、ＥＬＡＮＥ、ＰＲＴＮ３、ＣＴＳＧ、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＦＣＧＲ３Ｂ、ＣＤ１７７、ＦＦＡＲ２、ＰＧＬＹＲＰ１；（ｎ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；（ｏ）Ｍ２シグネチャ群：ＩＬ１０、ＭＲＣ１、ＭＳＲ１、ＣＤ１６３、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＬ４Ｉ１、ＳＩＧＬＥＣ１、ＣＤ６８；（ｐ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；（ｑ）血管新生群：ＶＥＧＦＡ、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５；（ｒ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｓ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７

ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３をはじめとする遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【００２１】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルＧＳＥＡ（ｓｓＧＳＥＡ）技術を使用して、（ａ）ＭＨＣ　Ｉ群：ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰＢＰ；（ｂ）ＭＨＣ　ＩＩ群：ＨＬＡ－ＤＲＡ、ＨＬＡ－ＤＲＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＡ、ＨＬＡ－ＤＰＡ１、ＨＬＡ－ＤＰＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＢ、ＨＬＡ－ＤＱＢ１、ＨＬＡ－ＤＱＡ１、ＣＩＩＴＡ；（ｃ）共活性化分子群：ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＴＮＦＲＳＦ４、ＩＣＯＳ、ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ２７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０ＬＧ、ＣＤ８３、ＴＮＦＳＦ４、ＩＣＯＳＬＧ、ＴＮＦＳＦ９、ＣＤ７０；（ｄ）エフェクター細胞群：ＩＦＮＧ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＧＺＭＫ、ＺＡＰ７０、ＧＮＬＹ、ＦＡＳＬＧ、ＴＢＸ２１、ＥＯＭＥＳ、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ；（ｅ）Ｔ細胞輸送群：ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ１６、ＣＸＣＲ６；（ｆ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；（ｇ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；（ｈ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；（ｉ）Ｍ１シグネチャ群：ＮＯＳ２、ＴＮＦ、ＩＬ１Ｂ、ＳＯＣＳ３、ＣＭＫＬＲ１、ＩＲＦ５、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ２３Ａ；（ｊ）抗腫瘍サイトカイン群：ＴＮＦ、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＡ２、ＣＣＬ３、ＴＮＦＳＦ１０、ＩＬ２１；（ｋ）チェックポイント阻害群：ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７４、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＢＴＬＡ、ＨＡＶＣＲ２、ＴＩＧＩＴ、ＶＳＩＲ；（ｌ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；（ｍ）好中球シグネチャ群：ＭＰＯ、ＥＬＡＮＥ、ＰＲＴＮ３、ＣＴＳＧ、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＦＣＧＲ３Ｂ、ＣＤ１７７、ＦＦＡＲ２、ＰＧＬＹＲＰ１；（ｎ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；（ｏ）Ｍ２シグネチャ群：ＩＬ１０、ＭＲＣ１、ＭＳＲ１、ＣＤ１６３、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＬ４Ｉ１、ＳＩＧＬＥＣ１、ＣＤ６８；（ｐ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；（ｑ）血管新生群：ＶＥＧＦＡ、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５；（ｒ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｓ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２

、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３の遺伝子群のそれぞれ１つにおける遺伝子の少なくとも一部についてのＲＮＡ発現レベルから、遺伝子群スコアを決定するステップを含んでなる。

【００２２】

いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、単一サンプルＧＳＥＡ（ｓｓＧＳＥＡ）技術を使用して、（ａ）ＭＨＣ　Ｉ群：ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰＢＰ；（ｂ）ＭＨＣ　ＩＩ群：ＨＬＡ－ＤＲＡ、ＨＬＡ－ＤＲＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＡ、ＨＬＡ－ＤＰＡ１、ＨＬＡ－ＤＰＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＢ、ＨＬＡ－ＤＱＢ１、ＨＬＡ－ＤＱＡ１、ＣＩＩＴＡ；（ｃ）共活性化分子群：ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＴＮＦＲＳＦ４、ＩＣＯＳ、ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ２７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０ＬＧ、ＣＤ８３、ＴＮＦＳＦ４、ＩＣＯＳＬＧ、ＴＮＦＳＦ９、ＣＤ７０；（ｄ）エフェクター細胞群：ＩＦＮＧ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＧＺＭＫ、ＺＡＰ７０、ＧＮＬＹ、ＦＡＳＬＧ、ＴＢＸ２１、ＥＯＭＥＳ、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ；（ｅ）Ｔ細胞輸送群：ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ１６、ＣＸＣＲ６；（ｆ）ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；（ｇ）Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；（ｈ）Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；（ｉ）Ｍ１シグネチャ群：ＮＯＳ２、ＴＮＦ、ＩＬ１Ｂ、ＳＯＣＳ３、ＣＭＫＬＲ１、ＩＲＦ５、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ２３Ａ；（ｊ）抗腫瘍サイトカイン群：ＴＮＦ、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＡ２、ＣＣＬ３、ＴＮＦＳＦ１０、ＩＬ２１；（ｋ）チェックポイント阻害群：ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７４、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＢＴＬＡ、ＨＡＶＣＲ２、ＴＩＧＩＴ、ＶＳＩＲ；（ｌ）Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；（ｍ）好中球シグネチャ群：ＭＰＯ、ＥＬＡＮＥ、ＰＲＴＮ３、ＣＴＳＧ、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＦＣＧＲ３Ｂ、ＣＤ１７７、ＦＦＡＲ２、ＰＧＬＹＲＰ１；（ｎ）ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；（ｏ）Ｍ２シグネチャ群：ＩＬ１０、ＭＲＣ１、ＭＳＲ１、ＣＤ１６３、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＬ４Ｉ１、ＳＩＧＬＥＣ１、ＣＤ６８；（ｐ）がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；（ｑ）血管新生群：ＶＥＧＦＡ、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５；（ｒ）増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥ

ＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及び（ｓ）Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３の遺伝子群のそれぞれにおける各遺伝子についてのＲＮＡ発現レベルから、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【００２３】

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

【００２４】

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

【００２５】

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

【００２６】

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

【００２７】

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

ＭＥシグネチャの１つであり、ここで閾値数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャが生成されると、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタが更新される。

【００２８】

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

【００２９】

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

【００３０】

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

【００３１】

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

【００３２】

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

【００３３】

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

【００３４】

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

【図面の簡単な説明】

【００３５】

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

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

【図３】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、遺伝子群スコアを判定するための例示的な技術を示すダイアグラムである。
【図４】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するための例示的な技術を示すダイアグラムである。
【図５Ａ】本明細書に記載される技術のいくつかの態様による、２０の遺伝子群スコアを含んでなるＧＣ　ＴＭＥシグネチャの例を使用して、５つの異なるＧＣ　ＴＭＥタイプ（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ）に分類されたＧＣサンプルの例示的なヒートマップを提供する。遺伝子群は、ヒートマップの左側に縦方向に列挙されている。各列は１つのサンプルを表す。上部のパネルはサンプルの注釈に対応している。ＭＦＰ：胃がんの種類；コホート：データセットのＩＤ；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；ステージ：腫瘍病期。
【図５Ｂ】表１に列挙された遺伝子群のペアワイズ遺伝子群スコア相関のヒートマップを提供する。
【図６】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、ＧＣ　ＴＭＥタイプ全体にわたる遺伝子群スコア比較の一例を提供する。
【図７－１】本明細書に記載される技術のいくつかの態様による、サンプル全体にわたるＧＣ　ＴＭＥタイプ遺伝子群スコアと細胞デコンボリューションの例示的なヒートマップを提供する。列は１つのサンプルを表し、ＧＣ　ＴＭＥタイプ毎に、Ｂ、Ｅ、Ｄ、Ａ、及びＣのように並べられる。上部のパネルはサンプルの注釈に対応している。ＭＦＰ：ＧＣ　ＴＭＥタイプ；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；コホート：データセットのＩＤ。下の棒グラフは、細胞組成分率を表す。各色は１つの細胞型に対応する（右側の凡例による）。右側の箱ひげ図は、ＧＣ　ＴＭＥタイプ全体にわたる細胞組成の比較を表す。
【図７－２】本明細書に記載される技術のいくつかの態様による、サンプル全体にわたるＧＣ　ＴＭＥタイプ遺伝子群スコアと細胞デコンボリューションの例示的なヒートマップを提供する。列は１つのサンプルを表し、ＧＣ　ＴＭＥタイプ毎に、Ｂ、Ｅ、Ｄ、Ａ、及びＣのように並べられる。上部のパネルはサンプルの注釈に対応している。ＭＦＰ：ＧＣ　ＴＭＥタイプ；ローレン：胃がんの組織学的サブタイプ；コホート：データセットのＩＤ。下の棒グラフは、細胞組成分率を表す。各色は１つの細胞型に対応する（右側の凡例による）。右側の箱ひげ図は、ＧＣ　ＴＭＥタイプ全体にわたる細胞組成の比較を表す。
【図８Ａ】図８Ａ－８Ｆは、Ｔｈｅ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ａｔｌａｓ（ＴＣＧＡ）の組織学的データが、本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、本明細書に記載される方法によって同定されるＧＣ　ＴＭＥタイプ支持することを示す代表的なデータを提供する。線維組織及び線維芽細胞のレベルが高く、純度（例えば、悪性細胞の含有量）が低いことを示す、ＧＣ　ＴＭＥタイプＡ（間葉系、ＥＭＴ）及びＧＣ　ＴＭＥタイプＣ（線維性）の組織スライド（左）；リンパ球浸潤及び炎症性免疫表現型を示す、ＧＣ　ＴＭＥタイプＢ（免疫富化、非線維性）組織学スライド（左から２番目）；高純度、免疫細胞砂漠、及び低い線維芽細胞数を示す、ＧＣ　ＴＭＥタイプＤ（枯渇）組織学スライド（右から２番目）；リンパ浸潤（炎症性免疫表現型）及び胚（ｇｅｒｍｉｎａｔｉｖｅ）中心の存在（例えば、矢印で示される高レベルのＢ細胞）を示す、ＧＣ　ＴＭＥタイプＥ（Ｂ細胞富化）組織スライド（右）を示す。
【図８Ｂ】ＧＣ　ＴＭＥタイプＡの相対的な細胞型含有量を表示する。
【図８Ｃ】ＧＣ　ＴＭＥタイプＢの相対的な細胞型含有量を表示する。
【図８Ｄ】ＧＣ　ＴＭＥタイプＣの相対的な細胞型含有量を表示する。
【図８Ｅ】ＧＣ　ＴＭＥタイプＤの相対的な細胞型含有量を表示する。
【図８Ｆ】ＧＣ　ＴＭＥタイプＥの相対的な細胞型含有量を表示する。
【図９－１】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、異なるＧＣ　ＴＭＥタイプ全体にわたる生存及び進行解析を示す代表的なデータを提供する。
【図９－２】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態による、異なるＧＣ　ＴＭＥタイプ全体にわたる生存及び進行解析を示す代表的なデータを提供する。
【図１０】本明細書に記載される技術のいくつかの実施形態に従って、ほとんどのマイク

ロサテライト不安定型／不安定性（ＭＳＩ）サンプルがＧＣ　ＴＭＥタイプＢを有すると分類された一方で、ほとんどのマイクロサテライト安定型（ＭＳＳ）サンプルがＧＣ　ＴＭＥタイプＡを有すると分類されたことを示す代表的なデータを提供する。

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

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

【図１２】ＥＢＶ陽性状態と、ＧＣ　ＴＭＥタイプＢ及びタイプＥ（免疫富化及びＢ細胞富化）との間の強い関係を示す、代表的なデータを提供する。１．０＝ＥＢＶ陽性；００．０＝ＥＢＶ陰性。

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

【発明を実施するための形態】

【００３６】

本開示の態様は、例えば、胃がんなどの特定のがんを有する対象を特性評価する方法に関する。本開示は、部分的に、対象の胃がんの腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを判定するための方法に基づいている。いくつかの実施形態では、方法は、ＲＮＡ発現データから対象について計算されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャに基づいて、対象を特定の胃がん（ＧＣ）ＴＭＥタイプを有すると同定するステップを含んでなる。ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、悪性細胞（例えば、がん細胞、腫瘍細胞など）及び特定の免疫細胞（例えば、Ｔ細胞、Ｂ細胞、Ｔｒｅｇ細胞など）に関連する遺伝子群に対する遺伝子群スコアを含んでもよい。対象について同定されたＧＣ　ＴＭＥタイプは、様々な予後、診断、及び／又は治療用途を有してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、発明者らによって開発され、本明細書に記載される方法は、対象について特定されたＧＣ　ＴＭＥタイプに基づいて対象の予後を同定するのに有用である。

【００３７】

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

【００３８】

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

【００３９】

組織学的分析の限界に対処するために、分子技術を使用して胃がんを分類する努力もなされてきた。しかし、例えば、Ｈｅｎｎｅｑｕｉｎ　ｅｔ　ａｌ．２０１６　ＯｎｃｏＩｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，５：２，ＤＯＩ：１０．１０８０／２１６２４０２Ｘ．２０１５．１０５４５９８によって記載されたように、胃がん組織の分子分析を行う多くの研究は、腫瘍微小環境、特に腫瘍浸潤免疫リンパ球（ＴＩＩＬ）の遺伝子発現研究に限定されている。したがって、本発明者らは、より広範に定義されたがんバイオマーカーではなく、腫瘍微小環境と悪性細胞の双方の根底にある生物学的性質に特に基づいて、ＧＣタイプの分子特性評価のための方法を開発する必要があることを認識した。

【００４０】

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

【００４１】

本発明者らは、対象のＲＮＡ発現データを使用して判定された特定の遺伝子群スコア（例えば、表１に列挙された遺伝子群の少なくとも一部に対する遺伝子群スコア）を組み合わせて、以前に開発された方法よりも正確に、ＧＣを有する患者を特性評価するＧＣ　ＴＭＥシグネチャが形成されてもよいことを認識した。次に、腫瘍微小環境に関連する遺伝子群からの遺伝子群スコアと、悪性細胞に関連する遺伝子群からの遺伝子群スコアとの組み合わせを含んでなるＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して、対象が特定の胃がん（ＧＣ）腫瘍微小環境（ＴＭＥ）タイプを有すると同定されてもよい。

【００４２】

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

【００４３】

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

【００４４】

本明細書に記載されるように、本発明者らはまた、本明細書に記載される方法によってＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有すると同定された対象は、三次リンパ構造（ＴＬＳ）を有する可能性がより高く、したがって良好な予後を有すると特徴付けられると判定した。ＧＣ ＴＭＥタイプＥを有する対象、したがってＴＬＳを有する可能性がより高い対象は、がん免疫療法で治療されてもよい。患者が外科的処置を回避できると同時に、医療提供者に対象におけるＴＬＳの存在を同定するという利益を提供できることから（例えば、ＴＬＳを有する対象は免疫療法を使用して治療されてもよい）、生検を行う必要なしに対象がＴＬＳを有すると同定することは有利である。逆に、本発明者らは、本明細書に記載される方法を使用して、対象がＧＣ　ＴＭＥタイプＡ又はＧＣ　ＴＭＥタイプＣを有すると同定されると、ＴＬＳを有する可能性がより低く、及び／又は侵襲性又は治療抵抗性の形態のＧＣを有する可能性がより高いと判定した。したがって、本発明者らによって開発され、本明細書に記載される技術は、患者の快適さを高め、対象にとって効果的であると予想されない化学療法の有害な副作用を回避することによって、患者の治療及び関連する転帰を改善する。

