

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-512304

(P2017-512304A)

(43) 公表日 平成29年5月18日(2017.5.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50 P	2 G O 4 5
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z	4 B O 2 9
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	4 B O 6 3
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 M 1/34 Z	4 C O 8 4
G O 6 F 19/22 (2011.01)	C 1 2 N 15/00 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 250 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-550561 (P2016-550561)	(71) 出願人	515330672
(86) (22) 出願日	平成27年2月6日 (2015.2.6)		イミューンエクスプレス・プロプライエタリー・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月4日 (2016.8.4)		ImmuneXpress Pty Ltd
(86) 国際出願番号	PCT/AU2015/050043		オーストラリア4310クイーンズランド州ブーナ、レオナルド・ストリート6番
(87) 国際公開番号	W02015/117204	(74) 代理人	100091982
(87) 国際公開日	平成27年8月13日 (2015.8.13)		弁理士 永井 浩之
(31) 優先権主張番号	2014900363	(74) 代理人	100091487
(32) 優先日	平成26年2月6日 (2014.2.6)		弁理士 中村 行孝
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)	(74) 代理人	100082991
			弁理士 佐藤 泰和
		(74) 代理人	100105153
			弁理士 朝倉 悟
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 バイオマーカーシグネチャー法ならびにそのための装置およびキット

(57) 【要約】

本発明は、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または生物学的対象における少なくとも1つの状態の予後において使用するための指標を導出するための方法、キット、および装置、ならびにそれに関連する試薬および組成物を開示する。また、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または生物学的対象における少なくとも1つの状態の予後において使用するためのバイオマーカーシグネチャーも開示される。本発明はさらに、バイオマーカーシグネチャーにおいて使用するためのバイオマーカーを同定するための、方法、キットおよび装置、ならびにそれに関連する試薬および組成物を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する生物学的対象の尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) バイオマーカー値のペアを決定すること、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも 1 つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いて導出バイオマーカー値を決定すること、導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーのペアの濃度比を示す、および

c) 前記導出バイオマーカー値を用いて指標を決定することを含む、方法。

10

【請求項 2】

a) バイオマーカー値の第 1 のペアを用いて第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること、第 1 の導出バイオマーカー値は第 1 の免疫系バイオマーカーと第 2 の免疫系バイオマーカーとの濃度比を示す、

b) バイオマーカー値の第 2 のペアを用いて第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、第 2 の導出バイオマーカー値は第 3 の免疫系バイオマーカーと第 4 の免疫系バイオマーカーとの濃度比を示す、および

c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値とを組み合わせることにより指標を決定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

連結関数を用いて導出バイオマーカー値を組み合わせることを含み、前記連結関数は、

a) 加法モデル、

b) 線形モデル、

c) サポートベクターマシン、

d) ニューラルネットワークモデル、

e) ランダムフォレストモデル、

f) 回帰モデル、

g) 遺伝的アルゴリズム、

h) アニーリングアルゴリズム、

i) 加重和、

j) 最近傍モデル、および

k) 確率モデル

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 2 に記載の方法。

30

【請求項 4】

少なくとも部分的に電子プロセッシングデバイスを用いて実行される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの電子プロセッシングデバイスにおいて、以下のを含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法：

a) バイオマーカー値の複数のペアを取得すること、

b) 第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること、

c) 第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、および

d) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値とを加算することにより指標を決定すること。

40

【請求項 6】

少なくとも 1 つのプロセッシングデバイスにおいて、前記指標の表現を作成することを含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 7】

前記表現が

- a) 前記指標の英数表示、
- b) 前記指標と 1 以上の指標参照との比較のグラフ表示、
- c) 対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度の英数表示

を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

- a) 前記指標と指標参照とを比較すること、および
- b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記指標参照が

- a) 指標閾値範囲、
- b) 指標閾値、および
- c) 指標分布

のうちの少なくとも 1 つに基づく、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記指標参照が、参照集団中の多数の個体に関して決定された指標から導出される、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

20

前記指標参照が、その医学的状态を有するまたはその医学的状态を欠いていると診断された個体からなる参照集団の群に関して決定された指標の分布に基づく、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記参照集団が、

- a) 性別の異なる複数の個体、
- b) 人種の異なる複数の個体、
- c) 複数の健常個体、
- d) 少なくとも 1 つの診断された医学的状态に罹患している複数の個体、
- e) 少なくとも 1 つの診断された医学的状态を欠いている複数の個体、
- f) 少なくとも 1 つの医学的状态の臨床徴候を示す複数の個体、
- g) 各個体群が各診断された医学的状态に罹患している、第 1 の群および第 2 の群、並びに

30

h) 第 1 の個体群が診断された医学的状态に罹患しており、第 2 の群が診断された医学的状态を欠いている、第 1 の群および第 2 の個体群を含む、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記指標が、生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用するためのものであり、前記参照集団が、

- a) 少なくとも 1 つの医学的状态の臨床徴候を呈する個体、
- b) 少なくとも 1 つの医学的状态を有すると診断された個体、
- c) 少なくとも 1 つの医学的状态を欠いている診断された個体、および
- d) 健常個体

40

を含む、請求項 10 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記指標参照がデータベースから検索される、請求項 8 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記尤度が比較の結果を用いて生成された確率に基づく、請求項 8 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 16】

前記指標が、対象が第1または第2の状態を有する尤度を決定するためのものであり、

a) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、第1および第2の指標参照は第1および第2の状態を示す、および

b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む、請求項8～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

a) 前記比較の結果を用いて第1および第2の指標確率を決定すること、および

b) 第1の指標確率と第2の指標確率を組み合わせて尤度を示す状態確率を決定すること

を含む、請求項16に記載の方法。

10

【請求項 18】

第1および第2の指標参照が、参照集団の第1および第2の群に関して決定された指標の分布であり、前記第1および第2の群は、それぞれ第1または第2の状態を有すると診断された個体からなる、請求項16または17に記載の方法。

【請求項 19】

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、および

b) 前記サンプル内のポリヌクレオチド発現産物の少なくとも一部を定量して、バイオマーカー値のペアを決定すること

を含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 20】

前記ポリヌクレオチド発現産物の濃度比を少なくとも部分的に用いて指標を決定することを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

a) 以下によりポリヌクレオチド発現産物を定量すること：

i) サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、および

i i) ポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、および

b) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること

を含む、請求項19または20に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記増幅量が、

a) サイクル時間、

b) サイクル数、

c) サイクル閾値、

d) 増幅時間、および

e) 別の増幅産物の増幅量との比較

のうちの少なくとも1つである、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

a) ポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第1の導出バイオマーカー値を決定すること、

b) ポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第2の導出バイオマーカー値を決定すること、

c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定すること

を含む、請求項21または22に記載の方法。

40

【請求項 24】

前記免疫系バイオマーカーが、損傷または病原体傷害に対する炎症性応答の一部として変更される、またはその発現レベルが変更される、生物学的対象の免疫系のバイオマーカー

50

一である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

a) 少なくとも 2 つの免疫系バイオマーカーが、少なくとも 1 つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり、および

b) 指標が、指標の、少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す、

請求項 1～24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記相互相関範囲が

- a) ± 0.8 、
- b) ± 0.7 、
- c) ± 0.6 、
- d) ± 0.5 、
- e) ± 0.4 、
- f) ± 0.3 、
- g) ± 0.2 、および
- h) ± 0.1

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

各免疫系バイオマーカーが、状態相関範囲の外側にある少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、その状態相関範囲が ± 0.3 間である、請求項 25 または 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記状態相関範囲が

- a) ± 0.9 、
- b) ± 0.8 、
- c) ± 0.7 、
- d) ± 0.6 、
- e) ± 0.5 、および
- f) ± 0.4

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記性能閾値が

- a) 0.4 、
- b) 0.5 、
- c) 0.6 、
- d) 0.7 、
- e) 0.8 、および
- f) 0.9

のうちの少なくとも 1 つの説明分散を示す、請求項 25～28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記免疫系バイオマーカー値が、核酸分子およびタンパク質性分子の 1 以上から選択される分子のレベルまたは存在量を示す、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記指標が、対象が *inSIRS* または *ipSIRS* を有する尤度を決定するためのものであり、

a) PLA2G7 遺伝子および PLAC8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 1 のペアを決定すること、

10

20

30

40

50

b) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 2 のペアを決定すること、および

c) バイオマーカー値の第 1 および第 2 のペアを用いて指標を決定することを含む、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記指標が、対象が i n S I R S または健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第 1 および第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される A 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される B 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記指標が、対象が i p S I R S または健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第 1 および第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される C 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される D 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記指標が、対象が i n S I R S または i p S I R S を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1 および第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される E 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される F 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記指標が、対象が i n S I R S または i p S I R S を有する尤度を決定するためのものであり、バイオマーカー値が、第 1、第 2、第 3 および第 4 の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される G 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、

b) 第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される H 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、

c) 第 3 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義される I 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

10

20

30

40

50

b) 第4のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるJ群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

第1のIRS免疫系バイオマーカーがPLA2G7発現産物であり、第2のIRS免疫系バイオマーカーがPLAC8発現産物であり、第3のIRS免疫系バイオマーカーがCEACAM4発現産物であり、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカーがLAMP1発現産物である、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記指標が、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるK群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

前記指標が、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記指標が、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状態の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための装置であって、

a) バイオマーカー値のペアを決定し、ここで、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示し、

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いて導出バイオマーカー値を決定し、ここで、導

10

20

30

40

50

出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーのペアの濃度比を示し、かつ

c) 前記導出バイオマーカー値を用いて指標を決定する

少なくとも1つの電子プロセッシングデバイスを含む、装置。

【請求項41】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは逆転写mRNAの第1および第2のペアを含んでなり、第1のペアはP L A C 8逆転写mRNAとP L A 2 G 7逆転写mRNAとを含んでなり、かつ、第2のペアはC E A C A M 4逆転写mRNAとL A M P 1逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

10

【請求項42】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるA群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、本明細書で定義されるB群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

【請求項43】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるC群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、本明細書で定義されるD群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

20

【請求項44】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるE群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、本明細書で定義されるF群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

30

【請求項45】

逆転写mRNAの少なくとも2つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも2つのペアは、逆転写mRNAの第1のペアと第2のペアとを含んでなり、第1のペアは第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなり、第2のペアは第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は本明細書で定義されるG群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は本明細書で定義されるH群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は本明細書で定義されるI群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は本明細書で定義されるJ群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、組成物。

40

【請求項46】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブ

50

リダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるK群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

【請求項47】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

【請求項48】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

【請求項49】

前記少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブが逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズされる、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項50】

前記逆転写mRNAが免疫系の成分に由来する、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項51】

前記逆転写mRNAが白血球に由来する、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項52】

前記逆転写mRNAが血液細胞に由来する、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項53】

前記逆転写mRNAが末梢血細胞に由来する、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項54】

逆転写mRNAを検出するための標識された試薬をさらに含んでなる、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項55】

前記標識された試薬が、標識された前記少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブである、請求項54に記載の組成物。

【請求項56】

前記標識された試薬が、標識された前記逆転写mRNAである、請求項54に記載の組成物。

【請求項57】

i n S I R Sおよびi p S I R Sからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、試薬の第1のペアと試

10

20

30

40

50

薬の第2のペアとを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、試薬の第1のペアは、(i) PLA2G7 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii) PLAC8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、試薬の第2のペアは、(iii) CEACAM4 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(iv) LAMP1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる、キット。

【請求項58】

i n S I R S および健常状態からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii) 第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるA群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるB群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項59】

i p S I R S および健常状態からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii) 第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるC群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるD群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項60】

i n S I R S および i p S I R S からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii) 第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるE群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるF群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項61】

i n S I R S および i p S I R S からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、試薬の第1のペアと試薬の第2のペアとを含んでなる試薬の少なくとも2つのペアを含んでなり、試薬の第1のペアは、(i) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii) 第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、試薬の第2のペアは、(i) 第3の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii) 第4の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるG群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるH群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第3の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるI群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるJ群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項62】

軽度敗血症および重度敗血症からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii)第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるK群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項63】

軽度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii)第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項64】

重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii)第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項65】

i n S I R S および i p S I R S からなる群から選択される少なくとも1つの状態の対象における発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すこと、前記指標は対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a)バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b)前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つのペアの濃度比を示す、および(c)前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づいて指標を決定することを含んでなり、ここで、前記バイオマーカー値のペアは、

a) 第1および第2のバイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなるバイオマーカー値の第1のペア、ここで、第1の免疫系バイオマーカーは P L A 2 G 7 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する、および

b) それぞれ第3および第4の免疫系バイオマーカーに対応する第3および第4のバイオマーカー値を含んでなるバイオマーカー値の第2のペア、ここで、第3の免疫系バイオマーカーは C E A C A M 4 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第4の免疫系バイオマーカーは L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する、のうち少なくとも1つを含んでなる、方法。

【請求項66】

指標決定法が、バイオマーカー値の第1のペアおよび第2のペアを決定すること、並び

にバイオマーカー値の第1のペアを用いて計算される第1の導出バイオマーカー値およびバイオマーカー値の第2のペアを用いて計算される第2の導出バイオマーカー値を決定すること、ならびに第1の導出バイオマーカーと第2の導出バイオマーカー値の組合せに基づき指標を決定することを含んでなる、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

対象において *i n S I R S* の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき *i n S I R S* を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における *i n S I R S* の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーのペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカーは第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるA群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の *I R S* 免疫系バイオマーカーは、本明細書で定義されるB群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法。

【請求項68】

対象において *i p S I R S* の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき *i p S I R S* を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における *i p S I R S* の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカーは第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるC群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の *I R S* 免疫系バイオマーカーは、本明細書で定義されるD群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法。

【請求項69】

対象において *i n S I R S* および *i p S I R S* からなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バ

イオマーカ-の濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ-値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ-値を決定すること、前記導出バイオマーカ-値は前記免疫系バイオマーカ-の少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカ-値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ-値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカ-に対応する第1および第2のバイオマーカ-値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカ-は第1のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカ-は第2のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子は、本明細書で定義されるE群IRS免疫系バイオマーカ-遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカ-は、本明細書で定義されるF群IRS免疫系バイオマーカ-遺伝子から選択される、方法。

10

【請求項70】

対象においてinSIRSおよびipSIRSからなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ-値の少なくとも2つのペアを決定すること、各バイオマーカ-値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカ-に関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカ-の濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ-値の少なくとも2つのペアを用いて少なくとも2つの導出バイオマーカ-値を決定すること、前記導出バイオマーカ-値は前記免疫系バイオマーカ-の各ペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも2つの導出バイオマーカ-値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ-値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカ-に対応する第1および第2のバイオマーカ-値を含んでなるバイオマーカ-値の第1のペア(第1の免疫系バイオマーカ-は、第1のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカ-は、第2のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する)と、それぞれ第3および第4の免疫系バイオマーカ-に対応する第3および第4のバイオマーカ-値を含んでなるバイオマーカ-値の第2のペア(第3の免疫系バイオマーカ-は、第3のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第4の免疫系バイオマーカ-は、第4のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する)とを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子は、本明細書で定義されるG群IRS免疫系バイオマーカ-遺伝子から選択され、第2のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子は、本明細書で定義されるH群IRS免疫系バイオマーカ-遺伝子から選択され、第3のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子は、本明細書で定義されるI群IRS免疫系バイオマーカ-遺伝子から選択され、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカ-遺伝子は、本明細書で定義されるJ群IRS免疫系バイオマーカ-遺伝子から選択される、方法。

20

30

40

【請求項71】

対象において軽度敗血症および重度敗血症からなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ-値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカ-値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカ-に関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカ-の濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ-値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ-値を決定すること、前記導出バイ

50

オマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c)前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカーは第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるK群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカーは、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法。

10

【請求項72】

対象において軽度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a)バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b)前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c)前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカーは第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカーは、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法。

20

30

【請求項73】

対象において重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a)バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b)前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c)前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカーは第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカーは、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法。

40

50

【請求項 7 4】

対象からサンプルを採取すること、および指標決定法に従って指標を得ることを含んでなる、請求項 6 5～7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

対象から採取したサンプルを検査室に送ることを含んでなり、そこで指標が決定される、請求項 6 5～7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

生物学的対象において *i n S I R S* と *i p S I R S* を識別するための方法であって、

a) *S I R S* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、
前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、

i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 1 のペア、

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 2 のペア
からなる群から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ *i n S I R S* および *i p S I R S* を示す、および

e) 比較の結果に従って、対象が *i n S I R S* または *i p S I R S* を有する尤度を決定すること
を含む、方法。

【請求項 7 7】

生物学的対象において *i n S I R S* と健常状態とを識別するための方法であって、

a) *S I R S* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、
前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子と第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される A 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される B 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ *i n S I R S* および健常状態を示す、および

e) 比較の結果に従って、対象が *i n S I R S* または健常状態を有する尤度を決定すること
を含む、方法。

【請求項 7 8】

生物学的対象において *i p S I R S* と健常状態とを識別するための方法であって、

a) *S I R S* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、
前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子と第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される C 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子

10

20

30

40

50

は、本明細書で定義されるD群I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれi p S I R Sおよび健常状態を示す、および

e) 比較の結果に従って、対象がi p S I R Sまたは健常状態を有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項79】

生物学的対象においてi n S I R Sとi p S I R Sを識別するための方法であって、

a) S I R Sの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第1のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子および第2のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるE群I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるF群I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれi n S I R Sおよびi p S I R Sを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象がi n S I R Sまたはi p S I R Sを有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項80】

生物学的対象においてi n S I R Sとi p S I R Sを識別するための方法であって、

a) S I R Sの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、

i) 第1のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子および第2のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子が本明細書で定義されるG群I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子が本明細書で定義されるH群I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、バイオマーカー値の第1のペア、

i i) 第3のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子および第4のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第3のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子が本明細書で定義されるI群I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4のI R S免疫系バイオマーカー遺伝子が本明細書で定義されるJ群I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、バイオマーカー値の第2のペアからなる群から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれi n S I R Sおよびi p S I R Sを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象がi n S I R Sまたはi p S I R Sを有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項81】

生物学的対象において軽度敗血症と重度敗血症を識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、
前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子と第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される K 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される L 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ軽度敗血症および重度敗血症を示す、および

e) 比較の結果に従って、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項 8 2】

生物学的対象において軽度敗血症と敗血性ショックを識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、
前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子と第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される M 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される N 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ軽度敗血症および敗血性ショックを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項 8 3】

生物学的対象において重度敗血症と敗血性ショックを識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、
前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子と第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される O 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される P 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ重度敗血症および敗血性ショックを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定すること

を含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8 4】

- a) バイオマーカー値の第 1 のペアを用いて第 1 の導出バイオマーカーを決定すること、および
- b) バイオマーカー値の第 2 のペアを用いて第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、および
- c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定すること
- を含む、請求項 7 6 または 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 5】

第 1 および第 2 の指標参照が、参照集団の第 1 および第 2 の群に関して決定された指標の分布であり、第 1 および第 2 の群がそれぞれ *i n S I R S* および *i p S I R S* を有すると診断された個体からなる、請求項 7 6 ～ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

- a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、
- b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、
- c) i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペア、

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペア

からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを取得するために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、

- d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および
- e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項 8 7】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

- a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、
- b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、
- c) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される A 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される B 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

- d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および
- e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項 8 8】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

- a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、
- b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、
- c) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第 2

の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される C 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される D 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項 89】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される E 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される F 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて医学的状态を有する生物学的対象の尤度を評価することを含む、方法。

【請求項 90】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) i) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子および第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペア、ここで、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される G 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される H 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

ii) 第 3 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子および第 4 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペア、ここで、第 3 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される I 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 4 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される J 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される

からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを取得するために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項 91】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレ

10

20

30

40

50

オチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるK群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて医学的状态を有する生物学的対象の尤度を評価することを含む、方法。

【請求項92】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項93】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項94】

a) ポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第1の導出バイオマーカー値を決定すること、

b) ポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第2の導出バイオマーカー値を決定すること、

c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を加算することにより

10

20

30

40

50

指標を決定すること

を含む、請求項 8 6 ～ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 5】

a) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、第 1 および第 2 の指標参照は第 1 および第 2 の参照集団群に関して決定された指標の分布であり、第 1 および第 2 の群の一方はその医学的状态を有すると診断された個体からなる、および

b) 比較の結果に従って、対象がその医学的状态を有する尤度を決定することを含む、請求項 8 6 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記増幅量が、

- a) サイクル時間、
- b) サイクル数、
- c) サイクル閾値、
- d) 増幅時間、および
- e) 別の増幅産物の増幅量との比較

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 7 6 ～ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 7】

生物学的対象がある医学的状态を有する尤度を評価する上で使用するための方法であって、1 以上のプロセッシングデバイスにおいて、

a) バイオマーカー値のペアを決定すること、前記バイオマーカー値のペアは、

i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 1 のペア、

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 2 のペア

からなる群から選択される、

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、

c) 予め決定された第 1 および第 2 の指標参照をデータベースから検索すること、前記第 1 および第 2 の指標参照は、参照集団の第 1 および第 2 の群から決定された指標に基づいて決定され、これらの群のうち一方はその医学的状态を有すると診断された個体からなる、

d) 前記指標を第 1 および第 2 の指標参照と比較すること、

e) 比較の結果を用いて対象がその医学的状态を有することを示す確率を決定すること、および

f) 前記確率の表現を作成すること、前記表現は、ユーザーが、生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価することができるようディスプレイに表示される、

を含む、方法。

【請求項 9 8】

a) バイオマーカー値の第 1 のペアを用いて第 1 の導出バイオマーカーを決定すること、

b) バイオマーカー値の第 2 のペアを用いて第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、および

c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定すること

を含む、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 9 9】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用される指標を決定するための装置であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得するサンプル採取デバイス、前記サン

10

20

30

40

50

ブルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量する測定デバイス、前記バイオマーカー値のペアは、

i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 1 のペア、

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 2 のペア

からなる群から選択される、

c) i) 前記測定デバイスからバイオマーカー値のペアの提示を受け取る、

i i) 前記バイオマーカー値を用い、第 1 および第 2 のポリヌクレオチド発現産物の濃度比を用いて指標を決定する、

i i i) 前記指標を少なくとも 1 つの指標参照と比較する、

i v) 比較の結果を用いて、対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を決定する、および

v) ユーザーへのディスプレイ表示のために指標および尤度の表現を作成する少なくとも 1 つのプロセッシングデバイスを含む、装置。

【請求項 100】

生物学的対象において *i n S I R S* と *i p S I R S* を識別するための方法であって、

a) *S I R S* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 測定デバイスにおいて、

i) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること

i i) (1) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペアに関する増幅量、

(2) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペアに関する増幅量

を含む、ポリヌクレオチド発現産物の定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、

c) プロセッシングシステムにおいて、

i) 前記増幅量を検索すること、

i i) (1) 第 1 のペアに関して増幅量の間の違いを決定することによりポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペアの濃度比を示す第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること

(2) 第 2 のペアに関して増幅量の間の違いを決定することによりポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペアの濃度比を示す第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること、

(3) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定すること

により指標を決定すること、

i i i) 予め決定された第 1 および第 2 の指標参照をデータベースから検索すること、前記第 1 および第 2 の指標参照は、参照集団の第 1 および第 2 の群から決定された指標の分布であり、第 1 および第 2 の群はそれぞれ *i n S I R S* および *i p S I R S* を有すると診断された個体からなる、

i v) 前記指標を第 1 および第 2 の指標参照と比較すること、

v) 比較の結果を用いて対象が第 1 の群または第 2 の群に分類される確率を決定すること、

v i) 前記指標および前記確率を少なくとも部分的に示す表現を作成すること、および

v i i) ユーザーが、生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価できるように、ユーザーに前記表現を提供すること

を含む、方法。

【請求項 101】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 複数のバイオマーカー値を決定すること、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも 1 つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値を示し、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、ここで、

i) 少なくとも 2 つのバイオマーカーが、少なくとも 1 つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり、および

ii) 指標が、指標の、少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す、

ことを含む、方法。

【請求項 102】

a) 複数の測定バイオマーカー値を決定すること、各測定バイオマーカー値は生物学的対象の対応するバイオマーカーの測定値である、および

b) 少なくとも 1 つの導出バイオマーカー値を決定するために、測定バイオマーカー値のうちの少なくとも 1 つに関数を適用することにより指標を決定すること、前記少なくとも 1 つの導出バイオマーカー値は対応する導出バイオマーカーの値を示す、

を含む、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

前記関数が、

a) 2 つのバイオマーカー値の掛け算、

b) 2 つのバイオマーカー値の割り算、

c) 2 つのバイオマーカー値の足し算、

d) 2 つのバイオマーカー値の引き算、

e) 2 つのバイオマーカー値の比、

f) 少なくとも 2 つのバイオマーカー値の加重合計、

g) 少なくとも 2 つのバイオマーカー値の対数和、および

h) 少なくとも 2 つのバイオマーカー値のシグモイド関数

のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 102 に記載の方法。

【請求項 104】

2 つの測定バイオマーカー値の比に対応する少なくとも 1 つの導出バイオマーカー値を決定することを含む、請求項 102 に記載の方法。

【請求項 105】

指標を表す指標値を決定するために、少なくとも 2 つのバイオマーカー値を組み合わせることを含む、請求項 101 ~ 104 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

連結関数を用いて少なくとも 2 つのバイオマーカー値を組み合わせることを含み、連結関数が

a) 加法モデル、

b) 線形モデル、

c) サポートベクターマシン、

d) ニューラルネットワークモデル、

e) ランダムフォレストモデル、

f) 回帰モデル、

g) 遺伝的アルゴリズム、

h) アニーリングアルゴリズム、

10

20

30

40

50

- i) 加重和、
- j) 最近傍モデル、および
- k) 確率モデル

のうちの少なくとも1つである、請求項105に記載の方法。

【請求項107】

少なくとも2つのバイオマーカーのうちの少なくとも1つが導出バイオマーカーである、請求項105または106に記載の方法。

【請求項108】

a) 第1の導出バイオマーカー値を決定すること、前記第1の導出バイオマーカー値は第1および第2の免疫系バイオマーカーの濃度比を示す、

b) 第2の導出バイオマーカー値を決定すること、前記第2の導出バイオマーカー値は第3および第4の測定免疫系バイオマーカーの濃度比を示す、および

c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を足し合わせて指標値を生成すること

を含む、請求項101～107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項109】

少なくとも部分的に電子プロセッシングデバイスを用いて実行される、請求項101～108のいずれか一項に記載の方法。

【請求項110】

電子プロセッシングデバイスにおいて、

a) 複数の測定バイオマーカー値を受け取ること、各測定バイオマーカー値は対応する免疫系バイオマーカーの測定値である、および

b) 少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定するために、測定バイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値は対応する導出バイオマーカーの値を示す、および

c) 少なくとも1つの導出バイオマーカー値と少なくとも1つの他のバイオマーカー値を組み合わせて指標を決定すること

を含む、請求項101～109のいずれか一項に記載の方法。

【請求項111】

前記相互相関範囲が

- a) ± 0.8 、
- b) ± 0.7 、
- c) ± 0.6 、
- d) ± 0.5 、
- e) ± 0.4 、
- f) ± 0.3 、
- g) ± 0.2 、および
- h) ± 0.1

のうちの少なくとも1つである、請求項101～110のいずれか一項に記載の方法。

【請求項112】

各バイオマーカーが、状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、その状態相関範囲が ± 0.3 間である、請求項101～111のいずれか一項に記載の方法。

【請求項113】

前記状態相関範囲が

- a) ± 0.9 、
- b) ± 0.8 、
- c) ± 0.7 、
- d) ± 0.6 、
- e) ± 0.5 、および

f) ± 0.4

のうちの少なくとも1つである、請求項112に記載の方法。

【請求項114】

前記性能閾値が

- a) 0.4、
- b) 0.5、
- c) 0.6、
- d) 0.7、
- e) 0.8、および
- f) 0.9

10

のうちの少なくとも1つの説明分散を示す、請求項101～113のいずれか一項に記載の方法。

【請求項115】

前記バイオマーカー値が、核酸分子およびタンパク質性分子の1以上から選択される分子のレベルまたは存在量を示す、請求項101～114のいずれか一項に記載の方法。

【請求項116】

前記指標の表現を作成することを含む、請求項101～115のいずれか一項に記載の方法。

【請求項117】

前記表現が

- a) 前記指標の英数表示、
- b) 前記指標と1以上の指標参照との比較のグラフ表示、
- c) 対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度の英数表示

20

を含む、請求項116に記載の方法。

【請求項118】

- a) 前記指標と指標参照とを比較すること、および
- b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む、請求項101～117のいずれか一項に記載の方法。

【請求項119】

前記指標参照が

- a) 指標閾値範囲、
- b) 指標閾値、および
- c) 指標分布

30

のうちの少なくとも1つに基づく、請求項118に記載の方法。

【請求項120】

前記指標参照が、参照集団中の多数の個体に関して決定された指標から導出される、請求項118または119に記載の方法。

【請求項121】

前記指標参照が、医学的状态を有するまたは医学的状态を欠いていると診断された個体からなる参照集団の群に関して決定された指標の分布に基づく、請求項120に記載の方法。

40

【請求項122】

前記参照集団が、

- a) 性別の異なる複数の個体、
- b) 人種の異なる複数の個体、
- c) 複数の健常個体、
- d) 少なくとも1つの診断された医学的状态に罹患している複数の個体、
- e) 少なくとも1つの診断された医学的状态を欠いている複数の個体、
- f) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を示す複数の個体、
- g) 各個体群が各診断された医学的状态に罹患している、第1の群と第2の群、および

50

h) 第1の個体群が診断された医学的状态に罹患しており、第2の群が診断された医学的状态を欠いている、第1の群と第2の個体群を含む、請求項120または121に記載の方法。

【請求項123】

前記指標が、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用するためのものであり、前記参照集団が、

- a) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を呈する個体、
- b) 少なくとも1つの医学的状态を有すると診断された個体、
- c) 少なくとも1つの医学的状态を欠いている診断された個体、および
- d) 健常個体

を含む、請求項120～122のいずれか一項に記載の方法。

【請求項124】

前記指標参照がデータベースから検索される、請求項118～123のいずれか一項に記載の方法。

【請求項125】

前記尤度が比較の結果を用いて生成された確率に基づく、請求項118～124のいずれか一項に記載の方法。

【請求項126】

前記指標が、対象が第1または第2の状態を有する尤度を決定するためのものであり、

- a) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、第1および第2の指標参照は第1および第2の状態を示す、および
- b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む、請求項118～125のいずれか一項に記載の方法。

【請求項127】

- a) 前記比較の結果を用いて第1および第2の指標確率を決定すること、および

b) 第1の指標確率と第2の指標確率を組み合わせる尤度を示す状態確率を決定することを含む、請求項126に記載の方法。

【請求項128】

第1および第2の指標参照が、参照集団の第1および第2の群に関して決定された指標の分布であり、前記第1および第2の群は、それぞれ第1または第2の状態を有すると診断された個体からなる、請求項126または127に記載の方法。

【請求項129】

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、および

b) 前記サンプル内のポリヌクレオチド発現産物の少なくとも一部を定量してバイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、

c) 前記バイオマーカー値のペアを少なくとも部分的に用いて指標を決定することを含む、請求項101～128のいずれか一項に記載の方法。

【請求項130】

ポリヌクレオチド発現産物の濃度比を少なくとも部分的に用いて指標を決定することを含む、請求項129に記載の方法。

【請求項131】

a) i) サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、および

ii) ポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること

によりポリヌクレオチド発現産物を定量すること、および

b) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定することを含む、請求項129または130に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記増幅量が、

- a) サイクル時間、
- b) サイクル数、
- c) サイクル閾値、
- d) 増幅時間、および
- e) 別の増幅産物の増幅量との比較

のうちの少なくとも1つである、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

a) ポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの増幅量の間の違いを決定することにより
第1の導出バイオマーカー値を決定すること、

b) ポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの増幅量の間の違いを決定することにより
第2の導出バイオマーカー値を決定すること、

c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を加算することにより
指標を決定すること

を含む、請求項 1 3 1 または 1 3 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記免疫系バイオマーカーが、損傷または病原体傷害に対する炎症性応答の一部として
変更される、またはその発現レベルが変更される、生物学的対象の免疫系のバイオマーカー
である、請求項 1 0 1 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記指標が、対象が *i n S I R S* および *i p S I R S* のうちの少なくとも1つを有する
尤度を決定するためのものであり、

a) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を
示すバイオマーカー値の第1のペアを決定すること、

b) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度
を示すバイオマーカー値の第2のペアを決定すること、および

c) 前記バイオマーカー値の第1および第2のペアを用いて指標を決定すること
を含む、請求項 1 0 1 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記指標が、対象が *i n S I R S* または *i p S I R S* を有する尤度を決定するためのも
のであり、

a) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を
示すバイオマーカー値の第1のペアを決定すること、

b) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度
を示すバイオマーカー値の第2のペアを決定すること、および

c) 前記バイオマーカー値の第1および第2のペアを用いて指標を決定すること
を含む、請求項 1 0 1 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記指標が、対象が *i n S I R S* または健常状態を有する尤度を決定するためのもので
あり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれ
ぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるA群 *I R S* 免疫系
バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物
からなり、かつ

b) 第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるB群 *I R S* 免疫系
バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物
からなる、

請求項 1 0 1 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記指標が、対象が *i p S I R S* または健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1 および第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される C 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される D 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項 101～134 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 139】

前記指標が、対象が *i n S I R S* または *i p S I R S* を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1 および第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される E 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される F 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

20

請求項 101～134 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 140】

前記指標が、対象が *i n S I R S* または *i p S I R S* を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1、第 2、第 3、および第 4 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される G 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、

b) 第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される H 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、

30

c) 第 3 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される I 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

d) 第 4 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される J 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項 101～134 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 141】

第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカーが P L A 2 G 7 発現産物であり、第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカーが P L A C 8 発現産物であり、第 3 の *I R S* 免疫系バイオマーカーが C E A C A M 4 発現産物であり、かつ、第 4 の *I R S* 免疫系バイオマーカーが L A M P 1 発現産物である、請求項 131 に記載の方法。

40

【請求項 142】

前記指標が、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1 および第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される K 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

50

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項101～134のいずれか一項に記載の方法。

【請求項143】

前記指標が、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項101～134のいずれか一項に記載の方法。

【請求項144】

前記指標が、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項101～134のいずれか一項に記載の方法。

【請求項145】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状態の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための装置であって、

a) 複数のバイオマーカー値を決定し、ここで、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値を示し、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定する、ここで、

i) 少なくとも2つのバイオマーカーが、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり、および

ii) 指標が、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、

プロセッシングデバイスを含む、装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

本出願は、2014年2月6日に出願された「バイオマーカーシグネチャー法ならびにそのための装置およびキット」という名称のオーストリア仮出願第2014900363号に対する優先権を主張するものであり、その全内容は引用することにより本明細書の開示の範囲とされる。

【0002】

背景技術

本発明は、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診

10

20

30

40

50

断、または生物学的対象における少なくとも1つの状態の予後において使用するための指標を導出するための方法、キット、および装置、ならびにそれに関連する試薬および組成物、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または生物学的対象における少なくとも1つの状態の予後において使用するためのバイオマーカーシグネチャー、ならびにバイオマーカーシグネチャーにおいて使用するためのバイオマーカーを同定するための、方法、キットおよび装置、ならびにそれに関連する試薬および組成物に関する。

【0003】

従来技術の説明

本明細書におけるいずれの事前掲載（もしくはそれから導き出される情報）、または既知の事項に対する参照も、事前掲載（もしくはそれから導き出される情報）または既知の事項が、本明細書が関連する努力分野における共通の一般知識の一部を形成することの承認または容認または何らかの形の示唆とは見なされず、または見なされるべきでない。

【0004】

診断目的での遺伝子発現産物の分析は公知である。このような分析は、異なる条件間の識別において使用するためのシグネチャーの作成に使用可能な1以上の遺伝子の同定を必要とする。しかしながら、このような同定は多くの遺伝子発現産物の分析を必要とする場合があり、それらは数学的に複雑で、計算コストが高く、従って、困難であり得る。バイオマーカー発見プロセスの大部分は適切な重要性を持ち得るデータのサブセットを同定することに費やされ、それから、診断的または予後の使用のためのモデルを作るためにこれらの値の組合せを用いてシグネチャーが導き出される。

【0005】

WO2004/044236には、対象の現状を決定する方法が記載されている。特に、これは、いくつかのパラメーターのそれぞれに対する個々の値を含む対象データを得ることによって達成され、これらのパラメーター値は、対象のその時の生物学的現状を示す。これらの対象のデータが、パラメーターの少なくとも一部に関する値およびその状態の兆候を含む所定のデータと比較される。その後、対象の現状、特に、1以上の状態の存在および／または不在が比較の結果に従って決定され得る。

【0006】

US2010/0028876には、癌細胞種を含む細胞種間の識別を行うことにより、癌細胞または組織サンプルなどの細胞または組織サンプルからの遺伝子発現データの比に基づいて生物学的現状または状態を診断するための方法が記載されている。本発明は、正常および癌性の肺細胞および組織で示差的に発現されてこれらの細胞および組織の識別を可能とする遺伝子のセットを提供する。このような細胞分化は、癌および癌のタイプを診断する上で重要である。これらの遺伝子セットは、アップレギュレーションまたはダウンレギュレーションの程度（変化倍率）によって同定される。これらの遺伝子セットは、正常細胞または組織と悪性細胞または組織、および悪性細胞または組織の種別間を識別するために使用することができる。よって、腫瘍の分類、腫瘍転帰の予測、処置計画の選択および監視、ならびに腫瘍進行／退縮の監視のための診断アッセイも提供される。

【0007】

しかしながら、バイオマーカー同定のための従来の方法およびバイオマーカーの従来の組合せは、比較的多数のバイオマーカーを用い、このため検査の実施には費用が高くつき、実施上のそれらの使用は限定される。加えて、従来技術には免疫系バイオマーカー比の使用も、免疫系により媒介される医学的状态の存在、不在、程度または予後を決定する上で有用な免疫系バイオマーカー比の最小セットを同定する方法も記載されていない。

【発明の概要】

【0008】

1つの広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态の存在(presence)、不在(absence)、程度(degree)または予後(prognosis)を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

10

20

30

40

50

a) バイオマーカー値のペアを決定すること、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す；

b) 前記バイオマーカー値を用いて導出バイオマーカー値を決定すること、導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカー対の濃度比を示す；および

c) 前記導出バイオマーカー値を用いて指標を決定することを含む方法を提供しようとするものである。

【0009】

典型的には、本方法は、

a) バイオマーカー値の第1のペアを用いて第1の導出バイオマーカー値を決定すること、第1の導出バイオマーカー値は第1の免疫系バイオマーカーと第2の免疫系バイオマーカーの濃度比を示す；

b) バイオマーカー値の第2のペアを用いて第2の導出バイオマーカー値を決定すること、第2の導出バイオマーカー値は第3の免疫系バイオマーカーと第4の免疫系バイオマーカーの濃度比を示す；および

c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定することを含む。

【0010】

典型的には、本方法は、連結関数を用いて導出バイオマーカー値を組み合わせることを含み、前記連結関数は、

a) 加法モデル；

b) 線形モデル；

c) サポートベクターマシン；

d) ニューラルネットワークモデル；

e) ランダムフォレストモデル；

f) 回帰モデル；

g) 遺伝的アルゴリズム；

h) アニーリングアルゴリズム；

i) 加重和；

j) 最近傍モデル；および

k) 確率モデル

のうちの少なくとも1つである。

【0011】

典型的には、本方法は、少なくとも部分的に電子プロセッシングデバイスを用いて実行される。

【0012】

典型的には、本方法は、少なくとも1つの電子プロセッシングデバイスにおいて：

a) 測定バイオマーカー値の少なくとも2つのペアを得ること、各測定バイオマーカー値は、生物学的対象の対応する免疫系バイオマーカーの測定値である；

b) 第1の免疫系バイオマーカーと第2の免疫系バイオマーカーの濃度比を示す第1の導出バイオマーカー値を決定すること；

c) バイオマーカーと第4の免疫系バイオマーカーの比を示す第2の導出バイオマーカー値を決定すること；および

d) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定することを含む。

【0013】

典型的には、本方法は、少なくとも1つのプロセッシングデバイスにおいて前記指標の

10

20

30

40

50

表現を作成することを含む。

【0014】

典型的には、前記表現は、

- a) 前記指標の英数表示；
- b) 前記指標と1以上の指標参照の比較のグラフ表示；
- c) 対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度の英数表示

を含む。

【0015】

典型的には、本方法は、

- a) 前記指標と指標参照を比較すること；および
- b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む。

10

【0016】

典型的には、前記指標参照は、

- a) 指標閾値範囲；
- b) 指標閾値；および
- c) 指標分布

のうちの少なくとも1つに基づく。

【0017】

典型的には、前記指標参照は、参照集団中の多数の個体に関して決定された指標から導出される。

20

【0018】

典型的には、前記指標参照は、その医学的状态を有するまたはその医学的状态を欠いていると診断された個体からなる参照集団の群に関して決定された指標の分布に基づく。

【0019】

典型的には、前記参照集団は、

- a) 性別の異なる複数の個体；
- b) 人種の異なる複数の個体；
- c) 複数の健常個体；
- d) 少なくとも1つの診断された医学的状态に罹患している複数の個体；
- e) 少なくとも1つの診断された医学的状态を欠いている複数の個体；
- f) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を示す複数の個体；
- g) 各個体群が各診断された医学的状态に罹患している、第1の群と第2の群；および
- h) 第1の個体群が診断された医学的状态に罹患しており、第2の群が診断された医学的状态を欠いている、第1の群と第2の個体群

を含む。

30

【0020】

典型的には、前記指標は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用するためのものであり、前記参照集団は、

- a) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を呈する個体；
- b) 少なくとも1つの医学的状态を有すると診断された個体；
- c) 少なくとも1つの医学的状态を欠いている診断された個体；および
- d) 健常個体

を含む。

40

【0021】

典型的には、前記指標参照はデータベースから検索される。

【0022】

典型的には、前記尤度は比較の結果を用いて生成された確率に基づく。

【0023】

典型的には、前記指標は、対象が第1または第2の状態を有する尤度を決定するための

50

ものであり、本方法は、

a) 前記指標と第1および第2の指標参照を比較すること、第1および第2の指標参照は第1および第2の状態を示す；および

b) 比較の結果に従って尤度を決定することを含む。

【0024】

典型的には、本方法は、

a) 前記比較の結果を用いて第1および第2の指標確率を決定すること；および

b) 第1の指標確率と第2の指標確率を組み合わせる尤度を示す状態確率を決定することを含む。

10

【0025】

典型的には、第1および第2の指標参照は、参照集団の第1および第2の群に関して決定された指標の分布であり、前記第1および第2の群は、それぞれ第1または第2の状態を有すると診断された個体からなる。

【0026】

典型的には、本方法は、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；および

b) 前記サンプル内のポリヌクレオチド発現産物の少なくとも一部を定量してバイオマーカー値のペアを決定することを含む。

20

【0027】

典型的には、本方法は、前記ポリヌクレオチド発現産物の濃度比を少なくとも部分的に用いて指標を決定することを含む。

【0028】

典型的には、本方法は、

a) 以下によりポリヌクレオチド発現産物を定量すること；

b) サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；および

30

c) ポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定することによる；および

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定することを含む。

【0029】

典型的には、前記増幅量は、

a) サイクル時間；

b) サイクル数；

c) サイクル閾値；

d) 増幅時間；および

40

e) 別の増幅産物の増幅量との比較

のうちの少なくとも1つである。

【0030】

典型的には、本方法は、

a) ポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第1の導出バイオマーカー値を決定すること；

b) ポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第2の導出バイオマーカー値を決定すること；

c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定すること

50

を含む。

【0031】

典型的には、前記免疫系バイオマーカーは、損傷または病原体傷害に対する炎症性応答の一部として変更される、またはその発現レベルが変更される、生物学的対象の免疫系のバイオマーカーである。

【0032】

典型的には、

a) 少なくとも2つの免疫系バイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり；および

b) 指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す。

10

【0033】

典型的には、前記相互相関範囲は

a) ± 0.8 ；

b) ± 0.7 ；

c) ± 0.6 ；

d) ± 0.5 ；

e) ± 0.4 ；

f) ± 0.3 ；

g) ± 0.2 ；および

h) ± 0.1

20

のうちの少なくとも1つである。

【0034】

典型的には、各免疫系バイオマーカーは、状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、その状態相関範囲は ± 0.3 間である。

【0035】

典型的には、前記状態相関範囲は

a) ± 0.9 ；

b) ± 0.8 ；

c) ± 0.7 ；

d) ± 0.6 ；

e) ± 0.5 ；および

f) ± 0.4

30

のうちの少なくとも1つである。

【0036】

典型的には、前記性能閾値は

a) 0.4 ；

b) 0.5 ；

c) 0.6 ；

d) 0.7 ；

e) 0.8 ；および

f) 0.9

40

のうちの少なくとも1つの説明分散を示す。

【0037】

典型的には、前記免疫系バイオマーカー値は核酸分子およびタンパク質性分子の1以上から選択される分子のレベルまたは存在量を示す。

【0038】

いくつかの実施態様では、前記指標は $inSIRS$ または $ipSIRS$ を有する対象の

50

尤度を決定するためのものであり、本方法は、

a) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 1 のペアを決定すること；

b) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 2 のペアを決定すること；および

c) 第 1 およびバイオマーカー値の第 2 のペアを用いて指標を決定することを含む。

【0039】

いくつかの実施態様では、前記指標は、対象が *i n S I R S* または健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値は、第 1 および第 2 の炎症反応症候群 (*I R S*) 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの *I R S* 免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群は、以下の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 1】

NUMB, RAB27A, USP3//LOC100130855, HIF1A, LBXCOR1//PIAS1//CALML4, SQRLD, C20orf74, IL10RB, PARP4, DNTTIP1, MTMR6//LOC646482, LAMP2, MAPK1, SERINC3//TTPAL, IGSF6//METTL9, RP2, C18orf32, LOC284757, MTMR10//MTMR15, SLC12A6, LCP1, CHP, PRR13, C20orf177, ZFP106, DICER1, PHF12, IFNAR1, BNIP2, UBE2A, NIN, MBD2//SNORA37, TM9SF2, RAB8B, CLIP1, WAS, DNAJC3, CDADC1, KIAA0317, MED13L, INTS6, PDK3, MYO5A, NUPL1, VEZF1, CUL4B, USP9X//USP9Y, RPS6KA3, IL17RA//CECR7, ELF1, TMX4, TAOK1, ELMO2, STAT5B//STAT5A, PAN3//EEF1A1//CHCHD2, SIPA1L1//SNORD56B//LOC145474//LOC283567, OSBPL1A, SYNJ1, U2AF1, NPEPPS//TBC1D3F//LOC440434, AP1G1, SNTB2, ZNF230//ZNF222, LYRM1, ME2, GALNT1, DYRK1A, ZMYM2, ARID4A, TOB1, DOCK11, ACTR10, ZMYM5//ZMYM2, FNDC3A, NUFIP2, STRADA, SPG11//ISLR, SPATA13//C1QTNF9, BRWD3, BACH1, CLTC, LIG4, C21orf41//BACH1, KPNB1, DHRS7, USP8, LACTB, SYNE2, ZDHHC20//LOC728099, EAPP, MED13//LOC100129112, TAOK3, NLGN3, CIT, RIPK3, CP110, ABHD2, GNAI3, GGNBP2, PXN および PTPN1

(以下、本明細書では、互換的に「A 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「A 群 *I R S* バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群は、以下の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 2】

AGFG1, BMX//HNRPD1, MCM5, TRIM28, GRWD1, ZNF574, ARRDC2, PELP1, SHPK, GPS1, FAM38A, FBXO31, C16orf58//LOC100128371, NLRC3, JMJD8, CDK10, TRAPPC2L, PRMT7, BRF1, MTA1//LOC647310//LOC100128343, PLD4, DDX54//CCDC42B, PLBD1, IRAK3, FGD4, ARG1, RANGAP1, UNC84B, SAMSNI//LOC388813, PFKL, S100A12, KIF22, LRRN1, CCDC134, LZTR1, GZMM, ICAM2, TMC8, LAT//SPNS1//NPIPL2//LOC728741//LOC730153//NPIPL3//SPIN1//LOC728888//LOC100289169//LOC728734//LOC729602//LOC100288442//LOC100288332, CLEC4D, CDK5RAP1, PPP1R16B, DAZAP1, LMF1, EDC4, IL21R//LOC283888, JMJD7-PLA2G4B//JMJD7//PLA2G4B, TMEM120B//RHOF, ENTPD1//C10orf131, ACSL1, ZC3H7B, CHERP//C19orf44//CALR3, U2AF2, PYGL, SOS2, ANKRD22, MEGF9, MGAM//LOC100124692, IL1R2, IL2RB, FCAR, IL27RA, DHX37, PATZ1, PRDM15, NOSIP, RPTOR, SPG7, DNAJA3, VNN1, SEPT9, THAP11, LPCAT2, MAN2C1, PITPNM2, NOC2L//SAMD11//LOC401010, ZMYM3, FTSJ1, KCNE1, ACTR5, FAM110A, FAM134C, LLGL2, INF2, KDM2B, ACSL4, B4GALT5, CD79B, BCL11B, ERLIN1, TLR4, EVL, SRGN, SLC37A3, GPR141, MSL3, MMP9//LOC100128028, MAP2K6, PHTF1, KLHL36, POLR3E, PCNX, PNKP, TMEM104, TRPV2,

10

20

30

SEPT1, APH1B, POLE, MED24, MPI, C12orf49, PES1, ERCC1//CD3EAP, CD177, CPD, MEF2A//LYSMD4, C14orf43, RPLP0, CDC25B, SYMPK, ARHGEF18//LOC100128573, PSTPIP2, HERC2//HERC2P2//HERC2P3//LOC440248, MAPK14, F5, PLCG1, ZNF416, AARS, KLHL2, APOBEC3A//APOBEC3B, CMTM1//CKLF, USP11, MAP3K14//LOC100133991, GOLGA3, TMEM204, S100A8, IL1R1, DHPS, PPP2R1A, UBTF, DRG2, DNMT1, USP36, ZBTB4, TSC2, KIAA0195, KIAA0182, ALOX5AP, TGIF2, ST20//C15orf37, FN3KRP, ABCD4, ZFP64, NEO1, PPIL2//YPEL1, RNPS1, NF2, SERPINB1, DDX51, PRPF6, TIMM22, SYS1//SYS1-DBNDD2//DBNDD2, RAB31, KRI1, SMARCA4, CLUAP1, C16orf67, C20orf4, CHTF8//HAS3, NPTN, CSRP2BP, AES, ODZ1, MTMR15//MTMR10, SIRPD, EEF2//SNORD37, DKC1//SNORA36A//SNORA56, CEACAM4, C12orf43, RANBP3, EEF2K, LOC338799, PLP2, AKAP8, ELAC2, AKAP1, TBC1D4, ALOX5, WSB1, BAZ1A, ETS2, GGA2, CSTF2//RAD21, METTL9, GYG1, CRAMP1L//HN1L, EVI2B, PPP1R13B, POP5, C20orf3, WDR59, KCNJ15, PGLYRP1, ELAVL1, SLC25A1, PSMD3, CDC42EP3, FTSJ3, C2CD2, RBM19, CDH26, TRMT2B, GTF2F1//LOC100130856, SNRPN//SNURF//IPW//SNORD116-16//SNORD116-18//SNORD116-21//SNORD116-22//SNORD116-17//SNORD116-19//PAR5//PAR-SN//SNORD116-2//SNORD116-25//SNORD116-26//SNORD107//SNORD115-12//SNORD115-5//SNORD115-6//SNORD115-9//SNORD116-11//SNORD116-12//SNORD116-13//SNORD116-28//SNORD116-4//SNORD64//PAR1//SNORD109A//SNORD109B//SNORD116-6//SNORD116-3//SNORD116-9//SNORD115-13//SNORD115-1//SNORD115-14//SNORD115-15//SNORD115-21//SNORD115-10//SNORD115-7//SNORD115-16//SNORD115-40//SNORD115-42//SNORD115-11//SNORD115-29//SNORD115-34//SNORD115-36//SNORD115-4//SNORD115-43//HBII-52-24//SNORD116-5//SNORD116-7//SNORD115-26//SNORD115-30//SNORD116-15//SNORD116-8//SNORD115-2//SNORD115-39//SNORD116-14//SNORD116-20//SNORD115-8//SNORD115-3//SNORD115-38//SNORD115-41//SNORD115-22//SNORD115-44//SNORD116-1//SNORD115-17//SNORD115-18//SNORD115-19//SNORD115-20//SNORD116@, SLC9A8, RPA1, ADARBI, AFG3L2, MCTP2, DACH1, SEH1L,

10

20

30

40

RRP1B, ZNF335, WDR73, TAF15, MOSPD2, WIP1//ARSG, ARRB2, PLIN5//LRG1, SNRPD3//C22orf13, CTNNB1, ZNF175, NCF4, DDX27, FBXO21, TDP1, ATXN2L, ILF3, VAPA, DDX19B//DDX19A, NCOR2, KL, MTHFS, TOM1L2//LOC246315, APOBEC3D, EXD2, CDR2//RRN3//LOC100131998//LOC653390, ADCY4, DHX33, CKLF, GTF3C1, PRKCSH, DHX35, HSPH1, CCDC92, BCOR, CCPG1//PIGB//DYX1C1, MCM3AP, FPR1, ZNF460, AKAP8L, DCAF7, RNF24, NSMCE1, PDHA1, SAFB2//SAFB, ITM2B, ZNF236, PI4KA//PI4KAP1//PI4KAP2//LOC100293141, CSTB, C14orf138, ITGAL, ARID3A, COG7, TYROBP, HP//HPR, SRCAP//SNORA30, COG1, GK//GK3P//FTL//LOC652904, C15orf63//SERF2, SERPINA6, SMG6//C17orf6, INO80, C16orf62, RAB35, PEF1, C14orf101, TMEM185A, LIMK2, CTCF, DIABLO//B3GNT4, VPS33A, UNQ1887, TBCB//POLR2I, ABHD13, SLC24A6, EDNRB, CA12, ANAPC5, TMC3, TRIAP1, ABHD12B, TDRD9, EIF2B1, CXorf59, LRRC37A3//LRRC37A2//LRRC37A//ARL17P1//LRRC37A4//LOC100294335//LOC644397, SDS, SYCP2, TBC1D8B, TMEM31, GUCY1B2, PFN1, SLC24A3, ABCC11//LONP2および ZNF257//ZNF492//ZNF99//ZNF98//LOC646864

10

20

(以下、本明細書では、互換的に「B群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「B群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる)に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

30

【0040】

いくつかの実施態様では、前記指標は、対象が i p S I R S または健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値は、第1および第2の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 3】

LTBP3, LPHN1, NR1D1//THRA, METTL9, PLD4, MAPK14, FAM102A, MYBBP1A//SPNS2, FLJ10232, SEMA4C, LMF1, PLBD1, MAN1C1, B4GALT5, ENGASE, NDRG2, TLR5, WDR4, PATZ1, CD177, LILRA5, SIRPD, ADAMTS10, TCF7, GGT7, GYG1, CDAN1, BRF1, GPR84, TMC6//LOC100131096, PGAP3, GRAP//SNORD3B-1//SNORD3B-2//LOC400581, SHPK, NOG, PVRIG//PILRB//STAG3, TDRD9, TMC8, C14orf21, NLRC4, APBA2, TBL3, LDOC1L, C16orf58//LOC100128371, KLHL3, IRAK3,

JMJD7-PLA2G4B//JMJD7//PLA2G4B, RAB31, IL10RB,
NFATC1//LOC100127994, S100A12, SLC2A3//SLC2A14, GPA33, PLXDC1,
BCL6//LOC100131635, GTPBP3, SQRL, CD7, TMEM177//LOC100125918,
FBXO31, CACNA1E, LILRA4, FAM38A, UBE2J1, SBF1//SBF1P1, TMEM204,
FCAR, CDK4/MARCH9/C3HC4, ZBTB4, PIWIL4, RNASE2//LOC643332,
PRMT7, AGFG1, CMTM1//CKLF, MCTP1, ARL11, FMNL3//PRPF40B,
FAM151B, BAHD1, OSBPL7, ZAP70, TUBGCP6, MAP2K6, NPTN, C3AR1,
CD247, S100A8, TBCD, LMNB1//PCIF1, PFKL, GRWD1, PYGL, UPP1, OMG,
SAMSN1//LOC388813, BLCAP, PTPRS, FAM20A, CARD6, SPPL2B, IL2RB,
SORT1, BST1, TAF1C//ADAD2, SEMA4F, NCAPH2, MCTP2, ZAK, CCR7,
MAN2C1, NEURL4//GPS2//D4S234E, BMX//HNRPD, TRAPPC6A, LPCAT2,
C19orf60, SLC4A10, C14orf101, TP53I3, IL1RN, AIM2, UBE2R2, PNKP,
ZNF70, SEPT1, NEO1, MPRIP, DPH1//OVCA2, C16orf67, CD58, RAB27A,
EEF2K, CLIC1, MBLAC2, IFNGR2, CRTCL/MAML2, CACNB1, GALNT3,
C19orf6, C20orf74, RALB, GPRASP1, CA4, ETS2, RP2, MARS2, RAB32, FAIM3,
C20orf24//SLA2, ZNF549, PIGL, PHTF1, IL18R1, IPO4, ZFP106, SLC12A4,
DNTTIP1, S100A11, ZNF544, ATXN1, GNLY, MID2, BACH2, INF2, ARFGAP1,
MSL3, SOS2, ARL8A, PTPRJ//OR4B1, NAT9, RHOT2//FBXL16, PNPLA1,
DNAJC13, GNG5, FAM129C, PDK, C10orf119, BATF, LMO7, KLF2, NRD1,
CLCN7, GLA, CFLAR, SYCP2, IMAGE5303689, LPGAT1, PTGDR, LAMP2,
ZNF607, INSL3//JAK3, DUSP3, PCNX, CD79B, IRAK1, ZNF550//ZNF549,
LOC100130950, SPTLC2, CTSA, RAP2C, ADCY9, MED12L, MTHFD2, CAP1,
TOR1AIP2//TOR1AIP1//IFRG15, CHP, TSEN2, LYRM1, UBE2A, NUPL1,
YIPF1, FRMD3, KAL1, CLTC, FLVCR2//RPS24, WSB2, KIAA0040, JAG1,
GPR183, N6AMT1, ZNF563, AP3B2, SERPINB2//SERPINB10, CDH2, ITFG1,
EDEM2, RNF135, HPSE, DSC1, FOXN2, RASSF2, ZNF420, ZFP28,
UBE2G2//SUMO3, PTTG1IP, PRKCB, KIT, PLEK, MAP4K4, GBA//GBAP,
CLIP1, EDEM3, SERINC3//TTPAL, TPST2, HNRPLL, TP53BP2, KCND1,
GCLM, RIT1, OSCAR, DDX59, EDNRB, ELMO2, RRAGC, AFTPH,
DCUN1D3//LYRM1, RSNB1, IFI30, SNX1, PTPN1, SEP15, ARMCX5, ALAS1,
NFKBIA, STXBP2//LOC554363//LOC100131801, C15orf24, SRI, ASGR2,
NSF//LOC728806, TRIM69, SEC23A, PLAUR,

10

20

30

40

RAB3GAP2//AURKAPS1//AURKA//SNORA36B, MAOB//NAT13, DEDD, SEC23B, COPA, EGF, STRADA, SIAE, C5, SLC30A1, ANXA4, NKG7, ABHD12B, TESK2, LONRF3, PIKFYVE, SH3BGRL3, ARMCX3, NEU1, SPAST, STX6//KIAA1614, TADA3L, LIN37//PSENEN, UBR3, WDR90, RTN2およびTMUB2

（以下、本明細書では、互換的に「C群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「C群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる）に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

10

b) 第2の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 4】

CNNM3, SLC25A45, UNC84B, ARHGEF18//LOC100128573, PIK3IP1, EPHX2, SEPT9, ITPKB, TSPYL2//GPR173, GALT, USP11, CBX7//LOC100128400, MAP3K14//LOC100133991, CDK5RAP1, KLHL36, SPG7, ZNF574, RASA3, KLHL22//KRT18, PYGO2, USP36, LCK, SKI, C5orf45//SQSTM1, PIK3C2B//LOC100130573, ANGEL1, ZCCHC14, CIRBP, ZMIZ2, TMEM120B//RHOF, NOC2L//SAMD11//LOC401010, PPP1R13B, ZNF416, PBXIP1, SMYD5//NOTO, ZNF529, EDC4, LENG8, TBC1D22A//LOC100289878, CORO7, COG8//PDF, CUL9, RASGRF2, CHERP//C19orf44//CALR3, POLR3E, CNNM4, TSC2, XYLT2//LOC100130580, TP53, LMBR1L, AKT1, SLC7A6//SLC7A6OS, LDLRAP1, SGSM2, ZNF764//ZNF747, AKAP1, RNPS1, ICAM2, KIF3A, TGIF2, VAC14//LOC100130894, CXXC5, DCAF15, TARBP1, RCAN3, IMP4, LUC7L, SIN3B, TRMT2B, POFUT2, AXIN1, PPIL2//YPEL1, NLRP1//LOC728392, TMEM63A, TMEM208, ZNF362, GNG7, CASS4, ZNF287, DGKE, CEP68, ASXL1, CLUAP1, WDR89, CD40LG, MGC57346//C17orf69, PPIE//CCDC25, FCHO1, TNPO2//SNORD41, CSNK1E//LOC400927, CLYBL, XAB2, METT10D//LOC284009, PRPF6, AKAP8, SH3BP1//PDXP, TOMIL2//LOC246315, ZNF329, ZNF274, FAM119A, SMYD3, UNC84A//C7orf20, ZNF256, PSD4, CCDC130, LIMD2//MAP3K3, ELP2, ZNF8, AFG3L2, TXK, DDX27, FBXL12, TNRC6C, TADA1L, KIAA0355//FLJ21369, ZNF211, ZNF808//ZNF578//ZNF611, SRCAP//SNORA30, BANP//RUNDC2C, ADARB1, CCDC71, KTH12, TCF25, XYLT1//LYRM2//ZC3H11A, DET1, ABCF3, PRKCZ, KIAA0141, CHI3L1, RPGRIP1, TTC31, MTMR15//MTMR10, MEF2D, TMEM50B, GLOD4, PRPF8, C14orf43, P2RX5, MSH2, PCCA, DENND4B,

10

20

30

40

SLC43A2, MAPK8IP3, TUBGCP5, C19orf2, SEH1L, CCDC104, TRIM62, TDRKH, COG1, POLR1B, AFG3L1, TYK2, RBM3, UBTF, RP11-94I2.2//NBPFI16//NBPFI11//NBPFI15//NBPFI8//NBPFI20//NBPFI10//NBPFI14//NBPFI1//LOC100288142//NBPFI12//KIAA1245//LOC100290137, ZNF41, ZNF461, PI4KA//PI4KAP1//PI4KAP2//LOC100293141, THEM4, BCL11A, CC2D1B, WDR73, BBS2//OGFOD1, RRN3//LOC653390//LOC730092//LOC100131998, NOP58, NUCKS1, ZNHIT6, RXRB, AKT3, FANCM, ERN1, FAM117B, COX11//TOM1L1, ACVR2A, RP3-402G11.5, AHCTF1, CLN8, NVL, SAPS2, DPEP3, PDE3B, DPEP2, GGA1, CCDC50, SNRPN//SNURF//IPW//SNORD116-16//SNORD116-18//SNORD116-21//SNORD116-22//SNORD116-17//SNORD116-19//PAR5//PAR-SN//SNORD116-2//SNORD116-25//SNORD116-26//SNORD107//SNORD115-12//SNORD115-5//SNORD115-6//SNORD115-9//SNORD116-11//SNORD116-12//SNORD116-13//SNORD116-28//SNORD116-4//SNORD64//PAR1//SNORD109A//SNORD109B//SNORD116-6//SNORD116-3//SNORD116-9//SNORD115-13//SNORD115-1//SNORD115-14//SNORD115-15//SNORD115-21//SNORD115-10//SNORD115-7//SNORD115-16//SNORD115-40//SNORD115-42//SNORD115-11//SNORD115-29//SNORD115-34//SNORD115-36//SNORD115-4//SNORD115-43//HBII-52-24//SNORD116-5//SNORD116-7//SNORD115-26//SNORD115-30//SNORD116-15//SNORD116-8//SNORD115-2//SNORD115-39//SNORD116-14//SNORD116-20//SNORD115-8//SNORD115-3//SNORD115-38//SNORD115-41//SNORD115-22//SNORD115-44//SNORD116-1//SNORD115-17//SNORD115-18//SNORD115-19//SNORD115-20//SNORD116@, C17orf65//ASB16, ZNF317, SNRNP200, CXorf26, MTBP, NOL11//SNORA38B, CCNL2, ALDOC, PITPNC1, FASTKD2, ZZZ3, PIK3R5, WDR82, GLDN, CHML, C15orf40, DIDO1, CLCC1//GPSM2//C1orf62, SLC35D1, SCRNI, C15orf63//SERF2, ZNF460, SAFB2//SAFB, C16orf54, DDX18, CTPS2, ZNF382, ZNF101, LIPT1//MRPL30, ITGA6, KIF21B, INPP5B, SF3A1//CCDC157, ODF2L, NUA2, CHCHD5, AHSN2//USP34, YLPM1, TERF2, ZNF830, MAN2B1//MORG1, GPATCH8, SHC1, SEPT4, SFRS2, TMC3, OTUD5, NARG1L, MKL1//KIAA1659, YTHDF1, SLC14A2, GGA3 および EXOC7

10

20

30

40

群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0041】

いくつかの実施態様では、前記指標は、対象が i n S I R S または i p S I R S を有する尤度を決定するためのものであり、バイオマーカー値は、第 1 および第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの I R S 免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 5】

10

ALKBH5 // FLJ13773, RPS19BP1, RFXANK // MEF2B // LOC729991, NA, CDC6, C19orf56, NA, ABCC2, THAP11, RTN2, MAZ, TAX1BP3, NUTF2, MPZL3, FBXW5, HIST1H2BM, CETP, PQLC1, H2AFX, KIAA0101 // CSNK1G1, STK17B, SMARCD3, LOC100134934 // CDK3, LPCAT4, LPP, MPZL2, ANKRD9, PRR13 // PCBP2, MDS2, RBM33, GATAD2B // PLIN2, PPTC7, MYBL2, OIP5, PLA2G7, CRIPT, RNF186, CCDC125, TLE3, C3orf35, SAP130, MXD1, ZHX2, CDK5RAP3, ENTPD1 // C10orf131, NDUFB7, POGZ, DOK3, MCM7, IL17F, CLPS および DUSP11

20

(以下、本明細書では、互換的に「E 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「E 群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

30

【化 6】

PIWIL4, C11orf82, ACRC, CLPTMIL, MAGED2, PLAC8, ZDHHC4, OTX1, INSIG1, BATF, MFSD11, DNASE1L1 // RPL10, C15orf24, CDS2, KEAP1, ARD1A, POLR2G, AHCY, SLC39A9, CUGBP1, FAM96B, TM7SF3, CTSZ, CD63, SPPL2A, ST3GAL2, SEC13, TM9SF1, IRAK2, GOSR2, ADIPOR2, TG, GABRR2, TPST2, DERL2, CCDC101 // LOC388242, VWA5A // OR10D1P, CD300A, MRPS34, PSMA7, MAPK6, JKAMP, TLR10, RAG1AP1, NEU1, SLC30A1, PDGFC, ATOX1, CYBASC3, TMEM205 // hCG_29977, FAM108B1, ACSS2, HIST1H4L, AGTRAP, RNF114, UBQLN2, EDF1, C20orf197, UBE2E1, RER1, ANKRD10, SEC22C, TM2D3, SLC15A2, TRIM28, COX15, CCDC109A, CSTF1, AIP, ACTR1A, HIST1H4I, YIF1B, TSPAN31, VPS26B, CNIH, TGFBR1, NIPA2 // CYFIP1, DDAH2, BID, CYB5R1, CEACAM4, KIT, GAB2, JAG1, RPGRIP1, VAT1, GNB5 // LOC100129973, SSR4 // IDH3G, LAMP1, MRPL41, RUNX2, ITFG1, DNASE1, ZNRD1 // NCRNA00171, NLRP1 // LOC728392, STT3A, MGAT4B // SQSTM1, KIAA1257 // ACAD9 //

10

20

LOC100132731, KLHL6, PTPN6, GALK2, DAD1 // OR6J1, PDLIM5, TMEM147,
 TRAM1 // LOC286190, LZTR1, TNPO1, ACSL5, C22orf37, PLK1, SYNE2,
 PSMD3, FLJ27255, PRKCD, RAB34, RPN2 // EEF1A2, SLC35B1, KCNIP3,
 PDE3B, PXMP2 // PGAM5, SDF2, HIST1H3I, LOC284757, TMEM33 //
 DCAF4L1, CSNK2A2, LSM10, PTTG1IP, ADRB3 // GOT1L1, PLXNA2, DIAPH2,
 BICD2, HAL, RPS6KC1, TMEM106C, CD1E, SLC35A5, C7orf26, IMP3, 10
 PICALM, ARF1, FHOD1 // SLC9A5, C19orf55, TOMM40L // NR1I3, INSIG2,
 NEK9, HCG27, SDHB, CUBN, PRDX3, CEPT1 // DRAM2, ERGIC1, KPNA3,
 VAV1, ELMO1, CUGBP2, LASP1, COL9A2, MEGF9, ELF4, SUZ12P, SULT1A2
 // SULT1A1, FAM123C, FAR2, IER2, RGS2, MYBPH, MFAP3, RCHY1, MGAT1,
 MFSD4, CDH2, TMEM184C, CTRB2 // CTRB1, MPP4, PHF12, SLBP, ADAM19,
 HTR1B, TRIM55, CRNN, KLHDC7A, YIPF5, SLC11A1, GABBR1, CAMKV, 20
 SLC35F5, CHRNG, CXCL14, METTL6, PHC2, GPR153, TNFRSF10D, BAT2L,
 GALNT2, DENND3 // C8orf60, CLDN3, F11, CCDC93, FLJ46365, CYP21A2,
 ETV5, TRPM2, IL20, NBL1 // C1orf151, NGEF, POU6F2, PTEN // PTENP1,
 NPC1L1, CYP4B1, NFIC, PPARGC1A, PLIN3, THPO, TIMP4, CELSR2,
 DMBX1, CAMK2B, PPFIA1, HCLS1, SLC6A20, C17orf66 // RSL24D1, PIWIL2,
 DAZL // DAZ4 // DAZ3 // DAZ2, GAL3ST2, TPD52L1, C19orf34, RASGEF1C,
 BAALC // FLJ10489, NR4A2 // FLJ46875, HAPLN1, CLDN18, TAS1R1, TIMD4, 30
 SKI, CCDC48, MEGF10, OSBPL6, DNAH2, ARID1B, PGC, DCST1, SDK1,
 CHIA, REG4 // NBP7, TMEM49 // CLTC // MIR21, TMEM44, NDUFB6 //
 DFFB, COL25A1, EPHX4, NCRNA00085, NTRK3, PKHD1, SLC2A7, NTRK1,
 ABHD1 // PREB, SLC4A9, GPNMB, SLC5A1, SLC7A8, RTCD1, PROC,
 C17orf64, FLJ14100 // C1orf86, NUP50, UNKL, C10orf18, TMEM61, C9orf68,
 CYTSA, MORN3, RAB17, CNM3, CCDC28B, SH2D6, BARHL2, T, SNRK, 40
 TCP11, KDR, ENAM, UNKL, SPRR2C, GPR17 // LOC100291428 // LIMS2,
 C1orf175 // TTC4, CACNA1D, C2orf62, LOC100132686, UNQ6126, TRIM15,
 GPR113 // SELI, IL22, SCN10A, FAAH, MBOAT7, C7orf51, KIAA1530, TRPM8,
 C1orf95, DDC // LOC100129427, GABRA1, HCRTR1, DCST2, CHODL, PAN3 //
 EEF1A1 // CHCHD2, LYPD6B, UGT3A1 および SERPINA6

群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0042】

いくつかの実施態様では、前記指標は、対象が i n S I R S または i p S I R S を有する尤度を決定するためのものであり、バイオマーカー値は、第 1、第 2、第 3 および第 4 の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの I R S 免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 7】

10

RPS19BP1, RFXANK//MEF2B//LOC729991, C19orf56, RTN2, HIST1H2BM, CETP, PQLC1, H2AFX, KIAA0101//CSNK1G1, LOC100134934//CDK3, LPCAT4, LPP, MPZL2, ANKRD9, RBM33, MYBL2, PLA2G7, OIP5, CRIPT, RNF186, C3orf35, ZHX2, NDUFB7 および DUSP11

(以下、本明細書では、互換的に「G 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「G 群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；

20

b) 第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 8】

PIWIL4, C11orf82, ACRC, PLAC8, ZDHHC4, OTX1, INSIG1, BATF, MFSD11, C15orf24, CDS2, POLR2G, SLC39A9, FAM96B, TM7SF3, SPPL2A, ADIPOR2, GOSR2, DERL2, TPST2, VWA5A/OR10D1P, CCDC101/LOC388242, MAPK6, PSMA7, JKAMP, TLR10, RAG1AP1, SLC30A1, PDGFC, ATOX1, TMEM205/hCG_29977, FAM108B1, UBQLN2, EDF1, C20orf197, RER1, UBE2E1, ANKRD10, SEC22C, TM2D3, SLC15A2, CCDC109A, HIST1H4I, TSPAN31, TGFBRI, CNIH, DDAH2, NIPA2/CYFIP1, BID, CYB5R1, KIT, RPGRIP1, MRPL41, RUNX2, ITFG1, ZNRD1/NCRNA00171, NLRP1/LOC728392, KIAA1257/ACAD9/LOC100132731, KLHL6, GALK2, DAD1/OR6J1, PDLIM5, TRAM1/LOC286190, TNPO1, ACSL5, SYNE2, RPN2/EEF1A2, SLC35B1, KCNIP3, TMEM33/DCAF4L1, CSNK2A2, LSM10, PLXNA2, DIAPH2, HAL, RPS6KC1, SLC35A5, PICALM, C19orf55, INSIG2, SDHB, PRDX3, CEPT1/DRAM2, KPNA3, SULT1A2/SULT1A1, FAR2, MYBPH, MFAP3, RCHY1, CDH2, TMEM184C, CTRB2/CTRB1, SLBP, CRNN, YIPF5, CHRNG, SLC35F5, METTL6, CLDN3, CCDC93, CYP21A2, NBL1/C1orf151, NGEF, POU6F2, NPC1L1, PPARGC1A, THPO, CELSR2, DMBX1, SLC6A20, C17orf66/RSL24D1, GAL3ST2, C19orf34, BAALC/FLJ10489, CLDN18, TAS1R1, CCDC48, OSBPL6, SDK1, TMEM49/CLTC/MIR21, TMEM44, NDUFB6/DFFB, NCRNA00085, NTRK3, NTRK1, SLC4A9, SLC5A1, RTCD1, FLJ14100/C1orf86, PROC, C17orf64, UNKL, C9orf68, MORN3, RAB17, CNM3, CCDC28B, BARHL2, UNKL, LOC100132686, UNQ6126, IL22, FAAH, C7orf51, DCST2, LYPD6Bおよび SERPINA6

10

20

30

(以下、本明細書では、互換的に「H群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「H群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる)に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；

40

c) 第 3 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 9】

ALKBH5//FLJ13773, RNA243, ARD1A, CDC6, AHCY, MRPS34, CYBASC3, HIST1H4L, RNF114, TRIM28, CSTF1, CEACAM4, GAB2, GNB5//LOC100129973, THAP11, SSR4//IDH3G, STT3A, NUTF2, MPZL3, TMEM147, RAB34, PDE3B, PXMP2//PGAM5, HIST1H3I, LOC284757, TMEM106C, STK17B, IMP3, HCG27, CUBN, ERGIC1, ELMO1, CUGBP2, COL9A2, MEGF9, SUZ12P, FAM123C, RGS2, PRR13//PCBP2, PHF12, ADAM19, GATAD2B//PLIN2, SLC11A1, PPTC7, PHC2, BAT2L, DENND3//C8orf60, FLJ46365, ETV5, CCDC125, PTEN//PTENP1, TLE3, NFIC, TIMP4, PPFIA1, HCLS1, SAP130, MXD1, NR4A2//FLJ46875, SKI, ARID1B, ENTPD1//C10orf131, POGZ, DOK3, REG4//NBPF7, MCM7, SLC7A8, NUP50, C10orf18, TMEM61, SH2D6, SNRK, SPRR2C, CACNA1D, TRIM15, CLPS, MBOAT7, KIAA1530, C1orf95, GABRA1, HCRTR1, CHODL および PAN3//EEF1A1//CHCHD2

10

20

（以下、本明細書では、互換的に「I 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「I 群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる）に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

d) 第 4 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 1 0】

CLPTM1L, MAGED2, DNASE1L1//RPL10, KEAP1, CUGBP1, CTSZ, CD63, ST3GAL2, SEC13, TM9SF1, IRAK2, GABRR2, TG, CD300A, NEU1, ACSS2, AGTRAP, UPF0627, COX15, ABCC2, ACTR1A, AIP, YIF1B, VPS26B, JAG1, VAT1, LAMP1, DNASE1, MAZ, TAX1BP3, MGAT4B//SQSTM1, FBXW5, PTPN6, LZTR1, PLK1, C22orf37, PSMD3, FLJ27255, PRKCD, SDF2, PTTG1IP, ADRB3//GOT1L1, BICD2, CD1E, C7orf26, ARF1, FHOD1//SLC9A5, TOMM40L//NR1I3, NEK9, VAV1, SMARCD3, LASP1, ELF4, IER2, MGAT1, MFSD4, MDS2, MPP4, HTR1B, TRIM55, KLHDC7A, GABBR1, CAMKV, CXCL14, GPR153, TNFRSF10D, GALNT2, F11, IL20, TRPM2, CYP4B1, PLIN3, CAMK2B, PIWIL2, DAZL//DAZ4//DAZ3//DAZ2, TPD52L1, RASGEF1C, HAPLN1, TIMD4, CDK5RAP3, MEGF10, DNAH2, PGC, DCST1, CHIA, COL25A1, EPHX4, PKHD1, SLC2A7, ABHD1//PREB, GPNMB, CYTSA, T, TCP11, ENAM, KDR, GPR17//LOC100291428//LIMS2, C1orf175//TTC4, IL17F, C2orf62, GPR113//SELI, SCN10A, TRPM8, DDC//LOC100129427および UGT3A1

10

20

(以下、本明細書では、互換的に「J群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「J群 I R S バイオマーカー遺伝子と呼ばれる」) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0043】

特定の実施態様では、第1の I R S 免疫系バイオマーカーは P L A 2 G 7 発現産物であり、第2の I R S 免疫系バイオマーカーは P L A C 8 発現産物であり、第3の I R S 免疫系バイオマーカーは C E A C A M 4 発現産物であり、かつ、第4の I R S 免疫系バイオマーカーは L A M P 1 発現産物である。

30

【0044】

いくつかの実施態様では、前記指標は、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定するためのものであり、バイオマーカー値は、第1および第2の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの I R S 免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 1 1】

N4BP2L2//CG030, FAM96A, MINPP1, MORC3//DOPEY2, LSM8, PLEKHA3, MITD1, ATF4, B2M, TMX3, ZNF273, PLEKHF2, UNQ2999, DPM1, OCLM, NADK, GPR65, SFRS3, ZNF28, PFDN4, COQ10B, SLC30A6//DDX50, KPNA5, ATP6V1G1, HAUS2, hCG_2039148, RAB33B, BET1, UBE2V2, ATP6AP2, SUB1//TMEM183A, TMEM188, ABHD3, LAPTM4A, RNF138, CCDC82, TMEM179B, PAPD4, VAMP2, CCDC126, ATG3, CHCHD5, RBM39//LOC643167, NAT8B, HAT1, CNOT6L, ZBED5, GOLT1B, TTC33, ACTN1, ACTR6, GNB4, TMEM208, CCNH, C4orf34, HAUS6//SCARNA8, TCTN1, SF3B14, TMEM138, TTC35, DLEU2//DLEU2L, MFSD8, COX7A2L, UGGT2, CEPT1//DRAM2, LEMD3, CREBZF, RPL21P44, ANGEL2, UFM1, XPO1, CALM2//C2orf61, PLDN, CLK1//PPIL3, C1orf84, PPA2, FPGT//TNNT3K, ORC4L, SLC25A14, H3F3B//H3F3C, FAM188A, MCM9, KLHL9, NACA, PAFAH1B2, CRLS1, TSSK4, LOC152217, ZNF568, ATP6V0D1//LOC100132855, CDC37L1, FNTA, SHFM1, JKAMP, TMEM126B, MRPL47, DENND1B, ATP6V0E1//SNORA74B, LIN7C, HAUS3//POLN, SLC30A7, VAMP3, OBFC2A, MAGT1, STARD3NL, C5orf15, PSMD10, RERE, RNF139, SFT2D2, SKP1, RNPC3//AMY2B, MYOM1, TIPRL, HPRT1, TRIM21, VRK2, CDKN1B, ANKRA2, RAP2B, FAM127B//FAM127C//FAM127A, FAM126A, TMEM161B, UNQ1887, FANCF, SELT, CYP20A1, RWDD1, ARPP19, SC5DL, TICAM2//TMED7//TMED7-TICAM2, STAM, LEPROTL1, RNF44, DCP1B, TNNT3, UCHL5, UPRT, SON, PIK3C3, SFRS1//FLJ44342, FBXO22//FBXO22OS, SCFD1, C11orf31, TMTC3, CCDC132, TMBIM4//LOC100133322, ATAD1, APH1A, MYNN, HADHB, PIGN, RNA243, SLC38A9, C10orf84, CDKN1A, ATP7A, RPAP2, ZNF451, GSK3B//LOC100129275, TMSB10, KCTD5//PRO0461//PDPK1, VPS29, WIPF3//ZNR2//LOC441208, SFRS5 および C11orf73

10

20

30

40

(以下、本明細書では、互換的に「K群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「K群 I R S バイオマーカー遺伝子と呼ばれる」) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 1 2】

C13orf1, *PRKCB*, *APOBEC3A//APOBEC3B*, *SFRS9*,
NCAPD2//SCARNA10//FADS1, *GATS*, *LOC284757*, *TSHZ2*, *JAK1*, *MAPK13*,
RPNI, *GNAS*, *CYTSA*, *TRPM6*, *C22orf30*, *PCMTD1//PXDNL*, *CCDC69*, *ARSD*,
MLL3//BAGE2, *NCOR1//C20orf191//LOC100131704*, *MRPS7*, *VEZF1*, *GSR*,
POU2F1, *VPS4A*, *SMG7*, *PTP4A2*, *OSBP*, *GLCC11//tcag7.903*, *DOCK2*, *PCNX*,
GLTP, *FBXO18*, *YY2*, *TCF20*, *NR2C2//MRPS25*, *TEX2*, *BAMBI*, *WHSC1L1*,
UBTF, *FAH*, *GEMIN4*, *DDEF1IT1*, *FAM50A*, *VPS13D*, *SATB1//TBC1D5*,
PARP6, *SETD5*, *PHF21A*, *IRF4*, *ZNF217*, *UBE4A*, *HIVEP1*, *HDLBP*, *GNAI2*,
MED13L, *FOXP1*, *NSD1*, *DDOST*, *TMBIM6*, *ABLIM1*, *SYNRG//LOC100131822*,
KDM3B, *ASH1L*, *NCOA2*, *GPRIN3*, *NCOA1*, *KLF3*, *LOC100288114//MGC9913*,
VPS26B, *AHCYL1*, *CDC6*, *PLCG2*, *IL16*, *GIT2*, *TACC3*, *MAP4K4*, *NEK9*,
FAM149B1//FAM149B2, *VPS8*, *ATXN7*, *WDFY4*, *ZC3H11A//RP11-74E24.2*,
THRAP3, *ZNF346*, *AP3M2*, *CD14*, *CLASP1*, *ABCC2*,
ATXN7L1//RINT1//EFCAB10, *INO80D*, *CTPS*,
LRRC37A3//LRRC37A2//LRRC37A//ARL17P1//LRRC37A4//LOC100294335//LO
C644397, *DNASE1*, *LRRN3*, *ZNF318*, *PRKAR2A*, *MRPS15*, *ANKHD1-*
EIF4EBP3//ANKHD1//EIF4EBP3, *BTF3L4*, *DGKA*, *C10orf119*, *MBD5*,
C11orf30, *CDC2L5*, *DPP4*, *DCTN4*, *TP53BP2*, *IMPDH2*, *GOT2*, *ELMO1*および
PARP1

10

20

30

（以下、本明細書では、互換的に「L群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「L群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる）に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0045】

いくつかの実施態様では、前記指標は、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、バイオマーカー値は、第1および第2の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの I R S 免疫系バイオマーカーから決定され、

40

a) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 1 3】

EEF1DP3, GIMAP7, ZNF839, PYGL, TNFAIP8L2, SFRS9, VIM, GLTP, WDFY4, APPL2, C4orf3, PLD1, LIN7A, ELP2, ZDHHC3, UBAP1//KIF24, C20orf177, FAM149B1//FAM149B2, E2F3, SPATA1, DACH1, FAM47E//STBD1, SVIL//hCG_1783494, METTL9, LRRC42, NUPL1, UPP1, AFF2, SLC16A4, SET, CA4, HCK, C16orf72, EXT1, NOP58, FRZB, C9orf6//IKBKAP, VASP, ASB8//PHB, GTDC1, SLC39A9, FBXO34//KIAA0831, RABGEF1//tcag7.967//tcag7.951//KCTD7//LOC100293333, SLC28A3, WIPI1//ARSG, NFE2, GOLGA1//SCAI, C9orf84, RPS6KA2, PSMA7, C19orf59, ICA1, TOR1AIP2//TOR1AIP1//IFRG15, MSRA, FPR1, TP53I3, FOXL2, CD63, PIGC, CENPBD1, CYB5R1, GNB2, ZNF197, KLF7, NSFL1C, USF2, PARP6, MAP9, TSPO, CSTB, DDA1, SLC36A4, GFOD2, OCRL, ZNF232, APH1B, TALDO1//INTS8, DENND2C//BCAS2, RAB11FIP2, LARS, PLP2, EIF4E2, DNASE1L1//RPL10, AFTPH, TMC03, RPA2, UQCRC1, ZDHHC3,および ACTR1A

10

20

（以下、本明細書では、互換的に「M群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「M群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる）に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化 1 4】