【００４５】

胃がん

本開示の態様は、胃がん（ＧＣ）を有する、胃がんを有する、胃がんを有する疑いがあ

る、又は胃がんを有するリスクがある対象の胃がん（ＧＣ）ＴＭＥタイプを判定する方法に関する。本明細書の用法では、対象は、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、齧歯類（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）、イヌ、ネコ、ウマなどの哺乳類であってもよい。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。「個体」又は「対象」という用語は、「患者」と同義的に使用されてもよい。本明細書の用法では、「胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）」又は「ＧＣ」又は「胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）」は、対象の胃及び／又は腸の細胞（元々その中に存在するか転移した）に影響を与える、体内の１つ又は複数の様々な遺伝子変異によって引き起こされる、任意の胃がん又は胃腸がん、例えば、胃又は胃腸腺がん、又は任意のその他の種類の悪性腫瘍を指す。本明細書の用法では、「がん」は、固形腫瘍、血液がん、骨髄又はリンパ系のがんなどをはじめとする、対象における異常な細胞増殖によって引き起こされる任意の悪性及び／又は浸潤性増殖又は腫瘍を指す。胃がんの例としては、食道がん、胃がん、肝臓がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肛門がん、胃腺がん、肉芽腫性（ポリープ状）胃がん、潰瘍性胃がん、表層転移胃がん、びまん性転移胃がん、胃の悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、がん肉腫、及び消化管間質腫瘍（ＧＳＴ）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。ＧＣを有する対象は、例えば、がん性細胞（例えば、腫瘍細胞）の存在、発熱、腫れ、出血、悪心及び嘔吐、胸焼け、及び体重減少などのＧＣの１つ又は複数の徴候又は症状を示してもよい。いくつかの実施形態では、ＧＣを有する対象は、ＧＣの１つ又は複数の徴候又は症状を示さない。いくつかの実施形態では、ＧＣを有する対象は、医療専門家（例えば、有資格医師）によって、１つ又は複数の徴候又は症状の不在下であってさえも、対象がＧＣを有することを示唆する１つ又は複数のアッセイ（例えば、臨床アッセイ、分子診断など）に基づいて、ＧＣを有すると診断されている。

【００４６】

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

【００４７】

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

【００４８】

図１は、対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを判定し、判定されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定する、例示的なプロセス１００のフローチャートである。

【００４９】

プロセス１００の様々な（例えば、一部又は全部の）動作は、任意の適切なコンピューティングデバイスを使用して実装されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、例示的なプロセス１００の１つ又は複数の動作は、臨床設定又は研究室設定で実装されてもよい。例えば、プロセス１００の１つ又は複数の動作は、臨床環境又は研究室環境内に配置されたコンピューティングデバイス上で実装されてもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境内に配置された配列決定装置から、ＲＮＡ発現データを直接取得してもよい。例えば、配列決定装置に含まれるコンピューティングデバイスは、配列決定装置からＲＮＡ発現データを直接取得してもよい。いくつかの実施形態では、コンピューティングデバイスは、臨床環境又は実験室環境の内部又は外部に配置された配列決定装置から、ＲＮＡ発現データを間接的に取得してもよい。本明

細書に記載される技術の態様は特定の通信ネットワークに限定されないので、例えば、臨床環境又は研究室環境内に配置されるコンピューティングデバイスは、インターネット又は任意のその他の適切なネットワークなどの通信ネットワークを介して発現データを取得してもよい。

【００５０】

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

【００５１】

いくつかの実施形態では、図１に示されるようなプロセス１００の全ての動作が、１つ又は複数のコンピューティングデバイスを使用して実装されるとは限らないことが理解されるべきである。例えば、対象が三次リンパ構造（ＴＬＳ）を有すると同定する動作１１４は、手動で（例えば、臨床医によって）、自動的に（例えば、１つ又は複数のＴＬＳ、又はＴＬＳに関連するＧＣ　ＴＭＥタイプを同定するソフトウェアによって）、又は部分的に手動で部分的に自動的に（例えば、臨床医は、例えば、本明細書に記載される技術を使用して、ソフトウェアによって生成された情報を部分的に使用して、ＴＬＳ又はＴＬＳに関連するＧＣ　ＴＭＥタイプを同定してもよい）実装されてもよい。

【００５２】

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

【００５３】

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

【００５４】

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

【００５５】

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

ら、ＴＰＭユニットに変換され、その後対数正規化される）。

【００５６】

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

【００５７】

したがって、動作１０６は、遺伝子群スコアが判定される動作１０８、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャが判定される動作１１０、及びＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用することによってＧＣ　ＴＭＥタイプが判定される動作１１２を含んでなる。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、表１に列挙された複数（例えば、一部又は全部）の遺伝子群のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、遺伝子群スコアを判定するステップは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の遺伝子群（例えば、表１に列挙された遺伝子群）のそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。特定の遺伝子群に対する遺伝子群スコアは、遺伝子群内の少なくとも一部の遺伝子のＲＮＡ発現レベル（例えば、動作１０４で取得されるＲＮＡ発現レベル）を使用して判定されてもよい。ＲＮＡ発現レベルは、遺伝子セット濃縮解析（ＧＳＥＡ）技術を使用して処理され、特定の遺伝子群のスコアが判定されてもよい。

【００５８】

例えば、いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを判定するステップは、ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及びＬｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳ

Ｆ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３をはじめとする少なくとも２つの遺伝子群のそれぞれからの少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを使用して、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【００５９】

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

３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３をはじめとする少なくとも２つの遺伝子群のそれぞれからの少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを使用して、遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【００６０】

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

【００６１】

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

【００６２】

次に、プロセス１００は動作１１２に進み、動作１１０で生成されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して、対象のＧＣ　ＴＭＥタイプが同定される。これは、任意の適切な様式で行われてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、可能なＧＣ　ＴＭＥタイプのそれぞれは、それぞれの複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタに関連付けられる。このような実施形態では、対象のＧＣ　ＴＭＥタイプは、対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタの特定の１つに関連付けるステップと；対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを、対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャが関連付けられている複数のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタの特定の１つに対応するＧＣ　ＴＭＥタイプとして同定するステップとによって同定されてもよい。ＧＣ　ＴＭＥタイプの例は、本明細書に記載されている。対象のＧＣ　ＴＭＥタイプを同定する態様は、以下の「ＧＣ　ＴＭＥシグネチャの生成及びＴＭＥタイプの同定」というタイトルのセクションを含めて、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、プロセス１００は、動作１１２が完了した後に完了する。いくつかのこのような実施形態では、判定されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャ及び／又は同定されたＧＣ　ＴＭＥタイプは、引き続く使用のために保存されてもよく、１人又は複数人の受信者（例えば、臨床医、研究者など）に提供されてもよく、及び／又はＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタ（以下に説明する）を更新するために使用されてもよい。

【００６３】

しかしながら、いくつかの実施形態では、動作１１２の後に１つ又は複数のその他の動作が実行される。例えば、示される実施形態では、対象について判定されたＧＣ　ＴＭＥタイプに基づいて、対象は三次リンパ構造（ＴＬＳ）を有すると同定されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、対象がＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有すると同定された場合、対象は（動作１１４で）ＴＬＳを有すると同定される。引き続いて、又は動作１１４の代替として、プロセス１００は動作１１６に進んでもよく、動作１１２で同定されたＧＣ　ＴＭＥタイプを使用して対象の予後が同定される。例えば、対象がＧＣタイプＥを有すると同定された場合、対象は、（例えば、全生存期間（ＯＳ）又は無増悪生存期間（ＰＦＳ）によって測定される）良好な予後を有する可能性が高いと同定されてもよい。

【００６４】

いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用して対象についてＧＣ　ＴＭＥタイプＥが判定されることから、例えば、対象が三次リンパ構造を有すると同定された

場合、免疫療法が対象に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、免疫療法はＰＤ１阻害剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、ＰＤ１阻害剤はペムブロリズマブを含んでなる。

【００６５】

生物学的サンプル

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

【００６６】

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

【００６７】

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

【００６８】

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

【００６９】

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

【００７０】

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

【００７１】

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

【００７２】
いくつかの実施形態では、サンプルは、がん性組織若しくは臓器、又は１つ又は複数のがん性細胞を有する疑いのある組織若しくは臓器に由来してもよい。いくつかの実施形態では、サンプルは、健康な（例えば、非がん性）組織又は臓器に由来してもよい。いくつかの実施形態では、対象からのサンプル（例えば、対象からの生検）は、健康な及びがん性の細胞及び／又は組織の双方を含んでもよい。特定の実施形態では、分析のために１つのサンプルが対象から採取される。いくつかの実施形態では、分析のために２つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又はそれ以上）のサンプルが対象から採取されてもよい。いくつかの実施形態では、対象からの１つのサンプルが分析される。特定の実施形態では、２つ以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又はそれ以上）のサンプルが分析されてもよい。対象からの２つ以上のサンプルが分析される場合、サンプルは同時に得られてもよく（例えば、同じ手順で２つ以上のサンプルが採取されてもよい）、又はサンプルは異なる時点（例えば、最初の処置の後、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０日間；１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０週間；１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０ヶ月間、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０年間、又は１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００年間の処置をはじめとする異なる処置中）で収集されてもよい。２つ目又はそれ以降のサンプルは、同じ領域（例えば、同じ腫瘍又は組織領域から）又は異なる領域（例えば、異なる腫瘍を含む）から採取又は取得されてもよい。２つ目又はそれ以降のサンプルは、１回又は複数回の治療後に対象から採取又は取得されてもよく、同じ領域又は異なる領域から採取されてもよい。非限定的例として、２つ目又はそれ以降のサンプルは、各サンプルのがんが異なる特徴を有するかどうか（例えば、患者の物理的に離れた２つの腫瘍から採取されたサンプルの場合）、又はがんが１回又は複数回の治療に反応したかどうか（例えば、治療の前後における同じ腫瘍からの２つ以上のサンプルの場合）を判定するのに有用であってもよい。
【００７３】
本明細書に記載される生物学的サンプルのいずれも、任意の既知の技術を使用して対象から得られてもよい。例えば、それぞれその内容全体が参照により本明細書に援用される、生物学的サンプルの収集、処理、及び保存に関する以下の刊行物を参照されたい：Ｂｉｏｓｐｅｃｉｍｅｎｓ ａｎｄ ｂｉｏｒｅｐｏｓｉｔｏｒｉｅｓ：ｆｒｏｍ ａｆｔｅｒｔｈｏｕｇｈｔ ｔｏ ｓｃｉｅｎｃｅ ｂｙ Ｖａｕｇｈｔ ｅｔ ａｌ．（Ｃａｎｃｅｒ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ Ｐｒｅｖ．２０１２ Ｆｅｂ；２１（２）：２５３－５）、及びＢｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｓａｍｐｌｅ ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ，ｓｔｏｒａｇｅ ａｎｄ ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｂｙ Ｖａｕｇｈｔ ａｎｄ Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎ（ＩＡＲＣ Ｓｃｉ Ｐｕｂｌ．２０１１；（１６３）：２３－４２）。
【００７４】
本明細書に記載される対象からの任意の生物学的サンプルは、生物学的サンプルの安定性を維持する任意の方法を使用して保存されてもよい。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルの安定性を維持するとは、生物学的サンプルの構成成分（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、タンパク質、又は組織構造若しくは形態）が測定されるまで分解するのを抑制し、その結果、測定値が、対象からサンプルを入手した時点におけるサンプルの状態を表すようになることを意味する。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、生物学的サンプルに浸透し、生物学的サンプルの構成成分（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、タンパク質、又は組織構造若しくは形態）を分解から保護できる組成物中に保存される。本明細書の用法では、分解とは、ある構成成分が１つの形態から別の形態に変化し、最初の形態が分解前と同じレベルでは検出されなくなることである。
【００７５】
いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは凍結保存を使用して保存される。凍結保

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

【００７６】

保存剤の非限定的例としては、ホルマリン溶液、ホルムアルデヒド溶液、ＲＮＡＬａｔｅｒ又はその他の同等の溶液、ＴｒｉＺｏｌ又はその他の同等の溶液、ＤＮＡ／ＲＮＡ Ｓｈｉｅｌｄ又は同等の溶液、ＥＤＴＡ（例えば、Ｂｕｆｆｅｒ　ＡＥ（１０ｍＭトリス・Ｃｌ；０．５ｍＭ　ＥＤＴＡ、ｐＨ９．０））、及びその他の凝固剤、及びクエン酸デキストロース（Ｄｅｘｔｒｏｎｓｅ）（例えば、血液検体用）が挙げられる。

【００７７】

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

【００７８】

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

【００７９】

ＲＮＡ発現データの取得

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

【００８０】

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

得る。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルの配列決定に使用される配列決定装置は、Ｉｌｌｕｍｉｎａ配列決定（例えば、ＮｏｖａＳｅｑ（商標）、ＮｅｘｔＳｅｑ（商標）、ＨｉＳｅｑ（商標）、ＭｉＳｅｑ（商標）、又はＭｉｎｉＳｅｑ（商標））装置である。

【００８１】

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

【００８２】

いくつかの実施形態では、配列決定データが処理されて、ＲＮＡ発現データが生成される。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ配列データは、発現データを生成するために、１つ又は複数のバイオインフォマティクス法、又は例えば、ＲＮＡ配列定量化ツール（例えば、Ｋａｌｌｉｓｔｏ）及びゲノム注釈ツール（例えば、Ｇｅｎｃｏｄｅ　ｖ２３）などのソフトウェアツールによって処理される。Ｋａｌｌｉｓｔｏソフトウェアについては、その全体が参照により本明細書に援用される、Ｎｉｃｏｌａｓ　Ｌ　Ｂｒａｙ，Ｈａｒｏｌｄ　Ｐｉｍｅｎｔｅｌ，Ｐａｌｌ　Ｍｅｌｓｔｅｄ　ａｎｄ　Ｌｉｏｒ　Ｐａｃｈｔｅｒ，Ｎｅａｒ－ｏｐｔｉｍａｌ　ｐｒｏｂａｂｉｌｉｓｔｉｃ　ＲＮＡ－ｓｅｑ　ｑｕａｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　３４，５２５－５２７（２０１６），ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｂｔ．３５１９に記載されている。

【００８３】

いくつかの実施形態では、マイクロアレイ発現データは、発現データを生成するために、「ａｆｆｙ」又は「ｌｉｍｍａ」などのバイオインフォマティクスＲパッケージを使用して処理される。「ａｆｆｙ」ソフトウェアについては、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．２００４　Ｆｅｂ　１２；２０（３）：３０７－１５．ｄｏｉ：１０．１０９３／ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ／ｂｔｇ４０５．“ａｆｆｙ－－ａｎａｌｙｓｉｓ　ｏｆ　Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ　ＧｅｎｅＣｈｉｐ　ｄａｔａ　ａｔ　ｔｈｅ　ｐｒｏｂｅ　ｌｅｖｅｌ”ｂｙ　Ｌａｕｒｅｎｔ　Ｇａｕｔｉｅｒ　１，Ｌｅｓｌｉｅ　Ｃｏｐｅ，Ｂｅｎｊａｍｉｎ　Ｍ　Ｂｏｌｓｔａｄ，Ｒａｆａｅｌ　Ａ　Ｉｒｉｚａｒｒｙ　ＰＭＩＤ：１４９６０４５６　ＤＯＩ：１０．１０９３／ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ／ｂｔｇ４０５に記載されている。「ｌｉｍｍａ」ソフトウェアについては、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Ｒｉｔｃｈｉｅ　ＭＥ，Ｐｈｉｐｓｏｎ　Ｂ，Ｗｕ　Ｄ，Ｈｕ　Ｙ，Ｌａｗ　ＣＷ，Ｓｈｉ　Ｗ，Ｓｍｙｔｈ　ＧＫ“ｌｉｍｍａ　ｐｏｗｅｒｓ　ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ａｎａｌｙｓｅｓ　ｆｏｒ　ＲＮＡ－ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ　ａｎｄ　ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ　ｓｔｕｄｉｅｓ．”Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２０１５　Ａｐｒ　２０；４３（７）：ｅ４７．２０．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０９３／ｎａｒ／ｇｋｖ００７　ＰＭＩＤ：２５６０５７９２，ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣ４４０２５１０に記載されている。

【００８４】

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

取得されたＲＮＡデータのサイズは少なくとも１００Ｍｂである。いくつかの実施形態では、取得されたＲＮＡデータのサイズは少なくとも５００Ｍｂである。いくつかの実施形態では、取得されたＲＮＡデータのサイズは少なくとも１ギガベース（Ｇｂ）である。いくつかの実施形態では、取得されたＲＮＡデータのサイズは少なくとも１０Ｇｂである。いくつかの実施形態では、取得されたＲＮＡデータのサイズは少なくとも１００Ｇｂである。いくつかの実施形態では、取得されたＲＮＡデータのサイズは少なくとも５００Ｇｂである。