CD6, ITPA, PVRIG//PILRB//STAG3, FLT3LG, IL12RB1, MAP3K14//LOC100133991, FAM102A, TMC8, TMEM208, TMEM109, C1orf84, NADK, SEPT1, UBA7, CD5, C12orf62, C20orf112, FOXP4, EIF4A2//SNORA4, ZNF487//LOC439911, KCTD13, IL18BP//NUMA1, KPNA5, EDC4, ZNF587//ZNF417, NBR2, RPL28, ZNF738, SHFM1, CNO, C9orf82, RPL5//SNORA66//SNORD21//FAM69A, VAMP2, SIT1, SFRS3, LCK, IRF9, MRPS21, NEFM//LOC100129717, RCN2, BET1, C19orf6, SH2D1A, GLS, ORIC1, RBM14//RBM4, CCDC97, TUT1, MRPL14, ENOPH1, NAGK, DPM1, MPV17, SH2D3C, TMEM204, C3orf42, ARSD, FAM96A, LSM8, ATP5G1, KTI12, ARL4C, C11orf31, C16orf58//LOC100128371, CCDC109B//HIGD1A//CCDC13, NUDT21, ZFP106, ACTR6, LIX1L, MEF2D, ZNF407, TMEM18, NAT11, DNAJC24, PLEKHA3, GPN2, SMCR7, C7orf23//DMTF1, PPM1G, CNOT6L, NACA, FNTA, GRIA2, N4BP2L2//CG030, ENOSF1//TYMS, THBS4, LUC7L2, MOCS2, ZNF383, AKNA, UBE2Z, FLJ34077, SH3KBP1, POLR2F//LOC100131530, IL1A, UBE2V2, KIAA1919, PRKCB, SHOC2, RBM46, GRPEL2, KCNG3, PCDH10, XAB2, VPS52, MCCC2, NSMCE4A, PTP4A2, SNX2, COQ10A, C6orf182, RNF44, MOGS, DIRAS3, Mitochondrial, KIAA1826, SGK196, NSUN5//NSUN5B//NSUN5C, Mitochondrial, MORF4L2, MAK16//C8orf41, PILRB//PVRIG//STAG3, SAAL1, TMX3, PTPRG, MAPK1, DNAJA3, LEAP2, LMOD3, ASB6, MTMR10//MTMR15, HIBADH, MORC1, CORO1A//LOC606724, SFXN2, HSN2, AAAS, INHBA, MRPS7, LRRFIP1, KCTD7//RABGEF1, DCDC2//KAAG1, SLCO3A1, DENND4B, CFTR, MOG, QRFPR, BAT2//SNORA38, ITPR3, C3orf22, TNFRSF4, ZNF646//ZNF668, GCM2, CDK4//TSPAN31, FXC1, RNMT, CHST4, POLR3E, PDE8B, C6orf146, CHCHD5, TARBP1, TADA1L, PREX2, TRAP1//DNASE1, ZNHIT6, RGP1//GBA2, SMCP, ZC3H15, TRAPPC4, SARNP//DNAJC14, GNAS, C14orf104, IL20RA, WAC, SLIT3, C4orf39, TSEN54, PPP1R13B, TRIM35, HGC6.3, YIPF3, HQ0644/PRO0644, FAM13C//PHYHIPL, BCCIP//DHX32, ACADM, SUB1//TMEM183A, KPNA1, SPAG17//WDR3, KIAA1549, DIABLO//B3GNT4, ZBTB44, EIF1AD, RUNX1T1, TRIL, PTPLB, DHDDS, UPK1A, OTUB1, C1orf182, HAPLN2, SOBP, RYR3, LRRC17, TKTL2, TMBIM6, および GDNF

(以下、本明細書では、互換的に「N群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「N

10

20

30

40

50

群 I R S バイオマーカー遺伝子と呼ばれる」) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0046】

いくつかの実施態様では、前記指標は、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、バイオマーカー値は、第1および第2の I R S 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの I R S 免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化15】

10

SIRPG // SIRPA, GATA3, FAM102A, UPF3A, ATP13A5,

*CACNA1I*および*RANBP17 // USP12*

(以下、本明細書では、互換的に「O群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「O群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第2の I R S 免疫系バイオマーカー群は、以下の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子：

【化16】

20

GABRA6, HAPLN1, YSK4, FOXL2, TLL1, MECOM, COL3A1,

HRG, SLC22A3, C8orf45, SCN7A および *SNTG1*

(以下、本明細書では、互換的に「P群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」または「P群 I R S バイオマーカー遺伝子」と呼ばれる) に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0047】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が、健常状態、i n S I R S、i p S I R S、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための装置であって、

30

a) バイオマーカー値のペアを決定し、ここで、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示し；

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いて導出バイオマーカー値を決定し、ここで、導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーのペアの濃度比を示し、および前記医学的状态のうち少なくとも2つの間を識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である；ならびに；かつ

40

c) 前記導出バイオマーカー値を用いて指標を決定する

少なくとも1つの電子プロセッシングデバイスを含む装置を提供しようとするものである。

【0048】

別の広い形態で、本発明は、逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは逆転写mRNAの第1および第2のペアを含んでなり、第1のペアはP L A C 8逆転写mRNAとP L A 2 G 7逆転写mRNAとを含んでなり、かつ、第2のペアはC E A C A M 4逆転

50

写mRNAとLAMP1逆転写mRNAとを含んでなる、組成物を提供しようとするものである。

【0049】

別の広い形態で、本発明は、逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、A群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、B群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物を提供しようとするものである。

10

【0050】

別の広い形態で、本発明は、逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、C群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、D群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物を提供しようとするものである。

【0051】

別の広い形態で、本発明は、逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、E群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、F群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物を提供しようとするものである。

20

【0052】

別の広い形態で、本発明は、逆転写mRNAの少なくとも2つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも2つのペアは、逆転写mRNAの第1のペアと第2のペアとを含んでなり、第1のペアは第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなり、第2のペアは第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子はG群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子はH群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子はI群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子はJ群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、組成物を提供しようとするものである。

30

【0053】

別の広い形態で、本発明は、逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、K群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、L群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物を提供しようとするものである。

40

【0054】

別の広い形態で、本発明は、逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写m

50

R N Aの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写m R N Aの少なくとも1つのペアは、M群 I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1の I R S免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写m R N Aと、N群 I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2の I R S免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写m R N Aとを含んでなる、組成物を提供しようとするものである。

【0055】

別の広い形態で、本発明は、逆転写m R N Aの少なくとも1つのペアと、前記逆転写m R N Aの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写m R N Aの少なくとも1つのペアは、O群 I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1の I R S免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写m R N Aと、P群 I R S免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2の I R S免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写m R N Aとを含んでなる、組成物を提供しようとするものである。

10

【0056】

前記少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブは、逆転写m R N Aの個々のものにハイブリダイズし得る。

【0057】

前記逆転写m R N Aは免疫系の成分に由来し得る。

【0058】

前記逆転写m R N Aは白血球に由来し得る。

20

【0059】

前記逆転写m R N Aは血液細胞に由来し得る。

【0060】

前記逆転写m R N Aは末梢血細胞に由来し得る。

【0061】

前記組成物は、逆転写m R N Aを検出するための標識された試薬をさらに含んでなり得る。

【0062】

標識された試薬は、標識された前記少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブであり得る。

30

【0063】

標識された試薬は、標識された前記逆転写m R N Aであり得る。

【0064】

標識された試薬は、前記逆転写m R N Aを標識するための標識されたオリゴヌクレオチドリンカーまたはタグであり得る。

【0065】

別の広い形態で、本発明は、i n S I R Sおよびi p S I R Sからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、試薬の第1のペアと試薬の第2のペアとを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、試薬の第1のペアは、(i) P L A 2 G 7 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i) P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、試薬の第2のペアは、(i i i) C E A C A M 4 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i v) L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる、キットを提供しようとするものである。

40

【0066】

別の広い形態で、本発明は、i n S I R Sおよび健常状態からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i) 第1の I R S免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を

50

可能とする試薬と、(i i) 第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、A群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、B群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キットを提供しようとするものである。

【0067】

別の広い形態で、本発明は、ipSIRSおよび健常状態からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i) 第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、C群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、D群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キットを提供しようとするものである。

【0068】

別の広い形態で、本発明は、inSIRSおよびipSIRSからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i) 第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、E群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、F群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キットを提供しようとするものである。

【0069】

別の広い形態で、本発明は、inSIRSおよびipSIRSからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、試薬の第1のペアと試薬の第2のペアとを含んでなる試薬の少なくとも2つのペアを含んでなり、試薬の第1のペアは、(i) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i) 第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、試薬の第2のペアは、(i) 第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i) 第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、G群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、H群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、I群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、J群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キットを提供しようとするものである。

【0070】

別の広い形態で、本発明は、軽度敗血症および重度敗血症からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i) 第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、K群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、L群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キットを提供しようとするものである。

【0071】

別の広い形態で、本発明は、軽度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであ

10

20

30

40

50

って、(i) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii) 第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、M群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、N群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【0072】

別の広い形態で、本発明は、重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii) 第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、O群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、P群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キットを提供しようとするものである。

【0073】

別の広い形態で、本発明は、inSIRSおよびipSIRSからなる群から選択される少なくとも1つの状態の対象における発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すこと、前記指標は対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つのペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づいて指標を決定することを含んでなり、ここで、前記バイオマーカー値のペアは、

a) 第1および第2のバイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなるバイオマーカー値の第1のペア、ここで、第1の免疫系バイオマーカーはPLA2G7遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーはPLAC8遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する、および

b) それぞれ第3および第4の免疫系バイオマーカーに対応する第3および第4のバイオマーカー値を含んでなるバイオマーカー値の第2のペア、ここで、第3の免疫系バイオマーカーはCEACAM4遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第4の免疫系バイオマーカーはLAMP1遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する、のうち少なくとも1つを含んでなる、方法を提供しようとするものである。

【0074】

典型的には、指標決定法は、バイオマーカー値の第1のペアおよび第2のペアを決定すること、およびバイオマーカー値の第1のペアを用いて計算される第1の導出バイオマーカー値およびバイオマーカー値の第2のペアを用いて計算される第2の導出バイオマーカー値を決定すること、ならびに第1の導出バイオマーカーと第2の導出バイオマーカー値の組合せに基づき指標を決定することを含んでなる。

【0075】

別の広い形態で、本発明は、対象においてinSIRSの発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づきinSIRSを処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象におけるinSIRSの存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採

取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカのペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカに対応する第1および第2のバイオマーカ値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカは第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカは第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、A群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、B群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択される、方法を提供しようとするものである。

【0076】

別の広い形態で、本発明は、対象においてipSIRSの発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づきipSIRSを処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象におけるipSIRSの存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカに対応する第1および第2のバイオマーカ値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカは第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカは第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、C群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、D群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択される、方法を提供しようとするものである。

【0077】

別の広い形態で、本発明は、対象においてinSIRSおよびipSIRSからなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカに対応する第1および第2のバイオマーカ値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカは第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカは第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、E群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、F群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子か

ら選択される、方法を提供しようとするものである。

【0078】

別の広い形態で、本発明は、対象において *in SIRS* および *ip SIRS* からなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも2つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカー値の少なくとも2つのペアを用いて少なくとも2つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの各ペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも2つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなるバイオマーカー値の第1のペア(第1の免疫系バイオマーカーは、第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは、第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する)と、それぞれ第3および第4の免疫系バイオマーカーに対応する第3および第4のバイオマーカー値を含んでなるバイオマーカー値の第2のペア(第3の免疫系バイオマーカーは、第3の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第4の免疫系バイオマーカーは、第4の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する)とを含んでなり、第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、G群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、H群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第3の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、I群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、J群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法を提供しようとするものである。

【0079】

別の広い形態で、本発明は、対象において軽度敗血症および重度敗血症からなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカーは第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、K群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、L群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法を提供しようとするものである。

【0080】

別の広い形態で、本発明は、対象において軽度敗血症および敗血性ショックからなる群

から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカーは第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、M群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、N群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法を提供しようとするものである。

【0081】

別の広い形態で、本発明は、対象において重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカーは第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、O群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、P群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法を提供しようとするものである。

【0082】

いくつかの実施態様では、本方法は、対象からサンプルを採取すること、および指標決定法に従って指標を得ることを含んでなる。

【0083】

いくつかの実施態様では、本方法は、対象から採取したサンプルを検査室に送ることを含んでなり、そこで指標が決定される。

【0084】

典型的には、前記サンプルは、対象から得られた細胞またはその核酸サンプルを含んでなる。

【0085】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象においてinSIRSとipSIRSを識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカークのペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカークのペアは、

i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカークの第 1 のペア；

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカークの第 2 のペアからなる群から選択される；

c) 前記バイオマーカークのペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照を比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ i n S I R S および i p S I R S を示す；および

e) 比較の結果に従って、対象が i n S I R S または i p S I R S を有する尤度を決定することを含む方法を提供しようとするものである。

【0086】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において i n S I R S と健常状態を識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカークのペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカークのペアは、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子と第 2 の I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子は、A 群 I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子は、B 群 I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子から選択される；

c) 前記バイオマーカークのペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照を比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ i n S I R S および健常状態を示す；および

e) 比較の結果に従って、対象が i n S I R S または健常状態を有する尤度を決定することを含む方法を提供しようとするものである。

【0087】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において i p S I R S と健常状態を識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカークのペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカークのペアは、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子と第 2 の I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子は、C 群 I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子は、D 群 I R S 免疫系バイオマーカーク遺伝子から選択される；

c) 前記バイオマーカークのペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照を比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ i p S I R S および健常状態を示す；および

e) 比較の結果に従って、対象が i p S I R S または健常状態を有する尤度を決定する

こと

を含む方法を提供しようとするものである。

【0088】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において *in SIRS* と *ip SIRS* を識別するための方法であって、

a) *SIRS* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第1の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子および第2の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、E群 *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、F群 *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される；

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照を比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれ *in SIRS* および *ip SIRS* を示す；および

e) 比較の結果に従って、対象が *in SIRS* または *ip SIRS* を有する尤度を決定すること

を含む方法を提供しようとするものである。

【0089】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において *in SIRS* と *ip SIRS* を識別するための方法であって、

a) *SIRS* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、

i) 第1の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子および第2の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子がG群 *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子がH群 *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、バイオマーカー値の第1のペア；

ii) 第3の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子および第4の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第3の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子がI群 *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4の *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子がJ群 *IRS* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、バイオマーカー値の第2のペアからなる群から選択される；

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照を比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれ *in SIRS* および *ip SIRS* を示す；および

e) 比較の結果に従って、対象が *in SIRS* または *ip SIRS* を有する尤度を決定すること

を含む方法を提供しようとするものである。

【0090】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において軽度敗血症と重度敗血症を識別するための方法であって、

a) *SIRS* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子と第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、K群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、L群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される；

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照を比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれ軽度敗血症および重度敗血症を示す；および

e) 比較の結果に従って、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定すること

を含む方法提供しようとするものである。

【0091】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において軽度敗血症と敗血性ショックを識別するための方法であって、

a) SIRSの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子と第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、M群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、N群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される；

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照を比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれ軽度敗血症および敗血性ショックを示す；および

e) 比較の結果に従って、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定すること

を含む方法を提供しようとするものである。

【0092】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において重度敗血症と敗血性ショックを識別するための方法であって、

a) SIRSの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子と第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、O群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、P群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される；

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照を比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれ重度敗血症および敗血性ショックを示す；および

e) 比較の結果に従って、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定すること

を含む方法を提供しようとするものである。

【0093】

典型的には、本方法は、

- a) バイオマーカー値の第1のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す第1の導出バイオマーカー値を決定すること；
- b) バイオマーカー値の第1のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す第2の導出バイオマーカー値を決定すること；および
- c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定することを含む。

【0094】

典型的には、第1および第2の指標参照は、参照集団の第1および第2の群に関して決定された指標の分布であり、第1および第2の群はそれぞれ *i n S I R S* および *i p S I R S* を有すると診断された個体からなる。

【0095】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

- a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；
- b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；
- c) i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第1のペア；

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第2のペア

からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを取得するために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

- d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること；および
- e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む方法を提供しようとするものである。

【0096】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

- a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；
- b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；
- c) 第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物（第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、A群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、B群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される）からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

- d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること；および
- e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む方法を提供しようとするものである。

【0097】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

- a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；
- b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；
- c) 第1の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物（第1の *I R S* 免疫系

10

20

30

40

50

バイオマーカー遺伝子は、C群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、D群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される）からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること；および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む方法を提供しようとするものである。

【0098】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；

c) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物（第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、E群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、F群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される）からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること；および

e) 前記指標を用いて医学的状态を有する生物学的対象の尤度を評価することを含む方法を提供しようとするものである。

【0099】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；

c) i) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子および第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第1のペア、ここで、第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、G群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、H群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される；

ii) 第3の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子および第4の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第2のペア、ここで、第3の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、I群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、J群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される

からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること；および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む方法を提供しようとするものである。

【0100】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；

c) 第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2

の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物（第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、K 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、L 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される）からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること；および

e) 前記指標を用いて医学的状态を有する生物学的対象の尤度を評価することを含む方法を提供しようとするものである。

【0101】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；

c) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物（第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、M 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、N 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される）からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること；および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む方法を提供しようとするものである。

【0102】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；

c) 第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物（第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、O 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、P 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される）からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること；および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む方法を提供しようとするものである。

【0103】

典型的には、本方法は、

a) ポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること；

b) ポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること；

c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定することを含む。

【0104】

典型的には、本方法は、

a) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照を比較すること、第 1 および第 2 の指標参照

10

20

30

40

50

は第1および第2の参照集団群に関して決定された指標の分布であり、第1および第2の群の一方はその医学的状态を有すると診断された個体からなる；および

b) 比較の結果に従って、対象がその医学的状态を有する尤度を決定することを含む。

【0105】

典型的には、前記増幅量は、

- a) サイクル時間；
- b) サイクル数；
- c) サイクル閾値；
- d) 増幅時間；および
- e) 別の増幅産物の増幅量との比較

のうちの少なくとも1つである。

【0106】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象がある医学的状态を有する尤度を評価する上で使用するための方法であって、1以上のプロセッシングデバイスにおいて、

a) バイオマーカー値のペアを決定すること、前記バイオマーカー値のペアは、

i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第1のペア；

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第2のペアからなる群から選択される；

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；

c) 予め決定された第1および第2の指標参照をデータベースから検索すること、前記第1および第2の指標参照は、参照集団の第1および第2の群から決定された指標に基づいて決定され、これらの群のうち一方はその医学的状态を有すると診断された個体からなる；

d) 前記指標を第1および第2の指標参照と比較すること；

e) 比較の結果を用いて対象がその医学的状态を有することを示す確率を決定すること；および

f) 前記確率の表現を作成すること、前記表現は、ユーザーが、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価することができるようディスプレイに表示される、

を含む方法を提供しようとするものである。

【0107】

典型的には、本方法は、

a) バイオマーカー値の第1のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す第1の導出バイオマーカー値を決定すること；

b) バイオマーカー値の第1のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す第2の導出バイオマーカー値を決定すること；および

c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定することを含む。

【0108】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用される指標を決定するための装置であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得するサンプル採取デバイス、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量する測定デバイス、前記バイオマーカー値のペアは、

i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 1 のペア；

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 2 のペア
からなる群から選択される；

c) i) 前記測定デバイスからバイオマーカー値のペアの提示を受け取る；

i i) 前記バイオマーカー値を用い、第 1 および第 2 のポリヌクレオチド発現産物の濃度比を用いて指標を決定する；

i i i) 前記指標を少なくとも 1 つの指標参照と比較する；

i v) 比較の結果を用いて、対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を決定する；および

v) ユーザーへのディスプレイ表示のために指標および尤度の表現を作成する
少なくとも 1 つのプロセッシングデバイス
を含む装置を提供しようとするものである。

【0109】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において *i n S I R S* と *i p S I R S* を識別するための方法であって、

a) *S I R S* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、
前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) 測定デバイスにおいて、

i) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；

i i) (1) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペアに関する増幅量；

(2) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペアに関する増幅量
を含む、ポリヌクレオチド発現産物の定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

c) プロセッシングシステムにおいて、

i) 前記増幅量を検索すること；

i i) (1) 第 1 のペアに関して増幅量の間の違いを決定することによりポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペアの濃度比を示す第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること；

(2) 第 2 のペアに関して増幅量の間の違いを決定することによりポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペアの濃度比を示す第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること；

(3) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定すること；

i i i) 予め決定された第 1 および第 2 の指標参照をデータベースから検索すること、
前記第 1 および第 2 の指標参照は、参照集団の第 1 および第 2 の群から決定された指標の分布であり、第 1 および第 2 の群はそれぞれ *i n S I R S* および *i p S I R S* を有すると診断された個体からなる；

i v) 前記指標を第 1 および第 2 の指標参照と比較すること；

v) 比較の結果を用いて対象が第 1 の群または第 2 の群に分類される確率を決定すること；

v i) 前記指標および前記確率を少なくとも部分的に示す表現を作成すること；および

v i i) ユーザーが、生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価できるように、ユーザーに前記表現を提供すること
を含む方法を提供しようとするものである。

【0110】

10

20

30

40

50

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 複数のバイオマーカー値を決定すること、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値を示し、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す；

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、ここで、

i) 少なくとも2つのバイオマーカーが、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり；および

ii) 指標が、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、

ことを含む方法を提供しようとするものである。

【0111】

典型的には、本方法は、

c) 複数の測定バイオマーカー値を決定すること、各測定バイオマーカー値は生物学的対象の対応するバイオマーカーの測定値である；および

d) 少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定するために、測定バイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用することにより指標を決定すること、前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値は対応する導出バイオマーカーの値を示す、を含む。

【0112】

典型的には、前記関数は、

a) 2つのバイオマーカー値の掛け算；

b) 2つのバイオマーカー値の割り算；

c) 2つのバイオマーカー値の足し算；

d) 2つのバイオマーカー値の引き算；

e) 2つのバイオマーカー値の比；

f) 少なくとも2つのバイオマーカー値の加重合計；

g) 少なくとも2つのバイオマーカー値の対数和；および

h) 少なくとも2つのバイオマーカー値のシグモイド関数

のうちの少なくとも1つを含む。

【0113】

典型的には、本方法は、2つの測定バイオマーカー値の比に対応する少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定することを含む。

【0114】

典型的には、本方法は、指標を表す指標値を決定するために、少なくとも2つのバイオマーカー値を組み合わせることを含む。

【0115】

典型的には、本方法は、連結関数を用いて少なくとも2つのバイオマーカー値を組み合わせることを含み、連結関数は

a) 加法モデル；

b) 線形モデル；

c) サポートベクターマシン；

d) ニューラルネットワークモデル；

e) ランダムフォレストモデル；

f) 回帰モデル；

g) 遺伝的アルゴリズム；

h) アニーリングアルゴリズム；

- i) 加重和；
- j) 最近傍モデル；および
- k) 確率モデル

のうちの少なくとも1つである。

【0116】

典型的には、少なくとも2つのバイオマーカのうちの少なくとも1つは導出バイオマーカである。

【0117】

典型的には、本方法は、

- a) 第1の導出バイオマーカ値を決定すること、前記第1の導出バイオマーカ値は第1および第2の免疫系バイオマーカの濃度比を示す； 10
- b) 第2の導出バイオマーカ値を決定すること、前記第2の導出バイオマーカ値は第3および第4の測定免疫系バイオマーカの濃度比を示す；および
- c) 第1の導出バイオマーカ値と第2の導出バイオマーカ値を足し合わせて指標値を生成することを含む。

【0118】

典型的には、本方法は、少なくとも部分的に電子プロセッシングデバイスを用いて実行される。

【0119】

- 典型的には、本方法は、電子プロセッシングデバイスにおいて、 20
- a) 複数の測定バイオマーカ値を受け取ること、各測定バイオマーカ値は対応する免疫系バイオマーカの測定値である；および
- b) 少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定するために、測定バイオマーカ値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値は対応する導出バイオマーカの値を示す；および
- c) 少なくとも1つの導出バイオマーカ値と少なくとも1つの他のバイオマーカ値を組み合わせて指標を決定することを含む。

【0120】

- 典型的には、前記相互相関範囲は 30
- a) ± 0.8 ；
- b) ± 0.7 ；
- c) ± 0.6 ；
- d) ± 0.5 ；
- e) ± 0.4 ；
- f) ± 0.3 ；
- g) ± 0.2 ；および
- h) ± 0.1

のうちの少なくとも1つである。 40

【0121】

典型的には、各バイオマーカは、状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、その状態相関範囲が ± 0.3 間である。

【0122】

典型的には、前記状態相関範囲は

- a) ± 0.9 ；
- b) ± 0.8 ；
- c) ± 0.7 ；
- d) ± 0.6 ；

e) ± 0.5 ; および

f) ± 0.4

のうちの少なくとも1つである。

【0123】

典型的には、前記性能閾値は

a) 0.4 ;

b) 0.5 ;

c) 0.6 ;

d) 0.7 ;

e) 0.8 ; および

f) 0.9

10

のうちの少なくとも1つの説明分散を示す。

【0124】

典型的には、前記バイオマーカー値は、核酸分子およびタンパク質性分子の1以上から選択される分子のレベルまたは存在量を示す。

【0125】

典型的には、本方法は、前記指標の表現を作成することを含む。

【0126】

典型的には、前記表現は

a) 前記指標の英数表示 ;

b) 前記指標と1以上の指標参照の比較のグラフ表示 ;

c) 対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度の英数表示

20

を含む。

【0127】

典型的には、本方法は、

a) 前記指標と指標参照を比較すること ; および

b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む。

【0128】

典型的には、前記指標参照は、

a) 指標閾値範囲 ;

b) 指標閾値 ; および

c) 指標分布

30

のうちの少なくとも1つに基づく。

【0129】

典型的には、前記指標参照は、参照集団中の多数の個体に関して決定された指標から導出される。

【0130】

典型的には、前記指標参照は、その医学的状态を有すると診断された個体からなる参照集団の群に関して決定された指標の分布に基づく。

40

【0131】

典型的には、前記参照集団は、

a) 性別の異なる複数の個体 ;

b) 人種の異なる複数の個体 ;

c) 複数の健常個体 ;

d) 少なくとも1つの診断された医学的状态に罹患している複数の個体 ;

e) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を示す複数の個体 ; および

f) 各個体群が各診断された医学的状态に罹患している、第1の群と第2の群

を含む。

【0132】

50

典型的には、前記指標は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用するためのものであり、前記参照集団が、

- a) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を呈する個体；
- b) 少なくとも1つの医学的状态を有すると診断された個体；および
- c) 健常個体

を含む。

【0133】

典型的には、前記指標参照は、データベースから検索される。

【0134】

典型的には、前記尤度は、比較の結果を用いて生成された確率に基づく。

10

【0135】

典型的には、前記指標は、対象が第1または第2の状態を有する尤度を決定するためのものであり、

- a) 前記指標と第1および第2の指標参照を比較すること、第1および第2の指標参照は第1および第2の状態を示す；および
- b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む。

【0136】

典型的には、本方法は、

- a) 前記比較の結果を用いて第1および第2の指標確率を決定すること；および
 - b) 第1の指標確率と第2の指標確率を組み合わせる尤度を示す状態確率を決定すること
- を含む。

20

【0137】

典型的には、第1および第2の指標参照は、参照集団の第1および第2の群に関して決定された指標の分布であり、前記第1および第2の群は、それぞれ第1または第2の状態を有すると診断された個体からなる。

【0138】

典型的には、本方法は、

- a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；および
 - b) 前記サンプル内のポリヌクレオチド発現産物の少なくとも一部を定量してバイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること；
 - c) 前記バイオマーカー値のペアを少なくとも部分的に用いて指標を決定すること
- を含む。

30

【0139】

典型的には、本方法は、ポリヌクレオチド発現産物の濃度比を少なくとも部分的に用いて指標を決定することを含む。

【0140】

典型的には、本方法は、

- a) ポリヌクレオチド発現産物を定量すること；
 - b) 前記は、サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；および
 - c) ポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定することによる；および
 - d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること
- を含む。

40

【0141】

典型的には、前記増幅量は、

- a) サイクル時間；

50

- b) サイクル数；
 - c) サイクル閾値；
 - d) 増幅時間；および
 - e) 別の増幅産物の増幅量との比較
- のうちの少なくとも1つである。

【0142】

典型的には、本方法は、

a) ポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第1の導出バイオマーカ値を決定すること；

b) ポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第2の導出バイオマーカ値を決定すること；

c) 第1の導出バイオマーカ値と第2の導出バイオマーカ値を加算することにより指標を決定することを含む。

【0143】

典型的には、前記免疫系バイオマーカは、損傷または病原体傷害に対する炎症性応答の一部として変更される、またはその発現レベルが変更される、生物学的対象の免疫系のIRSバイオマーカである。

【0144】

典型的には、前記指標は、対象がinSIRSおよびipSIRSのうちの少なくとも1つを有する尤度を決定するためのものであり、

a) PLA2G7遺伝子およびPLAC8遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカ値の第1のペアを決定すること；

b) CEACAM4遺伝子およびLAMP1遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカ値の第2のペアを決定すること；および

c) 前記バイオマーカ値の第1および第2のペアを用いて指標を決定することを含む。

【0145】

典型的には、前記指標は、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定するためのものであり、

a) PLA2G7遺伝子およびPLAC8遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカ値の第1のペアを決定すること；

b) CEACAM4遺伝子およびLAMP1遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカ値の第2のペアを決定すること；および

c) 前記バイオマーカ値の第1および第2のペアを用いて指標を決定することを含む。

【0146】

典型的には、前記指標は、対象がinSIRSまたは健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカ値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカ群のそれぞれにおいて少なくとも1つのIRS免疫系バイオマーカから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカ群が、A群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカ群が、B群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0147】

典型的には、前記指標は、対象がipSIRSまたは健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカ値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカ群のそれぞれにおいて少なくとも1つのIRS免疫系バイオマーカから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカ群が、C群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、D群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0148】

典型的には、前記指標は、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つのIRS免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、E群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、F群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0149】

典型的には、前記指標は、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1、第2、第3、および第4のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つのIRS免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、G群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、H群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；

c) 第3のIRS免疫系バイオマーカー群が、I群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

d) 第4のIRS免疫系バイオマーカー群が、J群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0150】

典型的には、第1のIRS免疫系バイオマーカーはPLA2G7発現産物であり、第2のIRS免疫系バイオマーカーはPLAC8発現産物であり、第3のIRS免疫系バイオマーカーはCEACAM4発現産物であり、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカーはLAMP1発現産物である。

【0151】

典型的には、前記指標は、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つのIRS免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、K群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、L群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0152】

典型的には、前記指標は、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つのIRS免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、M群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、N群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0153】

典型的には、前記指標は、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つのIRS免疫系バイオマーカーから決定さ

10

20

30

40

50

れ、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、O群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり；かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、P群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0154】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための装置であって、

a) 複数のバイオマーカー値を決定し、ここで、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値を示し、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す；

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定する、ここで、

i) 少なくとも2つのバイオマーカーが、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；および

ii) 指標が、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、

プロセッシングデバイスを含む装置を提供しようとするものである。

【0155】

1つの広い形態で、本発明は、生物学的対象において少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を診断する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 複数のバイオマーカー値を決定すること、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応するバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、

i) 少なくとも2つのマーカーが、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；および

ii) 指標が、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、

ことを含む方法を提供しようとするものである。

【0156】

典型的には、本方法は、

a) 複数の測定バイオマーカー値を決定すること、各測定バイオマーカー値は生物学的対象の対応するバイオマーカーの測定値である；および

b) 少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定するために、測定バイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値は対応する導出バイオマーカーの値を示す、を含む。

【0157】

典型的には、前記関数は、

a) 2つのバイオマーカー値の掛け算；

b) 2つのバイオマーカー値の割り算；

c) 2つのバイオマーカー値の足し算；

d) 2つのバイオマーカー値の引き算；

e) 少なくとも2つのバイオマーカー値の加重合計；

f) 少なくとも2つのバイオマーカー値の対数和；および
g) 少なくとも2つのバイオマーカー値のシグモイド関数
のうちの少なくとも1つを含む。

【0158】

典型的には、本方法は、2つの測定バイオマーカー値の比に対応する少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定することを含む。

【0159】

典型的には、本方法は、指標を表す指標値を決定するために、少なくとも2つのバイオマーカー値を組み合わせることを含む。

【0160】

典型的には、本方法は、連結関数を用いて少なくとも2つのバイオマーカー値を組み合わせることを含み、連結関数は

- a) 加法モデル；
- b) 線形モデル；
- c) サポートベクターマシン；
- d) ニューラルネットワークモデル；
- e) ランダムフォレストモデル；
- f) 回帰モデル；
- g) 遺伝的アルゴリズム；
- h) アニーリングアルゴリズム；
- i) 加重和；
- j) 最近傍モデル；および
- k) 確率モデル

のうちの少なくとも1つである。

【0161】

典型的には、少なくとも2つのバイオマーカーのうちの少なくとも1つが導出バイオマーカーである。

【0162】

典型的には、本方法は、

- a) 第1の導出バイオマーカー値を決定すること、前記第1の導出バイオマーカー値は第1および第2の測定バイオマーカー値の比である；
 - b) 第2の導出バイオマーカー値を決定すること、前記第2の導出バイオマーカー値は第3および第4の測定バイオマーカー値の比である；および
 - c) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を足し合わせて指標値を生成すること
- を含む。

【0163】

典型的には、本方法は、

- a) 指標値を決定すること；
 - b) 前記指標値を少なくとも1つの指標値範囲と比較すること；および
 - c) 少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する上で比較の結果を使用すること
- を含む。

【0164】

典型的には、本方法は、少なくとも部分的に電子プロセッシングデバイスを用いて実行される。

【0165】

典型的には、本方法は、電子プロセッシングデバイスにおいて、

- a) 複数の測定バイオマーカー値を受け取ること、各測定バイオマーカー値は、生物学的対象の対応するバイオマーカーの測定値である；および

10

20

30

40

50

b) 少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定するために、測定バイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値は対応する導出バイオマーカーの値を示す；および

c) 少なくとも1つの導出バイオマーカー値と少なくとも1つの他のバイオマーカー値を組み合わせて指標値を決定することを含む。

【0166】

典型的には、本方法は、少なくとも1つの指標値に従って表現を作成することを含む。

【0167】

典型的には、本方法は、

a) 前記指標値を少なくとも1つの指標値範囲と比較すること；および

b) 比較の結果をディスプレイに表示すること

を含む。

【0168】

典型的には、前記相互相関範囲は、

a) ± 0.8 ；

b) ± 0.7 ；

c) ± 0.6 ；

d) ± 0.5 ；

e) ± 0.4 ；

f) ± 0.3 ；

g) ± 0.2 ；および

h) ± 0.1

のうちの少なくとも1つである。

【0169】

典型的には、各バイオマーカーが、状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、その状態相関範囲が ± 0.3 間である。

【0170】

典型的には、前記状態相関範囲は

a) ± 0.9 ；

b) ± 0.8 ；

c) ± 0.7 ；

d) ± 0.6 ；

e) ± 0.5 ；および

f) ± 0.4

のうちの少なくとも1つである。

【0171】

典型的には、前記性能閾値は

a) 0.4 ；

b) 0.5 ；

c) 0.6 ；

d) 0.7 ；

e) 0.8 ；および

f) 0.9

のうちの少なくとも1つの説明分散を示す。

【0172】

典型的には、前記バイオマーカー値は、

a) 核酸分子；

b) タンパク質性分子；

10

20

30

40

50

- c) アミノ酸；
- d) 炭水化物；
- e) 脂質；
- f) ステロイド；
- g) 無機分子；
- h) イオン；
- i) 薬物；
- j) 化学物質；
- k) 代謝産物；
- l) 毒素；
- m) 栄養素；
- n) ガス；
- o) 細胞；
- p) 病原性生物；および
- q) 非病原性生物

10

の 1 以上から選択される分子または実体のレベルまたは存在量を示す。

【0173】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する上で使用するための指標を決定するための装置であって、

a) 複数のバイオマーカー値を決定し、ここで、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも 1 つの対応するバイオマーカーに関して測定または導出された値を示し；

20

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定する、ここで、前記少なくとも 1 つの指標は、少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示し、ここで、

i) 少なくとも 2 つのバイオマーカーが、少なくとも 1 つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり；および

ii) 指標が、指標の、少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す、

30

電子プロセッシングデバイスを含む装置を提供しようとするものである。

【0174】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する上で使用するための診断シグネチャーを提供しようとするものであり、前記診断シグネチャーは生物学的対象から測定または導出可能なバイオマーカーの値に対応する少なくとも 2 つのバイオマーカー値の組合せを定義し、

a) 少なくとも 2 つのバイオマーカーは、少なくとも 1 つの状態に対してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり；および

b) 少なくとも 2 つのバイオマーカーの組合せの、少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散である。

40

【0175】

典型的には、診断シグネチャーは、少なくとも 1 つの導出バイオマーカー値を決定するための少なくとも 1 つの測定バイオマーカー値に適用される関数を定義し、前記少なくとも 1 つの導出バイオマーカー値は、対応する導出バイオマーカーの値を示す。

【0176】

典型的には、前記関数は、

- a) 2 つのバイオマーカー値の掛け算；
- b) 2 つのバイオマーカー値の割り算；
- c) 2 つのバイオマーカー値の足し算；

50

- d) 2つのバイオマーカー値の引き算；
 - e) 少なくとも2つのバイオマーカー値の加重合計；
 - f) 少なくとも2つのバイオマーカー値の対数和；および
 - g) 少なくとも2つのバイオマーカー値のシグモイド関数
- のうちの少なくとも1つを含む。

【0177】

典型的には、前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値は、2つの測定バイオマーカー値の比に相当する。

【0178】

典型的には、前記診断シグネチャーは、指標を表す指標値を決定するための少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せを定義する。

10

【0179】

典型的には、診断シグネチャーは、少なくとも2つのバイオマーカー値を組み合わせるための連結関数を定義し、前記連結関数は、

- a) 加法モデル；
- b) 線形モデル；
- c) サポートベクターマシン；
- d) ニューラルネットワークモデル；
- e) ランダムフォレストモデル；
- f) 回帰モデル；
- g) 遺伝的アルゴリズム；
- h) アニーリングアルゴリズム；および
- i) 加重和；

20

のうちの少なくとも1つである。

【0180】

典型的には、少なくとも2つのバイオマーカーのうちの少なくとも1つは、導出バイオマーカーである。

【0181】

典型的には、診断シグネチャーは、

- a) 第1の導出バイオマーカー値、前記第1の導出バイオマーカー値は、第1測定のバイオマーカー値と第2の測定バイオマーカー値の比である；
- b) 第2の導出バイオマーカー値、前記第2の導出バイオマーカー値は、第3の測定バイオマーカー値と第4の測定バイオマーカー値の比である；および
- c) 指標値を作成するための第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値の組合せを定義する。

30

【0182】

典型的には、診断シグネチャーは少なくとも1つの指標値範囲を定義し、少なくとも1つの指標値と少なくとも1つの指標値範囲の比較が、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する上で使用される。

40

【0183】

典型的には、前記相互相関範囲は、

- a) ± 0.8 ；
- b) ± 0.7 ；
- c) ± 0.6 ；
- d) ± 0.5 ；
- e) ± 0.4 ；
- f) ± 0.3 ；
- g) ± 0.2 ；および
- h) ± 0.1

50

のうちの少なくとも1つである。

【0184】

典型的には、各バイオマーカーが、状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、その状態相関範囲が ± 0.3 間である。

【0185】

典型的には、前記状態相関範囲は

- a) ± 0.9 ;
- b) ± 0.8 ;
- c) ± 0.7 ;
- d) ± 0.6 ;
- e) ± 0.5 ; および
- f) ± 0.4

10

のうちの少なくとも1つである。

【0186】

典型的には、前記性能閾値は

- a) 0.4 ;
- b) 0.5 ;
- c) 0.6 ;
- d) 0.7 ;
- e) 0.8 ; および
- f) 0.9

20

のうちの少なくとも1つの説明分散を示す。

【0187】

典型的には、前記バイオマーカー値は、

- a) 核酸分子 ;
- b) タンパク質性分子 ;
- c) アミノ酸 ;
- d) 炭水化物 ;
- e) 脂質 ;
- f) ステロイド ;
- g) 無機分子 ;
- h) イオン ;
- i) 薬物 ;
- j) 化学物質 ;
- k) 代謝産物 ;
- l) 毒素 ;
- m) 栄養素 ;
- n) ガス ;
- o) 細胞 ;
- p) 病原性生物 ; および
- q) 非病原性生物

30

の1以上から選択される分子または実体のレベルまたは存在量を示す。

【0188】

別の広い形態で、本発明は、診断シグネチャーにおいて使用するためのバイオマーカーを同定する方法であって、前記診断シグネチャーは生物学的対象において少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する上で使用するためのものであり、

a) 複数の候補バイオマーカーに関して、各バイオマーカーの、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後の間を識別する能力に従って、候補バイオマーカーをランク付けすること ;

50

b) 前記のランク付けに従って少なくとも2つの候補バイオマーカーを選択すること、前記少なくとも2つのバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に対してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間である；

c) 前記少なくとも2つの候補バイオマーカーの組合せの性能値を決定すること；および

d) 前記性能値が前記指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上である場合に、少なくとも2つのバイオマーカーの組合せに従って診断シグネチャーを定義すること、前記性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す、

を含む方法を提供しようとするものである。

10

【0189】

典型的には、本方法は、連結関数を用いて少なくとも2つの候補バイオマーカーの組合せを決定することを含み、前記連結関数は、

- a) 加法モデル；
- b) 線形モデル；
- c) サポートベクターマシン；
- d) ニューラルネットワークモデル；
- e) ランダムフォレストモデル；
- f) 回帰モデル；
- g) 遺伝的アルゴリズム；
- h) アニーリングアルゴリズム；および
- i) 加重和；

20

のうちの少なくとも1つである。

【0190】

典型的には、本方法は、

a) 次の連結関数を選択すること；
b) 次の連結関数により決定される少なくとも2つの候補バイオマーカーの組合せの性能値が性能閾値以上であるかどうかを決定すること；および

c) 前記性能値が性能閾値以上でなければ、連続連結関数に対してステップa) およびb) を繰り返すこと

30

を含む。

【0191】

典型的には、本方法は、

a) 2つの候補バイオマーカーを選択すること；
b) 前記2つの候補バイオマーカーの組合せの性能値が性能閾値以上であるかどうかを決定すること；および

c) 前記性能値が性能閾値以上でなければ、

i) 選択された候補バイオマーカーを少なくとも1つの付加的候補バイオマーカーを組み合わせること；および

ii) 少なくとも1つの付加的候補バイオマーカーを用いてステップa) およびb) を繰り返すこと

40

を含む。

【0192】

典型的には、本方法は、複数の候補バイオマーカーを限界まで組み合わせることを含む。

【0193】

典型的には、本方法は、

- a) 最高ランクの候補バイオマーカーを選択すること；
- b) 次に高いランクの候補バイオマーカーを選択すること；
- c) 選択された候補マーカーに関して、候補バイオマーカーの相互相関がある相互相関

50

範囲内にあるかどうかを決定すること；および

d) 範囲内になれば、前記相互相関範囲内に相互相関を有する2つの候補バイオマーカーが選択されるまでステップb) およびc) を繰り返すことを含む。

【0194】

典型的には、本方法は、

a) 候補バイオマーカーの少なくとも2つの群を定義すること、異なる群の候補バイオマーカーは前記相互相関範囲内に相互相関を有する；

b) 各群の候補バイオマーカーのランク付けを行うこと；および

c) 異なる群から候補バイオマーカーを選択すること

を含む。

10

【0195】

典型的には、本方法は、

a) 少なくとも1つの個体に関する参照データを用いて、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を示す複数の群を定義すること；および

b) 少なくとも1つの分析技術を用いて、群を識別するために潜在的に有用な複数の候補バイオマーカーを同定すること

を含む。

【0196】

典型的には、本方法は、少なくとも1個体の参照バイオマーカーに関して測定された参照値を用いて候補バイオマーカーを同定することを含む。

20

【0197】

典型的には、本方法は、参照バイオマーカーをフィルタリングするための参照値を用いて候補バイオマーカーを決定することを含む。

【0198】

典型的には、候補バイオマーカーのうちの少なくとも1つは、参照バイオマーカーのうちの少なくとも1つから関数を用いて導出された導出バイオマーカーである。

【0199】

典型的には、導出バイオマーカーは、フィルタリグされたバイオマーカーから導出される。

30

【0200】

典型的には、本方法は、

a) 少なくとも1つの導出参照バイオマーカー値を決定するために参照値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出参照バイオマーカー値は、対応する導出参照バイオマーカーの値を示す；および

b) 少なくとも1つの導出参照バイオマーカー値を用いて少なくとも1つの候補バイオマーカーを決定すること

を含む。

【0201】

典型的には、本方法は、

a) 少なくとも1個体の参照データを用いて、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を示す複数の群を定義すること；および

b) 各群に関して、少なくとも2つの参照バイオマーカー値の範囲を組み合わせ、その群の指標値範囲を決定すること

を含む。

40

【0202】

典型的には、前記相互相関範囲は、

a) ± 0.8 ；

b) ± 0.7 ；

c) ± 0.6 ；

50

- d) ± 0.5 ;
- e) ± 0.4 ;
- f) ± 0.3 ;
- g) ± 0.2 ; および
- h) ± 0.1

のうちの少なくとも1つである。

【0203】

典型的には、各バイオマーカーは、状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、前記状態相関範囲は ± 0.3 の間である。