【００８５】

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

【００８６】

いくつかの実施形態では、バルク配列決定データは、少なくとも１００万回の読み取り、少なくとも５００万回の読み取り、少なくとも１０００万回の読み取り、少なくとも２０００万回の読み取り、少なくとも５０００万回の読み取り、又は少なくとも１億回の読み取りを含んでなる。いくつかの実施形態では、バルク配列決定データは、１００万回の読み取り～５００万回の読み取り、３００万回の読み取り～１０００万回の読み取り、５００万回の読み取り～２０００万の読み取り、１０００万の読み取り～５０００万回の読み取り、３０００万回の読み取り～１億回の読み取り、又は１００万回の読み取り～１億回の読み取り（又はそれらの間を含めた任意の読み取り回数）を含んでなる。

【００８７】

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

【００８８】

複数の遺伝子の発現データ（例えば、発現レベルを示す）は、本明細書に記載される方法又は組成物のいずれに使用されてもよい。検査できる遺伝子の数は、最大で対象の全遺伝子を含んでもよい。いくつかの実施形態では、対象の全遺伝子について発現レベルが判定されてもよい。非限定的例として、本明細書に記載される任意の評価のために、４以上、５以上、６以上、７以上、８以上、９以上、１０以上、１１以上、１２以上、１３以上、１４以上、１５以上、１６以上、１７以上、１８以上、１９以上、２０以上、２１以上、２２以上、２３以上、２４以上、２５以上、２６以上、２７以上、２８以上、２９以上、３０以上、３５以上、４０以上、５０以上、６０以上、７０以上、８０以上、９０以上、１００以上、１２５以上、１５０以上、１７５以上、２００以上、２２５以上、２５０以上、２７５以上、又は３００以上の遺伝子が使用されてもよい。別の非限定的例の組として、発現データは、表１に列挙された各遺伝子群について、各遺伝子群から選択される、少なくとも５、少なくとも１０、少なくとも１５、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも３５、少なくとも５０、少なくとも７５、少なくとも１００の遺伝子の発現データを含んでもよい。

【００８９】

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

【００９０】

本明細書に記載される技術の態様がこの点で限定されないように、取得されたＲＮＡ発

現データは、任意の適切な形式であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、ＲＮＡ発現データテキストベースのファイル（例えば、ＦＡＳＴＱ、ＦＡＳＴＡ、ＢＡＭ、又はＳＡＭ形式）で取得されてもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データが保存されるファイルは、配列決定データの品質スコアを含んでもよい。いくつかの実施形態では、配列決定データが保存されるファイルは、配列識別子情報を含んでもよい。

【００９１】

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

【００９２】

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

【００９３】

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

【００９４】

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

【００９５】

次に、プロセス１０４は動作２０２に進み、動作２００で取得された配列決定データが１００万キロベース当たりの転写物（ＴＰＭ）単位に正規化される。正常化は、任意の適切なソフトウェアを使用して任意の適切な様式で実行されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、ＴＰＭ正規化は、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Ｗａｇｎｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ｔｈｅｏｒｙ Ｂｉｏｓｃｉ．（２０１２）１３１：２８１－２８５）に記載されている技術に従って実行されてもよい。いくつかの実施形態では、ＴＰＭ正規化は、例えばｇｃｒｍａパッケージなどのソフトウェアパッケージを使用して実行されてもよい。ｇｃｒｍａパッケージの態様については、その全体が参照により本明細書に援用される、Ｗｕ Ｊ，Ｇｅｎｔｒｙ ＲＩｗｃｆＪＭＪ（２０２１）．“ｇｃｒｍａ：Ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ Ａｄｊｕｓｔｍｅｎｔ Ｕｓｉｎｇ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ．Ｒ ｐａｃｋａｇｅ ｖｅｒｓｉｏｎ ２．６６．０．”に記載されている。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子のＴＰＭ単位でのＲＮＡ発現レベルは、次式に従って計算されてもよい：

【数１】

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

$$\text{式中、} A = \frac{\text{遺伝子にマップされた総リード数} \cdot 10^{3}}{\text{bp単位の遺伝子長}}$$

【００９６】

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

【００９７】

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

【００９８】

遺伝子発現シグネチャ

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

【００９９】

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

【０１００】

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

【０１０１】
遺伝子群スコアを判定するために使用される遺伝子群内の遺伝子の数は、変動してもよい。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子群の全ての遺伝子の全てのＲＮＡ発現レベルを使用して、特定の遺伝子群に対する遺伝群スコアが判定されてもよい。その他の実施形態では、全ての遺伝子よりも少ない数のＲＮＡ発現データが使用されてもよい（例えば、少なくとも２つの遺伝子、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、２～１０の遺伝子、５～１５の遺伝子、３～３０の遺伝子、又はこれらの範囲内の任意のその他の適切な範囲についてのＲＮＡ発現レベル）。
【０１０２】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、ＭＨＣ　Ｉに対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰＢＰによって定義されるＭＨＣ　Ｉ遺伝子群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、又は少なくとも７つの遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。
【０１０３】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、ＭＨＣ　ＩＩに対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＨＬＡ－ＤＲＡ、ＨＬＡ－ＤＲＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＡ、ＨＬＡ－ＤＰＡ１、ＨＬＡ－ＤＰＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＢ、ＨＬＡ－ＤＱＢ１、ＨＬＡ－ＤＱＡ１、ＣＩＩＴＡによって定義されるＭＨＣ　ＩＩ遺伝子群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、少なくとも７つの遺伝子、少なくとも８つの遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。
【０１０４】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、共活性化分子群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＴＮＦＲＳＦ４、ＩＣＯＳ、ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ２７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０ＬＧ、ＣＤ８３、ＴＮＦＳＦ４、ＩＣＯＳＬＧ、ＴＮＦＳＦ９、ＣＤ７０によって定義される共活性化分子群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、少なくとも７つの遺伝子、少なくとも８つの遺伝子、少なくとも９つの遺伝子、又は少なくとも１０の遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。
【０１０５】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、エフェクター細胞群の遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＩＦＮＧ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＧＺＭＫ、ＺＡＰ７０、ＧＮＬＹ、ＦＡＳＬＧ、ＴＢＸ２１、ＥＯＭＥＳ、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂによって定義されるエフェクター細胞群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、少なくとも７つの遺伝子、少なくとも８つの遺伝子、少なくとも９つの遺伝子、少なくとも１０遺伝子、又は１０以上の遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。
【０１０６】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、Ｔ細胞輸送群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ１６、ＣＸＣＲ６によって定義されるＴ細胞輸送群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なく

とも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、少なくとも７つの遺伝子、又は少なくとも８つの遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、ＮＫ細胞群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３によって定義されるＮＫ細胞群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、少なくとも７つの遺伝子、少なくとも８つの遺伝子、少なくとも９つの遺伝子、少なくとも１０の遺伝子、又は１０以上の遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。

【０１０８】

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

【０１０９】

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

【０１１０】

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

【０１１１】

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

【０１１２】

いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、チェックポイント阻害群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７４、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＢＴ

ＬＡ、ＨＡＶＣＲ２、ＴＩＧＩＴ、ＶＳＩＲによって定義されるチェックポイント阻害群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、少なくとも７つの遺伝子、少なくとも８つの遺伝子、少なくとも９つの遺伝子、少なくとも１０の遺伝子、又は１０以上の遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。

【０１１３】

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

【０１１４】

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

【０１１５】

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

【０１１６】

いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、Ｍ２シグネチャ群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＩＬ１０、ＭＲＣ１、ＭＳＲ１、ＣＤ１６３、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＬ４Ｉ１、ＳＩＧＬＥＣ１、ＣＤ６８によって定義されるＭ２群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、又は少なくとも７の遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。

【０１１７】

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

以上の遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、血管新生群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＶＥＧＦＡ、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５によって定義される血管新生群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、少なくとも７つの遺伝子、少なくとも８つの遺伝子、少なくとも９つの遺伝子、少なくとも１０の遺伝子、又は１０以上の遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。
【０１１９】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、増殖速度群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６によって定義される増殖速度群における、少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、又は少なくとも６つの遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。
【０１２０】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、Ｌｇｒ５　ＩＳＣ群に対する遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、この遺伝子群スコアは、その構成遺伝子：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３によって定義されるＬｇｒ５＿ＩＳＣ群中の少なくとも３つの遺伝子（例えば、少なくとも３つの遺伝子、少なくとも４つの遺伝子、少なくとも５つの遺伝子、少なくとも６つの遺伝子、少なくとも７つの遺伝子、少なくとも８つの遺伝子、少なくとも９つの遺伝子、少なくとも１０の遺伝子、又は１０以上の遺伝子）のＲＮＡ発現レベルを使用して計算されてもよい。
【０１２１】
いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャを判定するステップは、特定の遺伝子群について、特定の遺伝子群内の少なくとも３つの遺伝子のＲＮＡ発現レベルを使用して、特定群に対する遺伝子群スコアを判定し、ＭＨＣ　Ｉ群：ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰＢＰ；ＭＨＣＩＩ群：ＨＬＡ－ＤＲＡ、ＨＬＡ－ＤＲＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＡ、ＨＬＡ－ＤＰＡ１、ＨＬＡ－ＤＰＢ１、ＨＬＡ－ＤＭＢ、ＨＬＡ－ＤＱＢ１、ＨＬＡ－ＤＱＡ１、ＣＩＩＴＡ；共活性化分子群：ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＴＮＦＲＳＦ４、ＩＣＯＳ、ＴＮＦＲＳＦ９、ＣＤ２７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０ＬＧ、ＣＤ８３、ＴＮＦＳＦ４、ＩＣＯＳＬＧ、ＴＮＦＳＦ９、ＣＤ７０；エフェクター細胞群：ＩＦＮＧ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＧＺＭＫ、ＺＡＰ７０、ＧＮＬＹ、ＦＡＳＬＧ、ＴＢＸ２１、ＥＯＭＥＳ、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ；Ｔ細胞輸送群：ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ１６、ＣＸＣＲ６；ＮＫ細胞群：ＮＫＧ７、ＣＤ１６０、ＣＤ２４４、ＮＣＲ１、ＫＬＲＣ２、ＫＬＲＫ１、ＣＤ２２６、ＧＺＭＨ、ＧＮＬＹ、

ＩＦＮＧ、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＢ、ＦＧＦＢＰ２、ＫＬＲＦ１、ＳＨ２Ｄ１Ｂ、ＮＣＲ３；Ｔ細胞群：ＴＢＸ２１、ＩＴＫ、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２８、ＣＤ５、ＴＲＡＴ１；Ｂ細胞群：ＣＤ１９、ＭＳ４Ａ１、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＲ２、ＴＮＦＲＳＦ１７、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＣＤ２２、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＢＬＫ、ＦＣＲＬ５、ＰＡＸ５、ＳＴＡＰ１；Ｍ１シグネチャ群：ＮＯＳ２、ＴＮＦ、ＩＬ１Ｂ、ＳＯＣＳ３、ＣＭＫＬＲ１、ＩＲＦ５、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ２３Ａ；抗腫瘍サイトカイン群：ＴＮＦ、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＡ２、ＣＣＬ３、ＴＮＦＳＦ１０、ＩＬ２１；チェックポイント阻害群：ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７４、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＢＴＬＡ、ＨＡＶＣＲ２、ＴＩＧＩＴ、ＶＳＩＲ；Ｔｒｅｇ群：ＦＯＸＰ３、ＣＴＬＡ４、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ１８、ＣＣＲ８、ＩＫＺＦ４、ＩＫＺＦ２；好中球シグネチャ群：ＭＰＯ、ＥＬＡＮＥ、ＰＲＴＮ３、ＣＴＳＧ、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＦＣＧＲ３Ｂ、ＣＤ１７７、ＦＦＡＲ２、ＰＧＬＹＲＰ１；ＭＤＳＣ群：ＩＤＯ１、ＡＲＧ１、ＩＬ１０、ＣＹＢＢ、ＰＴＧＳ２、ＩＬ４Ｉ１、ＩＬ６；Ｍ２シグネチャ群：ＩＬ１０、ＭＲＣ１、ＭＳＲ１、ＣＤ１６３、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＬ４Ｉ１、ＳＩＧＬＥＣ１、ＣＤ６８；がん関連線維芽細胞（ＣＡＦ）群：ＬＧＡＬＳ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ５Ａ１、ＡＣＴＡ２、ＦＡＰ、ＬＲＰ１、ＣＤ２４８、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＯＬ６Ａ２、ＣＯＬ６Ａ３、ＣＯＬ１１Ａ１、ＣＸＣＬ１２、ＦＢＬＮ１、ＬＵＭ、ＭＦＡＰ５、ＭＭＰ３、ＭＭＰ２、ＰＤＧＦＲＢ、ＰＤＧＦＲＡ、ＦＮ１、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ１Ａ２、ＣＯＬ４Ａ１、ＣＯＬ３Ａ１、ＶＴＮ、ＬＧＡＬＳ７、ＬＧＡＬＳ９、ＬＡＭＡ３、ＬＡＭＢ３、ＬＡＭＣ２、ＴＮＣ、ＣＯＬ５Ａ１、ＣＯＬ１１Ａ１、ＬＧＡＬＳ３、ＣＡ９、ＭＭＰ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ１、ＭＭＰ３、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ７、ＭＭＰ１１、ＰＬＯＤ２、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、ＬＯＸ；血管新生群：ＶＥＧＦＡ、ＶＥＧＦＢ、ＶＥＧＦＣ、ＰＤＧＦＣ、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＲ２、ＦＬＴ１、ＰＧＦ、ＫＤＲ、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＴＥＫ、ＶＷＦ、ＣＤＨ５；増殖速度群：ＭＫＩ６７、ＥＳＣＯ２、ＣＥＴＮ３、ＣＤＫ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＡＵＲＫＡ、ＡＵＲＫＢ、Ｅ２Ｆ１、ＭＹＢＬ２、ＢＵＢ１、ＣＣＮＢ１、ＭＣＭ２、ＭＣＭ６；及びＬｇｒ５　ＩＳＣ群：ＡＢＴＢ２、ＡＦＡＰ１Ｌ１、ＡＰＣＤＤ１、ＡＲＨＧＥＦ４、ＡＲＮＴ２、ＡＸＩＮ２、ＢＣＬ２、ＢＥＸ１、ＢＥＸ２、ＣＡＰ２、ＣＣＤＣ４６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＤＧＫＧ、ＤＬＧＡＰ１、ＤＴＬ、ＤＹＮＣ２Ｈ１、ＥＰＨＡ４、ＦＡＭ６４Ａ、ＦＧＦＲ４、ＦＭＮＬ２、ＦＳＴＬ１、ＧＲＡＭＤ１Ａ、ＧＲＫ４、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＧＦＢＰ４、ＩＬ１７ＲＤ、ＫＩＦ１２、ＫＩＦ２６Ｂ、ＫＬＨＬ１３、ＬＤＨＢ、ＬＧＲ５、ＬＩＦＲ、ＬＯＣ２８５１４１、ＭＤＦＩＣ、ＭＰＰ３、ＮＰＮＴ、ＰＩＴＰＮＣ１、ＰＬＰ１、ＲＡＳＳＦ４、ＲＮＦ１５７、ＳＣＮ２Ｂ、ＳＥＰＴ６、ＳＥＲＴＡＤ４、ＳＬＣ１Ａ２、ＳＬＣ３８Ａ４、ＳＬＣＯ３Ａ１、ＳＬＩＴ２、ＳＯＡＴ１、ＳＯＲＢＳ２、ＳＯＸ４、ＴＡＣＣ１、ＴＭＥＭ１８２、ＴＮＦＲＳＦ１９、ＵＴＲＮ、ＺＮＦ１４１、ＺＮＦ２７３、ＺＮＦ４９３、ＺＮＦ６２６、ＺＮＦ６７８、ＺＮＦ６８０、ＺＮＦ７１４、ＺＮＦ８５、ＺＮＦ９２、ＺＮＦ９３をはじめとする遺伝子群の少なくとも２つのそれぞれに対する遺伝子群スコアを判定するステップを含んでなる。

【０１２２】

遺伝子群の一覧を以下の表１に示す。

【０１２３】

【表１】

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

遺伝子群名	**構成遺伝子**
MHC I	HLA-A, HLA-B, HLA-C, B2M, TAP1, TAP2, NLRC5, TAPBP
MHC II	HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DMA, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMB, HLA-DQB1, HLA-DQA1, CIITA
共活性化分子	CD28, CD40, TNFRSF4, ICOS, TNFRSF9, CD27, CD80, CD86, CD40LG, CD83, TNFSF4, ICOSLG, TNFSF9, CD70
エフェクター細胞	IFNG, GZMA, GZMB, PRF1, GZMK, ZAP70, GNLY, FASLG, TBX21, EOMES, CD8A, CD8B
T 細胞輸送	CXCL9, CXCL10, CXCL11, CX3CL1, CCL3, CCL4, CX3CR1, CXCL16, CXCR6
NK 細胞	NKG7, CD160, CD244, NCR1, KLRC2, KLRK1, CD226, GZMH, GNLY, IFNG, KIR2DL4, EOMES, GZMB, FGFBP2, KLRF1, SH2D1B, NCR3
T 細胞	TBX21, ITK, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, CD28, CD5, TRAT1
B 細胞	CD19, MS4A1, TNFRSF13C, CR2, TNFRSF17, TNFRSF13B, CD22, CD79A, CD79B, BLK, FCRL5, PAX5, STAP1
M1 シグネチャ	NOS2, TNF, IL1B, SOCS3, CMKLR1, IRF5, IL12A, IL12B, IL23A
抗腫瘍サイトカイン	TNF, IFNB1, IFNA2, CCL3, TNFSF10, IL21
チェックポイント阻害	PDCD1, CD274, CTLA4, LAG3, PDCD1LG2, BTLA, HAVCR2, TIGIT, VSIR

【０１２４】

【表２】

Treg	FOXP3, CTLA4, IL10, TNFRSF18, CCR8, IKZF4, IKZF2
好中球シグネチャ	MPO, ELANE, PRTN3, CTSG, CXCR1, CXCR2, FCGR3B, CD177, FFAR2, PGLYRP1
MDSC	IDO1, ARG1, IL10, CYBB, PTGS2, IL4I1, IL6
M2 シグネチャ	IL10, MRC1, MSR1, CD163, CSF1R, IL4I1, SIGLEC1, CD68
腫瘍促進サイトカイン	IL10, TGFB1, TGFB2, TGFB3, IL22, MIF, IL6
CAF	LGALS1, COL1A1, COL1A2, COL5A1, ACTA2, FAP, LRP1, CD248, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL11A1, CXCL12, FBLN1, LUM, MFAP5, MMP3, MMP2, PDGFRB, PDGFRA, FN1, COL1A1, COL1A2, COL4A1, COL3A1, VTN, LGALS7, LGALS9, LAMA3, LAMB3, LAMC2, TNC, ELN, COL5A1, COL11A1, LGALS3, CA9, MMP9, MMP2, MMP1, MMP3, MMP12, MMP7, MMP11, PLOD2, ADAMTS4, ADAMTS5, LOX
血管新生	VEGFA, VEGFB, VEGFC, PDGFC, CXCL8, CXCR2, FLT1, PGF, CXCL5, KDR, ANGPT1, ANGPT2, TEK, VWF, CDH5
増殖速度	MKI67, ESCO2, CETN3, CDK2, CCND1, CCNE1, AURKA, AURKB, E2F1, MYBL2, BUB1, PLK1, CCNB1, MCM2, MCM6
(ロイシンリッチリピート含有 G タンパク質共役受容体 5) Lgr5 ISC	ABTB2, AFAP1L1, APCDD1, ARHGEF4, ARNT2, AXIN2, BCL2, BEX1, BEX2, CAP2, CCDC46, CYP2E1, DGKG, DLGAP1, DTL, DYNC2H1, EPHA4, FAM64A, FGFR4, FMNL2, FSTL1, GRAMD1A, GRK4, IGF1R, IGFBP4, IL17RD, KIF12, KIF26B, KLHL13, LDHB, LGR5, LIFR, LOC285141, MDFIC, MPP3, NPNT, PITPNC1, PLP1, RASSF4, RNF157, SCN2B, SEPT6, SERTAD4, SLC1A2, SLC38A4, SLCO3A1, SLIT2, SOAT1, SORBS2, SOX4, TACC1, TMEM182, TNFRSF19, UTRN, ZNF141, ZNF273, ZNF493, ZNF626, ZNF678, ZNF680, ZNF714, ZNF85, ZNF92, ZNF93

【０１２５】

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

【０１２６】

いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、表１に列挙された１つ又は複数の（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）の遺伝子群に対する遺伝子群スコアを判定するために、遺伝子セット濃縮解析（ＧＳＥＡ）技術を使用して生成された遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、表１に列挙された８つ以上（例えば、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）の遺伝子群遺伝子濃縮スコアを判定するために、遺伝子セット濃縮解析（ＧＳＥＡ）技術を使用して生成された遺伝子群スコアを含んでなる。いくつかの実施形態では、各遺伝子群スコアは、遺伝子群内の少なくとも一部の遺伝子のＲＮＡ発現レベルを使用して、遺伝子セット濃縮解析（ＧＳＥＡ）技術を使用して生成される。いくつかの実施形態では、ＧＳＥＡ技術を使用するステップは、単一サンプルＧＳＥＡを使用するステップを含んでなる。単一サンプルＧＳＥＡ（ｓｓＧＳＥＡ）の態様については、その全内容が参照により本明細書に援用される、Ｂａｒｂｉｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ．２００９　Ｎｏｖ　５；　４６２（７２６９）：１０８－１１２に記載されている。いくつかの実施形態では、ｓｓＧＳＥＡは次式に従って実行される：

【数２】

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

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

【０１２７】

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

【０１２８】

例えば、図３に示されるように、遺伝子群１（例えば、Ｔｒｅｇ群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア１」とラベル付けされる）が、遺伝子群内の１つ又は複数の遺伝子のＲＮＡ発現データから計算される。別の例として、遺伝子群２（例えば、Ｔ細胞群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア２」とラベル付けされる）は、遺伝子群２内の１つ又は複数の遺伝子のＲＮＡ発現データから計算される。別の例として、遺伝子群３（例えば、ＮＫ細胞群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア３」とラベル付けされる）は、遺伝子群３内の１つ又は複数の遺伝子のＲＮＡ発現データから計算される。別の例として、遺伝子群４（例えば、Ｂ細胞群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア４」とラベル付けされる）は、遺伝子群４内の１つ又は複数の遺伝子のＲＮＡ発現データから計算される。別の例として、遺伝子群５（例えば、ＭＤＳＣ群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア５」とラベル付けされる）は、遺伝子群５内の１つ又は複数の遺伝子のＲＮＡ発現データから計算される。別の例として、遺伝子群６（例えば、ＣＡＦ群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア６」とラベル付けされる）は、遺伝子群６内の１つ又は複数の遺伝子のＲＮＡ発現データから計算される。別の例として、遺伝子群７（例えば、増殖速度群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア７」とラベル付けされる）は、遺伝子群７内の１つ又は複数の遺伝子のＲＮＡ発現データから計算される。別の例として、遺伝子群８（例えば、ｅＬｇｒ５　ＩＳＣ群）に対する遺伝子群スコア（「遺伝子群スコア８」とラベル付けされる）は、遺伝子群８内の１つ又は複数の遺伝子のＲＮＡ発現データから計算される。

【０１２９】

図３の例は、遺伝子発現群発現スコアが、８遺伝子群のそれぞれのセットに対する８つ

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

【０１３０】

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

【０１３１】

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

【０１３２】

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

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ｓｓＧＳＥＡは、表１に記載された３つ以上（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）の遺伝子群を含んでなる発現データに対して実行される。いくつかの実施形態では、遺伝子群のそれぞれは、表１に列挙された１つ又は複数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、又はそれ以上）の遺伝子を別々に含んでなる。いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、表１の２０の遺伝子群全てに対してｓｓＧＳＥＡを実行することによって生成され、各遺伝子群は、表１に列挙された全ての遺伝子を含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、発現データ（例えば、対象又は対象のコホートの発現データ）のＧＣ　ＴＭＥシグネチャを生成するために、１つ又は複数（例えば、複数）の濃縮スコアが正規化される。いくつかの実施形態では、濃縮スコアは中央値スケーリングによっ

て正規化される。いくつかの実施形態では、濃縮スコアは、ランク推定及び中央値スケーリングによって正規化される。いくつかの実施形態では、中央値スケーリングは、濃縮スコアの範囲をクリッピングするステップを含んでなり、例えば、約－１．０～約＋１．０、－２．０～約＋３．０、－３．０～約＋３．０、－４．０～＋４．０、－５．０～約＋５．０にクリッピングする。

【０１３５】

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

【０１３６】

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

【０１３７】

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

【０１３８】

ＧＣ　ＴＭＥシグネチャの生成とＴＭＥタイプの同定

本明細書に記載されるように、図１は、対象のＧＣ　ＴＭＥシグネチャの判定、及び任意選択的に、同定されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャを使用した対象の予後の同定を示す。

【０１３９】

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

【０１４０】

図４は、例示的なＧＣ　ＴＭＥシグネチャ４００を示す。いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥシグネチャは、ＮＫ細胞群、Ｔ細胞群、Ｂ細胞群、Ｔｒｅｇ細胞群、ＭＤＳＣ

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

【０１４１】

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

【０１４２】

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

【０１４３】

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

【０１４４】

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

【０１４５】

この例のＧＣ　ＴＭＥシグネチャクラスタの数は５である。また、いくつかの実施形態では、クラスタの数が異なる可能性もあるが、本開示の重要な態様は、本明細書に記載される方法を使用してＧＣ　ＴＭＥシグネチャの生成に基づいて、ＧＣが５つのタイプに特

徴付けられてもよいという本発明者らの発見であることが理解されるべきである。

【０１４６】

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

【０１４７】

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

【０１４８】

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

【０１４９】

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

に）。ＧＣ　ＴＭＥタイプＡは、いくつかの実施形態において、最も侵襲性のＧＣ　ＴＭＥタイプであることが観察されており、ＧＣ　ＴＭＥタイプＡを有する対象は、いくつかの実施形態において、その他のＧＣタイプと比較して予後（例えば、全生存期間（ＯＳ））が不良であることが観察されている。

【０１５０】

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

【０１５１】

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

【０１５２】

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

【０１５３】

いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥタイプＥは、「Ｂ細胞富化」タイプとも称される。いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥタイプＥは、その他のＧＣ　ＴＭＥタイプと比較して、著しい数のＢ細胞を伴う高レベルの免疫浸潤によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥタイプＤは、その他のＧＣ　ＴＭＥタイプと比較して、低い増殖速度を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有する対象は、その他のＧＣ　ＴＭＥタイプと比較して予後（例えば、全生存期間（ＯＳ））が良好であることが観察されている。

【０１５４】

以下の表２、３、４、５、及び６は、１人又は複数人のＧＣ対象からの発現データのｓｓＧＳＥＡ分析及び正規化（例えば、中央値スケーリング）によって生成されたＧＣ　ＴＭＥシグネチャ及び遺伝子群スコアの例を記載する。

【０１５５】

【表３】

表2: GC TMEタイプAを有するサンプルのGC TMEシグネチャの統計。表の統計は、GC TMEシグネチャの各遺伝子群スコア、平均値、最小、最大、25パーセンタイル値、50パーセンタイル値、及び75パーセンタイル値を示す。

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

【０１５６】

【表４】

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

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

【０１５７】

【表５】

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

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

【０１５８】

【表６】

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

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

【０１５９】

【表７】

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

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

【０１６０】

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

【０１６１】

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

【０１６２】

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

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

【０１６３】

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

【０１６４】

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

【０１６５】

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

【０１６６】

新しいデータに基づいたＧＣ　ＴＭＥクラスタの更新

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

【０１６７】

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

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

【０１６８】

抗がん治療

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

【０１６９】

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

【０１７０】

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

【０１７１】

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

【０１７２】

一般に、本明細書に記載される抗がん抗体のいずれかの投与では、最初の候補用量は約２ｍｇ／ｋｇであってもよい。本開示の目的のために、典型的な１日投与量は、上記の要因に応じて、０．１μｇ／ｋｇ～３μｇ／ｋｇ～３０μｇ／ｋｇ～３００μｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ又はそれ以上のいずれかの範囲であり得る。数日間又はそれ以上の期間にわたる反復投与では、病状に応じて、治療は、所望の症状の抑制又は改善が起こるまで、或いはがん又は１つ又は複数のその症状を緩和するのに十分な治療レベルが達成されるまで持続される。例示的な投薬レジメンは、約２ｍｇ／ｋ

ｇの初回用量の抗体と、それに続く約１ｍｇ／ｋｇの抗体の毎週維持用量、又はそれに続く約１ｍｇ／ｋｇの隔週維持用量を投与するステップを含んでなる。しかしながら、実務家（例えば、医師）が達成したい薬物動態学的減衰のパターンに応じて、その他の投与レジメンが有用であってもよい。例えば、週に１～４回の投与が想定される。いくつかの実施形態では、約３μｇ／ｍｇ～約２ｍｇ／ｋｇ（約３μｇ／ｍｇ、約１０μｇ／ｍｇ、約３０μｇ／ｍｇ、約１００μｇ／ｍｇ、約３００μｇ／ｍｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、及び約２ｍｇ／ｋｇなど）の範囲の投薬が使用されてもよい。いくつかの実施形態では、投与頻度は、１週間に１回、２週間に１回、４週間に１回、５週間に１回、６週間に１回、７週間に１回、８週間に１回、９週間に１回、又は１０週間に１回；又は１ヶ月に１回、２ヶ月に１回、又は３ヶ月に１回、又はそれ以上である。この治療の進捗は、従来の技術及びアッセイによって、及び／又は本明細書に記載されるＧＣ　ＴＭＥタイプをモニタリングすることによってモニターされてもよい。投与レジメン（使用される治療薬を含めて）は、時間の経過と共に変化してもよい。

【０１７３】

抗がん治療薬が抗体ではない場合、それは、患者の体重１ｋｇ当たり約０．１～３００ｍｇの割合で１～３回に分けて、又は本明細書で開示されるように投与されてもよい。いくつかの実施形態では、正常体重の成人患者の場合、約０．３～５．００ｍｇ／ｋｇの範囲の用量が投与されてもよい。特定の投与レジメン、例えば用量、タイミング、及び／又は反復は、特定の対象及びその個体の病歴、並びに個々の薬剤の特性（薬剤の半減期、及び当該技術分野で良く知られているその他の考慮事項など）に依存する。

【０１７４】

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

【０１７５】

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

【０１７６】

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

【０１７７】

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

【０１７８】

疾患の「発症」又は「進行」は、疾患の初期症状及び／又は続いて起こる進行を意味す

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

【０１７９】

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

【０１８０】

免疫療法の例としては、ＰＤ－１阻害剤又はＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、養子細胞移入、治療用がんワクチン、腫瘍退縮ウイルス療法、Ｔ細胞療法、及び免疫チェックポイント阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１８１】

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

【０１８２】

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

【０１８３】

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

びそれらの類縁体又は誘導体）；トリアゼン（例えば、ダカルバジン、アルトレタミン、テモゾロミド、及びそれらの類縁体又は誘導体）；アルキルスルホン酸塩（例えば、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、及びそらの類縁体又は誘導体）；プロカルバジン；ミトブロニトール、及びアジリジン（例えば、カルボコン、トリアジコン、チオテパ、トリエチレンメラミン（ｔｒｉｅｔｈｙｌｅｎｅｍａｌａｍｉｎｅ）、及びそれらの類縁体又は誘導体）；ヒドロキシ尿素、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン剤、ダウノルビシン、エピルビシン及びそれらの類縁体又は誘導体）などの抗生物質；アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン及びそれらの類縁体又は誘導体）；ストレプトミセスファミリーの抗生物質（例えば、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、アクチノマイシン、及びプリカマイシン）；及び紫外線が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１８４】