10

【0204】

典型的には、前記状態相関範囲は

- a) ± 0.9 ;
- b) ± 0.8 ;
- c) ± 0.7 ;
- d) ± 0.6 ;
- e) ± 0.5 ; および
- f) ± 0.4

のうちの少なくとも1つである。

【0205】

典型的には、前記性能閾値は

- a) 0.4 ;
- b) 0.5 ;
- c) 0.6 ;
- d) 0.7 ;
- e) 0.8 ; および
- f) 0.9

のうちの少なくとも1つの説明分散を示す。

20

【0206】

別の広い形態で、本発明は、診断シグネチャーにおいて使用するためのマーカーを同定するための装置であって、前記診断シグネチャーは生物学的対象において少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する上で使用するものであり、

30

a) 複数の候補バイオマーカーに関して、各バイオマーカーの、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後の間を識別する能力に従って、候補バイオマーカーをランク付けし；

b) 前記のランク付けに従って少なくとも2つの候補バイオマーカーを選択し、前記少なくとも2つのバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に対してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間である；

c) 前記少なくとも2つの候補バイオマーカーの組合せの性能値を決定し；および

d) 前記性能値が前記指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上である場合に、少なくとも2つのバイオマーカーの組合せに従って診断シグネチャーを定義する、前記性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す、

40

電子プロセッシングデバイスを含む装置を提供しようとするものである。

【0207】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において $i n S I R S$ または健常状態の存在または不在を診断するための方法であって、(a) 複数の $I R S$ バイオマーカー値を決定すること、各 $I R S$ バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの $I R S$ バイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；(b) 複数の $I R S$ バイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、 $i n S I R S$ およ

50

び健常状態から選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、を含んでなり、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、その指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、ここで、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうちの少なくとも1つは第1のIRSバイオマーカー群から選択され、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうち他の少なくとも1つは第2のIRSバイオマーカー群から選択され、第1のIRSバイオマーカー群は、A群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカー群は、B群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、方法を提供しようとするものである。

【0208】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象においてipSIRSまたは健常状態の存在または不在を診断するための方法であって、(a)複数のIRSバイオマーカー値を決定すること、各IRSバイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のIRSバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、ipSIRSおよび健常状態から選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、を含んでなり、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、その指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、ここで、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうちの少なくとも1つは第1のIRSバイオマーカー群から選択され、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうち他の少なくとも1つは第2のIRSバイオマーカー群から選択され、第1のIRSバイオマーカー群は、C群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカー群は、D群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、方法を提供しようとするものである。

【0209】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象においてinSIRSまたはipSIRSの存在または不在を診断するための方法であって、(a)複数のIRSバイオマーカー値を決定すること、各IRSバイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のIRSバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、inSIRSおよびipSIRSから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、を含んでなり、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、その指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、ここで、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうちの少なくとも1つは第1のIRSバイオマーカー群から選択され、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうち他の少なくとも1つは第2のIRSバイオマーカー群から選択され、第1のIRSバイオマーカー群は、E群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカー群は、F群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポ

リペプチド発現産物からなる、方法を提供しようとするものである。

【0210】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において *in SIRS* または *ip SIRS* の存在または不在を診断するための方法であって、(a) 複数の *I R S* バイオマーカ―値を決定すること、各 *I R S* バイオマーカ―値は、生物学的対象の少なくとも1つの *I R S* バイオマーカ―に関して測定または導出された値を示す；(b) 複数の *I R S* バイオマーカ―値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、*in SIRS* および *ip SIRS* から選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、を含んでなり、ここで、(i) 少なくとも4つの *I R S* バイオマーカ―は、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記指標は、その指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、ここで、少なくとも4つの *I R S* バイオマーカ―のうちの少なくとも1つは第1の *I R S* バイオマーカ―群から選択され、少なくとも4つの *I R S* バイオマーカ―のうち他の少なくとも1つは第2の *I R S* バイオマーカ―群から選択され、少なくとも4つの *I R S* バイオマーカ―のうち他の少なくとも1つは第3の *I R S* バイオマーカ―群から選択され、少なくとも4つの *I R S* バイオマーカ―のうち他の少なくとも1つは第4の *I R S* バイオマーカ―群から選択され、第1の *I R S* バイオマーカ―群は、G群 *I R S* バイオマーカ―遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2の *I R S* バイオマーカ―群は、H群 *I R S* バイオマーカ―遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第3の *I R S* バイオマーカ―群は、I群 *I R S* バイオマーカ―遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第4の *I R S* バイオマーカ―群は、J群 *I R S* バイオマーカ―遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、方法を提供しようとするものである。

【0211】

適切には、第1の *I R S* バイオマーカ―は P L A 2 G 7 発現産物であり、第2の *I R S* バイオマーカ―は P L A C 8 発現産物であり、第3の *I R S* バイオマーカ―は C E A C A M 4 発現産物であり、かつ、第4の *I R S* バイオマーカ―は L A M P 1 発現産物である。

【0212】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象において軽度敗血症または重度敗血症の存在または不在を診断するための方法であって、(a) 複数の *I R S* バイオマーカ―値を決定すること、各 *I R S* バイオマーカ―値は、生物学的対象の少なくとも1つの *I R S* バイオマーカ―に関して測定または導出された値を示す；(b) 複数の *I R S* バイオマーカ―値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、軽度敗血症および重度敗血症から選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、を含んでなり、ここで、(i) 少なくとも2つの *I R S* バイオマーカ―は、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記指標は、その指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、ここで、少なくとも2つの *I R S* バイオマーカ―のうちの少なくとも1つは第1の *I R S* バイオマーカ―群から選択され、少なくとも2つの *I R S* バイオマーカ―のうち他の少なくとも1つは第2の *I R S* バイオマーカ―群から選択され、第1の *I R S* バイオマーカ―群は、K群 *I R S* バイオマーカ―遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2の *I R S* バイオマーカ―群は、L群 *I R S* バイオマーカ―遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、方法を提供しようとするものである。

【0213】

別の形態で、本発明は、生物学的対象において軽度敗血症または敗血性ショックの存在または不在を診断するための方法であって、(a)複数のIRSバイオマーカ値を決定すること、各IRSバイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のIRSバイオマーカ値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、軽度敗血症および敗血性ショックから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、を含んでなり、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり；かつ(ii)前記指標は、その指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、ここで、少なくとも2つのIRSバイオマーカのうちの少なくとも1つは第1のIRSバイオマーカ群から選択され、少なくとも2つのIRSバイオマーカのうち他の少なくとも1つは第2のIRSバイオマーカ群から選択され、第1のIRSバイオマーカ群は、M群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカ群は、N群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、方法を提供しようとするものである。

【0214】

別の形態で、本発明は、生物学的対象において重度敗血症または敗血性ショックの存在または不在を診断するための方法であって、(a)複数のIRSバイオマーカ値を決定すること、各IRSバイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のIRSバイオマーカ値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、重度敗血症および敗血性ショックから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、を含んでなり、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり；かつ(ii)前記指標は、その指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、ここで、少なくとも2つのIRSバイオマーカのうちの少なくとも1つは第1のIRSバイオマーカ群から選択され、少なくとも2つのIRSバイオマーカのうち他の少なくとも1つは第2のIRSバイオマーカ群から選択され、第1のIRSバイオマーカ群は、O群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカ群は、P群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、方法を提供しようとするものである。

【0215】

別の広い形態で、本発明は、(i)第1のIRSバイオマーカの定量を可能とする試薬と、(ii)第2のIRSバイオマーカの定量を可能とする試薬とを含んでなり、ここで、第1のIRSバイオマーカと第2のIRSバイオマーカは、健常状態、inSIRS、ipSIRSから選択される少なくとも1つの状態、または軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックから選択されるipSIRSのステージに関して相互相関を有し、少なくとも1つの状態は ± 0.9 間の相互相関範囲内にあり、かつ、生物学的対象に関して測定されたまたは生物学的対象から導出された第1および第2のIRSバイオマーカの個々のバイオマーカ値の組合せは、第1および第2のIRSバイオマーカの組合せの、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、性能閾値は少なくとも0.3の説明分散である、キットを提供しようとするものである。

【0216】

適切には、本キットは、(i i i) 第3のIRSバイオマーカの定量を可能とする試薬；および(i v) 第4のIRSバイオマーカの定量を可能とする試薬をさらに含んでなり、ここで、第3および第4のIRSバイオマーカは、少なくとも1つの状態に関して、±0.9の間の相互相関範囲内にある相互相関を有し、生物学的対象に関して測定されたまたは生物学的対象から導出された第3および第4のIRSバイオマーカの個々のバイオマーカ値の組合せは、第3のIRSバイオマーカと第4のIRSバイオマーカの組合せの、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散である。

【0217】

適切には、本キットは、inSIRSまたは健常状態の存在または不在を診断するためのものであり、ここで、第1のIRSバイオマーカは第1のIRSバイオマーカ群から選択され、第2のIRSバイオマーカは第2のIRSバイオマーカ群から選択され、第1のIRSバイオマーカ群は、A群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカ群は、B群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0218】

適切には、本キットはipSIRSまたは健常状態の存在または不在を診断するためのものであり、ここで、第1のIRSバイオマーカは第1のIRSバイオマーカ群から選択され、第2のIRSバイオマーカは第2のIRSバイオマーカ群から選択され、第1のIRSバイオマーカ群は、C群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカ群は、D群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0219】

適切には、本キットは、inSIRSまたはipSIRSの存在または不在を診断するためのものであり、ここで、第1のIRSバイオマーカは第1のIRSバイオマーカ群から選択され、第2のIRSバイオマーカは第2のIRSバイオマーカ群から選択され、第1のIRSバイオマーカ群は、E群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカ群は、F群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0220】

適切には、本キットは、inSIRSまたはipSIRSの存在または不在を診断するためのものであり、ここで、第1のIRSバイオマーカは第1のIRSバイオマーカ群から選択され、第2のIRSバイオマーカは第2のIRSバイオマーカ群から選択され、第3のIRSバイオマーカは第3のIRSバイオマーカ群から選択され、第4のIRSバイオマーカは第4のIRSバイオマーカ群から選択され、第1のIRSバイオマーカ群は、G群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカ群は、H群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第3のIRSバイオマーカ群は、I群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第4のIRSバイオマーカ群は、J群IRSバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0221】

適切には、第1のIRSバイオマーカはPLA2G7発現産物であり、第2のIRSバイオマーカはPLAC8発現産物であり、第3のIRSバイオマーカはCEACAM4発現産物であり、第4のIRSバイオマーカはLAMP1発現産物である。

10

20

30

40

50

【0222】

適切には、本キットは、軽度敗血症または重度敗血症の存在または不在を診断するためのものであり、ここで、第1のIRSバイオマーカーは第1のIRSバイオマーカー群から選択され、第2のIRSバイオマーカーは第2のIRSバイオマーカー群から選択され、第1のIRSバイオマーカー群は、K群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカー群は、L群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0223】

適切には、本キットは、軽度敗血症または敗血性ショックの存在または不在を診断するためのものであり、ここで、第1のIRSバイオマーカーは第1のIRSバイオマーカー群から選択され、第2のIRSバイオマーカーは第2のIRSバイオマーカー群から選択され、第1のIRSバイオマーカー群は、M群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカー群は、N群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0224】

適切には、本キットは、重度敗血症または敗血性ショックの存在または不在を診断するためのものであり、ここで、第1のIRSバイオマーカーは第1のIRSバイオマーカー群から選択され、第2のIRSバイオマーカーは第2のIRSバイオマーカー群から選択され、第1のIRSバイオマーカー群は、O群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のIRSバイオマーカー群は、P群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる。

【0225】

別の広い形態で、本発明は、対象においてinSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症または敗血性ショック）から選択される少なくとも1つの状態の発生を治療、予防または阻害するための方法であって、
（a）複数のIRSバイオマーカー値を決定すること、各IRSバイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；
（b）複数のIRSバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記指標は少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を少なくとも部分的に示す、；
（i）少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ
（ii）前記指標は、前記指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；および
（c）前記指標がinSIRSの存在を示すことに基づいて、症状を治療もしくは改善する、またはinSIRSの発生を逆転もしくは阻害する薬剤の有効量を前記対象に投与すること、あるいは、前記指標がipSIRSの存在もしくはipSIRSの特定のステージを示すことに基づいて、症状を治療もしくは改善する、またはipSIRSもしくはipSIRSの特定のステージの発生を逆転もしくは阻害する薬剤の有効量を前記対象に投与することを含む方法を提供しようとするものである。

【0226】

適切には、本方法は、（1）複数の測定IRSバイオマーカー値を決定すること、各測定IRSバイオマーカー値は、生物学的対象のIRSバイオマーカーの測定値である；および（2）少なくとも1つの導出IRSバイオマーカー値を決定するために、前記測定IRSバイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出IRSバイオマーカー値は、対応する導出IRSバイオマーカーの値を示す、をさらに含んでなる。

【0227】

適切には、前記関数は、(a) 2つのIRSバイオマーカ値の掛け算；(b) 2つのIRSバイオマーカ値の割り算；(c) 2つのIRSバイオマーカ値の足し算；(d) 2つのIRSバイオマーカ値の引き算；(e) 少なくとも2つのIRSバイオマーカ値の加重合計；(f) 少なくとも2つのIRSバイオマーカ値の対数和；および(g) 少なくとも2つのIRSバイオマーカ値のシグモイド関数のうちの少なくとも1つを含む。

【0228】

別の広い形態で、本発明は、所望の健康状態に対して対象における特定の処置計画の有効性を監視する方法であって、(a) 複数のIRSバイオマーカ値を決定すること、各IRSバイオマーカ値は、処置計画による処置後に生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカ値に関して測定または導出された値を示す；(b) 複数のIRSバイオマーカ値の組合せを用いて指標を決定すること、前記指標は、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を少なくとも部分的に示す、ここで、(i) 少なくとも2つのIRSバイオマーカ値は、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、および(c) 前記処置計画が前記対象の健康状態を所望の健康状態に変化させるのに有効であることを、前記指標が健常状態の存在またはその処置計画による処置の前の対象の状態の程度に比べて低い程度の状態の存在を示すことに基づいて決定することを含んでなる方法を提供しようとするものである。

【0229】

別の広い形態で、本発明は、バイオマーカシグネチャーを、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）から選択される状態に対する有効な処置計画と相関させる方法であって、(a) 前記状態を有しかつ有効な処置が特定された生物学的対象から測定または導出され得る少なくとも2つのIRSバイオマーカ値の値に対応する少なくとも2つのIRSバイオマーカ値の組合せを定義するバイオマーカシグネチャーを決定すること、ここで、(i) 前記少なくとも2つのIRSバイオマーカ値は、状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 少なくとも2つのバイオマーカ値の組合せは、前記少なくとも2つのバイオマーカ値の組合せの、前記状態の存在、不在または程度を診断する能力、または前記状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；および(b) このようにして決定されたバイオマーカシグネチャーを前記状態に対する有効な処置計画と相関させることを含んでなる方法を提供しようとするものである。

【0230】

別の広い形態で、本発明は、ある処置計画が、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）から選択される状態を有する対象を処置するために有効であるかどうかを決定する方法であって、(a) 複数の処置後IRSバイオマーカ値を決定すること、各処置後IRSバイオマーカ値は、前記処置計画による処置後に生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカ値に関して測定または導出された値を示す；(b) 複数の処置後IRSバイオマーカ値の組合せを用いて処置後指標を決定すること、前記処置後指標は、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を少なくとも部分的に示す、ここで、(i) 少なくとも2つのIRSバイオマーカ値は、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記処置後指標は、処置後指標の、前記少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断す

る能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記処置後指標は、処置後指標が健常状態の存在またはその処置計画による処置の前の対象の状態の程度に比べて低い程度の状態の存在を示すことに基づいて、前記処置計画が前記対象においてその状態を処置するのに有効であるかどうかを示す、を含んでなる方法を提供しようとするものである。

【0231】

別の広い形態で、本発明は、バイオマーカーシグネチャーを正もしくは負の応答または処置計画に対する副作用と関連させる方法であって、(a) 前記処置計画の開始後に生物学的対象から測定または導出され得る少なくとも2つのIRSバイオマーカーの値に対応する少なくとも2つのIRSバイオマーカー値の組合せを定義するバイオマーカーシグネチャーを決定すること、ここで、(i) 前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）から選択される少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せは、前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せの、前記少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断性能値する能力、または前記少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；および(b) このようにして決定されたバイオマーカーシグネチャーを前記処置計画に対する正または負の応答と関連させることを含んでなる方法を提供しようとするものである。

【0232】

別の広い形態で、本発明は、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）から選択される状態を有する対象による、処置計画に対する正もしくは負の応答および／または処置計画の副作用を決定する方法であって、(a) 参照バイオマーカーシグネチャーを前記処置計画に対する正もしくは負の応答または副作用と関連させること、ここで、前記バイオマーカーシグネチャーは、対照生物学的対象または対照群から測定または導出される少なくとも2つのIRSバイオマーカーの値に対応する少なくとも2つのIRSバイオマーカー値の組合せを定義する、ここで、(i) 前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）から選択される少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せは、少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せの、少なくとも1つの状態の、存在、不在または程度を診断する能力、または前記少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；(b) 前記処置計画の開始後に生物学的対象から測定または導出される少なくとも2つのIRSバイオマーカーに値に対応する少なくとも2つのIRSバイオマーカー値の組合せを定義するサンプルバイオマーカーシグネチャーを決定すること、ここで、(i) 前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せは、前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せの、前記少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力、または前記少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；ここで、前記サンプルバイオマーカーシグネチャーは、参照バイオマーカーシグネチャーと前記処置計画に対する正もしくは負の応答または副作用との相関に基づき、前記対象が前記処置計画に正の応答を示すか負の応答を示すか、および／または前記処置計画から副作用を起こすかどうかを示す、を含んでなる方法を提供しようとするものである。

【0233】

別の広い形態で、本発明は、生物学的対象による処置計画に対する正もしくは負の応答および／または処置計画に対する副作用を決定する方法であって、(a) 前記処置計画の開始後に生物学的対象から測定または導出される少なくとも2つのIRSバイオマーカの値に対応する少なくとも2つのIRSバイオマーカ値の組合せを定義するサンプルバイオマーカシグネチャーを決定すること、ここで、(i) 前記少なくとも2つのIRSバイオマーカは、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）から選択される少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記少なくとも2つのバイオマーカ値の組合せは、少なくとも2つのバイオマーカ値の組合せの、前記少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または前記少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記サンプルバイオマーカシグネチャーは、前記処置計画に対する正もしくは負の応答および／または前記処置計画に対する副作用との相関が見出される、；および(b) 前記対象が前記処置計画に正の応答を示すか負の応答を示すか、および／または前記処置計画から副作用を起こすかどうかを、前記サンプルバイオマーカシグネチャーに基づいて決定することを含んでなる方法を提供しようとするものである。

【0234】

以下、本発明の例を添付の図面を参照して説明する。

【図面の簡単な説明】

【0235】

【図1】図1Aは、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または少なくとも1つの状態の予後の提供において使用するための指標を導出するための方法の一例のフローチャートである。図1Bは、バイオマーカシグネチャーにおいて使用するためのバイオマーカを同定するための方法の一例のフローチャートである。

【図2】図2は、分散コンピューターアーキテクチャーの一例の概略図である。

【図3】図3は、図2のプロセッシングシステムの一例の概略図である。

【図4】図4は、図2のコンピューターシステム一例の概略図である。

【図5】図5は、バイオマーカシグネチャーにおいて使用するためのバイオマーカを同定するための方法の具体例のフローチャートである。

【図6】図6Aは、候補バイオマーカを選択するための方法の第1の例のフローチャートである。図6Bは、候補バイオマーカを選択するための方法の第2の例のフローチャートである。

【図7】図7は、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または少なくとも1つの状態の予後の提供において使用するための方法の第2の例のフローチャートである。

【図8】図8Aは、0.7より大きいAUCを有する個々のバイオマーカに関する、健常状態と術後炎症(PS)（本明細書では「感染陰性SIRS」(inSIRS)とも呼ばれる）とを識別するためのAUCに対する941のmRNAバイオマーカのプロットである。図8Bは、健常状態とPSを分離するための最良のmRNAバイオマーカを示す箱ひげ図である。図8Cは、1.0のAUCを有する総ての導出バイオマーカを用いて健常状態とPSを分離する際の1000の導出バイオマーカの診断能に関するAUCのプロットである。図8Dは、健常状態とPSを分離するための、AUCに基づく最良の性能を示す導出バイオマーカの箱ひげ図である。図8Eおよび8Fは、各群においてバイオマーカの互いに相関を示す2つのプロットである。図8Gおよび8Hは、各群（群1および2）においてバイオマーカのAUCを示す2つのプロットである。図8Iは、バイオマーカが群1および群2から導出される際により大きい総合AUCが得られることを示す箱ひげ図である。

【図 9】図 9 A は、0.7 より大きい AUC を有する個々のバイオマーカーの総てを用いて健常状態と敗血症（本明細書では「感染陽性 SIRS」（i p SIRS）とも呼ばれる）を識別するための AUC に対する 941 の mRNA バイオマーカーのプロットである。図 9 B は、健常状態と敗血症を分離するための最良の mRNA バイオマーカーを示す箱ひげ図である。図 9 C は、1.0 の AUC を有する総ての導出バイオマーカーを用いて健常状態と敗血症を分離する際の 1000 の導出バイオマーカーの診断能に関する AUC のプロットである。図 9 D は、健常状態と敗血症を分離するための、AUC に基づく、最良の性能を示す導出バイオマーカーの箱ひげ図である。図 9 E および 9 F は、各群に相関を示すバイオマーカー群の互いに対する相関を示す。図 9 G および 9 H は、各群（バケット群 1 および 2）におけるバイオマーカーの AUC を示す 2 つのプロットである。図 9 I は、

10

バイオマーカーがバケット群 1 およびバケット群 2 から導出される際により大きい総合 AUC が得られることを示す箱ひげ図である。

【図 10】図 10 A は、0.7 より大きい AUC を持っていた個々のバイオマーカーの総てを用いて PS と敗血症を識別するための AUC に対する 59 の mRNA バイオマーカーのプロットである。図 10 B は、PS と敗血症を分離するための最良の mRNA バイオマーカーを示す箱ひげ図である。図 10 C は、0.9 の AUC を有する総ての導出バイオマーカーを用いて PS と敗血症を分離する際の 1000 の導出バイオマーカーの診断能に関する AUC のプロットである。図 10 D は、PS と敗血症を分離するための最良の mRNA バイオマーカーを示す箱ひげ図である。図 10 E は、各バケット群のバイオマーカーの、状態との相関を示すプロットである。図 10 F は、バイオマーカーがバケット群 1 およびバケット群 2 から導出される際により大きい総合 AUC が得られることを示す箱ひげ図である。図 10 G は、4 つのバケット群のそれぞれにおいてバイオマーカーの AUC を示すプロットである。図 10 H は、バイオマーカーが 4 つのバケット群のそれぞれから導出される際により大きい総合 AUC が得られることを示す箱ひげ図である。

20

【図 11】図 11 A は、0.7 を超える AUC を有する、選択された個々のバイオマーカーの総てを用いて軽度敗血症と重度敗血症を識別するための AUC に対する 66 の mRNA バイオマーカーのプロットである。図 11 B は、軽度敗血症と重度敗血症を分離するための最良の mRNA バイオマーカーを示す箱ひげ図である。図 11 C は、少なくとも 0.87 の AUC を有する総ての導出バイオマーカーを用いて軽度敗血症と重度敗血症を分離する際の 1000 の導出バイオマーカーの診断能に関する AUC のプロットである。図 11 D は、軽度敗血症と重度敗血症を分離するための、AUC に基づく、最良の性能を示す導出バイオマーカーの箱ひげ図である。図 11 E および 11 F は、各群におけるバイオマーカーの互いに対する相関を示すプロットである。図 11 G および 11 H は、各群におけるバイオマーカーの AUC を示すプロットである。図 11 I は、バイオマーカーが群 1 および群 2 から導出される際により大きい総合 AUC が得られることを示す箱ひげ図である。

30

【図 12】図 12 A は、0.7 を超える AUC を有する個々のバイオマーカーの総てを用いて軽度敗血症と敗血性ショック（本明細書では「感染陽性 SIRS－ショック」（i p SIRS－ショック）とも呼ばれる）を識別するための AUC に対する 48 の mRNA バイオマーカーのプロットである。図 12 B は、軽度敗血症と敗血性ショックを分離するための最良の mRNA バイオマーカーを示す箱ひげ図である。図 12 C は、少なくとも 0.793 の AUC を有する総ての導出バイオマーカーを用いて軽度敗血症と敗血性ショックを分離する際の 1000 の導出バイオマーカーの診断能に関する AUC のプロットである。図 12 D は、軽度敗血症と敗血性ショックを分離するための、AUC に基づく、最良の性能を示す導出バイオマーカーの箱ひげ図である。図 12 E および 12 F は、各群におけるバイオマーカーの互いに対する相関を示すプロットである。図 12 G および 12 H は、各群におけるバイオマーカーの AUC を示すプロットである。図 12 I は、バイオマーカーが群 1 および群 2 から導出される際により大きい総合 AUC が得られることを示す箱ひげ図である。

40

【図 13】図 13 A は、0.7 より大きい AUC を有する、選択された個々のバイオマ

50

カーの総てを用いて重度敗血症と敗血性ショックを識別するためのAUCに対する61のmRNAバイオマーカーのプロットである。図13Bは、重度敗血症と敗血性ショックを分離するための最良のmRNAバイオマーカーを示す箱ひげ図である。図13Cは、少なくとも0.821のAUCを有する総ての導出バイオマーカーを用いて重度敗血症と敗血性ショックを分離する際の1000の導出バイオマーカーの診断能に関するAUCのプロットである。図13Dは、重度敗血症と敗血性ショックを分離するための、AUCに基づく、最良の性能を示す導出バイオマーカーの箱ひげ図である。図13Eおよび13Fは、各群におけるバイオマーカーの互いに対する相関を示すプロットである。図13Gおよび13Hは、各群におけるバイオマーカーのAUCを示すプロットである。図13Iは、バイオマーカーが群1および群2から導出される際により大きい総合AUCが得られることを示す箱ひげ図である。

10

【図14】図14は、サーマルサイクラープロトコールの一例を示すユーザーインターフェースである。

【図15】図15は、レポートの一例の図表である。

【図16】図16A～16Lは、健常状態とPSを識別するための上位12のバイオマーカー組合せに関する箱ひげ図である。

【図17】図17A～17Lは、健常状態と敗血症を識別するための上位12のバイオマーカー組合せに関する箱ひげ図である。

【図18】図18A～18Lは、PSと敗血症を識別するための上位12のバイオマーカー組合せに関する箱ひげ図である。

20

【図19】図19A～19Lは、敗血症と重度敗血症を識別するための上位12のバイオマーカー組合せに関する箱ひげ図である。

【図20】図20A～20Lは、重度敗血症と敗血性ショックを識別するための上位12のバイオマーカー組合せに関する箱ひげ図である。

【図21】図21A～21Lは、敗血症と敗血性ショックを識別するための上位12のバイオマーカー組合せに関する箱ひげ図である。

【図22】図22は、AUCに対しての、バイオマーカーシグネチャーにバイオマーカーを付加することの効果のグラフである。

【図23】図23は、2つの患者集団に関する、バイオマーカーシグネチャーの、PSと敗血症を識別する能力の一例を示すグラフである。

30

【図24】図24は、指標参照を決定するための方法の一例のフローチャートである。

【図25】図25Aおよび25Bは、バイオマーカーの測定から導出された指標のバリデーションを行うための方法の一例のフローチャートである。

【図26】図26は、指標値と指標参照の比較を示す一例である。

【図27】図27Aおよび27Bは、指標値の表現の一例である。

【発明の具体的説明】

【0236】

生物学的対象におけるもしくは生物学的対象の少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または前記対象におけるもしくは対象の少なくとも1つの状態の進行の監視、または前記対象におけるもしくは対象の少なくとも1つの状態の予後において使用するための指標を決定する方法の一例を以下、図1Aを参照して説明する。

40

【0237】

説明のため、いくつかの異なる用語を使用する。例えば、用語「バイオマーカー」は、生物学的状態の指標として使用され得る測定可能なパラメーターまたはパラメーターの組合せを意味し、限定されるものではないが、タンパク質、核酸、炭水化物、脂質、代謝産物、ガス、ステロイド、イオン、栄養素、毒素、細胞、病原生物、非病原生物、有機化合物および無機化合物を含む。バイオマーカーはまた、非血液由来因子、健康状態の非分析質生理学的マーカー、またはサンプル（例えば、体液などの生物学的サンプル）から測定されない他の因子もしくはバイオマーカー、例えば、限定されるものではないが、年齢、人種、性別、種、品種、遺伝情報、白血球総数、拡張期圧および収縮期圧、骨密度、身長

50

、体重、胴囲および腰囲、肥満度指数、ならびにⅠ型またはⅡ型真性糖尿病または妊娠性真性糖尿病（本明細書では糖尿病と総称される）、安静時心拍数、恒常性モデル評価（HOMA）、HOMAインスリン抵抗性（HOMA-IR）、静脈内糖耐性（SI（IVGT））、安静時心拍数、β細胞機能、大血管機能、微小血管機能、アテローム指数、低密度リポタンパク質／高密度リポタンパク質比、内膜中膜厚、体温、およびsequential organ failure assessment（SOFA）などといった他のものを含む「臨床」または「表現型」パラメーターを包含する。「バイオマーカー」はまた、以下にさらに詳細に記載される「免疫応答バイオマーカー」も含み得る。

【0238】

用語「バイオマーカー値」は、生物学的対象の少なくとも1つの対応するバイオマーカーに関して測定または導出された値を意味し、これは典型的には、対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す。よって、バイオマーカー値は、対象に関して測定されたバイオマーカーの値である測定バイオマーカー値であり得、あるいはまた、例えば、1以上の測定バイオマーカー値に関数を適用することにより、1以上の測定バイオマーカー値から導出された値である導出バイオマーカー値であり得る。

10

【0239】

バイオマーカー値は、それらの値が決定される様式に応じていずれの適当な形態であってもよい。例えば、バイオマーカー値は、質量分析、シーケンシングプラットフォーム、アレイおよびハイブリダイゼーションプラットフォーム、免疫アッセイ、フローサイトメトリー、またはこのような技術の任意の組合せなどのハイスループット技術を用いて決定することができ、1つの好ましい例では、バイオマーカー値は、PCRまたはシーケンシングなどの技術を用いて定量される、発現産物または他の測定可能な分子の活性レベルまたは存在量に関する。この場合、バイオマーカー値は、当業者により認識されるように、また、以下にさらに詳細に記載されるように、サンプル内のバイオマーカーの濃度の対数表示である、増幅量、またはサイクル時間の形態であり得る。

20

【0240】

用語「参照バイオマーカー」は、その活性が1以上の状態、1以上の状態のステージ、1以上の状態のサブタイプまたは異なる進行を有する1以上の個体のサンプル集団に関して定量されたバイオマーカーを意味して使用される。用語「参照データ」は、サンプル集団中の1以上の個体に関して測定されたデータを意味し、各個体に関して測定されたバイオマーカーのレベルまたは活性の定量、それらの個体のいずれかの状態に関する情報、および場合により対象とする他のいずれかの情報を含み得る。

30

【0241】

用語「候補バイオマーカー」は、異なる状態を受けている、または異なるステージもしくは予後を有する個体などの異なる個体群間を識別するのに潜在的に結うウイルス様として同定された参照バイオマーカーのサブセットを意味する。候補バイオマーカーの数は様々であるが、典型的には約200である。

【0242】

用語「シグネチャーバイオマーカー」は、特定の状態、異なるステージもしくは状態の重篤度、異なる状態のサブタイプまたは異なる予後を包含または除外するためなどの臨床評価を実行する上で使用可能なバイオマーカーシグネチャーにおいて使用するための同定された候補バイオマーカーのサブセットを意味して使用される。シグネチャーバイオマーカーの数は様々であるが、典型的には10以下の程度である。

40

【0243】

用語「バイオマーカーシグネチャー」は、1以上の生物学的対象から測定または導出され得るバイオマーカーの値に対応する少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せを意味し、その組合せは別個の状態、状態のステージ、状態のサブタイプ、または別個の状態、状態のステージ、状態のサブタイプの予後に特徴的である。

【0244】

50

用語「生物学的対象」、「対象」、「個体」および「患者」は、本明細書では、動物対象、特に、脊椎動物対象、いっそうより詳しくは、哺乳類対象を意味して互換的に使用される。本発明の範囲内にある好適な脊椎動物としては、限定されるものではないが、霊長類、齧歯類（例えば、マウス、ラット、モルモット）、ウサギ目（例えば、ウサギ、ノウサギ）、ウシ類（例えば、ウシ）、ヒツジ類（例えば、ヒツジ）、ヤギ類（例えば、ヤギ）、ブタ類（例えば、ブタ）、ウマ類（例えば、ウマ）、イヌ類（例えば、イヌ）、ネコ類（例えば、ネコ）、鳥類（例えば、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、随伴鳥類（例えば、カナリヤ、セキセイインコなど）、海洋哺乳類（例えば、イルカ、クジラ）、爬虫類（ヘビ、カエル、トカゲなど）、および魚類を含む脊索動物門、脊椎動物亜門のいずれのメンバーも含まれる。好ましい対象は霊長類（例えば、ヒト、無尾猿、サル、チンパンジー）である。

10

【0245】

本明細書で使用する場合、用語 S I R S（「全身性炎症反応症候群」）は、以下の測定可能な臨床的特徴の2つ以上による非特異的傷害から起こる臨床応答を意味する：38℃より高いまたは36℃より低い体温、90拍/分を超える心拍数、20回/分を超える呼吸数、 $12,000/\text{mm}^3$ より多いまたは $4,000/\text{mm}^3$ より少ない白血球総数（総白血球）、または10%を超える桿状核球パーセンテージ。免疫学的観点からは、S I R Sは、傷害（例えば、大手術）に対する全身性応答または全身性炎症を表すと見ることができる。本明細書で使用する場合、「i n S I R S」（その範囲内に「術後」（P S）炎症を含む）は、全身性感染プロセスが存在しない限り上記に示される臨床応答を含む。これに対して、「i p S I R S」（本明細書では「敗血症」とも呼ばれる）は、推定されるまたは確定される感染が存在しない限り上記に示される臨床応答を含む。感染の確定は感染性病原体の微生物学的培養または単離を用いて決定され得る。免疫学的観点からは、i p S I R Sは、局所感染、末梢感染、または全身感染を問わず、微生物に対する全身性応答と見ることができる。

20

【0246】

本明細書で使用する場合、状態の「程度（degree）」という用語は、状態の重症度、重篤度、ステージまたは現状を意味する。例えば、状態は軽度、中等度または重度として特徴付けることができる。当業者ならば、特定の状態の程度を決定または評価することができるであろう。例えば、状態の程度は、ある状態を有する対象の生存の尤度または長さを、同じ状態を有する他の対象の生存の尤度または長さと比較することにより決定され得る。他の実施態様では、ある状態を有する対象の臨床徴候を同じ状態を有する他の対象の生存の臨床徴候の程度と比較することにより決定され得る。

30

【0247】

上記に記載される用語および関連の定義は単に説明のために使用されるものであって、限定を意図しないと認識される。

【0248】

この例では、本方法は、ステップ100で複数のバイオマーカ値を決定することを含み、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つのバイオマーカに関して測定または導出された値を示す。

40

【0249】

バイオマーカ値およびバイオマーカ値に対応するバイオマーカはいずれの適当な形態であってもよく、特に、値が定量され得る対象のいずれの属性にも関連し得る。この技術は特に質量分析、シーケンシングプラットフォーム、アレイおよびハイブリダイゼーションプラットフォームなどのハイスループット技術、またはそのような技術の任意の組合せに適し、1つの好ましい例では、バイオマーカ値は、発現産物または他の測定可能な分子の活性レベルまたは存在量に関連する。

【0250】

バイオマーカ値は測定バイオマーカ値であり得、これらは対象に関して測定バイオマーカの値であり、あるいはまた導出バイオマーカ値でもあり得、これらは、例えば

50

、1以上の測定バイオマーカー値に関数を適用することにより1以上の測定バイオマーカー値から導出された値である。本明細書で使用する場合、関数が適用されたバイオマーカーは「導出マーカー(derived marker)」と呼ばれる。

【0251】

バイオマーカー値は、いくつかの方法のうちいずれか1つにおいて決定され得る。一例では、バイオマーカー値を決定するプロセスは、例えば、生物学的対象に検査を行うことによってバイオマーカー値を測定することを含み得る。しかしながら、より典型的には、バイオマーカー値を決定するステップは、電子プロセッシングデバイスに、予め測定または導出されたバイオマーカー値を受容またはそうでなければ取得させることを含む。これは、例えば、遠隔データベースなどのデータストアからバイオマーカー値を検索すること、または入力デバイスを用いて手で入力されたバイオマーカー値を取得することなどを含む。

10

【0252】

ステップ110で、複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標が決定され、前記指標は、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す。

【0253】

バイオマーカー値は、いくつかの方法のうちのいずれか1つで組み合わせることができ、これは、例えば、バイオマーカー値の足し算、掛け算、引き算、または割り算により指標値を決定することを含み得る。このステップは、複数のバイオマーカー値が単一の指標値に組み合わせ、指標の解釈、従って、対象における少なくとも1つの状態の存在、不在または程度の師団または対象における少なくとも1つの状態予後に使用を可能とするためのより有用かつ直接的な機構を提供し得るように実行される。

20

【0254】

方法が電子プロセッシングデバイスを用いて実行されると想定すれば、ステップ120で、指標の提示は場合により、ユーザーにディスプレイ表示またはそれ以外の方法で提供される。これに関して、提示は、指標値のグラフ表示または英数表示であり得る。しかしながら、あるいは、提示は、所定の閾値または範囲の指標値の比較の結果であってもよいし、あるいはまた、指標を用いて導出された少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後の提示であってもよい。

【0255】

決定されうる有効な診断または予後を確保するためには、バイオマーカーのうちの少なくとも2つは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間である。この要件は、それらの2つのバイオマーカーは、診断または予後が行われた1または複数の状態に関して検討した場合に互いに対して完全な相関があるわけではないことを意味する。言い換えれば、その組合せにおけるバイオマーカーのうち少なくとも2つは、状態が変化するにつれ異なる応答を示し、それは少なくとも2つの状態を識別するため、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断するため、および／または少なくとも生物学的対象における、または生物学的対象に対する予後を提供するために組み合わせる場合に、それらの能力に有意に加わる。本明細書で使用する場合、「および／または」は、列挙されている関連の項目のうちの1以上のいずれかのおよび総てのあり得る組合せ、ならびに択一的に（または）解釈される場合の組合せの欠如を意味し、包含する。

30

40

【0256】

典型的には、バイオマーカーが低い相互相関を有するという要件は、前記バイオマーカーが、限定されるものではないが、異なる分子機能、異なる生物学的プロセスおよび異なる細胞成分などの異なる生物学的属性またはドメインに関し得ることを意味する。分子機能の実例としては、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、核酸（例えば、DNA、RNA）などへの、または前記のものからの、以下の部分：直鎖、分岐、飽和または不飽和アルキル（例えば、C₁ - C₂₄ アルキル）；リン酸基；ユビキチン；アシル；脂肪酸、脂質、リン脂質；ヌクレオチド塩基；およびヒドロキシルのうちの1以上(one of more)の

50

付加または除去を含む。分子機能はまた、限定されるものではないが、受容体シグナル伝達経路および核シグナル伝達経路を含むシグナル伝達経路も含む。分子機能の限定されない例としては、また、核酸、ペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質の1以上の部位での切断；核酸、ペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質の重合；細胞膜を経た移送（例えば、細胞膜；核膜の外部）；細胞オルガネラ内または外への移送（例えば、ゴルジ体、リソソーム、小胞体、核、ミトコンドリア）；受容体結合、受容体シグナル伝達、膜チャネル結合、および膜チャネル流入または流出なども含む。

【0257】

生物学的プロセスの実例としては、減数分裂、有糸分裂、細胞分裂、前期、中期、後期、終期および間期などの細胞周期、細胞分化のステージ；アポトーシス；壊死；走化性；適応および自然免疫応答、炎症誘発性免疫応答、自己免疫応答、および寛容原性応答などを含む免疫応答などのステージを含む。生物学的プロセスの他の実例としては、アデノシン三リン酸（ATP）、糖類、多糖、脂肪酸、脂質、リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、コレステロール、ヌクレオチド、核酸、膜（例えば、細胞原形質膜、核膜）、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質などを生成または分解することを含む。

【0258】

細胞成分の代表例としては、例えば上記に述べたようなオルガネラ、膜、その他を含む。

【0259】

生物学的属性またはドメインの異なるバイオマーカーの使用により、それらのバイオマーカーが同じまたは共通の生物学的属性またはドメインに関連していた場合以上の情報が得られると認識される。

【0260】

これに関して、少なくとも2つのバイオマーカーがより高い相関を示す場合、両方のバイオマーカーを使用しても、それらのバイオマーカーの単一のものを使用する場合に比べて診断／予後の改善にほとんど加わらないと認識される。よって、本方法は、互いにあまり相関のないバイオマーカーを使用し、それにより、本方法に各バイオマーカーを包含することが指標の識別能に有意に加わるということが保証される。

【0261】

これにも関わらず、指標が、少なくとも2つの状態の識別、または少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または少なくとも1つの状態の予後を実行する際に正確に使用できることを保証するためには、その指標は、性能閾値以上の性能値を有する。性能閾値はいずれの好適な形態であってもよいが、典型的には、少なくとも0.3の説明分散、または別の性能尺度の等価値を示すべきである。

【0262】

±0.9の間の相互相関を有するバイオマーカーの組合せを用い、かつ、これらを少なくとも0.3の説明分散を与える組合せで使用すると、これにより、必要とされるバイオマーカーの数を最小としつつ正確な識別、診断または予後が取得できることを保証するために好適な指標が定義できることが見出された。

【0263】

これに関して、上記の方法内で使用されるバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関するバイオマーカーシグネチャーを定義し得ると認識され、これには、前記バイオマーカーシグネチャーが臨床的に関連のある診断、予後、または識別を行う際に使用できるように十分な性能を維持しつつ、最小数のバイオマーカーが含まれる。使用するバイオマーカーの数を最小化すれば、診断または予後検査の実施に伴うコストが最小化され、核酸発現産物の場合には、核酸アレイ、およびポリメラーゼ連鎖反応（PCR）プロセスなどの比較的直接的な技術を用いて検査が実施可能となり、その検査は臨床状況で迅速に実施可能となる。