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

【０１８５】

いくつかの実施形態では、ＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有すると同定された対象は、免疫療法（例えば、ペムブロリズマブなどの免疫チェックポイント阻害剤）を投与される。ペムブロリズマブの投与量は良く知られており、例えば、３週間毎に２００ｍｇ、又は６週間毎に４００ｍｇが、３０分間かけて注入される。

【０１８６】

レポート

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

【０１８７】

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

【０１８８】

コンピュータ実装

本明細書に記載される技術の実施形態（例えば、図１の方法など）のいずれかと関連して使用されてもよい、コンピュータシステム１３００の例示的な実装が、図１３に示され

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

【０１８９】

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

【０１９０】

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

【０１９１】

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

【０１９２】

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

【０１９３】

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

【実施例】

【０１９４】

実施例１：胃がん腫瘍微小環境（ＴＭＥ）の同定

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

【０１９５】

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

【０１９６】

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

【０１９７】

ＲＮＡ発現データ（ＲＮＡ－ｓｅｑとマイクロアレイ発現データの双方を含めた）は、複数の公開データベースから取得した。データは、基本的な品質管理（ＱＣ）指標の対象とした。例えば、外れ値のサンプル及びＲＮＡ分解の徴候のあるサンプルは除外した。発現データの前処理には、正規化と対数変換を組み入れた。マイクロアレイの正規化は、ｇｃｒｍａパッケージを使って自動的に行われる。引き続いて、ＲＮＡ－ｓｅｑデータをＴＰＭ（１００万当たりの転写物）単位に正規化した。ＴＰＭ正規化技術については、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Ｗａｇｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（Ｔｈｅｏｒｙ　Ｂｉｏｓｃｉ．（２０１２）１３１：２８１－２８５）に記載されている。ＴＰＭの正規化は、例えば、ｇｃｒｍａパッケージなどのソフトウェアパッケージを使用して実行してもよい。ｇｃｒｍａパッケージの態様については、その全体が参照により本明細書に援用される、Ｗｕ　Ｊ，Ｇｅｎｔｒｙ　ＲＩｗｃｆＪＭＪ（２０２１）．“ｇｃｒｍａ：Ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ　Ａｄｊｕｓｔｍｅｎｔ　Ｕｓｉｎｇ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ．Ｒ　ｐａｃｋａｇｅ　ｖｅｒｓｉｏｎ　２．６６．０．”に記載されている。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子のＴＰＭ単位でのＲＮＡ発現レベルは、以下に従って計算してもよい：

【数３】

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

式中、$A = \dfrac{\text{遺伝子にマップされた総リード数} \cdot 10^3}{\text{bp単位の遺伝子長}}$

【０１９８】

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

【数４】

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

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

【０１９９】

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

【０２００】

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

【０２０１】

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

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

【０２０２】

ＧＣ　ＴＭＥタイプの特性評価の例

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

【０２０３】

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

【０２０４】

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

【０２０５】

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

【０２０６】

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

【０２０７】

ＲＮＡ－ｓｅｑサンプルでは、高いＢ細胞含有量は、細胞デコンボリューションアルゴリズムベースの解析によっても裏付けられた。このアルゴリズムによって、バルクＲＮＡ－ｓｅｑデータから細胞組成を再構築し、異なる細胞型（線維芽細胞、Ｂ細胞、Ｔ細胞、マクロファージなど）の百分率を推定できるようになる。ＧＣ　ＴＭＥタイプＥのサンプルは、Ｂ細胞の百分率が最も高いことを証明した（図５Ａ）。各ＧＣ　ＴＭＥタイプにおける各シグネチャの中央値と累積分布関数（ＣＤＦ）を表７及び表８に提供する。

【０２０８】

【表８】

表 7: 胃がんにおける TME タイプ別のシグネチャ値の中央値

	A	B	C	D	E
血管新生	0.252944	-0.41224	0.611601	-0.56226	-0.07151
CAF	0.348466	-0.41863	0.671596	-0.67448	-0.05282
好中球シグネチャ	0.171127	-0.01064	0.282474	-0.51952	-0.00045
腫瘍促進サイトカイン	0.436955	-0.29628	0.589719	-0.67449	-0.23967
MDSC	-0.19092	0.50296	0.437124	-0.75104	0
M2 シグネチャ	0.159276	0.391135	0.039904	-0.96645	0.270758
M1 シグネチャ	-0.58993	0.423022	0.534411	-0.54993	0.013511
共活性化分子	-0.25588	0.8191	-0.0597	-0.70434	0.736773
抗腫瘍サイトカイン	-0.55553	0.692828	0.508098	-0.68359	-0.04134
MHCII	0.00543	0.653321	-0.38197	-1.1027	0.610592
Treg	-0.2602	0.773806	-0.32024	-0.33894	0.507427
エフェクター細胞	-0.11252	1.12815	-0.44909	-0.59551	0.699259
T 細胞	0.108771	0.614987	-0.47069	-0.71112	0.995619
NK 細胞	-0.14148	1.263625	-0.37989	-0.6012	0.611168

【０２０９】

【表９】

チェックポイント阻害	-0.19267	1.04053	-0.22015	-0.67449	0.701052
T 細胞輸送	-0.29942	1.014413	0.009406	-0.69793	0.347058
MHCI	-0.52738	1.068323	-0.11561	-0.32664	0.193498
B 細胞	0.257403	0.089833	-0.46515	-0.35592	1.238358
Lgr5 ISC	0.997763	-0.77192	-0.06831	0.039205	0
増殖速度	-1.18066	0.474955	0.079253	0.632717	-0.7031

【０２１０】

【表１０】

表 8: 胃がんにおける TME タイプ別のシグネチャ値の平均累積分布関数(CDF)

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

【０２１１】

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

【０２１２】

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

【０２１３】

図８Ｂは、ＷＮＴ活性化によって特徴付けられるＧＣ　ＴＭＥタイプＡの相対的な細胞型含有量と、ＬＧＲ５＋幹細胞の分布率を表示し；タイプＡはまた、低い腫瘍増殖速度とも関連付けられた。がん関連線維芽細胞がしばしば観察される。上皮間葉転換（ＥＭＴ）の徴候が存在した。ＧＣ　ＴＭＥタイプＡを有する対象は、予後が不良であることが観察されている。

【０２１４】

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

【０２１５】

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

【０２１６】

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

【０２１７】

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

【０２１８】

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

【０２１９】

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

【０２２０】

実施例２：追加の実施形態

ＴＭＥタイプとＥＢＶ、ＭＳＩ、ＴＭＢの状態との関連

ＧＣは、組織学的に腸型、びまん性、混合型に分類され、遺伝子プロファイリングに基づいて４つの分子型（すなわち、マイクロサテライト不安定（ＭＳＩ）、ＥＢＶ陽性、染色体不安定、ゲノム安定）に分類される。ここでは、ＧＣ　ＴＭＥタイプ全体にわたるＥＢＶ、ＭＳＩ、及び腫瘍変異負荷（ＴＭＢ）の様々な状態を有するサンプルを検査した。図１０は、異なるＧＣ　ＴＭＥタイプにおけるＭＳＳ及びＭＳＩサンプルの比較を示す。

【０２２１】

図１１Ａ～１１Ｂは、ＴＣＧＡコホートにおけるＧＣ　ＴＭＥタイプ全体にわたる変異負荷を示す。図１１Ａに示されるように、免疫富化タイプは、他の全てのＧＣ　ＴＭＥタイプと比較して最も高い変異負荷（ＭＬ）を有する。しかしながら、ＡＣＧＲコホートで

は、最も高い悪性細胞含有量（すなわち、純度又は細胞充実性）及び倍数性が、免疫枯渇タイプであるＧＣ　ＴＭＥタイプＤで観察された（図１１Ｂ、左）。追加の試験を実施して、全てのＧＣ　ＴＭＥタイプ全体にわたるＴＣＧＡコホートのＥＢＶ状態を調べた。図１２は、ＥＢＶ陽性状態（すなわち「１．０」）と、ＧＣ　ＴＭＥタイプＢ及びＧＣ　ＴＭＥタイプＥ（それぞれ免疫富化及びＢ細胞富化）との間の強い関係を示す。全体的な結果により、ＧＣ　ＴＭＥタイプＢ及びＧＣ　ＴＭＥタイプＥを有する対象は、良好な予後及び／又は無増悪生存期間（ＰＦＳ）を有する可能性が高いと判断されることが確認された。

【０２２２】

【表１１】

表9: 表1に列挙された遺伝子のNCBI受入番号の例。

遺伝子	受入番号
ACTA2	NM_001141945; NM_001320855; NM_001613
ANGPT1	NM_001314051; NM_001146; NM_001199859; NM_139290; XR_928319
ANGPT2	NM_001118888; NM_001386335; NM_001386337; NM_001118887; NM_001147; NM_001386336
FASLG	NM_001302746; NM_000639
ARG1	NM_001369020; NM_000045; NM_001244438; NR_160934
B2M	XR_002957658; NM_004048; XM_005254549
CCND1	NM_053056
BCL2	NM_000657; XM_011526135; XM_017025917; NM_000633; XR_935248
TNFRSF17	NM_001192
BLK	NM_001330465; XM_011543829; XM_011543824; XM_011543827; XM_011543828; NM_001715; XM_011543825
BUB1	NM_004336; NM_001278617; XR_923001; NM_001278616
CA9	XR_428428; NM_001216; XR_001746374
CCNB1	NM_001354844; NM_031966; NM_001354845
CCNE1	XM_011527440; NM_001238; NM_001322259; NM_001322261; NM_001322262; NM_057182
CD3D	NM_001040651; NM_000732
CD3E	NM_000733
CD3G	XM_005271724; XM_006718941; NM_000073
CD5	NM_014207; NM_001346456
CD8A	NM_001145873; NM_001382698; NM_001768; NR_168478; NR_168479; NM_171827; NR_168480; NR_168481; NR_027353
CD8B	NM_172102; NM_172100; NM_001178100; NM_004931; NM_172101; NM_172213; NM_172099; XM_011533164
CD19	NM_001178098; NM_001385732; NM_001770; XR_950871; XM_006721103; NR_169755; XM_011545981
MS4A1	NM_021950; NM_152866; NM_152867
CD22	NM_001185100; NM_001185099; NM_024916; NM_001185101; NM_001771; NM_001278417
CD27	XM_017020232; XM_017020233; NM_001242; XM_017020234; XM_011521042
CD28	XM_011512195; NM_006139; XM_011512197; NM_001243078; NM_001243077; XM_011512194
CD80	NM_005191
CD86	NM_001206924; NM_006889; NM_176892; NM_001206925; NM_175862
CD40	NM_001302753; NM_001322422; NM_152854; NM_001322421; NM_001362758; NM_001250; NR_136327; XM_011529109; XM_005260619; XM_017028135; XM_017028136; NR_126502
CD40LG	NM_000074
CD68	NM_001251; NM_001040059
CD70	NM_001252; NM_001330332
CD79A	NM_021601; NM_001783

【０２２３】

【表１２】

CD79B	NM_001039933; NM_021602; NM_000626; NM_001329050
CDH5	NM_001114117; XM_024450133; NM_001795; XM_011522801
CDK2	NM_001290230; XM_011537732; NM_052827; NM_001798
CETN3	NM_004365; NM_001297765; NM_001297768
CCR8	NM_005201
CMKLR1	NM_001142343; NM_001142345; XM_017018820; NM_001142344; NM_004072
COL1A1	XM_005257058; XM_005257059; XM_011524341; NM_000088
COL1A2	NM_000089
COL3A1	NM_000090; NM_001376916
COL4A1	NM_001845; XM_011521048; NM_001303110
COL5A1	XM_017014266; XR_001746183; NM_000093; NM_001278074
COL6A1	NM_001848
COL6A2	NM_001849; NM_058175; NM_058174
COL6A3	NM_057164; NM_057167; NM_057166; NM_004369; NM_057165
COL11A1	XM_017000337; XM_017000335; XM_017000336; NR_134980; NM_080629; XM_017000334; NM_001190709; NM_001854; NM_080630
CR2	NM_001877; NM_001006658; XM_011509206;
CSF1R	NM_001375320; NM_005211; NR_164679; NM_001349736; NM_001288705; NM_001375321; NR_109969
CTLA4	NM_005214; NM_001037631
CTSG	NM_001911; XM_011536499
CX3CR1	NM_001171174; NM_001337; NM_001171171; NM_001171172
CYBB	NM_000397
CYP2E1	NM_000773
DGKG	NM_001346; NM_001080745; NM_001080744
E2F1	NM_005225
ELANE	XM_011527776; XM_011527775; NM_001972
EPHA4	NM_001304537; NM_001363748; NM_004438; NM_001304536
FAP	XM_011510797; NM_004460; XM_011510796; XR_001738668; XM_017003585; XR_922891; NM_001291807
FBLN1	NM_006485; NM_006486; NM_001996; NM_006487
FCGR3B	; NM_001271036; NM_001271037; NM_001244753; NM_000570; NM_001271035
FGFR4	NM_213647; NM_022963; NM_002011; NM_001291980; NM_001354984
FLT1	NM_001160030; NM_001159920; XM_011535014; XM_017020485; NM_001160031; NM_002019
FN1	NM_001306129; NM_001365519; NM_212474; NM_001365517; NM_001306132; NM_001365522; NM_001306131; NM_001365521; NM_212476; NM_212478; NM_212475; NM_001365523; NM_001365524; NM_002026; NM_001365520; NM_212482; NM_001365518; NM_054034; NM_001306130
FFAR2	NM_005306; NM_001370087; XM_017026711
GRK4	XM_011513452; XM_017008058; XM_005247962; XM_011513447; XM_011513449; XM_011513455; XM_017008052; XM_017008059; XM_017008064; XM_017008065; NM_182982; XM_011513457; XM_017008054; XM_024454015; XR_001741211; XR_924943; NM_001004057; NM_001350173; XM_006713880; XM_017008063; XM_011513450; XM_011513453; XM_011513454; XM_017008053; XM_017008056; XM_017008062; XM_017008066; XM_011513448; XM_011513451; XM_011513456; XM_017008057; XR_924941; NM_001004056; NM_005307; XM_017008055; XR_001741210
GZMH	NM_001270781; XM_011536683; NM_033423; NM_001270780
GZMA	NM_006144
GZMB	NM_001346011; NM_004131; NR_144343
GZMK	NM_002104
HLA-A	XM_041680767; XR_005976896; NM_001242758; XM_041680768; NM_002116
HLA-B	NM_005514
HLA-C	NM_002117; NM_001243042

【０２２４】

【表１３】

HLA-DMA	NM_002118
HLA-DPA1	NM_001242525; NM_033554; NM_001242524
HLA-DPB1	NM_002121
HLA-DQA1	NM_002122; XM_006715079;
HLA-DQB1	NM_001243962; NM_001243961; NM_002123
HLA-DRA	NM_019111
HLA-DRB1	XM_024452553; NM_001359194; XR_002958969; NM_001243965; NM_002124; NM_001359193; XR_002958970
TNC	XM_005251975; XM_006717096; XM_011518628; XM_017014681; XM_011518626; XM_005251973; XM_006717098; XM_005251972; XM_006717097; XM_011518629; XM_017014680; XM_011518625; XM_017014679; XM_005251974; XM_006717101; XM_017014678; XM_024447530; NM_002160
IFNA2	NM_000605
IFNB1	NM_002176
IFNG	NM_000619
IGF1R	XM_011521517; XM_024449913; NM_000875; XM_017022137; XM_011521516; XM_017022136; NM_152452; XM_017022138; XM_017022139; NM_001291858
IGFBP4	NM_001552
IL1B	NM_000576; XM_017003988
IL6	NM_001318095; NM_000600; NM_001371096; XM_011515390; XM_005249745
CXCL8	NM_000584; NM_001354840
CXCR1	NM_000634
CXCR2	XM_017003990; XM_017003992; NM_001168298; NM_001557; XM_005246530; XM_017003991
IL10	NM_000572; NR_168467; NR_168466; NM_001382624
IL12A	NM_000882; NM_001354583; NM_001354582; NM_001397992
IL12B	NM_002187
TNFRSF9	NM_001561; XM_006710618
IDO1	NM_002164
CXCL10	NM_001565; NR_168520
IRF5	NM_001242452; XM_006715974; NM_001364314; NM_032643; XM_011516160; XM_011516158; NM_001347928; NM_001098629; XM_011516159; NM_001098627; NM_001098630
ITK	NM_005546; XM_017009443
KDR	NM_002253
KIR2DL4	NM_001080770; NM_001080772; NM_002255; NM_001258383
KLRC2	NM_002260
LAG3	NM_002286; XM_011520956
LAMA3	XM_011525981; XM_017025743; XR_001753199; NM_001127717; NM_000227; XM_011525978; XM_011525979; NM_198129; XM_011525980; XM_017025744; XM_011525982; NM_001302996; NR_130106; NM_001127718
LAMB3	XM_005273124; NM_001127641; XM_017001272; NM_000228; NM_001017402
LAMC2	NM_005562; NM_018891; XM_017001273
LDHB	NM_001315537; NM_002300; XM_006719074; NM_001174097
LGALS1	NM_002305
LGALS3	NM_001357678; NR_003225; NM_002306; NM_001177388
LGALS9	XM_011524796; NM_001330163; NR_024043; XM_006721893; XM_006721895; NM_002308; XM_006721892; XM_017024623; NM_009587
LIFR	XM_017009463; NM_001127671; NM_001364298; NM_002310; XM_017009462; XM_011514042; NM_001364297
LOX	NM_001317073; NM_002317; NM_001178102
LRP1	NM_002332
LUM	NM_002345
MCM2	NM_004526; XM_024453531; NR_073375
MCM6	NM_005915

【０２２５】

【表１４】

CIITA	XR_932842; NM_001379332; XM_006720880; XM_011522491; XR_932846; NM_001379334; XM_011522487; XR_932847; NM_001379333; XM_011522486; XM_011522494; XM_024450280; XR_932841; NM_000246; NM_001286402; XM_011522489; XM_024450281; XR_001751904; NM_001286403; NM_001379331; XM_011522485; NR_104444; XM_011522484; XM_011522490; NM_001379330
MIF	NM_002415
CXCL9	NM_002416
MKI67	NM_002417; NM_001145966; XM_006717864; XM_011539818
MMP1	NM_001145938; NM_002421;
MMP2	NM_001302509; NM_001127891; NM_001302508; NM_001302510; NM_004530
MMP3	NM_002422
MMP7	NM_002423
MMP9	NM_004994
MMP11	NM_005940; NR_133013
MMP12	NM_002426
MPO	NM_000250
MPP3	XM_017024657; NM_001932; XM_017024660; XR_001752515; NR_003562; XM_006721916; NR_148344; XM_017024655; XM_017024658; XR_001752512; NR_148345; XM_006721915; XM_017024656; NR_148342; XM_017024659; XR_001752516; XR_001752517; XR_002958011; XR_934466; NM_001330233; NM_001353080; NR_148343
MRC1	NM_002438; NM_001009567
MSR1	NM_138716; NM_002445; XM_024447161; NM_138715; NM_001363744
MYBL2	NM_002466; NM_001278610
NKG7	XM_006723228; XM_005258955; NM_005601; NM_001363693
NOS2	NM_153292; NM_000625
PAX5	NM_001280547; NM_001280553; NM_016734; NM_001280548; NR_103999; NM_001280551; NM_001280555; NM_001280554; NM_001280552; NM_001280556; NM_001280549; NM_001280550; NR_104000
PDCD1	XM_017004293; NM_005018; XM_006712573
PDGFRA	NM_001347828; NM_001347829; XM_005265743; XM_017008281; NM_001347827; NM_001347830; NM_006206; XM_006714041
PDGFRB	NM_001355016; NM_002609; NM_001355017; NR_149150
PGF	NM_002632; NM_001293643; NM_001207012
PLK1	NM_005030
PLOD2	XM_017006625; XM_024453599; NM_000935; NM_182943; XR_001740176; XM_005247535
PLP1	NM_001128834; NM_000533; NM_001305004; NM_199478
PRF1	NM_005041; NM_001083116
PRTN3	XM_011528136; NM_002777
PTGS2	NM_000963
SCN2B	NM_004588
CCL3	NR_168496; NR_168495; NM_002983; NR_168494
CXCL11	NM_005409; NM_001302123
CX3CL1	NM_001304392; NM_002996
CXCL12	NM_000609; XR_001747171; XR_001747172; NM_199168; NM_001277990; XR_001747174; NM_001178134; XR_001747173; NM_001033886
SLC1A2	XM_017018138; XM_017018139; NM_001252652; XM_005253067; XM_011520285; XM_017018137; NM_001195728; XM_017018136; NM_004171
SIGLEC1	NM_001367089; NM_023068
SOAT1	NM_003101; NR_045530; XM_011509911; NM_001252511; XM_011509912; NM_001252512
SOX4	NM_003107
AURKA	NM_001323304; NM_001323303; NM_198435; NM_198437; XM_024451974; NM_198433; NM_198434; NM_198436; XM_017028034; XM_017028035; NM_001323305; NM_003600

【０２２６】

【表１５】

TACC1	XM_005273625; XM_005273629; NM_001352787; NM_001352795; NR_148051; XM_005273628; NM_001330521; NM_001352800; NM_001352802; NM_006283; XM_011544632; NM_001146216; NM_001352797; NM_001122824; NM_001352782; NM_001352801; NM_001352804; NR_148048; NM_001352779; NM_001352792; NM_001352796; NM_001352780; NM_001352781; NM_001352788; NM_001352790; NM_001352794; NR_148049; NR_148047; NR_148050; XM_011544636; NM_001352778; NM_001352784; NM_001352785; NM_001352786; NM_001352789; NM_001352791; NM_001352798; NM_001352799; XM_011544635; NM_001352783; NM_001352793; NM_001352803; NR_148052; NR_148053
TAP1	NM_000593; NM_001292022
TAP2	NM_001290043; NM_000544; NM_018833
TAPBP	XM_017011227; XM_011514828; NM_003190; NM_172208; NM_172209
TEK	NM_001375475; NM_000459; NM_001290077; NM_001290078; NM_001375476
TGFB1	NM_000660; XM_011527242
TGFB2	NM_003238; NR_138149; NR_138148; NM_001135599
TGFB3	NM_001329938; NM_003239; NM_001329939
TNF	NM_000594
TNFSF4	XR_002957545; XM_017002230; XM_017002229; NM_003326; XR_001737393; XR_002957543; XR_001737394; NM_001297562; XM_017002228; XR_001737395; XM_011509964
TNFRSF4	XM_011542074; NM_003327; XM_017002232; XM_011542077; XM_011542075; XM_011542076; XM_017002231
UTRN	XM_011536102; XM_017011245; XM_024446536; NM_007124; XM_005267133; XM_011536101; XM_017011243; XM_005267127; XM_005267130; XM_006715560; XM_017011244; NM_001375323
VEGFA	NM_001171625; NM_003376; NM_001033756; NM_001171624; NM_001171626; NM_001171630; NM_001025366; NM_001317010; NM_001025368; NM_001025370; NM_001171623; NM_001171622; NM_001171628; NM_001171629; NM_001204385; NM_001025367; NM_001025369; NM_001171627; NM_001204384; NM_001287044
VEGFB	NM_003377; NM_001243733
VEGFC	NM_005429
VTN	NM_000638
VWF	NM_000552
ZAP70	XM_017004868; XR_001738927; NM_001378594; NM_207519; XM_017004869; NM_001079; XR_001738926; XM_017004870; XM_017004867; XR_001738925
ZNF85	XM_011528264; NM_001256172; NM_003429; NM_001256171; NM_001256173; XM_011528263; NR_045830
ZNF141	NM_001348277; NM_003441; NM_001348279; NM_001348278; XM_011513562; XM_017008591; NM_001348280
MFAP5	NM_001297709; NR_123733; NR_123734; NM_001297711; NM_003480; NM_001297710; NM_001297712
AXIN2	XM_011525319; XM_011525320; NM_001363813; XM_017025192; XM_017025193; XM_011525321; NM_004655
EOMES	NM_001278182; XM_005265510; NM_005442; NM_001278183
SORBS2	XM_005263312; XM_017008740; XM_017008751; XM_017008760; XM_017008764; XM_017008770; NM_001145674; NM_001270771; NM_001394266; NM_001395207; NM_021069; XM_017008738; XM_017008741; XM_017008748; XM_017008754; XM_017008762; XM_017008765; XM_017008766; NM_001145671; NM_001394247; NM_001394252; NM_001394258; NM_001394262; NM_001394263; NM_001394274; NM_001394275; NM_001394277; XM_017008743; XM_017008755; XM_017008758; XM_017008768; XM_017008771; XM_024454258; NM_001145672; NM_001394245; NM_001394246; NM_001394257; NM_001394260; NM_001394265; NM_001394267; XM_005263308; XM_005263310; XM_017008753; XM_017008763; XM_017008772; XM_017008774; XM_024454260; NM_001145675; NM_001394264; NM_001394272; XM_005263311; XM_005263313; XM_017008739; XM_017008756; XM_017008767; NM_001145670; NM_001145673; NM_001394256; NM_001394268; NM_001394270;

【０２２７】

【表１６】

	NM_001394271; XM_005263307; XM_017008757; NM_001394248; NM_001394254; NM_001394261; NM_003603; XM_006714390; XM_017008750; XM_017008752; XM_017008769; XM_017008775; NM_001394249; NM_001394250; NM_001394255; NM_001394259; XM_006714388; XM_017008744; XM_017008759; XM_017008761; XM_017008773; XM_024454257; XM_024454259; XR_002959769; NM_001394251; NM_001394253; NM_001394273; NM_001394276
LGR5	NR_110596; NM_001277227; NM_001277226; NM_003667
TNFSF10	NR_033994; NM_001190943; NM_003810; NM_001190942
TNFSF9	NM_003811
TNFRSF18	NM_148901; NM_004195; XM_017002722; NM_148902
PGLYRP1	NM_005091
SOCS3	NM_003955; NM_001378933; NM_001378932
AURKB	NM_001313950; NM_001313953; XM_017025311; XM_017025307; XM_017025308; XM_017025309; NM_001313952; NM_004217; NM_001313954; NR_132730; NR_132731; XM_017025310; NM_001284526; XM_011524072; NM_001256834; NM_001313951; NM_001313955
DLGAP1	XM_005258173; XM_017026082; NM_001308390; NM_001398527; NM_001398532; XM_005258172; XM_006722367; XM_005258171; XM_011525771; NM_001242762; NM_001242765; NM_001398526; NM_001398535; NM_001398539; NM_001398540; XM_017026081; XM_017026080; XM_017026083; XM_017026084; XM_024451288; NM_001242763; NM_001242766; NM_004746; NM_001398530; NM_001398531; NM_001398537; NM_001398542; NM_001398543; XM_017026085; NM_001242764; NM_001398541; NM_001398546; XM_011525770; NM_001003809; NM_001242761; NM_001398525; NM_001398528; NM_001398533; NM_001398545; XM_005258174; NM_001398534; NM_001398536; NM_001398544
CD83	NM_001040280; NM_001251901; NM_004233
CD163	XR_002957389; XM_024449278; NM_203416; NM_001370145; NM_001370146; NM_004244; NR_163255
SLIT2	NM_004787; XM_011513909; XM_005248211; XM_017008845; XM_011513910; NM_001289136; XM_006713986; NM_001289135
NCR1	XM_011527528; NM_004829; XM_011527530; NM_001145457; NM_001242357; XM_011527529; XR_001753801; NM_001242356; NM_001145458
ADAMTS4	XR_001737548; NM_001320336; NM_005099; XR_001737549
ARNT2	NM_014862
CAP2	NM_001363534; NM_006366; NM_001363533
GNLY	XM_005264085; NM_001302758; XM_005264087; NM_006433; XM_005264084; NM_012483
CXCR6	NM_001386435; NM_001386436; NM_006564; NM_001386437
CD226	XM_017025527; NM_006566; NM_001303619; XM_017025525; XM_006722374; XM_017025526; XM_005266642; NM_001303618; XM_005266643
ZNF273	NM_001385647; NR_169738; NR_169743; NR_169744; NM_001385643; XM_024446635; NM_001385650; NM_021148; NR_169745; NR_169741; XM_024446640; NR_003099; NM_001385645; NM_001385649; NR_169747; NR_169748; NR_170871; XM_024446636; NM_001385644; NR_169746; NM_033548; NM_001385646; NR_169742; NM_001385652; NM_001388021
ADAMTS5	XM_024452053; XM_024452054; NM_007038
CD160	NM_007053; XM_005272929; XM_011509104; NR_103845
FSTL1	XM_024453327; NM_007085
IKZF2	XM_011510804; XM_011510815; NM_001371277; XM_011510803; XM_011510808; XM_011510816; NM_001371275; XM_005246386; XM_011510807; XM_011510810; XM_011510811; NM_001371276; XM_005246385; XM_011510809; NM_001079526; NM_001371274; NM_001387220; NM_016260; XM_005246384; XM_011510817; XM_011510818; XM_017003591; XM_011510805; XM_011510812; XM_011510819; XM_017003592; XM_011510802

【０２２８】

【表１７】

SEPT6	XR_001755675; NM_015129; XM_011531318; NM_145800; NM_145802; XM_006724748; XR_001755676; XR_001755677; NM_145799; XM_011531317; XM_006724750; XM_005262400
ICOSLG	NM_001395918; NM_001283050; XM_011529514; NM_001283051; NM_001283052; NM_015259; XM_024452060; NM_001365759; XM_011529516
TNFRSF13B	NM_012452
ABTB2	NM_145804
PITPNC1	XM_017024443; NM_181671; XM_005257216; XM_017024442; XM_017024445; NM_012417; XM_017024444
STAP1	NM_012108; NM_001317769; XM_017008018
SLCO3A1	XM_005254889; XR_931795; XM_005254891; XR_931796; NM_001145044; XM_011521456; NM_013272; NR_135775
CD274	NM_001314029; NR_052005; NM_001267706; NM_014143
ICOS	NM_012092
MDFIC	NM_199072; NM_001166345; NM_001166346
TBX21	NM_013351
IL22	NM_020525
ARHGEF4	NM_001375902; NM_001375900; NM_001375901; NM_001375904; NM_001367493; NM_001375903; NM_015320; NM_001395416; NM_032995
TRAT1	NM_016388; NM_001317747
FOXP3	XM_006724533; NM_001114377; NM_014009; XM_017029567
KLRF1	XM_017019415; NM_001291822; XR_931301; NM_001366534; NR_120305; NM_001291823; NM_016523; NR_159359; NR_159360; NR_159361
DTL	XM_011509614; NM_001286229; NM_001286230; NM_016448
IL23A	XM_011538477; NM_016584
CD244	NM_001166663; XR_001737229; XM_011509622; NM_016382; NM_001166664; XM_011509623; XM_011509621
IL17RD	NM_001318864; NM_017563; XM_011533849; XM_005265238
KIF26B	XM_017030182; XM_017030183; NM_018012
SLC38A4	NM_018018; XM_005268997; NM_001143824
TNFRSF19	XM_005266445; NM_001354985; NM_148957; XM_017020651; NM_001204458; NM_018647; XM_011535146; NM_001204459; XM_005266446
BEX1	NM_018476
PDGFC	XM_011532124; XM_017008456; XM_017008455; NM_016205; NR_036641
SERTAD4	NM_001354173; XR_921894; NM_001375428; NM_019605
CD248	NM_020404
CD177	XM_017027021; XM_017027022; NM_020406
GRAMD1A	XM_011527153; XM_017027035; XM_011527155; XM_024451622; XM_024451623; NM_001320035; NM_020895; XM_011527149; XM_011527156; NM_001136199; NM_001320036; XM_011527154; XM_017027034; NM_001320034
CXCL16	NM_001100812; NM_001386809; NM_022059
IL21	NM_021803; NM_001207006
VSIR	NM_022153
IKZF4	XM_017019810; XM_017019814; XM_017019813; XM_017019809; NM_001351089; NM_022465; XM_017019807; XM_017019815; XM_017019816; XM_024449130; NM_001351090; NM_001351091; XM_011538664; XM_011538669; XM_017019806; XM_017019808; XM_017019811; XM_005269086; XM_005269089; XM_024449128; XM_024449129; XM_024449131; NM_001351092; XM_017019812
DYNC2H1	XM_006718903; NM_001377; NM_024606; NM_001080463; XM_017018291; XM_017018292; XM_017018293
PDCD1LG2	XM_005251600; NM_025239
ZNF93	NM_031218; NM_001004126
FCRL5	XM_011510032; XM_011510030; XM_011510031; XM_011510033; NM_031281; NM_001195388
FGFBP2	NM_031950
RASSF4	NM_178145; NM_032023