【0264】

さらに、単一の指標値を作成すれば、検査の結果が臨床医または他の医師により容易に

10

20

30

40

50

解釈可能となり、従って、その検査は臨床状況で信頼性のある診断のために使用できる。

【0265】

以下、図1Aの方法において使用するための好適なバイオマーカーシグネチャーを作成するためのプロセスの一例を、図1Bを参照して説明する。

【0266】

特に、多数のバイオマーカーを分析し、次いで、上記の基準を満たすバイオマーカーの組合せを選択することによりバイオマーカーシグネチャーを作成するのが典型的である。

【0267】

この例では、ステップ150で、このプロセスは、各バイオマーカーの、生物学的対象において少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後の間を識別する能力に従って、複数の候補バイオマーカーをランク付けすることを含む。

10

【0268】

候補バイオマーカーは、いずれの適当な事項で得てもよいが、典型的には、これは、対象とする1以上の状態の異なる存在、不在、程度または予後を有する1以上の参照個体に関して測定または導出された複数の参照バイオマーカーに関する参照バイオマーカー値を含む参照データを含むデータを取得することを含むと考えられる。よって、候補バイオマーカーは、以下にさらに詳細に記載されるように、測定および／または導出バイオマーカーを含み得ると認識される。

【0269】

参照データは、典型的には、複数の参照バイオマーカーの測定値を含み、前記測定値は、以下にさらに詳細に記載されるように、任意の発現産物または測定可能な分子のレベル、存在量または機能活性などの、活性に関する情報を含む。参照データはまた、各個体が曝されている1以上の状態に関する臨床データなどの情報も含み得る。これは、ある状態の存在、不在、程度または進行に関する情報、表現形質の詳細などの表現型情報、遺伝情報または遺伝学的に調節された情報、アミノ酸またはヌクレオチド関連のゲノム情報、イメージング、生化学的および血液学的アッセイ、またはSOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコアなどの他の生理学的スコアなどを含む他の検査の結果を含むことができ、下記から明らかなように、これに限定されるものではない。

20

【0270】

候補バイオマーカーは、好ましい実施によって前記参照バイオマーカーの一部または全部を含み得る。従って、例えば、参照バイオマーカー値は、参照バイオマーカーおよび少なくとも1つの状態と、相関の低いもの、例えば、その状態と0.3未満の相関のものを除去するために大まかにフィルタリングされた参照バイオマーカーとの相関を決定するために分析することができる。

30

【0271】

ステップ160で、少なくとも2つの候補バイオマーカーがランク付けおよび相互相関に基づいて選択される。特に、少なくとも2つの候補バイオマーカーは、±0.9の相互相関範囲内に相互相関を有するものが選択される。よって、このプロセスは、1以上の状態に関して考慮する場合に相互に高い相関を示す、従って、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後の間を識別する能力に有意に加わると思われるバイオマーカーを排除する。

40

【0272】

ステップ170で、選択された候補バイオマーカーの組合せの性能値が決定される。前述のように、この組合せは、候補バイオマーカー値の足し算、引き算、掛け算または割り算などの候補バイオマーカー値のいずれの組合せであってもよく、従って、これについてはこれ以上詳しく記載しない。

【0273】

ステップ180で、組合せの性能値が性能閾値を超えるかどうか決定され、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散に相当する。超えるならば、その候補バイオマーカー

50

の組合せはバイオマーカーシグネチャーを定義するために使用可能である。そうでなければ、以下にさらに詳細に記載されるように、候補バイオマーカーの別の組合せを決定するか異なる候補バイオマーカーを選択するか、またはさらなる候補バイオマーカーを追加することによって従前のステップを繰り返すことができる。これに関して、他の尺度を使用することができることと認識され、少なくとも 0.3 の説明分散という言葉は例示目的での特定の例として意図される。

【0274】

従って、上記の方法は、例えば、上記図 1 A の方法を用い、生物学的対象において少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を診断するためのバイオマーカーシグネチャーのシグネチャーバイオマーカーとして使用するために好適な候補バイオマーカーの組合せを選択するために使用され得る。

10

【0275】

一例では、これは、使用されるバイオマーカーのうちの少なくとも 2 つが相互に高い相関を示さないようにすることにより達成され、それにより、これらのバイオマーカーのそれぞれが結果として得られるシグネチャーの性能に寄与することが確実となる。

【0276】

以下、いくつかのさらなる特徴を説明する。

【0277】

一例では、本方法は、複数の測定バイオマーカー値を決定すること、各測定バイオマーカー値は、生物学的対象の対応するバイオマーカーの測定値である、および少なくとも 1 つの導出バイオマーカー値を決定するために、測定バイオマーカー値のうちの少なくとも 1 つに関数を適用すること、前記少なくとも 1 つの導出バイオマーカー値は、対応する導出バイオマーカーの値を示す、を含む。

20

【0278】

従って、使用される関数は、好ましい実施によって異なる。一例では、関数は、2 つのバイオマーカー値の掛け算；2 つのバイオマーカー値の割り算；2 つのバイオマーカー値の足し算；2 つのバイオマーカー値の引き算；少なくとも 2 つのバイオマーカー値の加重合計；(f) 少なくとも 2 つのバイオマーカー値の対数和；および少なくとも 2 つのバイオマーカー値のシグモイド関数のうちの少なくとも 1 つを含む。

【0279】

より典型的には、関数は 2 つのバイオマーカー値の割り算であり、従って、導出バイオマーカー値は 2 つの測定バイオマーカー値の比に相当する。なぜ比が好ましいと考えられるかという理由はいくつかある。例えば、比の使用は自己正規化型であり、これは測定技術の変動が自動的に適合されることを意味する。例えば、サンプルの入力濃度が二倍となっても、バイオマーカーの相対的割合は同じままである。従って、結果として、このタイプの関数は一定範囲の入力濃度で安定なプロファイルを持ち、このことは、入力濃度が発現データの既知の変数であることから重要である。加えて、多くのバイオマーカーは生化学的経路上のノードであり、従って、バイオマーカーの比は、系内の生物学的変化の自然の表現である、ある生物学的経路の、別の経路に対する相対的活性化に関する情報を与える。最後に、比は典型的には容易に解釈される。

30

40

【0280】

本方法は典型的には、指標を表す指標値を決定するために少なくとも 2 つのバイオマーカー値を組み合わせることを含む。これは通常、加法モデル；線形モデル；サポートベクターマシン；ニューラルネットワークモデル；ランダムフォレストモデル；回帰モデル；遺伝的アルゴリズム；アニーリングアルゴリズム；および加重和などの連結関数を用いて、少なくとも 2 つのバイオマーカー値を組み合わせることにより達成される。

【0281】

一例では、少なくとも 2 つのバイオマーカーのうちの少なくとも 1 つは導出バイオマーカーであり、好ましい例では、連結関数は、比としての導出バイオマーカー値の足し算であり、この場合、本方法は、第 1 および第 2 および第 3 および第 4 の測定バイオマーカー

50

値の比から第1および第2の導出バイオマーカー値を決定すること、および次に、第1および第2の導出バイオマーカー値を足し合わせて指標値を作成することを含む。

【0282】

一例では、本方法は、指標値を決定すること、前記指標値を少なくとも1つの指標値範囲と比較すること、および比較の結果を用いて、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断することを含む。

【0283】

上記のプロセスは典型的には、コンピューターシステムなどのプロセッシングシステムの一部を形成する電子プロセッシングデバイスを用いて実行される。この場合、本方法は典型的には、電子プロセッシングデバイスに複数の測定バイオマーカー値を受容させること、少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定するために前記測定バイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、および少なくとも1つの導出バイオマーカー値と少なくとも1つの他のバイオマーカー値を組み合わせて指標値を決定することを含む。

【0284】

次に、電子プロセッシングデバイスは、例えば、指標値の数値表示をディスプレイに表示することにより、少なくとも1つの指標値に従った表現を作成することができる。しかしながら、より典型的には、電子プロセッシングデバイスは、指標値と少なくとも1つの指標値範囲を比較し、比較の結果をディスプレイに表示する。これは、指標を、1以上の状態の特定のステージ、進行または予後を表す定義された範囲と比較するために使用することができ、これにより、個々のステージ、進行または予後の提示のディスプレイ表示が可能となる。

【0285】

相互相関範囲は典型的には、 ± 0.8 ； ± 0.7 ； ± 0.6 ； ± 0.5 ； ± 0.4 ； ± 0.3 ； ± 0.2 ；および ± 0.1 のうちの少なくとも1つである。これに関して、使用する相互相関範囲が小さいほど、それらのバイオマーカーの相関が低くなり、従って、1以上の状態の特定のステージ、進行または予後の間の識別においてこれらがより有用となると認識される。

【0286】

また、使用するバイオマーカーはその状態と少なくとも最小の相関を有することが典型的である。一例では、各バイオマーカーは、ある状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後と状態相関を有し、前記状態相関範囲は ± 0.3 の間である。しかしながら、この範囲が大きいほどバイオマーカーと状態の間の相関が大きく、従って、診断の実行におけるその使用度が増すと認識される。従って、状態相関は、より典型的には、 ± 0.9 ； ± 0.8 ； ± 0.7 ； ± 0.6 ； ± 0.5 ；および ± 0.4 のうちの1つである。

【0287】

さらに、指標の性能が高いほど、診断の実行におけるその指標の使用度が増すと認識される。よって、性能閾値は典型的には、 0.4 ； 0.5 ； 0.6 ； 0.7 ； 0.8 ；および 0.9 のうちの少なくとも1つの説明分散を示す。

【0288】

上記のように、バイオマーカー値は、いずれの好適な形態であってもよい。しかしながら、この技術は、特に、核酸分子；タンパク質性分子；アミノ酸；炭水化物；脂質；ステロイド；無機分子；イオン；薬物；化学物質；代謝産物；毒素；栄養素；ガス；細胞；病原性生物；および非病原性生物のうち1以上から選択される分子のレベルまたは存在量を示すバイオマーカー値に特に適している。

【0289】

バイオマーカーシグネチャーにおいて使用するためのバイオマーカーを決定する際には、本方法は典型的には、連結関数を選択すること、その連結関数により決定された少なくとも2つの候補バイオマーカーの組合せの性能値が性能閾値以上であるかどうかを決定す

ること、およびその性能値が性能閾値以上でなければ、連続連結関数に対してこれらのステップを繰り返すことを含む。従って、これにより、複数の異なる連結関数が連続的に試行可能となり、最良の連結関数が同定できる。

【0290】

本方法は典型的には、2つの候補バイオマーカーを選択すること、前記2つの候補バイオマーカーの組合せの性能値が性能閾値以上であるかどうかを決定すること、およびそうでなければ、選択された候補バイオマーカーを少なくとも1つの付加的候補バイオマーカーと組み合わせた後に、少なくとも1つの付加的候補バイオマーカーを用いて前記ステップを繰り返すことをさらに含む。これにより、2つのバイオマーカーで不十分な場合に、多数のバイオマーカーを使用することが可能となり、必要な性能が達成されるまで、または候補バイオマーカーの定義された限界数に達するまで、組み合わせて使用する候補バイオマーカーの数を増しながらこれを繰り返し、性能閾値と比較することができる。

10

【0291】

候補バイオマーカーを選択する際に必要な相互相関が満たされることを保証するために、本方法は典型的には、選択された候補バイオマーカーに関して最高および次に高いランクの候補バイオマーカーを選択すること、候補バイオマーカーに関する相互相関が相互相関範囲内にあるかどうかを決定すること、およびそうでなければ、相互相関範囲内に相互相関を有する2つの候補バイオマーカーが選択されるまでこれらのステップを繰り返すことを含む。しかしながら、あるいは、これは、候補バイオマーカーの少なくとも2つの群を定義すること、異なる群の候補バイオマーカーは、相互相関範囲内に相互相関を有する；各群において候補バイオマーカーをランク付けすること；および前記の異なる群から候補バイオマーカーを選択することによって達成することもできる。

20

【0292】

一般に、候補バイオマーカーは、少なくとも1個体の参照データを用いて、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を示す複数の群を定義すること、次いで、少なくとも1つの分析技術を用いて、群を識別するために潜在的に有用な複数の候補バイオマーカーを同定することにより決定される。これらの群はまた、その群の指標値範囲を決定するために少なくとも2つの参照バイオマーカー値の範囲を確定するために使用することもできる。

【0293】

一例では、その後、少なくとも1個体に対する参照バイオマーカーに関して測定された参照値を用い、例えば、各バイオマーカーとその状態との相関に基づいて候補バイオマーカーを決定するための参照バイオマーカーのフィルタリングを行うことによって、候補バイオマーカーを同定することができる。

30

【0294】

一例では、本プロセスは、分散アーキテクチャーの一部として作動する1以上のプロセッシングシステムにより実行され、以下、その一例を図2を参照して説明する。

【0295】

この例では、この配置は、インターネット202、および／または複数のローカルエリアネットワーク（LAN）204などの1以上のコミュニケーションネットワークを介して相互接続された複数のプロセッシングシステム201およびコンピューターシステム203を含む。ネットワーク202、204の構成は単に例示目的であり、実際には、プロセッシングシステムおよびコンピューターシステム201、203は、限定されるものではないが、モバイルネットワーク、プライベートネットワーク（例えば、802.11ネットワーク）、インターネット、LAN、またはWANなどを含む有線または無線接続を介するもの、ならびに直接接続またはBluetoothなどのポイント・ツー・ポイント接続などを介するものといったいずれかの適当な機構を介して通信し得ると認識される。

40

【0296】

「プロセッシングシステム」および「コンピューターシステム」という別個の用語を使

50

用したのは、例示のため、また、場合により、異なる機能性を有する異なるデバイス間で区別を可能とするためである。例えば、プロセッシングシステムおよびコンピューターシステム 201、203 は、以下の説明から明らかとなるように、それぞれサーバーおよびクライアントを表し得る。しかしながら、これは限定を意図するものではなく、実際には、いずれの好適なコンピューターネットワークアーキテクチャーも使用可能である。

【0297】

好適なプロセッシングシステム 201 の一例を図 3 に示す。この例では、プロセッシングシステム 201 は、示されているようにバス 304 を介して相互接続された、少なくとも 1 つのマイクロプロセッサ 300 などの電子プロセッシングデバイス、メモリー 301、任意選択の入力／出力デバイス 302（例えば、キーボードおよび／またはディスプレイ）、および外部インターフェース 303 を含む。この例では、外部インターフェース 303 は、プロセッシングシステム 201 をコミュニケーションネットワーク 202、204、データベース 211、または他の保存デバイスなどの周辺デバイスに接続するために利用され得る。単一の外部インターフェース 303 が示されるが、これは単に例示のためであり、実際には、様々な方法（例えば、イーサネット、シリアル、USB、または無線など）を用いて複数のインターフェースが提供され得る。

【0298】

使用上、マイクロプロセッサ 300 は、他のプロセッシングシステムまたはコンピューターシステム 201、203 と通信するなどの、必要とされるプロセスを実行するためにメモリー 301 に保存されているアプリケーションソフトウェアの形態で命令を実行する。よって、プロセッシングシステム 201 によって実行されるアクションは、メモリー 301 内にアプリケーションソフトウェアとして保存されている命令、および／または I/O デバイス 302 を介して受け取られた入力コマンド、または他のプロセッシングシステムまたはコンピューターシステム 201、203 から受け取られたコマンドに従って、プロセッサ 300 により実行される。アプリケーションソフトウェアは 1 以上のソフトウェアモジュールを含んでよく、オペレーティングシステム環境などの好適な実行環境で実行され得る。

【0299】

よって、プロセッシングシステム 201 は、適切にプログラムされたコンピューターシステム、PC、web サーバー、またはネットワークサーバーなどの任意の好適なプロセッシングシステムから形成され得ると認識される。1 つの特定の例では、プロセッシングシステム 201 は、不揮発性（例えば、ハードディスク）記憶域に保存されているソフトウェアアプリケーションを実行する 32 ビットまたは 64 ビットインテルアーキテクチャーに基づくプロセッシングシステムなどの標準的なプロセッシングシステムであるが、これは必須ではない。しかしながら、プロセッシングシステムは、場合により FPG A（フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ (Field Programmable Gate Array)）などの実装ロジックと関連したマイクロプロセッサ、マイクロチッププロセッサ、論理ゲート構成、ファームウェアなどの任意の電子プロセッシングデバイス、または他の任意の電子デバイス、システムまたは構成であり得るか、またはそれらを含み得るということも理解される。

【0300】

図 4 に示されるように、一例では、コンピューターシステム 203 は、示されているようにバス 404 を介して相互接続された、少なくとも 1 つのマイクロプロセッサ 400 などの電子プロセッシングデバイス、メモリー 401、入力／出力デバイス 402（例えば、キーボードおよび／またはディスプレイ）、および外部インターフェース 403 を含む。この例では、外部インターフェース 403 は、コンピューターシステム 203 を、コミュニケーションネットワーク 202、204、データベース、または他の保存貯蔵デバイスなどの周辺デバイスに接続するために利用され得る。単一の外部インターフェース 403 が示されるが、これは単に例示のためであり、実際には、様々な方法（例えば、イーサネット、シリアル、USB、または無線など）を用いて複数のインターフェースが提供

され得る。

【0301】

使用上、マイクロプロセッサ400は、例えば、他のプロセッシングシステムまたはコンピュータシステム201、203と通信させるために、必要とされるプロセスを実行するためにメモリ401に保存されているアプリケーションソフトウェアの形態で命令を実行する。よって、プロセッシングシステム203によって実行されるアクションは、メモリ401内にアプリケーションソフトウェアとして保存されている命令、および／またはI/Oデバイス402を介してユーザーから受け取られた入力コマンドに従って、プロセッサ400により実行される。アプリケーションソフトウェアは1以上のソフトウェアモジュールを含んでよく、オペレーティングシステム環境などの好適な実行環境で実行され得る。

10

【0302】

よって、コンピュータシステム203は、適切にプログラムされたPC、インターネット端子、ラップトップ、ハンドヘルドPC、スマートホン、PDA、またはタブレットなどの任意の好適なプロセッシングシステムから形成され得ると認識される。よって、一例では、プロセッシングシステム300は、不揮発性（例えば、ハードディスク）記憶域に保存されているソフトウェアアプリケーションを実行する32ビットまたは64ビットインテルアーキテクチャーに基づくプロセッシングシステムなどの標準的なプロセッシングシステムであるが、これは必須ではない。しかしながら、プロセッシングシステム203は、場合によりFPGA（フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ(Field Programmable Gate Array))などの実装ロジックと関連したマイクロプロセッサ、マイクロチッププロセッサ、論理ゲート構成、ファームウェアなどの任意の電子プロセッシングデバイス、または他の任意の電子デバイス、システムまたは構成であり得る。

20

【0303】

また、プロセッシングシステムおよびコンピュータシステム201、203は単一の実体として示されているが、これは必須ではなく、代わりに、プロセッシングシステムおよび／またはコンピュータシステム201、203のうちの1以上が、例えば、クラウドに基づく環境の一部として提供されたプロセッシングシステムを使用することにより、地理学的に分離した場所に分散されていてもよいと認識されることに留意されたい。

【0304】

以下、上記の1または複数の方法の例をさらに詳細に説明する。これらの例の目的では、本プロセスは診断サーバーとして働くプロセッシングシステム201のうちの1以上によって実行されると想定される。ユーザーによる相互作用はユーザーコンピュータシステム203を介するものであり、これはユーザーが、例えば、対象での測定から得られたものなどの生データを提出することを可能とするために使用され、このプロセッシングシステム201は指標を作成し、これをコンピュータシステム203上にディスプレイ表示させることを可能とする。

30

【0305】

しかしながら、上記の構成は以下の例の目的では必須ではないと想定され、他の多くの構成が使用可能であると認識される。また、プロセッシングシステムとコンピュータシステム201、203の間の機能の区分は特定の実施によって可変であるということも認識される。

40

【0306】

以下、バイオマーカーシグネチャーを使用するためのバイオマーカーを同定するための具体的方法の一例を、図5を参照して説明する。

【0307】

この例では、ステップ500で、参照データが少なくとも1個体から取得される。この参照データは典型的には、少なくとも1個体の、少なくとも1つの状態の異なるステージに関して得られる測定バイオマーカー値の形態である。

【0308】

50

参照データは、適当ないずれの方法で取得してもよいが、典型的には、これは対象とする 1 以上の状態を有すると診断された個体ならびに健常個体を含むように選択された複数の個体から遺伝子発現産物データを取得することを含む。本明細書に記載の方法のいずれかの使用におけるどのタイプの遺伝子発現の検出であれ本発明により包含される。用語「発現」または「遺伝子発現」は、RNA の産生のみまたは RNA の産生とび RNA のタンパク質またはポリペプチドへの翻訳を意味する。よって、用語「発現産物」は、(i) RNA 転写産物および対応する核酸 (RNA 転写産物の相補的 cDNA コピーを含む) を含むポリヌクレオチド、ならびに (ii) RNA 転写産物によりコードされるポリペプチドを包含する。前記の状態は典型的には、医学的状态、獣医学的状态または他の健康状態であり、いずれの体調不良、疾患、疾患のステージ、疾患のサブタイプ、疾患の重篤度、または予後の異なる疾患なども含み得る。用語「健常個体」、および「健常対象」などは、本明細書において、疾患、障害、虚弱、または病気が診断されていない対象、特に、哺乳類を意味して使用される。このような個体または対象の状態は、本明細書では「健常状態」と呼ばれ、従って、一例では、状態は健常を含み得る。特定の実施態様では、健常対象は SIRS (例えば、in SIRS または ip SIRS) を欠いている。

10

【0309】

これを達成するために、遺伝子発現産物データは、例えば、末梢血サンプルなどの生物学的サンプルを取得すること、および次いで複数の参照バイオマーカーの活性、特に、レベルまたは存在量を評価するために、PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) などを含む核酸増幅プロセスなどの定量プロセスを実行することによって収集される。相対的活性を示す定量値は、その後、参照データの一部として保存される。

20

【0310】

参照バイオマーカー例としては、核酸またはタンパク質性分子などの発現産物、ならびに臨床評価の作成に関連する他の分子を含み得る。参照バイオマーカーとして使用するために測定されるバイオマーカーの数は好ましい実施によって異なり、典型的には、1000、5000、10000 またはそれを超えるような多数を含むが、これに限定されない。

【0311】

個体はまた典型的にはいずれの状態も臨床的に同定可能とする臨床評価を受け、いずれの評価または状態の表示も参照データの一部を形成する。いずれの状態も評価され得るが、一例では、このプロセスは具体的には、SIRS (全身性炎症反応症候群) (M S Rangel-Frausto, D Pittet, M Costigan, T Hwang, C S Davis, and R P Wenzel, "The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). a Prospective Study.", JAMA : the Journal of the American Medical Association 273, no. 2 (January 11, 1995): 117-123.) などの状態を同定するために使用される。SIRS は感染性または非感染性病因を持ち得る圧倒的な全身反応であり、一方、敗血症は、感染中に起こる SIRS である。双方とも心拍数、呼吸数、体温および白血球総数における変化を含むいくつかの非特異的宿主応答パラメーターによって定義される (Mitchell M Levy et al., "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference", Critical Care Medicine 31, no. 4 (April 2003): 1250-1256.; K Reinhart, M Bauer, N C Riedemann, and C S Hartog, "New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers", Clinical Microbiology Reviews 25, no. 4 (October 3, 2012): 609-634)。これらの状態を区別するために、それらは本明細書では SIRS (両状態)、感染陰性 SIRS (感染のない SIRS、以下、本明細書では、互換的に「in SIRS」と呼ばれる) および感染陽性 SIRS (敗血症、既知の感染があるまたは感染が疑われる SIRS、以下、本明細書では、互換的に「ip SIRS」と呼ばれる) と呼ばれる。SIRS の原因は複数あり、様々であり、限定されるものではないが、外傷、火傷、肺炎、内毒素血症、手術、有害薬物反応、および感染 (局部および全身) を含み得る。しかしながら、以下から、これはある範囲の異なる状態に当てはまり得、SIRS または敗血症に対する言及は限定されるものでないと認識される。

30

40

50

【0312】

加えて、参照データは、個体および／またはそれらの関連個体の1以上の表現型パラメーターまたは臨床パラメーターなどの付加的バイオマーカーを含み得る。表現型パラメーターは、性別、人種、年齢、毛の色、眼の色、身長、体重、または胴囲および腰囲などの情報を含み得る。また、ヒト以外の個体に適用される技術の場合、これはまた、種、または品種などの呼称のような情報も含み得る。臨床形質は、遺伝情報、白血球総数、拡張期血圧および収縮期血圧、骨密度、肥満度指数、糖尿病、安静時心拍数、HOMA、HOMA-IR、IVGT、安静時心拍数、 β 細胞機能、大血管機能、微小血管機能、アテローム指数、低密度リポタンパク質／高密度リポタンパク質比、内膜中膜厚、体温、およびSOF Aなどを含み得る。

10

【0313】

よって、一例では、参照データは、参照個体のそれぞれに関して、少なくとも1つのおよび望ましくは複数の参照バイオマーカー、およびある状態の存在、不在、程度または進行に関連する情報を含み得る。

【0314】

参照データは、医療施設において、対象とするいずれかの関連のある状態に関して臨床徴候を呈する個体から収集可能であり、臨床評価を確認するため、ならびに一定期間にわたるバイオマーカー、および／または臨床徴候、および／または臨床徴候の重篤度の変化を特定するための継続的診察を含み得る。この後者の場合、参照データは、状態の進行、および／または参照バイオマーカーの活性を示す経時的データを含むことができ、従って、ある個体の参照データを用いれば、その個体の状態が改善しているか、悪化しているかまたは安定であるかを決定することができる。また、参照バイオマーカーは好ましくはサンプル集団内の個体に関するものと実質的に類似しており、従って、個体間で測定された活性の比較を行い得るということも認識される。

20

【0315】

この参照データはまた、1個体から経時的に、例えば、その個体内の状態が進行するとともに採集することもできるが、より典型的には、参照データは、それぞれが対象とする1以上の状態の異なるステージを有する複数の個体から得られると考えられる。

【0316】

ひと度収集されれば、参照データはデータベース211に保存することができ、これは以降、続いての分析のためにプロセッシングシステム201により検索可能となると認識される。プロセッシングシステム201はまた典型的には、参照バイオマーカーのそれぞれの特性(identity)の表示も保存する。

30

【0317】

一例では、測定値は生データとして受容され、その後、前処理を受ける。このような生データは、PCR装置、アレイ（例えば、マイクロアレイ）スキャナ、シーケンシング装置などの機器からの出力、臨床記録または他の任意の生化学的、生物学的観察データなどの情報源から無修正で得られた情報に相当する。このステップは、生データを分析により良く適合された形式に変換するために使用できる。一例では、これは、生データを正規化し、それにより、異なる技術、または異なる装置などを用いて測定された場合でもバイオマーカー値が一貫性を示すように補助するために行われる。よって、正規化の目的は、検討下の特定の分析に直接帰属し得ないサンプル内の変動を除去することである。例えば、異なる部位におけるサンプル処理の違いによって起こった変動を除去するため。正規化の古典的な例としては、全般的データに関するZスコア変換、またはマイクロアレイのためのRMA正規化などのポピュラー・ドメイン・スペシフィック・ノーマライゼーション(popular domain specific normalization)が含まれる。

40

【0318】

しかしながら、また、単一のデータ取得装置で実施される単一サンプル試験などの一部の適用では、このステップは厳密には必要ではなく、この場合、関数は、入力と同一の出力を生じる零関数であり得ることも認識される。

50

【0319】

一例では、好ましいアプローチは、対数正規化データに対する対関数アプローチである。対数正規化は、装置から出力する際にデータが対数正規分布に従うことから、マイクロアレイデータに対する標準的なデータ変換である。対数変換を適用すると、データはプロセスに適した標準データとなる。

【0320】

ステップ505で、異なる群が参照データを用いて定義される。

【0321】

これが生じる前に、プロセッシングシステム201は場合により、プロセッシングシステム201にバリデーションサブグループを含まない参照データを用いて候補バイオマーカーを決定させるために、参照データから個体のバリデーションサブグループを除去し、これにより、バリデーションサブグループはその後、複数の候補バイオマーカーを含む候補バイオマーカーまたはシグネチャーをバリデートするために使用することができる。よって、バリデーションサブグループからのデータは、潜在的バイオマーカーまたはシグネチャーバイオマーカーが有効であることを保証するためにこれらの状態のうちのいずれか1以上の存在、不在、程度、ステージ、重篤度、予後または進行を特定する上で、候補バイオマーカーまたはシグネチャーバイオマーカーの有効性をバリデートするために使用される。

10

【0322】

一例では、これは、バリデーションサブグループ内にプロセッシングシステム201フラッグ個体を有するか、あるいはまた、データベース211内の別の場所か参照データとは別のデータベースかのいずれかにこれらを保存することによって達成される。個体のバリデーションサブグループは典型的には無作為に選択され、場合により、異なる表現形質を有する個体を含むように選択され得る。個体のバリデーションサブグループが除去される場合、残った個体は、残りの説明中で簡単にするために、単に参照データと呼ばれる。

20

【0323】

参照データ（すなわち、バリデーションサブグループを排除）は群に分類される。これらの群はいずれの適当な方法で定義されてもよく、ある状態の存在、不在、程度、ステージ、重篤度、予後または進行の表示、他の検査もしくはアッセイ、またはそれらの個体に関連する測定バイオマーカーのうちのいずれか1以上に基づいて定義され得る。

30

【0324】

例えば、群の第1の選択は、SIRSに罹患している個体の1以上の群、ipSIRSに罹患している個体の1以上の群、inSIRSに罹患している個体の1以上の群、および健常個体の1以上の群を同定するためであり得る。さらなる群はまた、他の状態に罹患している個体に関して定義されてもよい。これらの群は重複する群を含んでもよく、従って例えば、健常個体およびSIRSを有する個体の群を定義することが望ましい場合があり、さらに、inSIRS患者をipSIRS患者から識別する、ならびにinSIRSまたはipSIRSの異なる程度（これらの群は共通にSIRSを有するが、患者の各群は臨床医が感染の存在を決定したかどうかで異なる）を識別するために定義される。加えて、表現形質に基づいてさらなる再分が実行されてもよく、従って、群は性別または人種などに基づいて定義可能であり、それにより、ある状態を受けている個体の複数の群が定義され、各群は異なる表現形質に関連する。

40

【0325】

しかしながら、また、異なる群の同定は、例えば、参照個体の生物学的サンプル内のバイオマーカーの特定の活性に基づくなどの他の方法で行ってもよく、従って、状態に対する言及は限定されるものではなく、必要に応じて他の情報も使用可能であるということも認識される。

【0326】

群への分類が実施される方法は、好ましい実施によって異なり得る。一例では、これは、プロセッシングシステム201により、例えば、主成分分析（PCA）などの教師なし

50

の方法(unsupervised methods)、k-平均法(k-means)または自己組織化マップ(Self Organizing Map) (SOM)などの教師ありの方法(supervised methods)を用いて自動的に実行され得る。あるいは、これは、オペレーターに、グラフィックユーザーインターフェース (GUI) に提供される参照データを再検討させ、適当な入力コマンドを用いて各群を定義させることによって、オペレーターにより手動で実行されてもよい。

【0327】

ステップ510で、バイオマーカーは、群間を識別するそれらの能力に基づいてフィルタリングされる。このプロセスは典型的には、その活性が群間で異なり、従って群を識別することができる参照バイオマーカーを同定するために、群間および群間の個体に関して参照バイオマーカーの活性を検討する。例えば、回帰または相関分析技術を含む、ある範囲の異なる分析技術が利用可能である。使用される技術の例としては、通常、シグネチャーにおいて使用されるバイオマーカーの特定のサブセットの選択のためのフィーチャーレダクション技術(feature reduction technique)と組み合わせた、部分最小二乗、ランダムフォレストまたはサポートベクターマシンなどのパラメーター化モデル構築のために確立された方法を含み得る。

10

【0328】

このような技術は既知であり、いくつかの刊行物に記載されている。例えば、部分最小二乗の使用は、Bioinformatics 2007 vol 8. no. 1, pg 32-44のブリーフィングからのBoulesteix, Anne-Laure and Strimmer, Korbinianによる“Partial least squares: a versatile tool for the analysis of high-dimensional genomic data”に記載されている。サポートベクターマシンは、ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology (TIST), 2011 vol 2, no. 3, pg 27からのChang, C.C. and Lin, C.J.による“LIBSVM: a library for support vector machines”に記載されている。R言語の標準的なランダムフォレストは、R news 2002, vol2, no. 3, pg 18-22におけるLiaw, A. and Wiener, M.による“Classification and Regression by random Forest”に記載されている。

20

【0329】

分析技術は、プロセッシングシステム201により、プロセッシングシステム201に一連の分析技術のうちの複数のものを実行させるアプリケーションソフトウェアを用いて実施される。異なる分析技術は典型的には異なるバイアスを有し、従って、群を識別し得る異なる潜在的バイオマーカーを同定するために使用でき、それにより、臨床的に関連のあるバイオマーカーが見落とされるリスクを軽減することができるので、これは有利である。

30

【0330】

一例では、本プロセスは、それらの群と、ゆえに、その状態と相関（それは0.3などの特定の相関閾値未満である）を示すいずれのバイオマーカーもふり落とすことを含む。

【0331】

ステップ515で、導出バイオマーカーが、フィルタリングされた参照バイオマーカーから1以上の関数を用いて作成される。導出バイオマーカーおよび使用する関数の性質は、好ましい実施によって異なる。例えば、関数は、2つのマーカーの割り算、引き算、掛け算、足し算、2つのバイオマーカーの産物に適用されるシグモイド関数、2つのバイオマーカーの割り算の負の対数、関数（方程式）出力を生成するためにマーカーの2つのベクターに適用される最小二乗回帰、またはカテゴリーバイオマーカーの2つのベクターの一致相関係数などを含み得る。

40

【0332】

一般に、関数は複数の規則に基づいて選択される。これらの規則としては、有用性、最良の結果をもたらす関数；説明力、生物学的機能に関して理解され得る関数；出力、情報を与える出力をもたらす関数；簡易性；性能評価；最良の性能に対して最小数のバイオマーカー；または統計的過剰適合閾値におけるバイオマーカーの数などを含み得る。

【0333】

50

一例では、好ましい関数は割り算であり、得られるバイオマーカーは種々の比である。割り算は、3つのバイオマーカーに対して9つの異なる導出バイオマーカーが決定され得るように、複数の異なる方法で実行され得ると認識される。

【0334】

ステップ520で、性能尺度は、フィルタリングされた参照バイオマーカーおよび任意の導出マーカーを含む候補バイオマーカーのそれぞれに関して決定される。性能尺度はいずれの好適な形態であってもよく、典型的には、対応するバイオマーカーとその群間識別能の相関を示す、相関または性能により説明される尺度を含む。一例では、性能尺度を決定するために使用される性能関数は、総ての候補バイオマーカーにわたる標準的な単変量統計検定である。しかしながら、他の例にはt検定、ノンパラメトリックな等価法(non-parametric equivalent)また受信者動作曲線下面積(area under receiver operator curve)、カイ二乗または回帰分析またはそれらの等価法、拡張法または派生法が使用可能である。

10

【0335】

候補選択ステップにおいてそれぞれに性能関数を適用した結果は、ランク付けされたバイオマーカーリストであり、上位Nランクのバイオマーカーが次の段階へ進む。この閾値より下に入るバイオマーカーはもはや考慮されない。適用される閾値は、総てのバイオマーカー絶対数または割合であり得、または p 値 ≤ 0.05 などの性能により決定される。閾値は、十分に独立したバイオマーカー（すなわち、低い相互相関）を含む方向に傾かせるのに十分多数のバイオマーカーを含むように選択されるべきである。

20

【0336】

ステップ525で、プロセッシングシステム201は、性能尺度および相互相関に基づき、次点の2つの候補バイオマーカーを選択する。これに関して、その状態に関して互いに高い相関を示す2つのマーカーは、それらのマーカーの単一のものよりも必ずしもその状態の特定の存在、不在、程度または予後を識別する能力を改善しない。従って、その状態に関して高い性能尺度を有するが、相互相関閾値未満に入る相互相関を有するバイオマーカーを選択することが典型的である。使用される相互相関閾値は好ましい実施によって異なり、典型的には、上記のようにできる限り低くなるように選択される。バイオマーカーが選択される方法の例を、図6Aおよび6Bに関して以下にさらに詳細に説明する。

【0337】

ステップ530で、プロセッシングシステム201は、次の候補バイオマーカー組合せの性能を決定する。これに関して、プロセッシングシステム201は、選択された候補バイオマーカーのバイオマーカー値を組み合わせるために足し算などの連結関数を使用し、これを用いてバイオマーカー値の組合せに基づく指標値を決定する。性能は、統計的測定、相関測定、一致率測定または平均値などの集約性能測定を使用するなど、いずれかの好適な方法で決定され得る。1つの特定の例では、性能尺度は、「説明分散(variance explained)」(VE)である。VE「1」は、それらのバイオマーカーを用いて、その疾患を完全に分類／予測できることを意味する。VE「0.8」は、それらのマーカーが実際に80%の結果を説明することを意味する。

30

【0338】

よって、ステップ535で、プロセッシングシステム201は、指標の性能を性能閾値と比較し、ステップ540で、これが超えられるかどうかを決定する。閾値が超えられれば、これは選択されたマーカーの組合せが必要とされる識別の適度を提供し、その状態の存在、不在、程度または予後の決定を可能とすることを示す。

40

【0339】

ステップ540で閾値が超えられない場合には、ステップ545で、総ての組合せが検討されたかどうか決定される。これに関して、2つの選択バイオマーカーの複数の異なる組合せの試行が可能であり、従って、あり得る各組合せが検討されなかった場合には、プロセッシングシステム201は、次の候補バイオマーカー組合せの性能を決定するためにステップ530に戻る。これに関して、使用される組合せは典型的には優先性の順序で

50

並び、従って、好ましい組合せが最初に試行され、好ましさの低い組合せは、好ましい組合せで上手くいかないことが分かった場合にのみ試行される。

【0340】

選択された2つの候補バイオマーカーに関して総ての候補バイオマーカー組合せが検討されたところで、性能閾値がなお超えられなかった場合には、そのプロセスは、限界値まで考慮される候補バイオマーカーの現行数を比較するためにステップ550に移行する。これに関して、この限界値は、バイオマーカーシグネチャーにおけるバイオマーカーの総数を制御するために使用され、それにより、シグネチャーサイズ、従って、関連の測定および診断を実施するコストを最小とする。

【0341】

その限界値が超えられていなければ、ステップ560で、相関および性能に基づき付加的なバイオマーカーが追加され、プロセスは、次の候補バイオマーカー組合せの性能を決定するためにステップ530に移行する。そうではなく限界値が達成されていれば、ステップ525で、別の次の2つの候補バイオマーカーが選択される。よって、このプロセスにより、付加的な候補バイオマーカーが段階的に包含されることが可能となり、必要な性能が満たされるかどうかを決定するために、複数の候補バイオマーカーの組合せが性能閾値と比較される。候補バイオマーカーの数が限界値に達する前にこれが達成されなければ、2つの異なる候補バイオマーカーを用いるプロセスが推奨される。

【0342】

ステップ540で、ひと度、性能閾値が超えられれば、選択された候補バイオマーカーは、ステップ565で、1以上の状態に関するバイオマーカーシグネチャーに含めるためのシグネチャーバイオマーカーとして定義され得る。

【0343】

ステップ565でバイオマーカーシグネチャーが最終決定される前に、シグネチャーに含まれる候補バイオマーカーがいずれの理由でも排除されるべきではないことを確認するために付加的なチェックを行ってもよいことに留意すべきである。例えば、候補バイオマーカーは、候補バイオマーカーのいくつかの組合せは他のものよりもコストがかかる可能性があるので、コストの観点で排除される場合がある。例えば、多数のバイオマーカーは少数よりもコストがかかる可能性があり、追加コストは性能の小さな改善によっては正当でない場合がある。あるいは、必要とされるバイオマーカー値を測定するために複数の異なる検査が必要とされる場合もコストが増し得る。

【0344】

バイオマーカーはまた、法的理由で、例えば、それらの使用が承認または知的財産の理由で制限される場合には、使用から排除されることがある。一部のバイオマーカーは、例えば *in vivo* で発現が極めて低い（変動が大きくなり、従ってロバスト性が低下する）など、技術的観点から測定が困難な場合がある。

【0345】

各バイオマーカー組合せパネルの性能はまた、典型的には報告される性能の前後の信頼区間として表されるいくらかの変動を含み得る。あるパネルの点推定値が別のものよりも高い場合があるが、その違いにより与えられる変動が有意でなければ、それらの組合せは等価と見なされ得る。

【0346】

シグネチャーバイオマーカーの特定の組合せがひと度適宜されれば、ステップ570で、プロセッシングシステム201は各群に関連する指標値範囲を決定することができる。特に、各群内のシグネチャーバイオマーカーの参照バイオマーカー値の範囲を用いて、各群の指標値範囲が計算される。次に、これらを、少なくとも1つの状態の未知の存在、不在、程度または進行を有する生物学的対象に関して計算された指標値と比較し、その対象が属すであろう群、従ってその状態の存在、不在、程度または進行を同定するために使用でできる。

【0347】

10

20

30

40

50

よって、上記プロセスはバイオマーカーを反復評価し、まず、2つのバイオマーカーを選択し、これらがある状態の存在、不在、程度または進行を診断する上で使用するために必要とされる性能を有するかどうかを決定するために、これらの種々の組合せが検討される。必要とされる性能が提供されない場合には、付加的バイオマーカーが追加され、さらなる組合せが試行される。よって、本プロセスは、3つのバイオマーカー、4つのバイオマーカー、5つのバイオマーカー、6つのバイオマーカー、7つのバイオマーカー、8つのバイオマーカー、9つのバイオマーカーまたはそれを超えるものを考慮し得る。典型的には、これは、例えば、所与のコスまたはプロセスパラメーター内で実際に測定され得るバイオマーカーの数に基づいて定義され得る限界まで行われる。必要とされる性能が得られない場合には、そのプロセスは別候補バイオマーカーを選択することに移行し、これが繰り返される。

10

【0348】

よって、上記プロセスはまず、好適な性能を有し、かつ、これらが最大性能を提供することに基づいて高い相関を示さないバイオマーカーを選択すると認識される。次に、これらのバイオマーカーの識別能を試験し、これが不十分である場合には、さらなるバイオマーカーが限界まで付加され得る。これが必要とされる識別性能をお提供しなければ、別のバイオマーカーが選択され得る。

【0349】

ステップ525で、2つの候補バイオマーカーを選択するプロセスは、好ましい実施によって任意の数の方法で達成することができ、以下、この例を図6Aおよび6Bを参照して説明する。

20

【0350】

図6Aの例では、ステップ600で、バイオマーカーがそれら相互の類似性に従って分類される。よって、高い相関を示すバイオマーカーは一緒に共通の群に置かれる。群内のバイオマーカーは、それらのその状態との相関に関するそれらの性能尺度に基づき、ステップ610でランク付けされ、ステップ620でそれらの群の2つから最高ランクのバイオマーカーが選択されて、次の2つの候補バイオマーカーを定義する。付加的な候補バイオマーカーが必要とされる場合には、これらは第1の2つの候補バイオマーカーとは異なる群から選択され得ると認識される。

【0351】

30

別のプロセスを図6Bに示す。この例では、ステップ650で、バイオマーカーが状態の識別におけるそれらの性能に基づいてランク付けされる。ステップ660で、次に高いバイオマーカーが選択され、残りのバイオマーカーが、それらの、選択されたバイオマーカーとの類似性の組合せに対して、例えば、相互情報、ならびにそれらの性能を用いて再ランク付けされる。次いで、ステップ680で、次に高いバイオマーカーが選択され、必要に応じてこのプロセスが繰り返される。

【0352】

よって、上記プロセスは、次に少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断または少なくとも1つの状態の予後の提供に使用できるバイオマーカーシグネチャーを形成するために使用可能なバイオマーカー、より典型的には、導出バイオマーカーの組合せを選択するための機構を提供すると認識される。これに関して、バイオマーカーシグネチャーは、測定されるべきバイオマーカー（すなわち、シグネチャーバイオマーカー）、測定バイオマーカー値に関して導出バイオマーカー値がどのように決定されるべきか、および次いで、指標値を作成するために続いてバイオマーカー値がどのように組み合わせられるべきかを定義する。バイオマーカーシグネチャーはまた、1以上の状態の特定の存在、不在、程度または予後を示す、定義された指標値範囲を指定することもできる。

40

【0353】

以下、上記のバイオマーカーシグネチャーを使用する方法の一例を図7を参照して説明する。

【0354】

50

この例では、ステップ700で、複数の測定バイオマーカ値が、状態が未知である生物学的対象に関して測定され、これらは典型的には、例えば測定装置からのダウンロードによってプロセッシングシステム201に提供される。

【0355】

正規化などの必要とされる処理の後、ステップ710で、プロセッシングシステム201は、必要とされる導出バイオマーカ値を決定するために測定バイオマーカ値に1以上の関数を適用する。導出バイオマーカ値および別のバイオマーカ値（すなわち、別の導出バイオマーカ値または測定バイオマーカ値）を組み合わせることで指標値が作成され、次に、これはディスプレイに表示することができ、またはそうでなければ1以上の状態の存在、不在、程度もしくは予後の決定において使用することができる。よって、これは単に指標値をディスプレイに表示することを含むことができ、これにより医師が評価を行うことが可能となり、あるいはまた、その指標を、1以上の状態の特定の存在、不在、程度もしくは予後を示す、定義された指標値範囲と比較するなどのさらなる処理を含んでもよく、比較の結果がディスプレイに表示される。

【0356】

よって、上記方法では、バイオマーカシグネチャーは、測定および／または導出される必要のあるバイオマーカ値を定義し、プロセッシングシステム201に受け取った測定バイオマーカ値に基づき指標値を自動的に作成させる。これがひと度完了すれば、プロセッシングシステム201は、指標値を指標値範囲と比較し、比較の結果をディスプレイに表示するか、あるいはまた比較の結果を解釈し、ある状態の存在、不在、程度または予後を示す指標のディスプレイ表示を可能にする。これは次に、生物学的対象の医学的診断を行う上で必要に応じて医師により使用され得る。

【0357】

上記方法を用い、「免疫系バイオマーカ」の比の使用は、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する際に特に有用であることが確認されている。

【0358】

本明細書で使用する場合、用語「免疫系バイオマーカ」は、代謝性傷害、毒性傷害、神経毒性傷害、医原性傷害、熱傷害または化学傷害（その実例としては、外傷、手術、化学療法薬を含む薬物、放射線、病原体感染、代謝性疾患および虚血を含む疾患、ならびに外来物質またはインプラント物質が含まれる）を含む損傷または病原体傷害に対する炎症性応答の一部として変更される、またその発現レベルが変更される宿主の免疫系のバイオマーカを意味する。

【0359】

用語「免疫系」は、本明細書で使用する場合、損傷および傷害および物質（後者は、限定されるものではないが、腫瘍、病原体、および自己反応性細胞を含む抗原分子から構成される）に対して防御を提供する、それぞれ適応免疫系および自然免疫系の抗原特異的および非特異的カテゴリーを含む細胞、分子成分および機構を意味する。

【0360】

用語「自然免疫系」は、傷害に対する宿主の非特異的反応を意味し、ほとんどいずれもの傷害または抗原に曝された後、即時にまたは数時間以内に作用に加わる抗原非特異的防御細胞、分子成分および機構を含む。自然免疫の要素には、例えば、貪食細胞（単球、マクロファージ、樹状細胞、好中球などの多形核白血球、クッパー細胞などの細網内皮細胞、および小膠細胞）、炎症性メディエーターを放出する細胞（好塩基球、肥満細胞および好酸球）、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）、ならびにケラチン、粘液、分泌物などの物理的障壁および分子、補体タンパク質、免疫グロブリンM（IgM）、急性期タンパク質、凝固カスケードのフィブリノゲンおよび分子、ならびにサイトカインが含まれる。自然免疫系のエフェクター化合物には、リゾチーム、IgM、粘液および化学遊走物質（例えば、サイトカインまたはヒスタミン）、補体および凝固タンパク質などの化学物質が含まれる。

【0361】

用語「適応免疫系」は、数日かけて出現し特異的抗原と反応してそれを除去する抗原特異的細胞、分子成分および機構を意味する。適応免疫系は宿主の一生を通して発達する。適応免疫系は白血球に基づき、主としてB細胞によって産生される免疫グロブリンを介して作用する体液性免疫機構と、主としてT細胞を介して機能する細胞媒介免疫系の2つの主要な区分に分けられる。

【0362】

よって、一例では、免疫系バイオマーカーの比に相関する指標が決定され、これは生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用できる。

10

【0363】

この例では、本方法は、1対のバイオマーカー値を決定することを含み、各バイオマーカー値は生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定または導出された値であり、対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す。

【0364】

このバイオマーカー値は、バイオマーカー値のペアを用いて導出バイオマーカー値を決定するために使用され、導出バイオマーカー値は、免疫系バイオマーカーのペアの濃度比を示す。

【0365】

よって、バイオマーカー値がバイオマーカーの濃度である場合には、導出バイオマーカー値はバイオマーカー値の比に基づくであろう。しかしながら、バイオマーカー値がバイオマーカーの濃度に関連する場合、例えば、それらが、バイオマーカー値がPCRサイクル時間に基づくために対数により関連付けられるなどの場合には、それらのバイオマーカー値は、サイクル時間を差し引いて濃度比を示す導出バイオマーカー値を決定することによるなどの他の何らかの方法で組み合わせてもよい。

20

【0366】

次に、導出バイオマーカーは、以下にさらに詳細に記載されるように、指標値として導出バイオマーカー値を使用することによるか、または導出バイオマーカー値を参照と比較するなどの付加的処理を行うことにより指標を決定するために使用される。

30

【0367】

いずれにしても、上記のプロセスを用いて実施され得ると認識されるように、選択された免疫系バイオマーカーに応じて、バイオマーカー値を組み合わせて免疫系バイオマーカーの濃度比を決定すること、および次いでこれを使用して指標を決定することにより、対象がある範囲の異なる状態を受けている尤度を決定する上で使用するための指標が決定され得る。

【0368】

以下、いくつかのさらなる特徴を説明する。

【0369】

一例では、本プロセスは、バイオマーカー値の第1のペアを用いて第1の導出バイオマーカー値を決定すること、前記第1の導出バイオマーカー値は、第1の免疫系バイオマーカーと第2の免疫系バイオマーカーの濃度比を示す、バイオマーカー値の第2のペアを用いて第2の導出バイオマーカー値を決定すること、前記第2の導出バイオマーカー値は、第3の免疫系バイオマーカーと第4の免疫系バイオマーカーの濃度比を示す、および第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定することを含む。よって、この例では、導出バイオマーカー値の2つのペアが使用可能であり、これは指標の、対象がある状態を有する尤度を信頼性をもって検出する能力を高める助けとなり得る。

40

【0370】

導出バイオマーカー値は、加法モデル；線形モデル；サポートベクターマシン；ニュー

50

ラルネットワークモデル；ランダムフォレストモデル；回帰モデル；遺伝的アルゴリズム；アニーリングアルゴリズム；加重和；最近傍モデル；および確率モデル．などの連結関数を用いて組み合わせることができる。

【0371】

一例では、指標は指標参照と比較され、比較の結果に従って尤度が決定される。指標参照は典型的には、参照集団中の多数の個体に関して決定された指標から導出される。参照集団は典型的には、性別；および／または人種の異なる複数の個体などの異なる特徴を有する個体を含み、異なる群は異なる特徴に基づいて定義され、対象の指標は、類似の特徴を有する個体から導出された指標参照と比較される。参照集団はまた、複数の健常個体、少なくとも1つの診断された医学的状态に罹患している複数の個体、少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を示す複数の個体および／または個体の各群が個々の診断された医学的状态に罹患している、第1および第2の群の個体も含み得る。

10

【0372】

選択された個体は、指標の意図される使用によって異なると認識される。特に、指標が生物学的対象が特定の医学的状态を有する尤度を決定する上で使用するためのものである場合、サンプル集団は、特定の医学的状态の臨床徴候を呈する個体、特定の医学的状态を有すると診断された個体および健常個体を含む。これは、指標妥当性の評価がその個体が特定の状態を有するかどうかに関わらず当てはまることを保証する。

【0373】

また、サンプル集団はまた性別、人種、または年齢などの異なる複数の個体も含み得、対照値範囲は集団間で共通となり得ることも認識される。しかしながら、これは必須ではなく、代わりに、集団の特定のサブセットに特異的な対照値閾値を確立することもできる。この場合、使用される対照値閾値範囲が検討下の対象に適当であることを保証することは必要であろう。

20

【0374】

指標はまた、対象が第1または第2の状態を有する尤度を決定するため、言い換えれば、それらの状態間を識別するために使用することもできる。この場合、これは典型的には、指標を第1および第2の指標参照と比較すること、前記第1および第2の指標参照は第1および第2の状態を示す、および比較の結果に従って尤度を決定することにより達成され得る。特に、これは、前記比較の結果を用いて第1および第2の指標確率を決定すること、および例えばベイズ法を用いて第1の指標確率と第2の指標確率を組み合わせ、対象がそれらの状態のうちの1つを有する尤度に相当する状態確率を決定することを含み得る。この状況では、第1の状態と第2の状態は、2つの医学的状态、または1つの医学的状态と健常状態を含み得る。

30

【0375】

この場合、第1および第2の指標参照は、参照集団の第1の群と第2の群に関して決定された指標の分布であり、第1および第2の群は、それぞれ第1の状態または第2の状態を有すると診断された個体からなる。これに関して、これは、個体の各群が診断された医学的状态の存在または不在を有する個体の第1群および第2の群を決定すること、およびそれぞれ第1の群および第2の群に関する第1の指標参照および第2の指標参照を決定することにより達成され得る。これは指標を、異なる医学的状态、ならびに健常状態を含み得る第1の状態と第2の状態とを識別するために使用可能とする。また、2つの群が記載されるが、これは必須ではなく、3以上の群も定義可能であることも認識される。

40

【0376】

本プロセスは通常、少なくとも1つの電子プロセッシングデバイス、例えば適切には、プログラムされたコンピューターシステムなどを用いて実行される。

【0377】

この場合、電子プロセッシングデバイスは典型的には、測定バイオマーカー値の少なくとも2つのペアを、測定デバイスもしくは他の定量デバイスからこれらを受け取ることによるか、またはデータベースなどからこれらを検索することにより取得する。プロセッシ

50

ングデバイスは次に、第1の免疫系バイオマーカーと第2の免疫系バイオマーカーの濃度比を示す第1の導出バイオマーカー値、および第3の免疫系バイオマーカーと第4の免疫系バイオマーカーの比を示す第2の導出バイオマーカー値を決定する。プロセッシングデバイスは次に、第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定する。

【0378】

プロセッシングデバイスは次に、例えば、指標の英数表示、指標と1以上の指標参照の比較のグラフ表示、または対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度の英数表示を作成することにより、指標の表現を作成することができる。

【0379】

本方法はまた典型的には、生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、および前記サンプル内のポリヌクレオチド発現産物の少なくとも一部を定量してバイオマーカー値のペアを決定することを含むであろう。これは、好適ないずれかの技術を用いて達成することができ、免疫系バイオマーカーの性質によって異なる。

【0380】

例えば、指標がポリヌクレオチド発現産物の濃度比に基づく場合、このプロセスは典型的には、サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させることによりポリヌクレオチド発現産物を定量すること、ポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、およびそれらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定することを含むであろう。これに関して、増幅量は一般にサイクル時間、サイクル数、サイクル閾値および増幅時間である。

【0381】

この場合、本方法は、ポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第1の導出バイオマーカー値を決定すること、ポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第2の導出バイオマーカー値を決定すること、および第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定することを含む。

【0382】

従前に述べたように、少なくとも2つの免疫系バイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり、かつ、前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す。

【0383】

典型的には、相互相関範囲は、 ± 0.8 ； ± 0.7 ； ± 0.6 ； ± 0.5 ； ± 0.4 ； ± 0.3 ； ± 0.2 ；および、 ± 0.1 のうちの1つである。

【0384】

典型的には、各免疫系バイオマーカーは、ある状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後と状態相関を有し、前記状態相関範囲は、 ± 0.3 、より典型的には ± 0.9 ； ± 0.8 ； ± 0.7 ； ± 0.6 ； ± 0.5 ；および ± 0.4 の間である。典型的には、性能閾値は、 0.4 ； 0.5 ； 0.6 ； 0.7 ； 0.8 ；および 0.9 のうちの少なくとも1つの説明分散を示す。

【0385】

上記方法は、(1) SIRS罹患対象（すなわち、in SIRSまたはip SIRSを有する対象）と健常対象またはSIRSに罹患していない対象の間；(2) in SIRSを有する対象とip SIRSを有する対象の間；および／または(3)異なるステージのip SIRSを有する対象（例えば、敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）の間の識別を助けるのに有用な炎症反応症候群の1650のバイオマーカー（本明細書で互換的

10

20

30

40

50

に「I R S バイオマーカー」または「I R S 免疫系バイオマーカー」とも呼ばれる)を同定するために使用された。この同定に基づき、本発明者らは、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または少なくとも1つの状態の予後において使用するための指標を提供するためにこれらのバイオマーカーを活用する種々の方法、組成物、装置およびキットを開発し、前記少なくとも1つの状態は、健常状態(例えば、正常状態または)、i n S I R S、i p S I R S、またはi p S I R Sのステージ(例えば、特定の重篤度を有するi p S I R Sのステージ、その実例として軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックを含む)から選択される。有利な実施態様では、本方法およびキットは、血液細胞(例えば、白血球などの免疫細胞)を含む免疫系の細胞においてI R S バイオマーカー遺伝子の発現をモニタリングすることを含み、それは例えば活動性疾患の存在または疾患に対する応答と相関するR N A レベルまたはタンパク質生産の変化パターンに反映され得る。

10

【0386】

I R S バイオマーカーは、ポリヌクレオチドおよびポリペプチド発現産物を含む、遺伝子(本明細書で互換的に「I R S バイオマーカー遺伝子」またはI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子」とも呼ばれる)の発現産物である。本明細書で使用する場合、I R S バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物は、本明細書では、「I R S バイオマーカーポリヌクレオチド」と呼ばれる。I R S バイオマーカー遺伝子のポリペプチド発現産物は、本明細書では、「I R S バイオマーカーポリペプチド」と呼ばれる。用語「遺伝子」、は本明細書で使用する場合、ある機能を有するポリペプチドまたはR N A 鎖をコードする核酸のストレッチを意味する。遺伝子は転写されてR N A (例えば、m R N A)を形成する遺伝子のエキソン領域であるが、用語「遺伝子」にはまた、エキソン領域の発現を制御するプロモーターおよびエンハンサーなどの調節領域も含む。

20

【0387】

適切には、I R S バイオマーカー遺伝子は、

【化 17】

PRKCZ,

SKI, RER1, TASIR1, VAMP3, AGTRAP, VPS13D, KLHDC7A, NBL1//C1orf151, MDS2, RCAN3, LDLRAP1, MAN1C1, SH3BGRL3, DHDDS, HCRTR1, CCDC28B, LCK, ZNF362, THRAP3, PPIE//CCDC25, CAP1, CTPS, C1orf84, FAAH, DMBX1, CYP4B1, BTF3L4, LRRC42, C1orf175//TTC4, TMEM61, FPGT//TNNT3K, ACADM, SPATA1, EPHX4, RPAP2, RPL5//SNORA66//SNORD21//FAM69A, RTCD1, SLC30A7, RNPC3//AMY2B, CELSR2, AHCYL1, CEPT1//DRAM2, CHIA, LIX1L, UPF0627, MRPS21, TNFAIP8L2, SMCP, DCST1, RAG1AP1, C1orf182, HAPLN2, NTRK1, CD1E, TOMM40L//NR1H3, POU2F1, TIPRL, SFT2D2, CACNA1E, SMG7, OCLM, RGS2, ZC3H11A//RP11-74E24.2, MFSD4, IL20, RPS6KC1, C1orf95, ARF1, GALNT2, TNFRSF4, NADK, FLJ14100//C1orf86, GPR153, RERE, SLC2A7, SDHB, RNF186, DDOST, GPN2, RPA2, PEF1, PTP4A2, TRIM62, PHC2, LSM10, MRPS15, RRAGC, COL9A2, TESK2, NRD1, KTI12, CC2D1B, YIPF1, JAK1, SLC35D1, DIRAS3, ZZZ3, GNG5, ZNHIT6, ODF2L, SEP15, BARHL2, GCLM, CLCC1//GPSM2//C1orf62, SORT1, SLC16A4, PHTF1, RSBN1, DENND2C//BCAS2, CD58, SPAG17//WDR3, REG4//NBP7, RP11-

10

20

94I2.2//NBP716//NBP711//NBP715//NBP78//NBP720//NBP710//NBP714//NBP71//LOC100288142//NBP712//KIAA1245//LOC100290137, APH1A, POGZ, TDRKH, THEM4, S100A11, CRNN, SPRR2C, S100A12, S100A8, GATAD2B//PLIN2, DENND4B, PBXIP1, PYGO2, SHC1, DCST2, GBA//GBAP, ASH1L, RIT1, MEF2D, AIM2, COPA, DEDD, TADA1L, GPA33, CD247, F5, PIGC, KIAA0040, TOR1AIP2//TOR1AIP1//IFRG15, STX6//KIAA1614, EDEM3, UCHL5, DENND1B, DDX59, KIF21B, ARL8A, CYB5R1, MYBPH, CHI3L1, PIK3C2B//LOC100130573, NUA2, NUCKS1, FAIM3, PLXNA2, SLC30A1, LPGAT1, ANGEL2, RAB3GAP2//AURKAPS1//AURKA//SNORA36B, TP53BP2, NVL, TMEM63A, PARP1, ITPKB, TARBP1, CHML, AKT3, SMYD3, AHCTF1, OR1C1, NCOA1, HADHB, ABHD1//PREB, SPAST, SLC30A6//DDX50, CRIP1, MSH2, FOXN2,

30

CCDC104, VRK2, AHSA2//USP34, OTX1, AFTPH, CEP68, PLEK, ANXA4, MXD1, NAGK, SMYD5//NOTO, MTHFD2, TTC31, SEMA4F, TMSB10, SH2D6, GNLY, KCNIP3, CNNM4, CNNM3, ZAP70, LIPT1//MRPL30, MAP4K4, IL1R2, IL1R1, IL18R1, POLR1B, CHCHD5, IL1RN, PSD4, DDX18, INSIG2, TMEM177//LOC100125918, RALB, PROC, GPR17//LOC100291428//LIMS2, IMP4, FAM123C, ACVR2A, MBD5, LYPD6B, SLC4A10, UBR3, HAT1, ITGA6, ZAK, OSBPL6, PLEKHA3, ZC3H15, COL3A1, GLS, OBFC2A, COQ10B, MARS2, CFLAR, NOP58, FAM117B, CYP20A1, FASTKD2, PIKFYVE, C2orf62, SLC11A1, AGFG1, CHRNG, EIF4E2, TRPM8, LRRFIP1, GAL3ST2, TMEM18, LAPTM4A, SF3B14, TP53I3, UNQ2999, GPR113//SELI, MPV17, PPM1G, NLRC4, CDC42EP3, HNRPLL, COX7A2L, KCNG3, CALM2//C2orf61, BCL11A, XPO1, NAT8B, DUSP11, MOGS, SNRNP200, SEMA4C, MITD1, IL1A, SLC35F5, CCDC93, CLASP1, SAP130, YSK4, GTDC1, ORC4L, NR4A2//FLJ46875, DPP4, GALNT3, SCN7A, FRZB, STK17B, CLK1//PPIL3, MPP4, INO80D, KLF7, FAM119A, NGEF, ARL4C, RAB17, HDLBP, LRRN1, SETD5, IRAK2, C3orf42, TSEN2, NR2C2//MRPS25, UBE2E1, C3orf35, SNRK, ZNF197, GNAI2, ALAS1, PRKCD, CACNA1D, PXX, PTPRG, ATXN7, SLC35A5, SLC15A2, CCDC48, DNAJC13, CLDN18, GYG1, SELT, MED12L, RAP2B, MYNN, ABCF3, VPS8, HRG, EIF4A2//SNORA4, LPP, CCDC50, LOC152217, TADA3L, SEC13, TIMP4, METTL6, DAZL//DAZ4//DAZ3//DAZ2, SATB1//TBC1D5, SCN10A, SEC22C, ZDHHC3, ZDHHC3, SLC6A20, UQCRC1, PRKAR2A, IMPDH2, CCDC71, UBA7, CAMKV, WDR82, LMOD3, FOXP1, MORC1, ATG3, GSK3B//LOC100129275, HCLS1, KPNA1, PTPLB, C3orf22, RPN1, KIAA1257//ACAD9//LOC100132731, FOXL2, MECOM, PLD1, GNB4, MRPL47, KLHL6, THPO, ETV5, BCL6//LOC100131635, ATP13A5, TMEM44, KIAA1530, TACC3, CNO, BST1, KLF3, TMEM33//DCAF4L1, KIT, ENAM, FAM47E//STBD1, ENOPH1, PDLIM5, CCDC109B//HIGD1A//CCDC13, EGF, PCDH10, RAB33B, TMEM184C, RBM46, GRIA2, C4orf39, KLHL2, TLL1, F11, SLBP, HAUS3//POLN, PPARGC1A, TLR10, C4orf34, TXK, RPL21P44, KDR, RCHY1, CNOT6L, PLAC8, HPSE, GPRIN3, PPA2, COL25A1, C4orf3, QRFPR, MFSD8, MAP9, PDGFC, TKTL2, ACSL1, SUB1//TMEM183A, CARD6, MCCC2, TNPO1, PDE8B, PAPD4, THBS4, FAM151B, RASGRF2, SNX2, LMNB1//PCIF1, MEGF10, LEAP2, TCF7, KDM3B, CXXC5, SLC4A9, ANKHD1-EIF4EBP3//ANKHD1//EIF4EBP3, KIAA0141, GRPEL2, MFAP3, GABRA6, GABRA1, DOCK2, RANBP17//USP12,

10

20

30

40

ERGIC1, ATP6V0E1//SNORA74B, ZNF346, NSD1, CLPTMIL, UGT3A1, GDNF, TTC33, hCG_2039148, MOCS2, SLC38A9, CCDC125, ANKRA2, HAPLN1, CCNH, TMEM161B, MBLAC2, MCTP1, TICAM2//TMED7//TMED7-TICAM2, KIF3A, C5orf15, SKP1, CXCL14, KLHL3, CD14, YIPF5, LARS, DCTN4, CCDC69, ATOX1, TIMD4, ADAM19, SLIT3, RNF44, DOK3, MGAT4B//SQSTM1, C5orf45//SQSTM1, RASGEF1C, MGAT1, IRF4, HIVEP1, E2F3, HIST1H4I, HIST1H2BM, MOG, ZNRD1//NCRNA00171, TRIM15, HCG27, BAT2//SNORA38, CYP21A2, ITPR3, MAPK14, MAPK13, PNPLA1, SFRS3, CDKN1A, FOXP4, CUL9, RUNX2, ZNF451, SOBP, C6orf182, KIAA1919, RWDD1, KPNA5, TPD52L1, ARG1, RAB32, ARID1B, SLC22A3, SERPINB1, C6orf146, GCM2, ATXN1, DCDC2//KAAG1, HIST1H3I, HIST1H4L, GABBR1, RNA243, DDAH2, CLIC1, NEU1, RXRB, VPS52, TCP11, CLPS, PGC, ZNF318, YIPF3, MRPL14, PLA2G7, PKHD1, IL17F, HTR1B, GABRR2, UBE2J1, BACH2, MCM9, VNN1, IL20RA, FLJ27255, T, RPS6KA2, HGC6.3, UNC84A//C7orf20, SDK1, ZDHHC4, C7orf26, GLCCII//tcag7.903, GPNMB, CCDC126, WIPF3//ZNRF2//LOC441208, GPR141, STARD3NL, POU6F2, CDC2L5, ZMIZ2, UPP1, ZNF273, KCTD7//RABGEF1, RABGEF1//tcag7.967//tcag7.951//KCTD7//LOC100293333, CCDC132, PVRIG//PILRB//STAG3, PILRB//PVRIG//STAG3, C7orf51, GNB2, LRRC17, LRRN3, CFTR, LSM8, LUC7L2, MGAM//LOC100124692, GIMAP7, INSIG1, RBM33, ICA1, FAM126A, HIBADH, TRIL, SCRNI, ELMO1, INHBA, CAMK2B, NPC1L1, DDC//LOC100129427, NSUN5//NSUN5B//NSUN5C, CLDN3, C7orf23//DMTF1, SRI, BET1, MCM7, GATS, ATXN7L1//RINT1//EFCAB10, KIAA1549, SLC37A3, SMARCD3, MLL3//BAGE2, CLN8, MSRA, PIWIL2, NEFM//LOC100129717, EPHX2, LEPROTL1, MAK16//C8orf41, AP3M2, FNTA, SGK196, UBE2V2, FLJ46365, SNTG1, TRIM55, C8orf45, PREX2, PLEKHF2, BAALC//FLJ10489, TTC35, MTBP, ZHX2, RNF139, TG, DENND3//C8orf60, TNFRSF10D, TRIM35, GSR, WHSC1L1, PCMTD1//PXDNL, NCOA2, TRAM1//LOC286190, RUNX1T1, EXT1, DDEF1IT1, CDC37L1, UBE2R2, UBAP1//KIF24, GALT, RGP1//GBA2, TGFBRI, C9orf6//IKBKAP, IMAGE5303689, ATP6V1G1, TLR4, SET, MRPL41, C9orf68, HAUS6//SCARNA8, KLHL9, C9orf82, NDUFB6//DFFB, SIT1, FAM108B1, TRPM6, FRMD3, SLC28A3, BICD2, C9orf84, AKNA, MEGF9, C5, GOLGA1//SCAI, SH2D3C, FAM102A, FLJ10232, ASB6, BAT2L, EDF1, FBXW5, C10orf18, FBXO18, GATA3, CUGBP2, VIM, STAM, WAC, BAMBI, ZNF487//LOC439911, ALOX5, WDFY4, SRGN, CCDC109A, FAM149B1//FAM149B2,

10

20

30

40

MINPP1, PTEN/PTENP1, ENTPD1/C10orf131, ABCC2, SFXN2, SHOC2, ACSL5,
 BCCIP/DHX32, FAM188A, CUBN, SVIL/hCG_1783494, FAM13C/PHYHIPL, ATAD1,
 ANKRD22, FLJ34077, COX15, ERLIN1, ACTR1A, ABLIM1, RAB11FIP2, C10orf84,
 PRDX3, C10orf119, NSMCE4A, TALDO1/INTS8, TNNT3, FXC1, PDE3B, DNAJC24,
 PTPRJ/OR4B1, C11orf31, TMEM109, CD6, CD5, TMEM138, POLR2G, TMEM179B,
 NAT11, OTUB1, RBM14/RBM4, AIP, PPFIA1, IL18BP/NUMA1, C11orf30, C11orf82,
 TMEM126B, C11orf73, PIWIL4, LOC100132686, PAFAH1B2, UBE4A, TRAPPC4,
 SC5DL, VWA5A/OR10D1P, STT3A, VPS26B, TRIM21, ZBED5, SAALI, FANCF,
 LIN7C, PHF21A, CUGBP1, OSBP, CYBASC3, TUT1, SLC25A45, LTBP3, EIF1AD,
 GAB2, CREBZF, PICALM, SLC36A4, CCDC82, KIAA1826, MPZL3, MPZL2, H2AFX,
 SIAE, ZBTB44, HSN2, ADIPOR2, NCAPD2/SCARNA10/FADS1, PTPN6, CLEC4D,
 CDKN1B, GOLT1B, FAR2, FGD4, TMEM106C, TMBIM6, C12orf62, PRR13/PCBP2,
 DGKA, COQ10A, TSPAN31, CDK4/MARCH9/C3HC4, LEMD3, IRAK3, TMTC3,
 ACTR6, TCTN1, PXMP2/PGAM5, DCP1B, SLC2A3/SLC2A14, C3AR1, PLBD1,
 TM7SF3, ASB8/PHB, LMBR1L, FMNL3/PRPF40B, AAAS, NFE2, GPR84, CD63,
 SARNP/DNAJC14, NACA, CDK4/TSPAN31, TMBIM4/LOC100133322, IL22, LIN7A,
 HAL, APPL2, GLTP, GIT2, VPS29, PPTC7, DDX54/CCDC42B, SLC24A6, SDS,
 RBM19, MED13L, C12orf49, FBXO21, WSB2, TAOK3, CIT, RAB35, RPLP0, PXN,
 TRIAP1, SFRS9, POP5, UNQ1887, C12orf43, ANAPC5, KDM2B, MORN3,
 TMEM120B/RHOF, LOC338799, DIABLO/B3GNT4, VPS33A, CLIP1, PITPNM2,
 EIF2B1, CCDC92, NCOR2, DHX37, DDX51, POLE, GOLGA3, ZMYM2,
 SPATA13/C1QTNF9, NUPL1, PAN3/EEF1A1/CHCHD2, ALOX5AP, EEF1DP3, KL,
 UFM1, NARG1L, ITM2B, FNDC3A, CDADC1, ARL11, LMO7, DNAJC3, TM9SF2,
 CLYBL, PCCA, ABHD13, LAMP1, TMC03, UPF3A, ZMYM5/ZMYM2,
 ZDHHC20/LOC728099, PARP4, MTMR6/LOC646482, HSPH1, N4BP2L2/CG030,
 ELF1, LCPI, KPNA3, C13orf1, DLEU2/DLEU2L, GUCY1B2, INTS6, DACH1,
 TBC1D4, EDNRB, UGGT2, GPR183, LIG4, ANKRD10, RASA3, RNASE2/LOC643332,
 RPGRIP1, IRF9, TSSK4, C14orf21, SCFD1, FANCM, ABHD12B, PTGDR,
 FBXO34/KIAA0831, C14orf101, ACTR10, ARID4A, JKAMP, HIF1A, SYNE2, EXD2,
 SLC39A9, SFRS5, PCNX, SIPA1L1/SNORD56B/LOC145474/LOC283567, YLPM1,
 BATF, FLVCR2/RPS24, GPR65, TDP1, EVL, ZNF839, TDRD9, INF2, PLD4,
 MTA1/LOC647310/LOC100128343, NDRG2, DAD1/OR6J1, SLC7A8, IPO4, TM9SF1,

10

20

30

40

ADCY4, RIPK3, EAPP, BAZ1A, NFKBIA, SEC23A, C14orf104, C14orf138, SOS2, NIN, PYGL, CNIH, DHRS7, WDR89, ACTN1, NUMB, C14orf43, ABCD4, KIAA0317, NEK9, ANGEL1, SPTLC2, SERPINA6, DICER1, BCL11B, ANKRD9, PPP1R13B, AKT1, BRF1, TUBGCP5, SNRPN//SNURF//IPW//SNORD116-16//SNORD116-18//SNORD116-21//SNORD116-22//SNORD116-17//SNORD116-19//PAR5//PAR-SN//SNORD116-22//SNORD116-25//SNORD116-26//SNORD107//SNORD115-12//SNORD115-5//SNORD115-6//SNORD115-9//SNORD116-11//SNORD116-12//SNORD116-13//SNORD116-28//SNORD116-4//SNORD64//PARI//SNORD109A//SNORD109B//SNORD116-6//SNORD116-3//SNORD116-9//SNORD115-13//SNORD115-1//SNORD115-14//SNORD115-15//SNORD115-21//SNORD115-10//SNORD115-7//SNORD115-16//SNORD115-40//SNORD115-42//SNORD115-11//SNORD115-29//SNORD115-34//SNORD115-36//SNORD115-4//SNORD115-43//HBII-52-24//SNORD116-5//SNORD116-7//SNORD115-26//SNORD115-30//SNORD116-15//SNORD116-8//SNORD115-2//SNORD115-39//SNORD116-14//SNORD116-20//SNORD115-8//SNORD115-3//SNORD115-38//SNORD115-41//SNORD115-22//SNORD115-44//SNORD116-1//SNORD115-17//SNORD115-18//SNORD115-19//SNORD115-20//SNORD116@, APBA2, MTMR15//MTMR10, RYR3, BAHD1, CHP, JMJD7-PLA2G4B//JMJD7//PLA2G4B, HAUS2, C15orf63//SERF2, B2M, TRIM69, PLDN, SQRL, GALK2, USP8, GLDN, MAPK6, LACTB, RAB8B, APH1B, USP3//LOC100130855, SNX1, LBXCOR1//PIAS1//CALML4, NEO1, MPI, FBXO22//FBXO22OS, RCN2, FAH, IL16, ABHD2, SLCO3A1, MCTP2, MEF2A//LYSMD4, NIPA2//CYFIP1, HERC2//HERC2P2//HERC2P3//LOC440248, MTMR10//MTMR15, C15orf24, SLC12A6, LPCAT4, INO80, OIP5, ZFP106, CDAN1, SPG11//ISLR, SPPL2A, GNB5//LOC100129973, MYO5A, ARPP19, RAB27A, CCPG1//PIGB//DYX1C1, BNIP2, CA12, FAM96A, KIAA0101//CSNK1G1, TLE3, PARP6, NPTN, MAN2C1, IMP3, MTHFS, ST20//C15orf37, TMC3, AP3B2, C15orf40, WDR73, NTRK3, DET1, TM2D3, WDR90, RHOT2//FBXL16, TMEM204, CRAMP1L//HN1L, MAPK8IP3, TBL3, TSC2, KCTD5//PRO0461//PDPK1, CLUAP1, DNASE1, DNAJA3, CP110, C16orf62, LYRM1, METTL9, EEF2K, POLR3E, PLK1, PRKCB, IL21R//LOC283888, SULT1A2//SULT1A1, ATXN2L, LAT//SPNS1//NPIPL2//LOC728741//LOC730153//NPIPL3//SPIN1//LOC728888//LOC100289169//LOC728734//LOC729602//LOC100288442//LOC100288332, KIF22, MAZ,

10

20

30

40

CORO1A//LOC606724, ITGAL, SRCAP//SNORA30, ZNF646//ZNF668, C16orf67,
 TMEM188, LPCAT2, CETP, CKLF, CMTM1//CKLF, TMEM208, CTCF, THAP11,
 NUTF2, EDC4, SLC7A6//SLC7A6OS, PRMT7, SNTB2, VPS4A, DDX19B//DDX19A,
 CHST4, HP//HPR, PLCG2, KLHL36, KIAA0182, BANP//RUNDC2C, TRAPPC2L,
 SPG7, CDK10, TCF25, AFG3L1, LUC7L, AXIN1, JMJD8, LMF1, UNKL, UNKL,
 CLCN7, MRPS34, RNPS1, NLRC3, TRAP1//DNASE1, ADCY9, CORO7, C16orf72,
 RRN3//LOC653390//LOC730092//LOC100131998, XYLT1//LYRM2//ZC3H11A,
 DCUN1D3//LYRM1, IGSF6//METTL9, CDR2//RRN3//LOC100131998//LOC653390,
 COG7, GGA2, NSMCE1, GTF3C1, CCDC101//LOC388242, C16orf54, KCTD13,
 SEPT1, ZNF764//ZNF747, C16orf58//LOC100128371, ITFG1, ABCC11//LONP2,
 NUDT21, BBS2//OGFOD1, CSNK2A2, GOT2, FAM96B, FHOD1//SLC9A5,
 ATP6V0D1//LOC100132855, GFOD2, SLC12A4, DPEP3, DPEP2, CHTF8//HAS3,
 COG8//PDF, TERF2, AARS, ST3GAL2, VAC14//LOC100130894, APIG1, WDR59,
 CTRB2//CTRB1, TAF1C//ADAD2, FBXO31, ZCCHC14, FAM38A, CENPBD1, TIMM22,
 RPA1, DPH1//OVCA2, SGSM2, ARRB2, LOC100130950, DNAH2, PIGL, TRPV2,
 MPRIP, DRG2, ALKBH5//FLJ13773, SMCR7, WSB1, TAOK1, CPD, SUZ12P, RNF135,
 ZNF830, TAF15, GGNBP2, LASP1, PSMD3, CDC6, NBR2, TMUB2,
 MGC57346//C17orf69, NSF//LOC728806, GOSR2, NPEPPS//TBC1D3F//LOC440434,
 KPNB1, CDK5RAP3, ATP5G1, UBE2Z, XYLT2//LOC100130580, NOG, DGKE, AKAP1,
 TMEM49//CLTC//MIR21, CLTC, CA4, C17orf64, DCAF7, PITPNC1,
 NOL11//SNORA38B, MAP2K6, COG1, CD300A, TMEM104, MRPS7, KIAA0195,
 TSEN54, LLGL2, LOC100134934//CDK3, MFSD11, SEPT9, TNRC6C, TMC8,
 ENGASE, RPTOR, GPS1, FN3KRP, TBCD, GEMIN4, GLOD4, SLC43A2, PRPF8,
 SMG6//C17orf6, METT10D//LOC284009, SHPK, TAX1BP3, P2RX5, MYBBP1A//SPNS2,
 PELP1, PFN1, ZNF232, DHX33, DERL2, NLRP1//LOC728392, ASGR2,
 NEURL4//GPS2//D4S234E, ZBTB4, TP53, VAMP2, PIK3R5, ELAC2,
 NCOR1//C20orf191//LOC100131704, ZNF287, TOM1L2//LOC246315,
 GRAP//SNORD3B-1//SNORD3B-2//LOC400581, ALDOC, SDF2, RAB34, PHF12,
 NUFIP2, OMG, EVI2B, C17orf66//RSL24D1, SYNRG//LOC100131822, PLXDC1,
 CACNB1, PGAP3, MED24, NR1D1//THRA, CCR7, STAT5B//STAT5A, FAM134C,
 VAT1, DUSP3, C17orf65//ASB16, UBTF, GPATCH8, MAP3K14//LOC100133991,
 OSBPL7, SLC35B1, TOB1, COX11//TOM1L1, VEZF1, SFRS1//FLJ44342, SEPT4,

10

20

30

40

MED13//LOC100129112, LIMD2//MAP3K3, STRADA, FTSJ3, CD79B, ICAM2, ERN1, TEX2,
 LRRC37A3//LRRC37A2//LRRC37A//ARL17P1//LRRC37A4//LOC100294335//LOC644397,
 GNA13, WIPI1//ARSG, FAM20A, NAT9, GGA3, H3F3B//H3F3C, EXOC7, SFRS2,
 TMC6//LOC100131096, USP36, CD7, RAB31, VAPA, SEH1L, HQ0644//PRO0644,
 RNMT, RNF138, GALNT1, ELP2, PIK3C3, SLC14A2, ME2, SERPINB2//SERPINB10,
 ZNF407, ZNF236, NFATC1//LOC100127994, ENOSF1//TYMS, MYOM1, AFG3L2, 10
 ABHD3, OSBPL1A, CDH2, DSC1, PSTPIP2, C18orf32, MBD2//SNORA37, PIGN,
 TMX3, PQLC1, GZMM, ARID3A, CIRBP, DAZAP1, SPPL2B, NFIC, VAV1,
 ARHGEF18//LOC100128573, STXBP2//LOC554363//LOC100131801, C19orf59, ZNF317,
 ILF3, SMARCA4, PRKCSH, IER2, CCDC130, DCAF15, IL27RA, KLF2, SIN3B,
 DDA1, GTPBP3, FAM129C, FCHO1, ARRDC2, IFI30, C19orf60, CRTCL//MAML2,
 RFXANK//MEF2B//LOC729991, ZNF101, ZNF738,
 ZNF257//ZNF492//ZNF99//ZNF98//LOC646864, C19orf2, KIAA0355//FLJ21369, USF2, 20
 TMEM147, LIN37//PSENEN, C19orf55, TBCB//POLR2I, ZNF382, ZNF568, ZNF420,
 ZNF383, CCDC97, ZNF574, CD177, ZNF230//ZNF222, VASP, GRWD1, FLT3LG,
 ZNF175, NCRNA00085, PPP2R1A, ZNF808//ZNF578//ZNF611, LENG8, FCAR, RPL28,
 U2AF2, LOC100288114//MGC9913, ZFP28, ZNF460, ZNF549, ZNF211,
 ZNF587//ZNF417, ZNF274, ZNF544, ZNF8, TRIM28, C19orf6, C19orf34, GNG7, AES,
 EEF2//SNORD37, PLIN5//LRG1, PLIN3, PTPRS, SAFB2//SAFB, RANBP3,
 GTF2F1//LOC100130856, XAB2, ELAVL1, ADAMTS10, FBXL12, DNMT1, TYK2, 30
 KEAP1, KRI1, TMEM205//hCG_29977, ZNF563, MAN2B1//MORG1, C19orf56, DHPS,
 TNPO2//SNORD41, LPHN1, NDUFB7, AKAP8, AKAP8L, CHERP//C19orf44//CALR3,
 INSL3//JAK3, IL12RB1, UPK1A, TYROBP, ZNF529, ZNF461, ZNF607, YIF1B, PRR13,
 CEACAM4, PLAUR, TRAPPC6A, ERCC1//CD3EAP, RTN2, SYMPK, PGLYRP1,
 NOSIP, PNKP, NKG7, FPR1, ZNF28, OSCAR, MBOAT7, LILRA5, LILRA4,
 ZNF550//ZNF549, ZNF416, ZNF256, ZNF329, FAM110A, ITPA, CDC25B, CDS2,
 CRLS1, CSRP2BP, SEC23B, SLC24A3, HCK, ASXL1, ACSS2, C20orf4, TGIF2, 40
 C20orf24//SLA2, RPN2//EEF1A2, CTNNB1, ACTR5, PPP1R16B, DHX35, PLCG1,
 MYBL2, SYS1//SYS1-DBNDD2//DBNDD2, DNTTIP1, CTSA, MMP9//LOC100128028,
 DDX27, SLC9A8, RNF114, PTPN1, TSHZ2, PFDN4, CSTF1, CASS4, GNAS,
 C20orf177, CDH26, C20orf197, LOC284757, ARFGAP1, PRPF6, NSFL1C, SIRPD,