【０２２９】

【表１８】

NLRC5	XM_005256196; XM_011523373; XR_001751997; NM_001330552; NM_001384961; NM_001384969; NM_001384972; NM_001384973; NR_169518; XM_005256201; XR_001751999; XR_001752000; NM_001384951; NM_001384959; NM_032206; NR_169513; XM_006721300; XM_017023770; NM_001384950; NM_001384958; NM_001384964; NR_169520; XM_017023771; XR_001751998; NM_001384954; NM_001384966; NR_169514; NR_169517; NM_001384967; NM_001384971; XM_006721298; XR_429734; NM_001384965; NM_001384970; NR_169512; NR_169519; XM_005256194; XM_011523376; NM_001384953; NM_001384956; NM_001384957; NM_001384962; NM_001384963; NR_169515; NR_169516; NM_001384952; NM_001384955; NM_001384960; NM_001384968
BEX2	NM_001168400; NM_001168399; NM_001168401; NM_032621
HAVCR2	NM_032782
KLHL13	NM_001168300; NM_001394866; NM_001394863; NM_033495; XM_011531410; NM_001168301; NM_001168302; XM_011531409; NM_001394865; XM_017029950; NM_001168299; NM_001394864; NM_001168303
KIF12	XR_002956749; NM_001388308; XM_024447405; XM_024447406; XR_002956751; XM_005251683; XM_006716947; XM_024447407; XR_002956750; NM_138424
FMNL2	NM_052905; XM_011510532; XM_011510533; XM_011510534; XM_011510536; NM_001004417; XM_011510535; XR_241279; NM_001004422; XM_005246263; XM_011510530; NM_001004421; XM_011510531; XM_005246265
RNF157	XM_005257007; NM_001330501; XM_017024120; XM_017024117; XR_001752422; XM_011524273; NM_052916
TNFRSF13C	NM_052945
SH2D1B	NM_053282
TMEM182	XM_011510632; XM_017003376; XM_017003375; NM_144632; XM_006712288; NM_001321344; NM_001321345; XM_006712287; XR_427070; NM_001321343; NM_001321346
AFAP1L1	XM_011537558; NM_001323062; NM_001323063; XM_017009036; NM_001146337; NM_152406
APCDD1	NM_153000; XM_011525603
ZNF714	NR_117088; NR_117087; NR_117086; NM_182515
BTLA	NM_001085357; NM_181780; XM_011512447; XM_017005748
ESCO2	NM_001017420; XR_949378; XM_011544422; XM_011544421
ZNF92	NM_001287533; NM_007139; NM_152626; NM_001287534; NM_001287532
ZNF626	NM_145297; NM_001076675
TIGIT	XR_002959502; NM_173799; XM_024453388
NPNT	NM_198278; NM_001184693; XM_011531822; XM_011531825; XM_011531820; XM_017007984; NM_001184691; NM_001184692; XM_011531824; XM_011531823; XM_005262888; NM_001033047; NM_001184690
NCR3	NM_001145467; XM_011514459; XM_006715049; NM_001145466; NM_147130
IL4I1	NM_001385639; NM_172374; NM_152899; NR_047577; NM_001258018; NM_001258017
ZNF493	NM_145326; NM_175910; NM_001076678
ZNF680	XR_428175; XM_024446744; XM_024446747; XR_001744687; XM_024446745; NM_001130022; NM_178558; XM_024446742; XM_006715959; XM_024446748; XM_024446743; XM_024446746; XR_002956428; XM_017012126; XM_017012127; XM_017012129; XM_017012128; XR_002956429
CCDC46	NR_126542.2; XR_001752444.1; XR_934412.2; XR_934414.2; NM_001353128.2; NM_001199165.4; NM_001353129.2; NM_001302891.3; NM_001353127.2; NM_001037325.3; XM_011524464.3; XM_005257119.5; XM_024450634.1; XM_011524465.2; XM_005257125.3; XM_011524466.2; XM_011524467.2; XM_005257126.4; XM_011524463.2; XM_011524462.3; XM_006721744.3
CCL4	NM_002984.4
CXCL5	NM_002994.5
ELN	XM_011515870.1; XM_011515874.1; XM_011515875.2; XM_011515868.2; XM_011515876.2; XM_011515873.2; XM_011515872.2; XM_011515877.2;

【０２３０】

【表１９】

	XM_011515871.2; XM_017011814.2; XM_005250187.2; XM_011515869.1; NM_001081754.3; NM_001081753.3; NM_001278939.2; NM_001278915.2; NM_000501.4; NM_001278912.2; NM_001081755.3; XM_005250188.2; NM_001278916.2; NM_001278913.2; NM_001278914.2; NM_001278917.2 NM_001081752.3; XM_017011813.1; NM_001278918.2
FAM64A	NM_019013.3; NM_001195228.2; XM_017024778.1
HLA-DMB	NM_002118.5
KLRK1	NM_007360.4
LGALS7	NM_002307.4
LOC285141	NR_110644.1; XM_017003875.1; NM_001388469.1; NM_001290030.2; NM_001388471.1; NM_001388470.1; NM_001388468.1; NM_001388467.1; NM_001290031.1; XM_011511001.2; NM_001289947.2
TRAC	X02592.1
TRBC1	BC030533.1
TRBC2	ENSG00000211772
ZNF678	NR_102302.2, NM_001367910.1, NM_178549.4, NM_001367909.1, NM_001367911.1

【０２３１】

均等物

このように、本開示に記載される技術のいくつかの態様及び実施形態について説明してきたが、当業者であれば、様々な変更、修正、及び改良を容易に思いつくであろうことが理解されるであろう。このような変更、修正、及び改良は、本明細書に記載される技術の精神及び範囲内にあることが意図される。例えば、当業者は機能を果たす及び／又は結果及び／又は本明細書に記載される利点の１つ又は複数を得るための多様な別の手段及び／又は構造を容易に予見し、このような変形及び／又は修正のそれぞれは、本明細書に記載される実施形態の範囲内と見なされる。当業者であれば、日常的実験のみを使用して、本明細書に記載される特定の実施形態の多数の均等物を認識し、又は見極めることができるであろう。したがって、前述の実施形態は単なる例として提示され、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内で、発明の実施形態は、具体的に記載されるのとは別の様式で実施されてもよいと理解されるべきである。さらに、特徴、本明細書に記載されるシステム、物品、キット、及び／又は方法が相反しない場合、そのような特徴、システム、物品、キット及び／又は方法の２つ以上の任意の組み合わせは、本開示の範囲内に含まれる。

【０２３２】

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

【０２３３】

「プログラム」又は「ソフトウェア」という用語は、本明細書では一般的な意味で使用され、上で説明したように様々な態様を実装するように、コンピュータ又は他のプロセッサをプログラムするために使用できる、任意の種類のコンピュータコード又はコンピュー

タ実行可能命令のセットを指す。さらに、一態様によれば、１つ又は複数のコンピュータプログラムは、実行時に、本開示の方法を実行するための方法は、単一のコンピュータ又はプロセッサ上に常駐する必要はなく、いくつかの異なるコンピュータ又はプロセッサ間でモジュラー様式で分散させて、本開示の様々な態様が実装されてもよいことが理解されるべきである。

【０２３４】

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

【０２３５】

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

【０２３６】

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

【０２３７】

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

【０２３８】

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

【０２３９】

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

【０２４０】

また、説明したように、いくつかの態様は、１つ又は複数の方法として具体化されてもよい。方法の一部として実行される行為は、任意の適切な様式で順序付けされてもよい。

したがって、例示的な実施形態では連続的な動作として示されていても、いくつかの動作を同時に実行することを含んでもよい、図示とは異なる順序で動作が実行される実施形態が構築されてもよい。

【０２４１】

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

【０２４２】

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

【０２４３】

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

【０２４４】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される、１つ又は複数の要素の一覧を参照する「少なくとも１つの」という語句は、要素の一覧内の要素の任意の１つ又は複数から選択される少なくとも１つの要素を意味するものと理解されるが、必ずしも要素の一覧内に具体的に列挙された各要素及び全要素の少なくとも１つを含む必要はなく、要素の一覧内の要素の任意の組み合わせを排除しない。この定義はまた、「少なくとも１つの」という語句が指し示す要素の一覧内で具体的に特定された要素以外の要素が、特定された要素に関連しているかどうかにかかわらず、任意選択的に存在できるようにする。したがって、非限定的例として、「Ａ及びＢの少なくとも１つ」（又は、同等に「Ａ又はＢの少なくとも１つ」又は、同等に「Ａ及び／又はＢの少なくとも１つ」）は、一実施形態では、Ｂが存在しない（及び任意選択的にＢ以外の要素を含む）少なくとも１つの、任意選択的に２つ以上のＡ；別の実施形態では、Ａが存在しない（及び任意選択的にＡ以外の要素を含む）少なくとも１つの、任意選択的に２つ以上のＢ；さらに別の実施形態では、少なくとも１つの、任意選択的に２つ以上のＡと、少なくとも１つの、任意選択的に２つ以上のＢ（及び任意選択的にその他の要素を含む）などを指し得る。

【０２４５】

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

【０２４６】

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

【図面】

【図１】

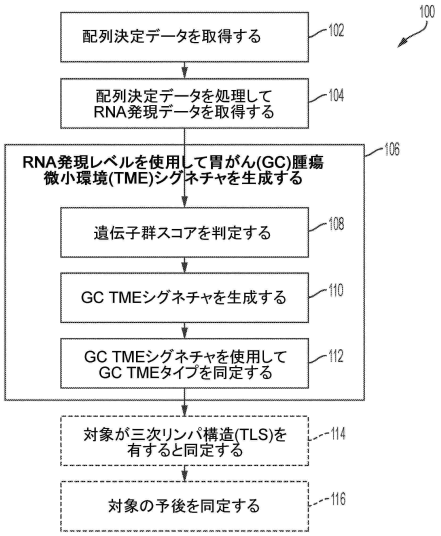


図1

【図２】

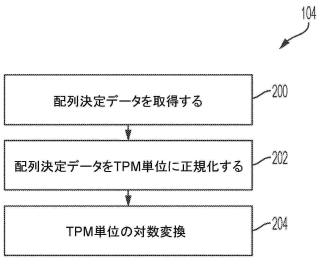


図2

【図３】

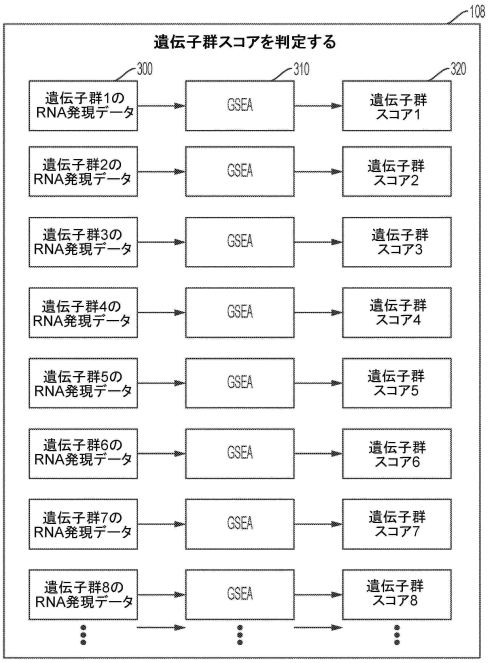


図3

【図４】

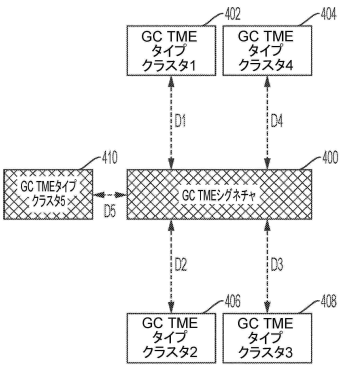


図4

【図５Ａ】

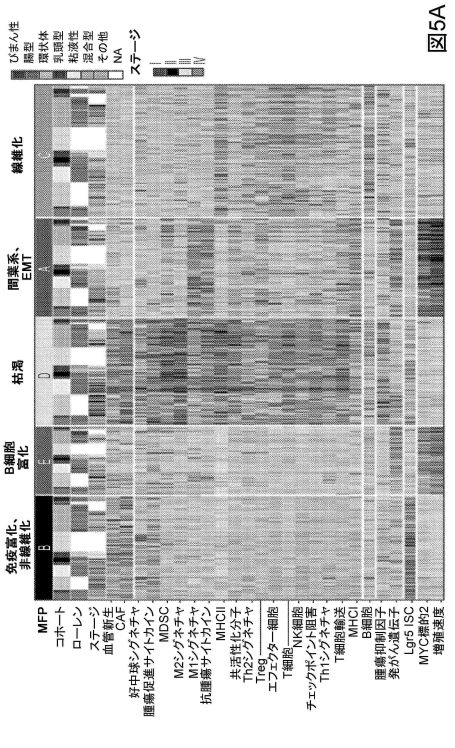


図5A

【図５Ｂ】

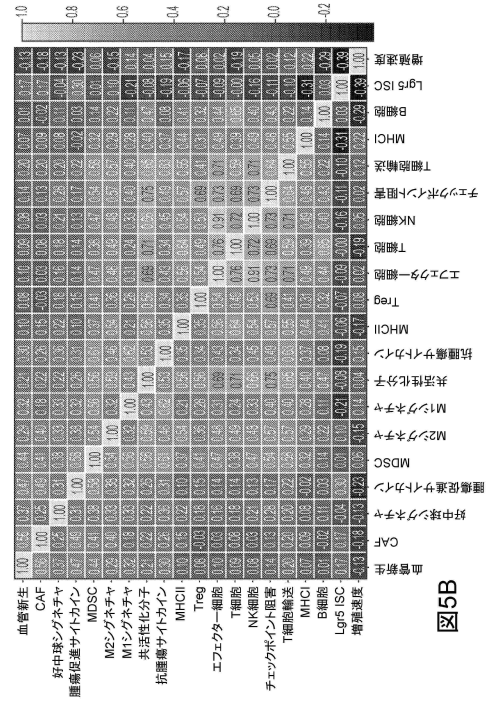


図5B

【図６】

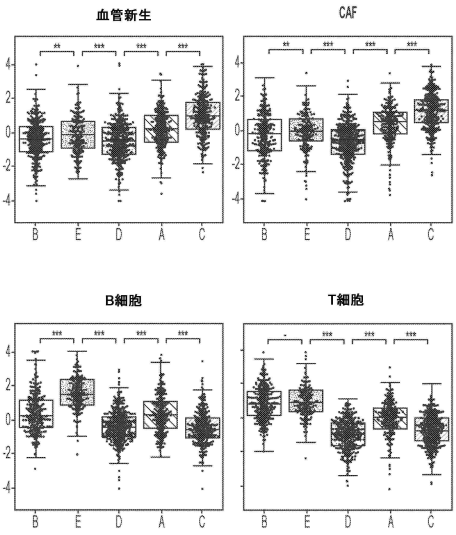


図6

【図７－１】

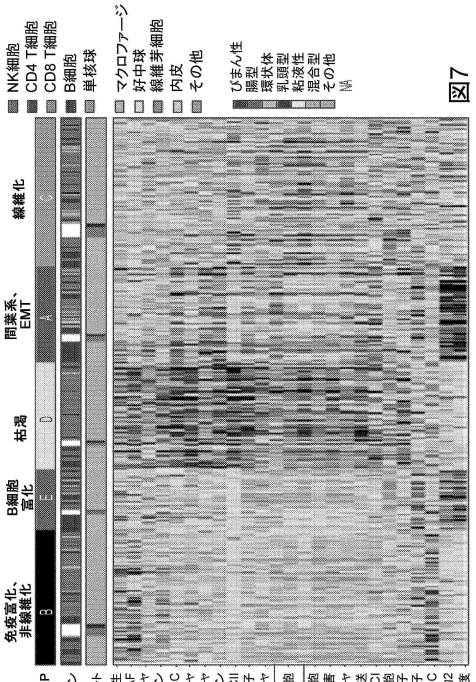


図7

【図７－２】

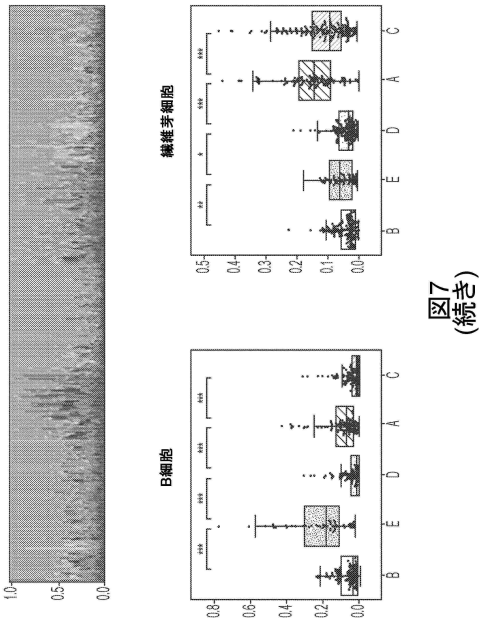


図7
(続き)