SIRPG//SIRPA, RNF24, RASSF2, TMX4, JAG1, C20orf74, C20orf3, C20orf112, CDK5RAP1, AH CY, GGT7, EDEM2, RBM39//LOC643167, BLCAP, SERINC3//TTPAL, ZNF335, ELMO2, B4GALT5, DPM1, ZFP64, ZNF217, CTSZ, SYCP2, PSMA7, DIDO1, YTHDF1, CHODL, BACH1, C21orf41//BACH1, IL10RB, IFNAR1, IFNGR2, SON, MORC3//DOPEY2, DYRK1A, KCNJ15, ETS2, RRP1B, PFKL, TRPM2, ADARB1, SAMSNI//LOC388813, N6AMT1, SYNJ1, TMEM50B, KCNE1, PRDM15, C2CD2, WDR4, U2AF1, CSTB, UBE2G2//SUMO3, PTTG1IP, POFUT2, MCM3AP, IL17RA//CECR7, C22orf37, LZTR1, PPIL2//YPEL1, CYTSA, SNRPD3//C22orf13, NF2, LIMK2, SLC5A1, MCM5, NCF4, GGA1, SH3BP1//PDXP, POLR2F//LOC100131530, APOBEC3A//APOBEC3B, APOBEC3D, ATF4, CACNA1I, ZC3H7B, CCDC134, TSPO, NUP50, TBC1D22A//LOC100289878, RP3-402G11.5, SAPS2, NCAPH2, BID, SLC25A1, KLHL22//KRT18, PI4KA//PI4KAP1//PI4KAP2//LOC100293141, MAPK1, ZNF70, TPST2, SF3A1//CCDC157, PES1, PIK3IP1, PATZ1, C22orf30, IL2RB, CSNK1E//LOC400927, UNC84B, CBX7//LOC100128400, RPS19BP1, MKL1//KIAA1659, RANGAP1, TCF20, LDOC1L, UNQ6126, TUBGCP6, SBF1//SBF1P1, MSL3, MOSPD2, BMX//HNRPDL, PDHA1, YY2, PDK3, GK//GK3P//FTL//LOC652904, CXorf59, ATP6AP2, USP9X//USP9Y, RP2, USP11, RBM3, FTSJ1, WAS, PLP2, TSPYL2//GPR173, MAGED2, UBQLN2, NLGN3, ACRC, UPRT, CXorf26, ATP7A, DIAPH2, CSTF2//RAD21, ARMCX3, ARMCX5, GPRASP1, TMEM31, TBC1D8B, MID2, DOCK11, LONRF3, UBE2A, SH2D1A, OCRL, SLC25A14, HPRT1, CD40LG, AFF2, SSR4//IDH3G, FAM50A, DKC1//SNORA36A//SNORA56, ARSD, KAL1, CTPS2, RPS6KA3, BCOR, MAOB//NAT13, ZNF41, OTUD5, KCND1, ZMYM3, MAGT1, BRWD3, TRMT2B, GLA, MORF4L2, PSMD10, ACSL4, LAMP2, CUL4B, ODZ1, ELF4, RAP2C, FAM127B//FAM127C//FAM127A, TMEM185A, ARD1A, IRAK1, DNASE1L1//RPL10, SH3KBP1, ミトコンドリア, ミトコンドリア, CCNL2, INPP5B, TLR5, ADRB3//GOTIL1, NOC2L//SAMD11//LOC401010 および SHFM1

10

20

30

40

50

（以下、本明細書では、互換的に「IRS免疫系バイオマーカー遺伝子の全リスト」または「全リストIRSバイオマーカー遺伝子」と呼ばれる）からなる群から選択される。

【0388】

本発明の方法、組成物、装置およびキットは、健常状態（例えば、正常状態またはinSIRSおよびinSIRSが不在であるもの）、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSのステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックなどの特定の重篤度を有するipSIRSのステージ）から選択される少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度の診断、または少なくとも1つの状態の予後の提供において使用するための指標を提供するために上記および本明細書の他所に広く記載されたIRSバイオマーカーを利用し、それは、（a）複数のIRSバイオマーカー値を決定すること、各I

R S バイオマーカ―値は、生物学的対象の少なくとも1つの（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える）I R S バイオマーカ―に関して測定または導出された値を示す；（b）複数のI R S バイオマーカ―値（本明細書では、「バイオマーカ―シグネチャー」とも呼ばれる）の組合せを用いて指標を決定すること、前記指標は、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、（i）少なくとも2つの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）I R S バイオマーカ―は、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ（i i）前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態の予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、を含み得る。

10

【0389】

有利な実施態様では、本発明の診断または予後法、組成物、装置およびキットは、（1）複数の測定I R S バイオマーカ―値を決定すること、各測定I R S バイオマーカ―値は、生物学的対象のI R S バイオマーカ―の測定値であり；および（2）少なくとも1つの導出I R S バイオマーカ―値を決定するために、測定I R S バイオマーカ―値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出I R S バイオマーカ―値は、対応する導出I R S バイオマーカ―の値を示す、を含む。関数は適切には、（a）2つのI R S バイオマーカ―値の掛け算；（b）2つのI R S バイオマーカ―値の割り算；（c）2つのI R S バイオマーカ―値の足し算；（d）2つのI R S バイオマーカ―値の引き算；（e）少なくとも2つのI R S バイオマーカ―値の加重和；（f）少なくとも2つのI R S バイオマーカ―値の対数和；および（g）少なくとも2つのI R S バイオマーカ―値のシグモイド関数のうちの少なくとも1つを含む。

20

【0390】

いくつかの実施態様では、本診断または予後法、組成物、装置およびキットは、2つの測定I R S バイオマーカ―値の比に相当する少なくとも1つの導出I R S バイオマーカ―値を決定することを含む。これらの例では、本診断または予後法、装置およびキットは適切には、指標を表す指標値を決定するために少なくとも2つのI R S バイオマーカ―値を組み合わせることを含み、このタイプの実例では、少なくとも2つのI R S バイオマーカ―値は、連結関数（例えば、加法モデル；線形モデル；サポートベクターマシン；ニューラルネットワークモデル；ランダムフォレストモデル；回帰モデル；遺伝的アルゴリズム；アニーリングアルゴリズム；加重和；最近傍モデル；および確率モデルのうちのいずれか1以上）を用いて組み合わせられる。適切には、本診断または予後法、装置およびキットは、（a）第1の導出I R S バイオマーカ―値を決定すること、前記第1の導出I R S バイオマーカ―値は、第1の測定I R S バイオマーカ―値と第2の測定I R S バイオマーカ―値の比である；（b）第2の導出I R S バイオマーカ―値を決定すること、前記第2の導出I R S バイオマーカ―値は、第3の測定I R S バイオマーカ―値と第4の測定I R S バイオマーカ―値の比である；および（c）第1の導出I R S バイオマーカ―値と第2の導出I R S バイオマーカ―値を足し合わせて指標値を生成することを含む。

30

【0391】

いくつかの実施態様では、本発明の方法、組成物、キットおよび装置は、生物学的対象においてi n S I R Sまたは健常状態が存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、（a）複数のI R S バイオマーカ―値を決定すること、各I R S バイオマーカ―値は、生物学的対象の少なくとも1つのI R S バイオマーカ―に関して測定または導出された値を示す；（b）複数のI R S バイオマーカ―値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、i n S I R Sおよび健常状態から選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、（i）少なくとも2つのI R S バイオマーカ―は、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ（i i）前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診

40

50

断する能力、または少なくとも1つの状態に予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうちの少なくとも1つは、第1のIRSバイオマーカー群から選択され、かつ、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうち他の少なくとも1つは、第2のIRSバイオマーカー群から選択され、ここで、第1のIRSバイオマーカー群は、本明細書に定義されるA群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ、第2のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるB群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、を含む。

【0392】

他の実施態様では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象においてipSIRSまたは健常状態が存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(a)複数のIRSバイオマーカー値を決定すること、各IRSバイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のIRSバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、ipSIRSおよび健常状態から選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうちの少なくとも1つは、第1のIRSバイオマーカー群から選択され、かつ、前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうち他の少なくとも1つは、第2のIRSバイオマーカー群から選択され、ここで、第1のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるC群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ、第2のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるD群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、を含む。

【0393】

さらに他の実施態様では、本方法、装置およびキットは、inSIRSまたはipSIRSが生物学的対象において存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(a)複数のIRSバイオマーカー値を決定すること、各IRSバイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のIRSバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、inSIRSおよびipSIRSから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうちの少なくとも1つは、第1のIRSバイオマーカー群から選択され、かつ、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうち他の少なくとも1つは、第2のIRSバイオマーカー群から選択され、ここで、第1のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるE群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ、第2のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるF群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、を含む。

【0394】

他の実施態様では、本方法、装置およびキットは、i n S I R Sまたはi p S I R S生物学的対象において存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(a)複数のI R Sバイオマーカ値を決定すること、各I R Sバイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つのI R Sバイオマーカに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のI R Sバイオマーカ値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、i n S I R Sおよびi p S I R Sから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、(i)少なくとも4つのI R Sバイオマーカは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記少なくとも4つのI R Sバイオマーカのうちの少なくとも1つは、第1のI R Sバイオマーカ群から選択され、前記少なくとも4つのI R Sバイオマーカのうちの他の少なくとも1つは、第2のI R Sバイオマーカ群から選択され、ここで、前記少なくとも4つのI R Sバイオマーカのうちの他の少なくとも1つは、第3のI R Sバイオマーカ群から選択され、かつ、前記少なくとも4つのI R Sバイオマーカのうちの他の少なくとも1つは、第4のI R Sバイオマーカ群から選択される、ここで、第1のI R Sバイオマーカ群は、本明細書で定義されるG群I R Sバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第2のI R Sバイオマーカ群は、本明細書で定義されるH群I R Sバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、第3のI R Sバイオマーカ群は、本明細書で定義されるI群I R Sバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ、第4のI R Sバイオマーカ群は、本明細書で定義されるJ群I R Sバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、を含む。

【0395】

さらに他の実施態様では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象において軽度敗血症または重度敗血症が存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(a)複数のI R Sバイオマーカ値を決定すること、各I R Sバイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つのI R Sバイオマーカに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のI R Sバイオマーカ値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、軽度敗血症および重度敗血症から選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、(i)少なくとも2つのI R Sバイオマーカは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記少なくとも2つのI R Sバイオマーカのうちの少なくとも1つは、第1のI R Sバイオマーカ群から選択され、かつ、前記少なくとも2つのI R Sバイオマーカのうちの他の少なくとも1つは、第2のI R Sバイオマーカ群から選択され、ここで、第1のI R Sバイオマーカ群は、本明細書で定義されるK群I R Sバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ、第2のI R Sバイオマーカ群は、本明細書で定義されるL群I R Sバイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、を含む。

【0396】

さらに他の実施態様では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象において軽度敗血症または敗血性ショックが存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(a)複数のI R Sバイオマーカ値を決定すること、各I R Sバイオマー

カー値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のIRSバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、軽度敗血症および敗血性ショックから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうちの少なくとも1つは、第1のIRSバイオマーカー群から選択され、かつ、前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうち他の少なくとも1つは、第2のIRSバイオマーカー群から選択され、ここで、第1のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるM群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ、第2のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるN群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、を含む。

10

【0397】

さらに他の実施態様では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象において重度敗血症または敗血性ショックが存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(a)複数のIRSバイオマーカー値を決定すること、各IRSバイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つのIRSバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；(b)複数のIRSバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記少なくとも1つの指標は、重度敗血症および敗血性ショックから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を少なくとも部分的に示す、ここで、(i)少なくとも2つのIRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii)前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうちの少なくとも1つは、第1のIRSバイオマーカー群から選択され、かつ、少なくとも2つのIRSバイオマーカーのうち他の少なくとも1つは、第2のIRSバイオマーカー群から選択され、ここで、第1のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるO群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ、第2のIRSバイオマーカー群は、本明細書で定義されるP群IRSバイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、を含む。

20

30

【0398】

本明細書で使用する場合、用語「診断」、「診断する」などは、本明細書では、対象がある状態を発生する尤度、または対象のけるある状態の存在もしくは性質を決定することを包含するために互換的に使用される。これらの用語はまた、疾病の重篤度または疾病のエピソードを決定すること、ならびに療法の初期選択を含め、診断が療法を導く合理療法という点では、療法の修正(例えば、用量または投与計画の調整)などを包含する。「尤度」は、与えられた数学モデルに基づき、特定の測定または導出バイオマーカー値を有する生物学的対象が実際にある状態を有する(または有さない)尺度を意味する。例えば、尤度の増大は相対的であっても絶対的であってもよく、定性または定量的に表現され得る。例えば、尤度の増大は、単に、少なくとも2つのIRSバイオマーカーに関して対象の測定または導出バイオマーカー値を決定すること、および従前の集団研究に基づいて対象を「尤度の増大」のカテゴリーに入れることによって決定され得る。用語「尤度」はまた、本明細書では用語「確率」と互換的に使用される。

40

【0399】

50

いくつかの実施態様では、I R S バイオマーカーを含むバイオマーカーは、生物学的サンプルから取得される。用語「生物学的サンプル」は、本明細書で使用する場合、動物から抽出、無処理、処理、希釈または濃縮され得るサンプルを意味する。生物学的サンプルは適切には、全血、血清、血漿、唾液、尿、汗、腹水、腹腔液、滑液、羊水、脳脊髄液、および組織生検などのような体液である。特定の実施態様では、生物学的サンプルは、血液、特に末梢血、またはその画分もしくは抽出物を含む。典型的には、生物学的サンプルは、リンパ球、多形核白血球、好中球、単球、網状赤血球、好塩基球、体腔球、血球、好酸球、巨核球、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、またはこのような細胞の画分（例えば、核酸またはタンパク質画分）を含む、成熟、未熟または発達中の白血球などの血液細胞を含んでなる。特定の実施態様では、生物学的サンプルは、末梢血単核細胞（P B M C）を含む白血球を含んでなる。「から取得される」とは、入手を意味する。このようにして取得される生物学的サンプルまたは参照サンプルとしては、例えば、特定の供給源から単離または誘導された核酸抽出物またはポリペプチド抽出物が含まれる。例えば、前記抽出物は、体液または対象の組織から直接単離され得る。

10

【0400】

用語「核酸」または「ポリヌクレオチド」は、本明細書で使用する場合、R N A、m R N A、m i R N A、c R N A、c D N A m t D N A、またはD N Aを含む。この用語は典型的には、リボヌクレオチドもしくはデオキシヌクレオチドのいずれかまたはいずれかのタイプのヌクレオチドの修飾形態の、少なくとも10塩基長のヌクレオチドポリマー形態を意味する。この用語はD N AまたはR N Aの一本鎖および二本鎖形態を含む。

20

【0401】

「タンパク質」、「ポリペプチド」および「ペプチド」は、本明細書では、アミノ酸残基のポリマーおよびその変異体および合成類似体を意味して互換的に使用される。

【0402】

いくつかの実施態様では、バイオマーカーシグネチャーは、ある状態を有するまたは有さない1以上の対照対象のI R S バイオマーカーに関する測定または導出I R S バイオマーカー値の分析によって決定される。これらのバイオマーカーは、本明細書では、「参照I R S バイオマーカー」と呼ばれる。具体例では、個々の対照対象は、「健常対照対象」、「非健常対照対象」、「S I R S 対照対象」、「i n S I R S 対照対象」、「i p S I R S 対照対象」、「i p S I R S の特定のステージを有する対照対象」から選択される、その実例としては、「軽度敗血症対照対象」、「重度敗血症対照対象」および「敗血性ショック対照対象」などが含まれ、これらはまた本明細書では、対照群（例えば、「健常対照群」、「非健常対照群」、「S I R S 対照群」、「i n S I R S 対照群」、「i p S I R S 対照群」、「i p S I R S ステージ群」、これらの実例としては、「軽度敗血症対照群」、「重度敗血症対照群」、および「敗血性ショック対照群」などが含まれる）とも呼ばれる。

30

【0403】

適切には、個々の測定または導出I R S バイオマーカー値は、各I R S バイオマーカーのレベルもしくは量またはそのレベルもしくは量に適用される関数に相当する。本明細書で使用する場合、用語「レベル」および「量」は、本明細書では、定量的量（例えば、重量またはモル）、半定量的量、相対量（例えば、クラス内の重量%またはモル%）、および濃度などを意味して互換的に使用される。よって、これらの用語は、サンプル中のI R S バイオマーカーの絶対的または相対的量または濃度を包含する。

40

【0404】

いくつかの実施態様では、生物学的対象における少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後は、複数のI R S バイオマーカー値を決定することによって画定され、ここで、各I R S バイオマーカー値は、生物学的対象から取得された生物学的サンプルにおける少なくとも1つのI R S バイオマーカーに関して測定または導出された値を示す。これらのバイオマーカーは、本明細書では、「サンプルI R S バイオマーカー」と呼ばれる。本発明では、サンプルI R S バイオマーカーは、参照I R S バイオマーカー（本明細書

50

では、「対応する I R S バイオマーカー」とも呼ばれる)に相当する。「対応する I R S バイオマーカー」とは、参照 I R S バイオマーカーと構造的および／または機能的に類似の I R S バイオマーカーを意味する。代表的な対応する I R S バイオマーカーとしては、参照 I R S バイオマーカー遺伝子の対立遺伝子変異体(同じ遺伝子座)、ホモログ(異なる遺伝子座)、およびオースログ(異なる生物)の発現産物が含まれる。参照 I R S バイオマーカー遺伝子の核酸変異体およびコードされる I R S バイオマーカーポリヌクレオチド発現産物は、ヌクレオチド置換、欠失、逆位および／または挿入を含み得る。バリエーションはコード領域および非コード領域の一方または両方で見られ得る。これらのバリエーションは、保存的および非保存的アミノ酸置換(コードされる産物において比較する場合)の両方をもたらし得る。ヌクレオチド配列に関して、保存的変異体は、遺伝コードの縮重のために、参照 I R S ポリペプチドのアミノ酸配列をコードする配列を含む。

10

【0405】

一般に、特定の I R S バイオマーカー遺伝子またはポリヌクレオチドの変異体は、フォルトパラメーターを用い、当技術分野で公知の配列アラインメントプログラムで決定した場合に、特定のヌクレオチド配列と少なくとも約40%、45%、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%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれを超える配列同一性を有する。いくつかの実施態様では、I R S バイオマーカー遺伝子またはポリヌクレオチドは、表1にまとめるように、配列番号1~1650からいずれか1つ選択されるヌクレオチド配列と少なくとも約40%、45%、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%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれを超える配列同一性を示す。

20

【0406】

対応する I R S バイオマーカーはまた、参照 I R S バイオマーカーポリペプチドのアミノ酸配列と実質的な配列類似性または同一性を示すアミノ酸配列も含む。典型的には、参照アミノ酸配列に対応するアミノ酸配列は、表2にまとめるように、配列番号1651~3284からいずれか1つ選択される参照アミノ酸配列と少なくとも約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%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはさらには最大100%の配列類似性または同一性を示す。

30

【0407】

いくつかの実施態様では、配列間の配列類似性または配列同一性の計算は以下のように実行される。

40

【0408】

2つのアミノ酸配列、または2つの核酸配列の同一性パーセンテージを決定するためには、それらの配列を、最適に比較するためにアラインする(例えば、最適なアラインメントのために第1および第2のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを導入することができ、非相同配列は比較目的で無視することができる)。いくつかの実施態様では、比較目的でアラインされる参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、通常には少なくとも40%、より通常には少なくとも50%、60%、いっそうより通常には少なくとも70%、80%、90%、100%である。次に、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置でアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列の

50

ある位置が第2の配列の対応する位置において同じアミノ酸残基またはヌクレオチドにより占められていれば、それらの分子はその位置で同一である。アミノ酸配列比較に関しては、第1の配列のある位置が第2の配列の対応する位置において同じまたは類似のアミノ酸残基（すなわち、保存的置換）により占められていれば、それらの分子はその位置で類似である。

【0409】

2配列間の同一性パーセンテージは、それら2配列の最適なアラインメントのために導入する必要のあるギャップの数および各ギャップの長さを考慮した、各位置においてそれらの配列により共有される同一のアミノ酸残基の数の関数である。これに対して、2配列間の類似性パーセンテージは、それら2配列の最適なアラインメントのために導入する必要のあるギャップの数および各ギャップの長さを考慮した、各位置においてそれらの配列により共有される同一および類似のアミノ酸残基の数の関数である。

10

【0410】

配列の比較および配列間の同一性またはパーセンテージ類似性パーセンテージの決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成され得る。特定の実施態様では、アミノ酸配列間の同一性または類似性パーセンテージは、GCGソフトウェアパッケージ (<http://www.gcg.com>で利用可能) 中のGAPプログラムに組み込まれているNeedleman and Wunsch (1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453) アルゴリズムを使用し、Blossum 62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、ならびにギャップウェイト16、14、12、10、8、6、またはおおよびレングスウェイト1、2、3、4、5、または6を用いて決定される。特定の実施態様では、ヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ (<http://www.gcg.com>で利用可能) 中のGAPプログラムを使用し、NWSgapdna.CMPマトリックスならびにギャップウェイト40、50、60、70、または80およびレングスウェイト1、2、3、4、5、または6を用いて決定される。パラメーターの非限定セット（特に断りのない限り使用されるべきもの）は、ギャップペナルティー12、ギャップエクステンドペナルティー4、およびフレームシフトギャップペナルティー5を有するBlossum 62スコアリングマトリックスを含む。

20

【0411】

いくつかの実施態様では、アミノ酸またはヌクレオチド配列間のパーセンテージ同一性または類似性は、LIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれているE. Meyers and W. Miller (1989, Cabios, 4: 11-17) のアルゴリズムを使用し、PAM120ウェイト・レシジュ・テーブル、ギャップレングスペナルティー12およびギャップペナルティー4を用いて決定することができる。

30

【0412】

本明細書に記載の核酸およびタンパク質配列は、例えば他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するために公開データベースに対して検索を実行するための「クエリー配列」として使用され得る。このような検索は、Altschul, et al., (1990, J Mol Biol., 215: 403-10) のNBLASTおよびXBLASTプログラム（バージョン2.0）を用いて実行され得る。BLASTヌクレオチド検索は、本発明の53010の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得るために、NBLASTプログラム、スコア=100、ワードレングス=12を用いて実行され得る。BLASTタンパク質検索は、本発明のYYYYYタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得るために、XBLASTプログラム、スコア=50、ワードレングス=3を用いて実行され得る。比較目的でギャップ付きアラインメントを得るためには、Altschul et al., (1997, Nucleic Acids Res, 25: 3389-3402) に記載のとおりGapped BLASTが使用され得る。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを使用する場合、各プログラム（例えば、XBLASTおよびNBLAST）のデフォルトパラメーターが使用され得る。

40

【0413】

対応するIRSバイオマーカーポリヌクレオチドはまた、下記のストリンジェンシー条

50

件下で参照 I R S バイオマーカーポリヌクレオチド、またはそれらの相補物とハイブリダイズする核酸配列を含む。本明細書で使用する場合、用語「低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、高ストリンジェンシー、または超高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズする」とは、ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を表す。「ハイブリダイゼーション」は本明細書で、相補的ヌクレオチド配列の対合による DNA-DNA ハイブリッドまたは DNA-RNA ハイブリッドの生成を意味して使用される。相補的塩基配列は、塩基対合規則により関連付けられる配列である。DNA では、A は T と対合し、C は G と対合する。RNA では、U は A と対合し、C は G と対合する。これに関して、用語「マッチ」および「ミスマッチ」は、本明細書で使用する場合、相補的核酸鎖中の対となるヌクレオチドのハイブリダイゼーション能を意味する。上述の古典的 A-T および G-C 塩基対などのマッチするヌクレオチドは有効にハイブリダイズする。有効にハイブリダイズしないヌクレオチドの他の組合せである。

【0414】

ハイブリダイゼーション反応を行うための指針は、Ausubel et al., (1998, 前掲), 第 6.3.1-6.3.6 節に見出すことができる。その参照文献には水性法および非水性法が記載され、いずれも使用可能である。本発明で低ストリンジェンシー条件という場合には、42℃でのハイブリダイゼーションに、少なくとも約 1% v/v ~ 少なくとも約 15% v/v ホルムアミドと少なくとも約 1M ~ 少なくとも約 2M の塩を、42℃での洗浄に、少なくとも約 1M ~ 少なくとも約 2M の塩を含み、包含する。低ストリンジェンシー条件はまた、65℃でのハイブリダイゼーションに、1% ウシ血清アルブミン (BSA)、1mM EDTA、0.5M NaHPO₄ (pH 7.2)、7% SDS、室温での洗浄に、(i) 2×SSC、0.1% SDS; または (ii) 0.5% BSA、1mM EDTA、40mM NaHPO₄ (pH 7.2)、5% SDS も含み得る。低ストリンジェンシー条件の一実施態様は、約 45℃、6×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム (SSC) 中でのハイブリダイゼーションと、その後の少なくとも 50℃ (この洗浄の温度は低ストリンジェンシー条件では 55℃に引き上げることができる)、0.2×SSC、0.1% SDS 中での 2 回の洗浄を含む。中ストリンジェンシー条件は、42℃でのハイブリダイゼーションに、少なくとも約 16% v/v ~ 少なくとも約 30% v/v のホルムアミドと少なくとも約 0.5M ~ 少なくとも約 0.9M の塩を、55℃での洗浄に、少なくとも約 0.1M ~ 少なくとも約 0.2M の塩を含み、包含する。中ストリンジェンシー条件はまた、65℃でのハイブリダイゼーションに、1% ウシ血清アルブミン (BSA)、1mM EDTA、0.5M NaHPO₄ (pH 7.2)、7% SDS、60~65℃での洗浄に、(i) 2×SSC、0.1% SDS; または (ii) 0.5% BSA、1mM EDTA、40mM NaHPO₄ (pH 7.2)、5% SDS も含み得る。中ストリンジェンシー条件の 1 つの実施態様には、約 45℃、6×SSC 中でのハイブリダイズと、その後の 60℃、0.2×SSC、0.1% SDS 中での 1 回以上の洗浄を含み、包含する。高ストリンジェンシー条件は、42℃でのハイブリダイゼーションに、少なくとも約 31% v/v ~ 少なくとも約 50% v/v ホルムアミド、約 0.01M ~ 約 0.15M の塩を、55℃での洗浄には約 0.01M ~ 約 0.02M の塩を含み、包含する。高ストリンジェンシー条件はまた、65℃でのハイブリダイゼーションに、1% BSA、1mM EDTA、0.5M NaHPO₄ (pH 7.2)、7% SDS、65℃を超える温度での洗浄に、(i) 0.2×SSC、0.1% SDS; または (ii) 0.5% BSA、1mM EDTA、40mM NaHPO₄ (pH 7.2)、1% SDS も含み得る。高ストリンジェンシー条件の一実施態様は、約 45℃、6×SSC 中でのハイブリダイズと、その後の 65℃、0.2×SSC、0.1% SDS 中での 1 回以上の洗浄を含む。

【0415】

特定の実施態様では、対応する I R S バイオマーカーポリヌクレオチドは、超高ストリンジェンシー条件下で開示されたヌクレオチド配列ハイブリダイズするものである。超高ストリンジェンシー条件の一実施態様は、65℃、0.5M リン酸ナトリウム、7% SDS 中でのハイブリダイズと、その後の 65℃、0.2×SSC、1% SDS における 1 回

以上の洗浄を含む。

【0416】

他のストリンジェンシー条件も当技術分野で周知であり、当業者ならば、ハイブリダイゼーションの特異性を最適化するために操作可能な種々の因子を認識するであろう。最終洗浄のストリンジェンシーの最適化は、高い程度のハイブリダイゼーションを保証する働きをし得る。詳細な例としては、Ausubel et al., 前掲の第2.10.1～2.10.16頁およびSambrook et al. (1989, 前掲)第1.101～1.104節を参照。

【0417】

本明細書に開示されるIRSバイオマーカーはそれぞれ、健常状態（例えば、正常状態またはinSIRSおよびinSIRSが不在であるもの）、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSのステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックなどの特定の重篤度を有するipSIRSのステージ）から少なくとも選択される状態の存在、不在または程度を診断するために有意な感受性および特異性を有する。よって、少なくとも状態の存在、不在または程度を診断するためにバイオマーカー間の低い相互相関の使用に頼らない方法、装置およびキットにおいて個々のIRSバイオマーカーを使用することが実現可能である。このタイプの実例では、本発明は、生物学的対象においてinSIRSまたは健常状態が存在することまたは不在であることを診断するために有用な方法、キットおよび装置を企図し、適切には、（1）参照バイオマーカーシグネチャーをinSIRSおよび健常状態から選択される状態の存在または不在と相関させること、ここで、前記参照バイオマーカーシグネチャーは少なくとも1つのIRSバイオマーカーを評価する；（2）対象からサンプルのバイオマーカーシグネチャーを取得すること、ここで、前記サンプルバイオマーカーシグネチャーは、参照バイオマーカーシグネチャー中の個々のIRSバイオマーカーに関して対応するIRSバイオマーカーを評価する；および（3）サンプルバイオマーカーシグネチャーおよび参照バイオマーカーシグネチャーに基づき、対象における前記状態の存在または不在を診断すること、ここで、前記個々のIRSバイオマーカーは、本明細書で定義される群AおよびB群IRSバイオマーカー遺伝子から選択されるIRSバイオマーカー遺伝子の発現産物である。

【0418】

他の限定されない例では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象においてipSIRSまたは健常状態が存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、（1）参照バイオマーカーシグネチャーを、ipSIRSおよび健常状態から選択される状態の存在または不在と相関させること、ここで、前記参照バイオマーカーシグネチャーは、少なくとも1つのIRSバイオマーカーを評価する；（2）対象由来のサンプルのバイオマーカーシグネチャーを取得すること、ここで、前記サンプルバイオマーカーシグネチャーは、参照バイオマーカーシグネチャー中の個々のIRSバイオマーカーに関して対応するIRSバイオマーカーを評価する；および（3）サンプルバイオマーカーシグネチャーおよび参照バイオマーカーシグネチャーに基づき、対象における前記状態の存在または不在を診断すること、ここで、個々のIRSバイオマーカーは、本明細書で定義されるC群およびD群IRSバイオマーカー遺伝子から選択されるIRSバイオマーカー遺伝子の発現産物である。

【0419】

さらに他の限定されない例では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象においてinSIRSまたはipSIRSが存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、（1）参照バイオマーカーシグネチャーをinSIRSおよびipSIRSから選択される状態の存在または不在と相関させること、ここで、前記参照バイオマーカーシグネチャーは、少なくとも1つのIRSバイオマーカーを評価する；（2）対象由来のサンプルのバイオマーカーシグネチャーを取得すること、ここで、前記サンプルバイオマーカーシグネチャーは、参照バイオマーカーシグネチャー中の個々のIRSバイオマーカーに関して対応するIRSバイオマーカーを評価する；および（3）サンプルバイオマーカーシグネチャーおよび参照バイオマーカーシグネチャーに基づき、対象におけ

る前記状態の存在または不在を診断すること、ここで、個々の I R S バイオマーカ―は、本明細書で定義される E 群および F 群 I R S バイオマーカ―遺伝子から選択される I R S バイオマーカ―遺伝子の発現産物である。

【0420】

さらに他の実例では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象において軽度敗血症または重度敗血症が存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(1) 参照バイオマーカ―シグネチャーを軽度敗血症および重度敗血症から選択される状態の存在または不在と相関させること、ここで、参照バイオマーカ―シグネチャーは少なくとも 1 つの I R S バイオマーカ―を評価する；(2) 対象由来のサンプルのバイオマーカ―シグネチャーを取得すること、ここで、前記サンプルバイオマーカ―シグネチャーは、参照バイオマーカ―シグネチャー中の個々の I R S バイオマーカ―に関して対応する I R S バイオマーカ―を評価する；および(3) 対象サンプルバイオマーカ―シグネチャーおよび参照バイオマーカ―シグネチャーに基づき、前記状態の存在または不在を診断すること、ここで、個々の I R S バイオマーカ―は、本明細書で定義される K 群および L 群 I R S バイオマーカ―遺伝子から選択される I R S バイオマーカ―遺伝子の発現産物である。

10

【0421】

さらに他の実例では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象において軽度敗血症または敗血性ショックが存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(1) 参照バイオマーカ―シグネチャーを軽度敗血症および敗血性ショックから選択される状態の存在または不在と相関させること、ここで、参照バイオマーカ―シグネチャーは少なくとも 1 つの I R S バイオマーカ―を評価する；(2) 対象由来のサンプルのバイオマーカ―シグネチャーを取得すること、ここで、前記サンプルバイオマーカ―シグネチャーは、参照バイオマーカ―シグネチャー中の個々の I R S バイオマーカ―に関して対応する I R S バイオマーカ―を評価する；および(3) サンプルバイオマーカ―シグネチャーおよび参照バイオマーカ―シグネチャーに基づき、対象における前記状態の存在または不在を診断すること、ここで、個々の I R S バイオマーカ―は、本明細書で定義される M 群および N 群 I R S バイオマーカ―遺伝子から選択される I R S バイオマーカ―遺伝子の発現産物である。

20

【0422】

他の限定されない例では、本方法、装置およびキットは、生物学的対象において重度敗血症または敗血性ショックが存在するまたは不在であることを診断するために有用であり、適切には、(1) 参照バイオマーカ―シグネチャーを重度敗血症および敗血性ショックから選択される状態の存在または不在と相関させること、ここで、参照バイオマーカ―シグネチャーは少なくとも 1 つの I R S バイオマーカ―を評価する；(2) 対象由来のサンプルのバイオマーカ―シグネチャーを取得すること、ここで、前記サンプルバイオマーカ―シグネチャーは、参照バイオマーカ―シグネチャー中の個々の I R S バイオマーカ―に関して対応する I R S バイオマーカ―を評価する；および(3) サンプルバイオマーカ―シグネチャーおよび参照バイオマーカ―シグネチャーに基づき、対象において前記状態の存在または不在を診断すること、個々の I R S バイオマーカ―は、本明細書で定義される O 群および P 群 I R S バイオマーカ―遺伝子から選択される I R S バイオマーカ―遺伝子の発現産物である。

30

40

【0423】

バイオマーカ―は、いずれの好適な技術を用いて定量または検出されてもよい。特定の実施態様では、I R S バイオマーカ―を含むバイオマーカ―は、個々のバイオマーカ―のレベルまたは存在量を決定する試薬を用いて定量される。このタイプの非限定試薬には、核酸およびタンパク質に基づくアッセイで使用するための試薬が含まれる。

【0424】

例示的な核酸に基づくアッセイでは、核酸は、標準的な方法(Sambrook, et al., 1989, 前掲;およびAusubel et al., 1994, 前掲)に従って、生物学的サンプル中に含まれる細

50

胞から単離される。核酸は典型的には、分画されるか（例えば、ポリA⁺ RNA）または全細胞RNAである。RNAが検出の対象として使用される場合、RNAを相補的DNAに変換することが望ましい場合がある。いくつかの実施態様では、核酸は、鋳型依存性核酸増幅技術によって増幅される。いくつかの鋳型依存性プロセスは、所与の鋳型サンプル中に存在するIRSバイオマーカー配列を増幅するために利用可能である。例示的核酸増幅技術は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCRと呼ばれる）、これは米国特許第4,683,195号、第4,683,202号および第4,800,159号、Ausubel et al.（前記）、およびInnis et al.,（“PCR Protocols”, Academic Press, Inc., San Diego Calif., 1990）に詳細に記載されている。簡単に述べれば、PCRでは、バイオマーカー配列の反対の相補鎖上の領域と相補的な2つのプライマー配列が調製される。過剰量のデオキシヌクレオチド三リン酸を、DNAポリメラーゼ、例えば、Taqポリメラーゼとともに反応混合物に加える。コグネイトIRSバイオマーカー配列がサンプル中に存在する場合、プライマーはバイオマーカーに結合し、ポリメラーゼは、前記プライマーを、ヌクレオチドを付加することによりバイオマーカー配列に沿って伸長させる。反応混合物の温度を上げるおよび下げることによって、伸長したプライマーはバイオマーカーから解離して反応産物を形成し、過剰なプライマーがバイオマーカーおよび反応産物に結合し、このプロセスが繰り返される。増幅されたmRNAの量を定量するために、逆転写酵素PCR増幅手順が実施され得る。RNAをcDNAに逆転写する方法は周知であり、Sambrook et al., 1989, 前掲に記載されている。逆転写の別法は、耐熱性RNA依存性DNAポリメラーゼを用いる。これらの方法は、WO90/07641に記載されている。ポリメラーゼ連鎖反応の方法論は当技術分野で周知である。

10

20

【0425】

ある特定の有利な実施態様では、鋳型依存性増幅は、リアルタイムでの転写産物の定量を含む。例えば、RNAまたはDNAは、リアルタイムPCR技術(Higuchi, 1992, et al., Biotechnology10: 413-417)を用いて定量され得る。同じサイクル数を終え、それらの直線範囲にある、PCR反応における標的DNAの増幅産物の濃度を決定することにより、元のDNA混合物中の特定の標的配列の相対的濃度を決定することが可能である。DNA単離された混合物が異なる組織または細胞からRNAから合成されるcDNAである場合には、標的配列が由来する特定のmRNAの相対的存在量が個々の組織または細胞に関して決定できる。このPCR産物の濃度と相対的mRNA存在量の間の正比例性は、PCR反応の直線範囲でのみそうである。曲線のプラトー部分の標的DNAの終濃度は、反応混合物中の試薬のアベイラビリティによって決定され、標的DNAの元の濃度に依存する。特定の実施態様では、マルチプレックススタンデムPCR（MT-PCR）が使用され、これは、例えば、米国特許出願公開第20070190540号に記載されているように、少量のRNAまたはDNAからの遺伝子発現プロファイルのために二工程プロセスを使用する。第1工程では、RNAはがcDNAに変換され、マルチプレックス遺伝子特異的プライマーを用いて増幅される。第2工程では、各個の遺伝子がリアルタイムPCRにより定量される。

30

【0426】

特定の実施態様では、標的核酸は、当業者に周知のプロットング技術を用いて定量される。サザンプロット法は、標的としてDNAの使用を含み、ノーザンプロット法は、標的としてRNAの使用を含む。それぞれは異なるタイプの情報を提供するが、cDNAプロットングは、多くの態様では、プロットングまたはRNA種と類似する。簡単に述べれば、プローブは、好適なマトリックス、多くの場合にはニトロセルロースのフィルター上に固定化されているDNAまたはRNA種を標的とするために使用される。異なる種は、分析を容易にするために空間的に分離されるべきである。これは多くの場合、核酸のゲル電気泳動と、その後のフィルターへのプロットングによって達成される。続いて、プロットされた標的がプローブ（通常、標識される）とともに、変性および再ハイブリダイゼーションを促進する条件下でインキュベートされる。プローブは標的と塩基対を形成するように設計されるので、プローブは再生条件下で標的配列の一部と結合する。次に、

40

50

非結合プローブを除去し、上記のように検出が達成される。検出／定量後、所与の対象で見られた結果を本明細書で定義される対照反応または統計的に有意な参照群または対照対象の集団と比較することができる。このようにして、検出された I R S バイオマー核酸の量を疾患の進行または重篤度と関連させることができる。本明細書で使用する場合、用語「プローブ」は、特定の配列または部分配列または別の分子の他の部分と結合する分子を意味する。特に断りのない限り、用語「プローブ」は典型的には、相補的塩基対形成によって、本明細書において「標的ポリヌクレオチド」とも呼ばれる別の核酸と結合する核酸プローブを意味する。プローブは、ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーによって、プローブとの完全な配列相補性のない標的ポリヌクレオチドと結合することができる。プローブは直接的または間接的に標識することができ、それらの範囲内にプライマーを含む。「プライマー」とは、DNA 鎖と対合した際に好適な重合剤の存在下でプライマー伸長産物の合成を開始することができるオリゴヌクレオチドを意味する。プライマーは好ましくは、増幅の最大効率のためには一本鎖であるが、別法としては二本鎖であり得る。プライマーは、重合剤の存在下で伸長産物の合成をプライムするのに十分な長さでなければならない。プライマーの長さは、適用、使用される温度、鋳型反応条件、他の試薬、およびプライマーの供給源を含む多くの因子によって異なる。例えば、標的配列の複雑性によって、プライマーは少なくとも約 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、35、40、50、75、100、150、200、300、400、500 から、核酸鎖の伸長を可能とするためには、プライマーの 3' 末端において鋳型配列よりも 1 塩基長さが短いものまでであり得るが、プライマーの 5' 末端は、鋳型配列の 3' 末端を超える長さで伸長し得る。特定の実施態様では、プライマーは、約 35 から数千ベースまたはそれを超えるヌクレオチドなどの大きなポリヌクレオチドであり得る。プライマーは、それがハイブリダイズするように設計され、かつ、合成の開始のための部位として働く、鋳型上の配列と「実質的に相補的」となるように選択され得る。「実質的に相補的」とは、プライマーが標的ポリヌクレオチドとハイブリダイズするのに十分相補的であることを意味する。望ましくは、プライマーは、それがハイブリダイズするように設計された鋳型とのミスマッチを含まないが、これは必須ではない。例えば、非相補的ヌクレオチド残基はプライマーの 5' 末端に結合させることができ、そのプライマー配列の残りは鋳型と相補的である。あるいは、プライマー配列が鋳型配列と、それとハイブリダイズするのに十分な相補性を有し、それによりプライマーの伸長産物の合成のための鋳型を形成する限り、非相補的ヌクレオチド残基または非相補的ヌクレオチド残基のストレッチがプライマー中に散在させることもできる。

【0427】

また、Hacia et al. (1996, Nature Genetics 14: 441-447) および Shoemaker et al. (1996, Nature Genetics 14: 450-456) により記載されているものなどのバイオチップに基づく技術も企図される。簡単に述べれば、これらの技術は、迅速かつ正確に多数の遺伝子进行分析のための定量的方法を含む。遺伝子にオリゴヌクレオチドタグを付けるかまたは固定された核酸プローブアレイを使用することで、標的分子を高密度アレイとして分離し、これらの分子をハイブリダイゼーションに基づきスクリーニングするためにバイオチップ技術を使用することができる Pease et al. (1994, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91: 5022-5026); Fodor et al. (1991, Science 251: 767-773)。簡単に述べれば、I R S バイオマー核酸ポリヌクレオチドに対する核酸プローブは、本明細書で概略を示すように、スクリーニング法および診断法で使用されるように作製され、バイオチップに結合される。バイオチップに結合された核酸プローブは、標的配列と本発明のプローブのハイブリダイゼーションが起こるように、特異的発現 I R S バイオマー核酸、すなわち、標的配列（サンプルのまたは他のプローブ配列に対する、例えば、サンドイッチアッセイにおける標的配列）と実質的に相補的であるように設計される。この相補性は完全である必要は無く、任意の数の塩基対ミスマッチが存在してもよく、これらは標的配列と本発明の核酸プローブの間のハイブリダイゼーションを妨げることになる。しかしながら、そのミス

10

20

30

40

50

マッチの数が、最小のストリンジェントのハイブリダイゼーション条件下であってもハイブリダイゼーションが全く起こることのできないほど多ければ、その配列は相補的標的配列ではない。特定の実施態様では、配列当たり2つ以上のプローブが使用され、その標的の異なるセクションとオーバーラップするプローブまたはプローブのいずれかが使用される。すなわち、特定の標的に対して冗長性をもって構築するためには、2つ、3つ、4つまたはそれを超えるプローブ（3つが望ましい）が使用される。これらのプローブは、オーバーラップしていても（すなわち、一部の配列を共通に持つ）、または分離されていてもよい。

【0428】

例示的バイオチップ分析では、バイオチップ上のオリゴヌクレオチドプローブは、特異的ハイブリダイゼーションに好都合な条件下で、1以上のRSバイオマーカポリヌクレオチドを含有することが疑われる核酸サンプルに曝すか、または接触させる。一本鎖または二本鎖いずれかのDNAまたはRNAのサンプル抽出液は、生物学的材料の流体懸濁液から、または生物学的材料を摩砕することにより、または限定されるものではないが、SDS（または他の洗剤）、浸透圧ショック、グアニジウムイソチオシアネートおよびリゾチームでの処理によって達成される溶解を含む細胞溶解工程後に調製され得る。本発明の方法で使用され得る好適なDNAとしてはcDNAが含まれる。このようなDNAは、例えば、Ausubel, et al., 1994, 前掲、およびSambrook, et al., 1989, 前掲で記載されているようないくつかの慣用プロトコルのうちのいずれか1つによって調製され得る。

【0429】

本発明の方法で使用され得る好適なRNAとしては、メッセンジャーRNA、DNAから転写された相補的RNA（cRNA）またはゲノムまたはサブゲノムRNAが含まれる。このようなRNAは、例えば、Ausubel, et al., 1994, 前掲、およびSambrook, et al., 1989, 前掲の関連の節に記載されているような標準プロトコルを用いて調製され得る。

【0430】

cDNAは、例えば、音波処理または制限エンドヌクレアーゼでの処理により断片化され得る。適切には、cDNAは、生じるDNA断片が固定化された1または複数のオリゴヌクレオチドプローブの長さよりも長いが、好適なハイブリダイゼーション条件下でそれらへの迅速な接近を可能とするのに十分短いものとなるように断片化される。あるいは、cDNAの断片を選択し、適当なランダムプライマーまたは特異的プライマーを含む、例えば上記のような、好適なヌクレオチド増幅技術を用いて増幅してもよい。