【図８Ａ】

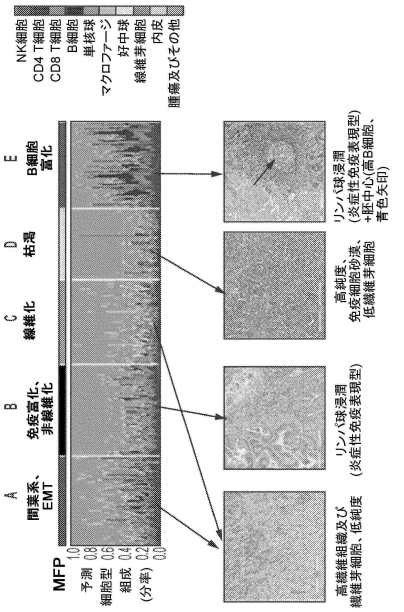


図8A

【図８Ｂ】

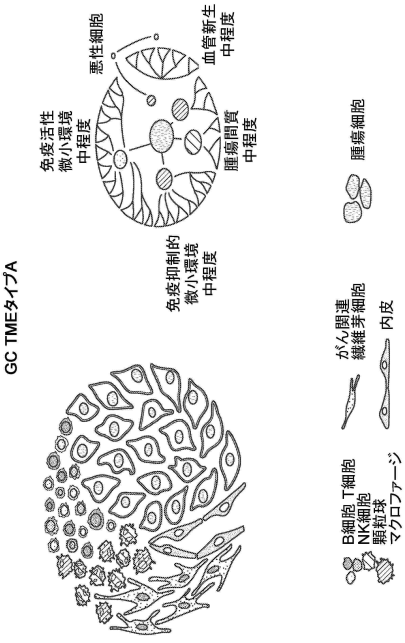


図8B

【図８Ｃ】

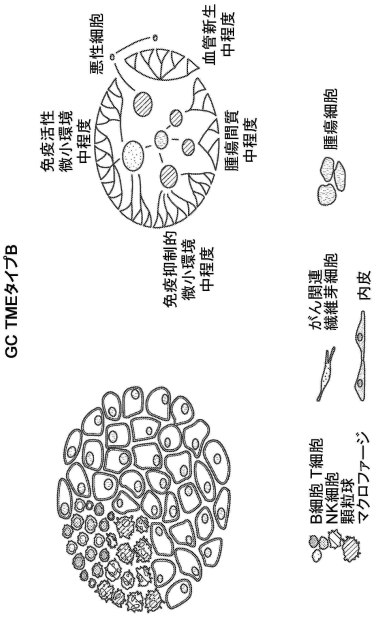


図8C

【図８Ｄ】

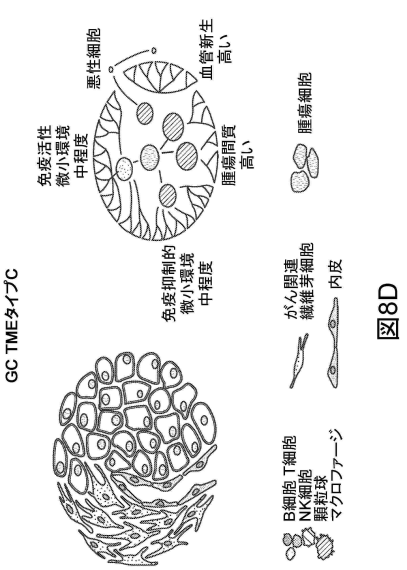


図8D

【図８Ｅ】

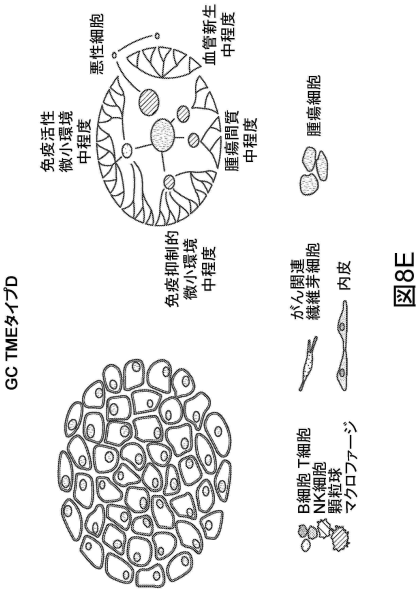


図8E

【図８Ｆ】

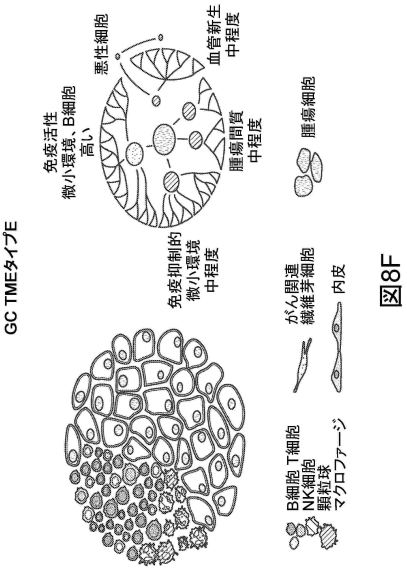


図8F

【図９－１】

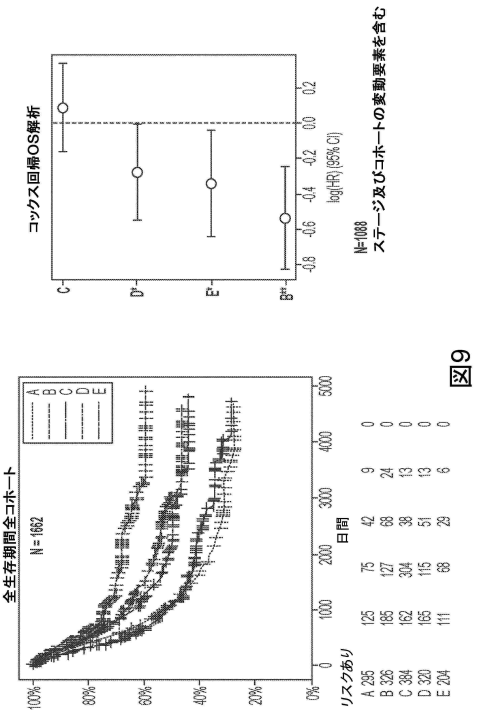


図9

【図９－２】

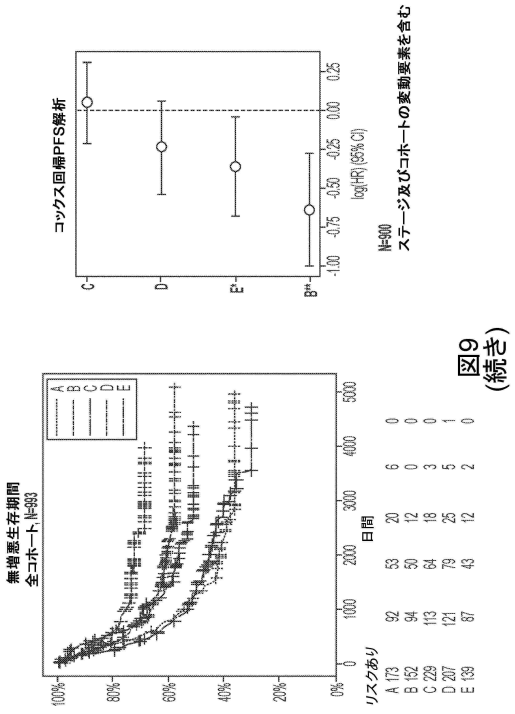


図9
(続き)

【図１０】

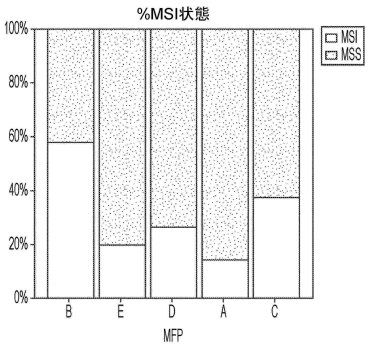


図10

【図１１Ａ】

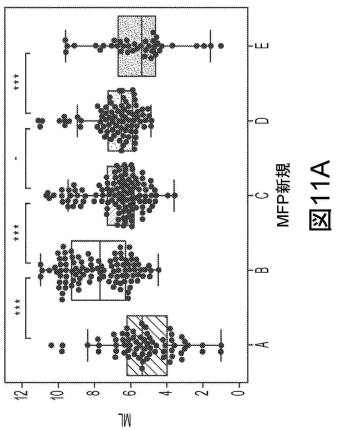


図11A

【図１１Ｂ】

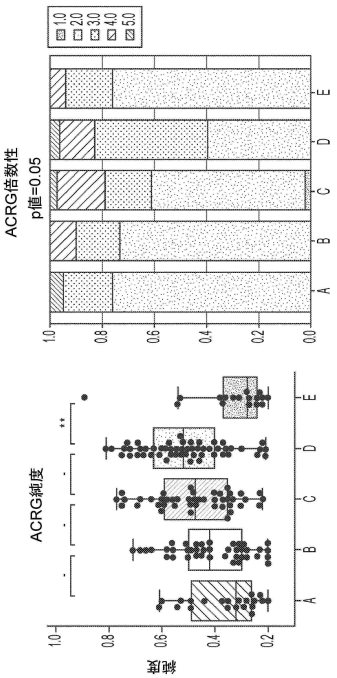


図11B

【図１２】

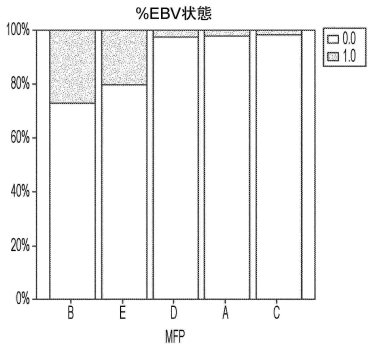


図12

【図１３】

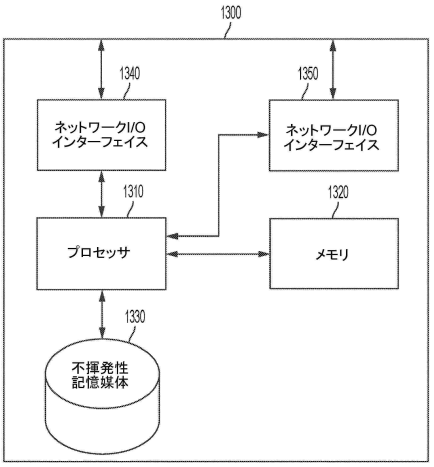


図13

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019538

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

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12Q

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, Sequence Search, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112 133 365 A (NANFANG HOSPITAL SOUTHERN MEDICAL UNIV) 25 December 2020 (2020-12-25) the whole document ----- -/--	1,2, 4-10,21

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 June 2022	23/06/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Botz, Jürgen

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019538

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZENG DONGQIANG ET AL: "Tumor Microenvironment Characterization in Gastric Cancer Identifies Prognostic and Immunotherapeutically Relevant Gene Signatures", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 7, no. 5, 1 May 2019 (2019-05-01), pages 737-750, XP055930069, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0436 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article-pdf/7/5/737/2343675/737.pdf> the whole document -----	1,2, 4-10,21
X	WANG MINGMING ET AL: "Identification of immune cells and mRNA associated with prognosis of gastric cancer", BMC CANCER, vol. 20, no. 1, 12 March 2020 (2020-03-12), XP55929999, DOI: 10.1186/s12885-020-6702-1 Retrieved from the Internet: URL:http://link.springer.com/article/10.1186/s12885-020-6702-1/fulltext.html> the whole document -----	1,2, 4-10,21
X	LIN CHAO ET AL: "Tumour-associated macrophages-derived CXCL8 determines immune evasion through autonomous PD-L1 expression in gastric cancer.", GUT 10 2019, vol. 68, no. 10, October 2019 (2019-10), pages 1764-1773, XP002806765, ISSN: 1468-3288 the whole document -----	1,2, 4-10,21
X	FAN XUEKE ET AL: "The impaired anti-tumoral effect of immune surveillance cells in the immune microenvironment of gastric cancer", CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 219, 1 October 2020 (2020-10-01), page 108551, XP55930015, AMSTERDAM, NL ISSN: 1521-6616, DOI: 10.1016/j.clim.2020.108551 the whole document -----	1,2, 4-10,21

-/--

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019538

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PERNOT SIMON ET AL: "Infiltrating and peripheral immune cell analysis in advanced gastric cancer according to the Lauren classification and its prognostic significance", GASTRIC CANCER, SPRINGER SINGAPORE, SINGAPORE, vol. 23, no. 1, 2 July 2019 (2019-07-02), pages 73-81, XP036978807, ISSN: 1436-3291, DOI: 10.1007/S10120-019-00983-3 [retrieved on 2019-07-02] the whole document -----	1,2, 4-10,21
X	SAMMARCO GIUSEPPE ET AL: "Mast Cells, Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Human Gastric Cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, vol. 20, no. 9, 29 April 2019 (2019-04-29) , page 2106, XP55929997, DOI: 10.3390/ijms20092106 the whole document -----	1,2, 4-10,21

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/019538

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 112133365 A	25-12-2020	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

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

(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　クドリャショワ，オルガ
ロシア国，１０９３４１ モスクワ ペレルバ ５４－１１
(72)発明者　メリホワ，ダリア
アルメニア国，エレバン ００７０ ヴァルダナンツ ストリート ２２ アパートメント ６９ ボストンジーン テクノロジーズ エルエルシー内
(72)発明者　コトロフ，ニキータ
キプロス国，レメソス ４０４１ クリスタキ クラノウ ２１ ５
(72)発明者　グサコバ，マリア
ロシア国，クラスノダール クライ ウスチ－ラビンスク プロレタルスカヤ ストリート アパートメント １９２
(72)発明者　ポズヴィロワ，スベトラーナ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２４７２ ウォータータウン エデンフィールド アベニュー １３

Ｆターム（参考）　4B063　QA01 QA19 QQ03 QQ09 QQ53 QR08 QR56 QR62 QS16 QS17
QS25 QS34 QS39 QX02
5L099　AA04