【0431】

通常、標的IRSバイオマーカポリヌクレオチドは、それらの、個々のプローブとのハイブリダイゼーションが決定され得るように、検出可能なように標識される。標的ポリヌクレオチドは典型的にはリポーター分子で検出可能なように標識され、その実例としては、色素原、触媒、酵素、蛍光色素、化学発光分子、生物発光分子、ランタニドイオン（例えば、Eu³⁺）、放射性同位元素および直接的可視標識が含まれる。直接的可視標識の場合には、コロイド状金属または非金属粒子、色素粒子、酵素または基質、有機ポリマー、ラテックス粒子、リポソーム、またはシグナル産生物質を含有する他の小胞などが使用され得る。このタイプの例示的標識には、大コロイド、例えば、金、セレン、銀、スズおよび酸化チタンに由来するものなどの金属コロイドが含まれる。酵素が直接的可視標識として使用されるいくつかの例では、ビオチン化塩基が標的ポリヌクレオチドに組み込まれる。

【0432】

ハイブリッド形成工程は、オリゴヌクレオチドプローブを、DNAまたはRNAを含む試験核酸とハイブリダイズさせるための好適な条件下で行うことができる。これに関しては、例えば、NUCLEIC ACID HYBRIDIZATION, A PRACTICAL APPROACH (Homes and Higgins 編) (IRL press, Washington D.C., 1985)が参照できる。典型的には、ハイブリダイゼーションが起こるかどうかは、オリゴヌクレオチドプローブおよび試験下のポリヌクレオチ

ド配列の長さ、pH、温度、一価および二価陽イオンの濃度、ハイブリッド形成領域のGおよびCヌクレオチドの割合、媒体の粘度ならびに変性剤の存在の可能性によって影響を受ける。このような変数はまた、ハイブリダイゼーションに必要な時間にも影響を及ぼす。従って、好ましい条件は、特定の適用によって異なる。しかしながら、このような実験条件は、過度な実験を行わずに規定通りに決定可能である。

【0433】

ハイブリッド形成工程の後、結合していない核酸をハイブリダイゼーションバッファーとともに除去するためにプローブを洗浄する。この洗浄工程により、結合している標的ポリヌクレオチドのみが残る。次に、どのプローブが標的ポリヌクレオチドとハイブリダイズしたかを特定するためにこれらのプローブを調べる。

【0434】

次に、どのプローブが対応する標的配列とハイブリダイズしたかを決定するために、ハイブリダイゼーション反応を検出する。標的ポリヌクレオチドと会合したリポーター分子の性質によって、シグナルは、蛍光標識に光を照射し蛍光計で蛍光を検出することにより；分光光度計を用いて検出可能な色素を生成するよう酵素系を提供することにより；または反射計を用いた色素粒子または有色コロイド金属もしくは非金属粒子の検出；放射性標識または化学発光分子を使用する場合には、放射線計数管またはオートラジオグラフィーを使用することにより機器的に検出され得る。よって、検出手段は、どの光が蛍光、発光、集束ビームまたはレーザー光を含み得るか、標識に関連した光を検出またはスキャンするように適合させ得る。このような場合、マイクロアレイ中の各場所からのプローブ：標的ポリヌクレオチドハイブリッド形成に由来する光の放出をスキャンし、そのデータを直接デジタルコンピューターで記録するために、電荷結合素子（CCD）またはフォトセルを使用することができる。いくつかの場合では、シグナルの電子検出は必要でないことがある。例えば、核酸アレイ形式に関連する酵素的に生成されたカラースポットを用いれば、アレイの目視検査によりそのアレイのパターンの解釈が可能となる。核酸アレイの場合、検出手段は、適切には、アレイからのシグナルのパターンをプレーンランゲージ遺伝子プロファイルに変換するために、パターン認識ソフトウェアに接続する。特定の実施態様では、異なるIRSバイオマーカーポリヌクレオチドに特異的なオリゴヌクレオチドプローブは核酸アレイの形態であり、アレイ上のリポーター分子から生じたシグナルの検出は、「チップリーダー」を用いて実行される。「チップリーダー」により使用可能な検出系は、例えば、Pirrung et al.（米国特許第5,143,854号）により記載されている。チップリーダーはまた典型的には、特定のアレイ位置でのシグナルまたは特徴が真の陽性であるかまたはおそらく偽のシグナルであるかを決定するために。いくつかのシグナルプロセッシングを組み込んでいる。例示的チップリーダーは、例えば、Fodor et al.（米国特許第5,925,525号）に記載されている。あるいは、個々にアドレス可能な種の標識マイクロビーズの混合物を用いてアレイが作製される場合には、その反応はフローサイトメトリーを用いて検出され得る。

【0435】

特定の実施態様では、IRSバイオマーカーは、標的RNA（例えば、mRNA）または標的RNAのDNAコピーであり、そのレベルは少なくとも低、中、または高ストレンジンシー条件下で標的RNAまたはDNAコピーとハイブリダイズする少なくとも1つの核酸プローブを用いて測定され、ここで、核酸プローブは、IRSバイオマーカーポリヌクレオチドの少なくとも15（例えば、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30またはそれを超える）の連続するヌクレオチドを含んでなる。いくつかの実施態様では、標的RNAまたはそのDNAコピーの測定されたレベルまたは存在量は、参照RNAまたは参照RNAのDNAコピーのレベルまたは存在量に対して正規化される。適切には、核酸プローブは、固相または半固相支持体上に固定化されている。このタイプの実例では、核酸プローブは、核酸プローブの空間的アレイの一部を形成する。いくつかの実施態様では、標的RNAにまたはDNAコピーに結合された核酸プローブのレベルは、ハイブリダイゼーション（例えば、核酸ア

10

20

30

40

50

レイを使用)により測定される。他の実施態様では、標的RNAまたはDNAコピーに結合された核酸プローブのレベルは、核酸増幅(例えば、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を使用)により測定される。さらに他の実施態様では、標的RNAにまたはDNAコピーに結合された核酸プローブのレベルは、ヌクレアーゼ保護アッセイにより測定される。

【0436】

他の実施態様では、IRS バイオマーカータンパク質レベルは、当技術分野で公知のタンパク質に基づくアッセイを用いてアッセイされる。例えば、IRS バイオマーカータンパク質が酵素である場合には、そのタンパク質は、その触媒活性に基づいて、またはサンプル中に含まれるタンパク質の分子の数に基づいて定量され得る。例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)およびラジオイムノアッセイ(RIA)などのイムノアッセイを含む、抗体に基づく技術が使用され得る。

10

【0437】

特定の実施態様では、多数のタンパク質の同時検出および/または定量を許容するタンパク質捕捉アレイが使用される。例えば、ユニバーサルタンパク質アレイシステム(Ge, 2000 Nucleic Acids Res. 28(2):e3)などのフィルターメンブラン上での低密度タンパク質アレイは、標準的ELISA技術および走査型電荷結合素子(CCD)検出器を用いてアレイ抗原のイメージングを可能とする。また、臨床分析物の同時検出を可能とするイムノセンサーアレイもまた開発されている。今や、タンパク質アレイを使用して、健常または疾患対象の血漿で、ならびに薬物処置前と後の対象においてといったように、体液中のタンパク質発現をプロファイルすることが可能である。

20

【0438】

例示的タンパク質捕捉アレイには、プロテオームまたはサブプロテオームを定義する多くのタンパク質の包括的並行分析を容易にすることができる、典型的には抗体アレイと呼ばれる、空間的にアドレスされた抗原結合分子を含んでなるアレイが含まれる。抗体アレイは、特異性および許容可能なバックグラウンドの必要とされる特性を備えていることが示されており、いくつかが市販されている(例えば、BD Biosciences, Clontech, Bio-Rad and Sigma)。抗体アレイの作製のための様々な方法が報告されている(例えばLopez et al., 2003 J.Chromatogram. B 787:19-27; Cahill, 2000 Trends in Biotechnology 7: 47-51; 米国特許出願公開第2002/0055186号; 米国特許出願公開第2003/0003599号; PCT公開第WO03/062444号; PCT公開第WO03/077851号; PCT公開第WO02/59601号; PCT公開第WO02/39120号; PCT公開第WO01/79849号; PCT公開第WO99/39210号参照)。このようなアレイの抗原結合分子は、細胞または細胞集団により発現されるタンパク質の少なくともサブセットを認識することができ、その実例としては、増殖因子受容体、ホルモン受容体、神経伝達物質受容体、カテコールアミン受容体、アミノ酸誘導体受容体、サイトカイン受容体、細胞外マトリックス受容体、抗体、レクチン、サイトカイン、セルピン、プロテアーゼ、キナーゼ、ホスファターゼ、ras様GTPアーゼ、ヒドロラーゼ、ステロイドホルモン受容体、転写因子、熱ショック転写因子、DNA結合タンパク質、ジンクフィンガータンパク質、ロイシンジッパータンパク質、ホメオドメインタンパク質、細胞内シグナル伝達モジュレーターおよびエフェクター、アポトーシス関連因子、DNA合成因子、DNA修復因子、DNA組換え因子および細胞表面抗原が含まれる。

30

40

【0439】

個々の空間的に異なるタンパク質捕捉剤は典型的には、通常、平面または輪郭のある支持体表面に結合されている。一般的な物理的支持体としては、スライドガラス、シリコン、マイクロウェル、ニトロセルロースまたはPVDFメンブラン、および磁気および他のマイクロビーズが含まれる。

【0440】

また、懸濁液中の粒子も、それらが同定のためにコードされている限り、アレイの基礎として使用でき、システムは、マイクロビーズ用のカラーコード(例えば、Luminox、Bio-RadおよびNanomics Biosystemsから入手可能)およ

50

び半導体ナノ結晶（例えば、Q D o t s（商標）、Q u a n t u m D o t sから入手可能）、およびビーズ用バーコード（U l t r a P l e x（商標）、S m a r t b e a d sから入手可能）およびm u l t i m e t a l m i c r o r o d s（N a n o b a r c o d e s（商標）粒子、S u r r o m e dから入手可能）を含む。ビーズはまた、平面アレイ中の半導体チップ上に構築してもよい（例えば、L E A P S t e c h n o l o g yおよびB i o A r r a y S o l u t i o n sから入手可能）。粒子が使用される場合、個々のタンパク質捕捉剤は典型的には、アレイの空間的定義または分離を提供するために個々の粒子と結合されている。これらの粒子は次に、区各化様式で、例えば、マイクロタイプレートウェルのウェルまたは個別の試験管にて個別に、並行してアッセイされ得る。

【0441】

実施中、タンパク質サンプル（場合により断片化してペプチド断片としてもよい）（例えば、米国特許出願公開第2002/0055186号参照）をタンパク質またはペプチド結合に好適な条件下でタンパク質捕捉アレイに送達し、そのアレイを、非結合または非特異的に結合したサンプルの成分をアレイから除去するために洗浄する。次に、アレイの各フィーチャーに結合したタンパク質またはペプチドの存在または量を、好適な検出系を用いて検出する。アレイのあるフィーチャーに結合したタンパク質の量は、アレイの第2のフィーチャーに結合した第2のタンパク質と相対的に決定され得る。特定の実施態様では、サンプル中の第2のタンパク質の量は既知であるか、または不変であることが知られている。

【0442】

特定の実施態様では、I R S バイオマーカーは、そのレベルが、標的ポリペプチドと免疫相互作用のある少なくとも1つの抗原結合分子を用いて測定される、標的ポリペプチドである。これらの実施態様では、標的ポリペプチドの測定レベルは、参照ポリペプチドのレベルに対して正規化される。適切には、抗原結合分子は、固相または半固相支持体上に固定化されている。このタイプの実例では、抗原結合分子は、抗原結合分子の空間的アレイの一部を形成する。いくつかの実施態様では、標的ポリペプチドに結合された抗原結合分子のレベルは、イムノアッセイにより測定される（例えば、E L I S Aを使用）。本明細書で「免疫相互作用」という場合には、いずれの相互作用、反応、または分子間の会合の他の形態、および特に、それらの分子の一方が免疫系の成分であるか、または免疫系の成分を模倣する場合に対する言及を含む。

【0443】

I R S バイオマーカーを含む本発明のバイオマーカーの検出および定量に必要とされる必須の試薬は総て、キット内に一緒に組み合わせることができる。いくつかの実施態様では、キットは、（i）第1のバイオマーカーの定量（例えば、レベルまたは存在量の決定）を可能とする試薬と、および（i i）第2のバイオマーカーの定量（例えば、レベルまたは存在量の決定）を可能とする試薬とを含んでなり、ここで、第1および第2のバイオマーカーは、少なくとも1つの状態（例えば、健常状態、ならびに限定されるものではないが、i n S I R S、i p S I R Sまたはi p S I R Sのステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックなどの特定の重篤度を有するi p S I R Sのステージ）などの1以上の疾患のうちの少なくとも1つ）に関して、 ± 0.9 の間の相互相関範囲内にある相互相関を有し、かつ、生物学的対象から測定または導出される第1および第2のバイオマーカーに関する各バイオマーカー値の組合せは、第1および第2のバイオマーカーの、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力の組合せを表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散である。いくつかの実施態様では、本キットはさらに、（i i i）第3のバイオマーカーの定量（例えば、レベルまたは存在量の決定）を可能とする試薬；および（i v）第4のバイオマーカーの定量（例えば、レベルまたは存在量の決定）を可能とする試薬を含んでなり、ここで、第3および第4のバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関して、 ± 0.9 の間の相互相関範囲内にある相互相関を有し、かつ、生物学的対象から測定または導出される第3および第4のバイオマーカー

ーに関する各バイオマーカー値の組合せは、第3および第4のバイオマーカーの組合せの、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散である。

【0444】

有利な実施態様では、本発明のキットは、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断するため、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供するために有用であり、ここで、少なくとも1つの状態は、健常状態、i n S I R S、i p S I R Sまたはi p S I R Sのステージから選択される。これらの実施態様では、I R S バイオマーカーは適切には、上記および本明細書の他所に広く記載された群から選択される。

10

【0445】

本発明に関して、「キット」は、輸送および貯蔵を可能とするように包装された、本発明の方法の実施に必要な種々の試薬を含有する製品を意味するものと理解される。キットの成分の包装に好適な材料としては、石英、プラスチック（ポリエチレン、ポリプロピレン、およびポリカーボネートなど）、ボトル、バイアル、紙、および封筒などが含まれる。加えて、本発明のキットは、キット内に含まれる種々の成分の同時、逐次または個別の使用のための説明書を含み得る。これらの説明書は、印刷物の形態または電子保存媒体（磁気ディスク、およびテープなど）、光学媒体（C D - R O M、D V D）などといった、対象により読み取りが可能ないように説明を保存可能な電子支援の形態であり得る。代わりに、または加えて、この媒体は、説明を提供するインターネットを含み得る。

20

【0446】

「バイオマーカーの定量を可能とする試薬」とは、バイオマーカーの定量を可能とする化合物もしくは材料、または化合物もしくは材料のサブセットを意味する。特定の実施態様では、これらの化合物、材料または化合物もしくは材料のサブセットは、限定されるものではないが、R N A材料の抽出、対応するR N Aなど、対応するc D N Aの合成のためのプライマー、D N Aの増幅のためのプライマー、および／または遺伝子によりコードされるR N A（または対応するc D N A）と特異的にハイブリダイズし得るプローブ、T a q M a n プローブなどのレベルの決定などを含む、遺伝子（例えば、I R S バイオマーカー遺伝子）の発現レベルの決定を可能とする。

【0447】

本キットはまた、場合により、標識の検出のための適当な試薬、陽性および陰性対照、洗浄溶液、ブロッキングメンブラン、マイクロタイタープレート、および希釈溶液バッファーなども含み得る。例えば、核酸に基づく検出キットは、（i）バイオマーカーポリヌクレオチド（例えば、I R S バイオマーカーポリヌクレオチド）（陽性対照として使用され得る）、（i i）バイオマーカーポリヌクレオチド（例えば、I R S バイオマーカーポリヌクレオチド）と特異的にハイブリダイズするプライマーまたはプローブを含み得る。また、種々のポリメラーゼ（使用する核酸増幅技術に応じて逆転写酵素、T a q、S e q u e n a s e（商標）、D N Aリガーゼなど）を含む核酸の増幅に好適な酵素、デオキシヌクレオチドおよび増幅用の必要な反応混合物を提供するためのバッファーも含み得る。このようなキットはまた典型的には、好適な手段において、各個の試薬および酵素ならびに各プライマーまたはプローブのための異なる容器を含んでなる。あるいは、タンパク質に基づく検出キットは、（i）バイオマーカーポリペプチド（例えば、I R S バイオマーカーポリペプチド）（陽性対照として使用され得る）、（i i）バイオマーカーポリペプチド（例えば、I R S バイオマーカーポリペプチド）と特異的に結合する抗体を含み得る。本キットはまた、本明細書に記載のアッセイの1つを実施するための種々のデバイス（例えば、1以上）および試薬（例えば、1以上）；および／またはバイオマーカー遺伝子（例えば、I R S バイオマーカー遺伝子）の発現を定量するためのキットを使用するための印刷された説明書も特徴とし得る。

40

【0448】

本明細書に記載の試薬（場合により検出可能な標識と会合させてもよい）は、実施例ま

50

たは以下に記載されるアッセイ、例えば、本明細書に記載のRT-PCRまたはQ-PCR技術とともに使用するために適合されたマイクロ流体カード、チップまたはチャンバー、マイクロアレイまたはキットの形式で提供され得る。用語「マイクロアレイ」は、ハイブリダイズ可能なアレイ素子、例えば、基板上のプロープ（プライマーを含む）、リガンド、バイオマーカー核酸配列またはタンパク質配列の配置を意味する。

【0449】

試薬はまた、本発明のバイオマーカーを検出および定量するための組成物において有用性を有する。例えば、逆転写酵素は、核酸サンプル中の、mRNAを含むRNA転写産物を逆転写して、逆転写mRNA（「cDNA」とも呼ばれる）を含む逆転写転写産物を生成するために使用され得る。核酸サンプルは適切には免疫系の成分に由来し、その代表例としては、例えば上記で広く述べたように、自然免疫系および適応免疫系の成分が含まれる。特定の実施態様では、逆転写RNAは血液細胞（例えば、末梢血細胞）に由来する。適切には、逆転写RNAは白血球に由来する。

10

【0450】

試薬は適切には、逆転写転写産物を定量するために使用される。例えば、逆転写転写産物とハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプライマーは、本明細書に記載の好適な核酸増幅技術、例えば、RT-PCRまたはQ-PCR技術によって逆転写転写産物の少なくとも一部を増幅するために使用され得る。あるいは、オリゴヌクレオチドプロープは、例えば上記のような核酸ハイブリダイゼーション分析技術（例えば、マイクロアレイ分析）を用い、定量のために逆転写転写産物とハイブリダイズさせるために使用され得る。よって、いくつかの実施態様では、各オリゴヌクレオチドプライマーまたはプロープは、本発明の組成物中の逆転写転写産物の相補的核酸配列とハイブリダイズされる。これらの組成物は典型的には、逆転写転写産物を検出および／または定量するための標識試薬を含んでなる。このタイプの代表的試薬には、RNA転写産物または逆転写RNAとハイブリダイズする標識されたオリゴヌクレオチドプライマーまたはプロープ、標識されたRNA、標識された逆転写RNA、ならびにRNAまたは逆転写RNAを標識する（例えば、3'末端標識など末端標識する）ための標識されたオリゴヌクレオチドリinkerまたはタグ（例えば、標識されたRNAまたはDNA linkerまたはタグ）が含まれる。プライマー、プロープ、RNAまたは逆転写RNA（すなわち、cDNA）（標識または非標識を問わない）は固定化されてもよいし、または溶液中で自由であってもよい。このタイプの代表的試薬としては、逆転写された、および転写産物、ならびに標識された逆転写転写産物とハイブリダイズする標識されたオリゴヌクレオチドプライマーまたはプロープが含まれる。標識は当技術分野で公知のいずれのリポーター分子であってもよく、その実例は上記および本明細書の他所に記載されている。

20

30

【0451】

本発明はまた、cDNAが作製されず、RNA転写産物が直接分析の対象となる非逆転写RNA実施態様も包含する。よって、他の実施態様では、試薬は適切には、直接RNA転写産物を定量するために使用される。例えば、オリゴヌクレオチドプロープは、例えば上記で述べたように、核酸ハイブリダイゼーション分析技術（例えば、マイクロアレイ分析）を用い、本発明の免疫系バイオマーカーの定量のために転写産物とハイブリダイズさせるために使用され得る。よって、いくつかの実施態様では、各オリゴヌクレオチドプロープは、本発明の組成物中の免疫系バイオマーカー転写産物の相補的核酸配列とハイブリダイズされる。このタイプの事例では、組成物は、転写産物を検出および／または定量するための、転写産物とハイブリダイズする標識された試薬を含んでなり得る。このタイプの代表的試薬には、転写産物とハイブリダイズする標識されたオリゴヌクレオチドプロープならびに標識された転写産物が含まれる。プライマーまたはプロープは固定化されてもよいし、または溶液中で自由であってもよい。

40

【0452】

用語「固定化された」は、対象とする分子種が、適切には共有結合によって固相支持体に固定されることを意味する。この共有結合は、分子種の分子特性に応じて異なる手段に

50

より達成され得る。さらにこれらの分子種はまた、静電気力、疎水性もしくは親水性相互作用またはファンデルワールス力により固相支持体に固定されてもよい。上記の物理化学的相互作用は典型的には分子間の相互作用において生じる。特定の実施態様では、必要とされるのは、支持体を使用することが意図される状況下、例えば、核酸増幅および／もしくは配列決定を必要とする適用または抗体結合アッセイで、分子（例えば、核酸またはポリペプチド）が支持体に固定または結合されたままとなることだけである。例えば、オリゴヌクレオチドまたはプライマーは、酵素的伸長のために3'末端が利用でき、かつ／または配列の少なくとも一部が相補配列とのハイブリダイズ能を有するように固定化される。いくつかの実施態様では、固定化は、表面に固定されたプライマーへのハイブリダイゼーションによって起こり得、この場合、固定されたプライマーまたはオリゴヌクレオチドは3'-5'配向であり得る。他の実施態様では、固定化は、共有結合などの塩基対合ハイブリダイゼーション以外の手段によって起こり得る。

10

【0453】

用語「固相支持体」は、本明細書で使用する場合、核酸およびポリペプチドなどの分子種が固定され得る固体の不活性表面または本体を意味する。固相支持体の限定されない例としては、ガラス表面、プラスチック表面、ラテックス、デキストラン、ポリスチレン表面、ポリプロピレン表面、ポリアクリルアミドゲル、金表面、およびシリコンウエハーが含まれる。いくつかの実施態様では、固相支持体は、膜、チップまたは粒子の形態である。例えば、固相支持体は、ガラス表面（例えば、フローセルチャネルの平坦表面）であり得る。いくつかの実施態様では、固相支持体は、ポリヌクレオチドなどの分子との共有結合を可能とする反応性基を含んでなる中間材料の層またはコーティングを適用することによるなど、「官能基化」された不活性基板またはマトリックスを含んでなり得る。限定されない例として、このような支持体は、ガラスなどの不活性基板上に支持されたポリアクリルアミドヒドロゲルを含み得る。これらの分子（例えば、ポリヌクレオチド）は、中間材料（例えば、ヒドロゲル）と直接共有結合させることができるが、この中間材料はそれ自体、基板またはマトリックス（例えば、ガラス基板）と非共有結合的に結合させることもできる。この支持体は、それぞれ異なる結合分子種を有する複数の粒子またはビーズを含み得る。

20

【0454】

本発明はまた、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージの管理、またはinSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）のさらなる進行の予防、または対象におけるinSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）の存在に関する陽性診断後に対象における有効性の評価に拡張する。inSIRSまたはipSIRS状態の管理は、典型的には、極めて集約的であり、基礎にある原因の同定および改善、ならびに血管作用性化合物、抗生物質、ステロイド、内毒素に対する抗体、抗腫瘍壊死因子薬、組換えタンパク質Cなどの治療用化合物の積極的使用を含み得る。加えて、静脈内流体および酸素および厳格な血糖管理など、臓器機能の回復および保護を目的とする、例えば、Cohen and Glauser (1991, Lancet 338: 736-739)に記載されるような待期的療法が使用され得る。ipSIRSの療法は、Healy (2002, AnnPharmacother. 36(4): 648-54)およびBrindley (2005, CJEM. 7(4): 227) and Jenkins (2006, J Hosp Med. 1(5): 285-295)に総説されている。

30

40

【0455】

典型的には、治療薬は、薬学上許容可能な担体とともに、それらの意図される目的を達成するために有効な量で医薬（または獣医学）組成物として投与される。対象に投与される活性化合物の用量は、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージの症状の軽減または緩和などの、対象における有益な応答を経時的に達成するために十分なものであるべきである。投与される1または複数の薬学上有効な化合物の量は、年齢、性別、体重および健康状態を含め、治療される対象によって異なり得る。これに関して、投与のための1または複数の活性化合物の厳密な量は、医師の判断によって異なる。

50

i n S I R S、i p S I R Sまたはi p S I R Sの特定のステージの治療または予防において投与される1または複数の活性化合物の有効量を決定する上で、医師または獣医は、炎症、血圧異常、頻脈、頻呼吸、発熱、悪寒、嘔吐、下痢、皮膚発疹、頭痛、錯乱、筋肉痛、発作を含む、i n S I R S、i p S I R Sまたはi p S I R Sの特定のステージの存在に関連するいずれの症状の重篤度も評価し得る。いずれにしても、当業者ならば、過度な実験を行わずに、治療薬および好適な処置計画の好適な用量を容易に決定し得る。

【0456】

治療薬は、主要器官への酸素供給を増し、主要機関への血流を増し、かつ／または炎症性応答を軽減するために、補助（待期的）療法と協調して投与され得る。このような補助療法の実例としては、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、静脈内生理食塩水および酸素が含まれる。

10

【0457】

本発明の特定の実施態様では、上記および本明細書の他所に記載される方法、装置およびキットは、対象におけるi n S I R S、i p S I R Sまたはi p S I R Sの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症または敗血性ショック）から選択される少なくとも1つの状態の発生を治療、予防または阻害する方法において使用するために企図される。これらの方法（本明細書では、「処置方法」とも呼ばれる）は典型的には、（a）複数のI R Sバイオマーカー値を決定すること、各I R Sバイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）I R Sバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；（b）複数のI R Sバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記指標は、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を少なくとも部分的に示す、ここで、（i）少なくとも2つの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）I R Sバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ（i i）前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；および（c）前記対象に、前記指標がi n S I R Sの存在を示すことに基づいて、症状を治療もしくは改善する、またはi n S I R Sの発症を逆転もしくは阻害する有効量の薬剤を投与すること、あるいは前記対象に、前記指標がi p S I R Sまたはi p S I R Sの特定のステージの存在を示すことに基づいて、症状を治療もしくは改善する、またはi p S I R Sもしくはi p S I R Sの特定のステージの発症を逆転もしくは阻害する有効量の薬剤を投与することを含んでなる。

20

30

【0458】

有利な実施態様では、本処置方法は、（1）複数の測定I R Sバイオマーカー値を決定すること、各測定I R Sバイオマーカー値は、生物学的対象のI R Sバイオマーカーの測定値である；および（2）少なくとも1つの導出I R Sバイオマーカー値を決定するために測定I R Sバイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出I R Sバイオマーカー値は、対応する導出I R Sバイオマーカーの値を示す、を含んでなる。この関数は適切には、（a）2つのI R Sバイオマーカー値の掛け算；（b）2つのI R Sバイオマーカー値の割り算；（c）2つのI R Sバイオマーカー値の足し算；（d）2つのI R Sバイオマーカー値の引き算；（e）少なくとも2つのI R Sバイオマーカー値の加重和；（f）少なくとも2つのI R Sバイオマーカー値の対数和；および（g）少なくとも2つのI R Sバイオマーカー値のシグモイド関数のうちの少なくとも1つを含む。

40

【0459】

いくつかの実施態様では、本発明の方法、装置およびキットは、i n S I R Sまたはi p S I R Sに至り得る状態の監視、処置および管理のために使用され、その実例には、遺残胎盤、髄膜炎、子宮内膜症、ショック、毒性ショック（すなわち、タンポン使用に対する後遺症）、胃腸炎、虫垂炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、酸消化管症候

50

群、肝不全および肝硬変、新生児における初乳移行不全、虚血（任意の器官の）、菌血症、腹腔、心膜周辺、包膜、および胸腔などの体腔内の感染、火傷、重度創傷、過度の運動またはストレス、血液透析、耐えられない疼痛を含む状態（例えば、肺炎、腎臓結石）、手術、および非治療損傷が含まれる。これらの実施態様では、本発明の方法またはキットは典型的には、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージの初期発生を監視するため、それにより、その状態の初期治療介入および処置を可能とするために有効な頻度で使用される。事例では、診断方法またはキットは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23もしくは24時間間隔、または少なくとも1、2、3、4、5もしくは6日間隔、または少なくとも1週間毎、2週間毎もしくは毎月使用される。

10

【0460】

本発明は、予測医療の分野で、対象におけるinSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される状態の存在もしくは発生を診断もしくは監視し、かつ／または療法の有効性に対する応答を監視する目的で実施され得る。

【0461】

本発明のバイオマーカーシグネチャーおよび対応する指標はさらに、薬理学的橋渡し研究のエンドポイントの決定を可能とする。例えば、臨床試験では、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）を治療または予防する上で使用される薬剤に対する薬理学的パラメーターを確立するために何年もまたはさらには何年もかかる場合がある。しかしながら、これらのパラメーターは、健康状態（例えば、健常状態）のバイオマーカーシグネチャーおよび対応する指標に関連してもよい。従って、臨床試験は、処置計画（例えば、薬剤および薬学的パラメーター）を選択することにより促進することができ、所望の健康状態（例えば、健常状態）に関連するバイオマーカーシグネチャーが得られる。これは例えば、（a）複数のIRSバイオマーカー値を決定すること、各IRSバイオマーカー値は、処置計画による処置後に、生物学的対象の少なくとも1つの（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）IRSバイオマーカーに関して測定または導出された値を示す；（b）複数のIRSバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、前記指標は、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を少なくとも部分的に示す、ここで、（i）少なくとも2つの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）IRSバイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ（ii）前記指標は、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、および（c）前記指標が健常状態の存在または処置計画による処置前の対象におけるその状態の程度よりも低い程度の状態の存在を示すことに基づいて、その処置計画が、対象の健康状態の所望の健康状態（例えば、健常状態）への変化に有効であることを決定することにより決定され得る。本明細書で使用する場合、用語「程度」は、状態の範囲またはステージを意味する。よって、例えば、軽度敗血症は、重度敗血症よりも低いステージまたは程度の敗血症である。同様に、重度敗血症は、敗血性ショックよりも低いステージまたは程度の敗血症である。従って、本発明のこの態様は有利には、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される状態を有するとすでに診断された対象（例えば、臨床試験に関しての）において特定の処置計画の有効性を監視する方法を提供する。これらの方法は、処置下の対象の測定または導出IRSバイオマーカー値が療法の過程または療法後に部分的または完全に正規化するかどうかを決定するために処置の有効性と相関する、あるいはそうでなければ、その療法に対する応答性に関連する変化を示す測定または導出IRSバイオマーカー値を利用する。

20

30

40

【0462】

50

本明細書で使用する場合、用語「処置計画」は、文脈がそうではないことを具体的に示さない限り、予防的および／または治療的（すなわち、指定の状態の発生後）処置を意味する。用語「処置計画」は、天然物質および薬学的薬剤（すなわち「薬物」）ならびに限定されるものではないが、食事処置、理学療法または運動計画、外科的介入、およびそれらの組合せを含む、他のいずれかの処置計画を包含する。

【0463】

よって、本発明は、バイオマーカーシグネチャーと、*inSIRS*、*ipSIRS*または*ipSIRS*の特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）から選択される状態に対する有効な処置計画を相関させる方法を提供し、前記方法は典型的には、（a）その状態を有し、かつ、有効な処置が特定された生物学的対象から測定または導出され得る少なくとも2つの*SIRS*バイオマーカーの値に対応する少なくとも2つの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）*SIRS*バイオマーカー値の組合せを定義するバイオマーカーシグネチャーを決定すること、ここで、（i）前記少なくとも2つの*SIRS*バイオマーカーは、その状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ（ii）前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せは、少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せの、その状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、またはその状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；および（b）このようにして決定されたバイオマーカーシグネチャーをその状態に対する有効な処置計画と相関させることを含んでなる。用語「相関させる」は、典型的には、ある種のデータと別のものまたはある状態との関係を決定することを意味する。特定の実施態様では、指標またはバイオマーカーシグネチャーが、受信者動作特性(receiver operating characteristic) (ROC) 曲線を用いて全体確率または特定の転帰と相関される。

【0464】

本発明はさらに、ある処置計画が*inSIRS*、*ipSIRS*または*ipSIRS*の特定のステージ（例えば、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショック）から選択される状態を有する対象を処置するために有効であるかどうかを決定する方法を提供する。これらの方法は典型的には、（a）複数の処置後*SIRS*バイオマーカー値を決定すること、各処置後*SIRS*バイオマーカー値は、前記処置計画による処置後に、生物学的対象の少なくとも1つの（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）*SIRS*バイオマーカーに関して測定または導出された値である；（b）複数の処置後*SIRS*バイオマーカー値の組合せを用いて処置後指標を決定すること、前記処置後指標は、健常状態、*inSIRS*、*ipSIRS*または*ipSIRS*の特定のステージから選択される少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を少なくとも部分的に示す、ここで、（i）少なくとも2つの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）*SIRS*バイオマーカーは、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ（ii）前記処置後指標は、処置後指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在または程度を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記処置後指標は、処置後指標が健常状態の存在または処置計画による処置前の対象におけるその状態の程度よりも低い程度の状態の存在を示すことに基づいて、その処置計画がその対象の状態を処置するために有効であるかどうかを示す、を含んでなる。

【0465】

本発明はまた、対象がある処置計画に応答する（すなわち、陽性応答）か応答しない（すなわち、陰性応答）か、またはある処置計画に対して副作用を有するかどうかを評価するために実施され得る。本発明のこの態様は、バイオマーカーシグネチャーをある処置計画に対する陽性もしくは陰性応答または副作用と相関させる方法を提供し、その方法は典型的には、（a）前記処置計画の開始後に生物学的対象から測定または導出され得る少なくとも2つの*SIRS*バイオマーカーの値に対応する少なくとも2つの（例えば、2、3、

4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える) IRS バイオマーカー値の組合せを定義するバイオマーカーシグネチャーを決定すること、ここで、(i) 前記少なくとも2つの IRS バイオマーカーは、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される少なくとも1つの状態に関して、ある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せは、少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せの、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；および(b) このようにして決定されたバイオマーカーシグネチャーをその処置計画に対する正または負の応答と相関させることを含んでなる。本明細書で使用する場合、用語「正の応答」は、処置計画の結果が、症状の予防または重篤度の軽減、またはその状態の進行の緩徐化などの、なんらかの臨床上有意な利益を含むことを意味する。これに対して、用語「負の応答」は、処置計画が症状の予防または重篤度の軽減、またはその状態の進行速度の増大などの臨床上有意な利益をもたらさないことを意味する。

【0466】

本発明はまた、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される状態を有する対象による、ある処置計画に対する正もしくは負の応答および／または処置計画の副作用を決定する方法を包含する。これらの方法は典型的には、(a) 参照バイオマーカーシグネチャーをその処置計画に対する正もしくは負の応答または副作用と相関させること、ここで、前記バイオマーカーシグネチャーは、対照生物学的対象または対照群から測定または導出された少なくとも2つの IRS バイオマーカーの値に対応する少なくとも2つの(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える) IRS バイオマーカー値の組合せを定義する、ここで、(i) 前記少なくとも2つの IRS バイオマーカーは、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される少なくとも1つの状態に関して、ある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せは、少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せの、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；(b) 前記処置計画の開始後に生物学的対象から測定または導出される少なくとも2つの IRS バイオマーカーの値に対応する少なくとも2つの(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える) IRS バイオマーカー値の組合せを定義するサンプルバイオマーカーシグネチャーを決定すること、ここで、(i) 前記少なくとも2つの IRS バイオマーカーは、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される少なくとも1つの状態に関して、ある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ(ii) 前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せは、少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せの、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す；ここで、前記サンプルバイオマーカーシグネチャーは、参照バイオマーカーシグネチャーとその処置計画に対する正もしくは負の応答または副作用との相関に基づいて、前記対象がその処置計画に正に応答するか負に応答するか、および／またはその処置計画から副作用を生じるかどうかを示す、を含んでなる。

【0467】

関連の実施態様では、本発明はさらに、生物学的対象によるある処置計画に対する正または負の応答および／またはある処置計画に対する副作用を決定すること方法を企図する。これらの方法は一般に、(a) 前記処置計画の開始後に生物学的対象から測定または導出される少なくとも2つの IRS バイオマーカーの値に対応する少なくとも2つの(例え

10

20

30

40

50

ば、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれを超える）IRS バイオマーカー値の組合せを定義するサンプルバイオマーカーシグネチャーを決定すること、ここで、（i）前記少なくとも2つのIRS バイオマーカーは、健常状態、inSIRS、ipSIRSまたはipSIRSの特定のステージから選択される少なくとも1つの状態に関して、ある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり；かつ（ii）前記少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せは、少なくとも2つのバイオマーカー値の組合せの、少なくとも1つの状態の存在、不在もしくは程度を診断する能力、または少なくとも1つの状態に対する予後を提供する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、前記性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、ここで、前記サンプルバイオマーカーシグネチャーは、その処置計画に対する正もしくは負の応答および／またはその処置計画からの副作用と相関され；および（b）前記サンプルバイオマーカーシグネチャーに基づいて、前記対象がその処置計画に正に応答するか負に応答するか、および／またはその処置計画から副作用を生じるかどうかを決定することを含んでなる。

【0468】

この上記の方法は、処置プロセスの比較的初期、すなわち、有効性の臨床発現の前に、応答者または非応答者を特定するために実施され得る。このようにして、処置計画は場合により中止することができ、異なる処置プロトコルを実施することができ、かつ／または補助療法を投与することができる。よって、いくつかの実施態様では、サンプルIRS バイオマーカーシグネチャーは、療法開始の約2時間、4時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、10週間、12週間、4か月、6か月以内またはそれを超えて得られる。

【0469】

以下、各状態を診断する上で使用するためのシグネチャーの限定されない例をいくつか説明する。例示のために、測定および／または導出バイオマーカーを含む組合せから選択される理論的最良診断バイオマーカーがもたらされるバイオマーカーを選択するために上記プロセスを使用した。これに従い、前記最良診断バイオマーカーとのそれらの相関に基づいて、他の測定および／または導出バイオマーカーが分類され、その後、これらの群内のバイオマーカーの、診断シグネチャーとして働く能力が評価された。

【0470】

以下に詳細に示す結果は、上記基準が満たされる限り、結果として得られるシグネチャーは、生物学的対象において少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する上で使用するために必要とされる識別能を提供することを強調する。

【0471】

シグネチャーの導出

以下、診断アルゴリズムにおいて使用するためのmRNA バイオマーカーの同定のための例示的プロセスを説明する。

【0472】

概要

健常対照および医師パネルによりinSIRSまたはipSIRS（血液培養陽性）のいずれかを有すると後向き（retrospectively）診断された患者から末梢血サンプルを得た。ipSIRS患者を、臨床パラメーターに基づいて「軽度」、「重度」または「ショック」に後向きにさらに分類した。次に、患者サンプルからの全RNAを遺伝子発現分析（GeneChip（商標）および／または定量的PCR（qPCR））で使用した。遺伝子発現データを様々な統計的アプローチを用いて解析し、個々のマーカーおよび導出マーカーを同定した。導出マーカーを、それらがどのように上位性能比（AUCに基づく）のマーカーのそれぞれに相関したかに基づいて群に分けた。この比率アプローチは、健常と術後（PS）（本明細書では「inSIRS」とも呼ばれる）状態；健常と敗血症（本明細書では「ipSIRS」とも呼ばれる）；inSIRSとipSIRS；軽度ipSIRSと重度ipSIRS；軽度ipSIRSと敗血性ショック；および重度ipSIRSと敗血性ショックを分離するためのAUCに関して最良の診断力を提供する。

【0473】

臨床試験

特定のmRNA転写産物が健常対照と種々の患者群の間および患者群間を識別できたかどうかを決定するために臨床試験を行った。集中治療敗血症患者、術後患者およびinSIRS患者、ならびに健常対照を後向きに組み入れ、1回受診させ、その際にAffymetrixエキソンアレイおよび／または定量的リアルタイムPCR(qRT-PCR)を用いて遺伝子発現およびmRNA分析のために採血を行った。患者が組み入れられた時点で感染陽性SIRS(軽度、重度もしくはショック)またはinSIRSの明確な診断が既知であるとは考えにくく、従って、診断の確定およびこれらのコホートへの患者の割り当ては後向きに行った。

10

【0474】

ipSIRSまたはinSIRS臨床徴候および／または症状を有していた患者は、それらが同定された後にできる限り速やかに、ほとんどの場合では入院24時間以内に、同意を得て試験に組み入れた。参加者がinSIRS、ipSIRS(軽度、重度、またはショック)を有していたかどうかの最終評価は、臨床情報および血液培養結果が利用可能となった際に後向きに行った。

【0475】

試験参加者は総て18歳を超え、本人または本人の代理意思決定者が、臨床試験情報シートおよびコンセン同意書式に署名し、日付を記した。対照参加者は総て、組み入れの時点での簡単な身体検査およびその病歴に基づいて良好な健康状態であると見なされた。

20

【0476】

ICUに収容した時点で(米国内科医師会(American College of Physicians)および米国集中治療学会(Society of Critical Care Medicine)の標準定義に基づく判定基準を使用)、患者がinSIRSまたはipSIRSの徴候および症状を呈した場合には、その患者または患者の代理意思決定者に本試験への参加の機会を提供した。すなわち、inSIRSおよびipSIRS参加者は、最近24時間以内に以下のうちの2つ以上を含む臨床状態の種々の組合せを必要とした:体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$;心拍数 >90 回/分;呼吸数 >20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 4.3\text{ kPa}$ ($<32\text{ mmHg}$);および白血球総数 $<4,000$ 細胞/ mm^3 ($<4 \times 10^9$ 細胞/L)または $>12,000$ 細胞/ mm^3 ($>12 \times 10^9$ 細胞/L)または $>10\%$ 未熟好中球(桿状)のエビデンス。参加者は、SLE、クローン病、インスリン依存性真性糖尿病(IDDM)を含むいずれかの慢性全身性免疫不全障害を示したか、移植レシピエントであったか、または癌に対する化学療法処置をその時に受けていた場合には除外した。ほとんどの患者が他の基礎的併存症を有していた。総ての試験参加者は18歳以上で、体格指数は40未満であった。

30

【0477】

人口統計学、バイタルサイン測定(血圧、心拍数、呼吸数、酸素飽和度、体温)、血液学(総血球数)、臨床検査値(尿素、電解質、肝機能、酵素、血糖)ならびに微生物の状態を記録した。

【0478】

高品質RNAを抽出する目的で、血液をPAXgene(商標)チューブ(PreAnalytix Inc.、バレンシア、CA、USA)中へ採取した。細菌培養用の血液は、それぞれ好気性および嫌気性細菌増殖の検出のためのBacTec Plus Aerobicチューブ(10ml)およびBacTec Plus Anaerobic(10ml)チューブ(Becton Dickinson)中に採取した。

40

【0479】

Qiagen Inc.(バレンシア、CA、USA)から入手可能なPAXgene血液RNAキットを用いて、PAXgeneチューブから全RNAを単離した。単離はPAXgene血液RNAチューブ中で核酸をペレット化するための遠心分離工程で始める。このペレットを洗浄し、再懸濁させ、最適化したバッファー中で、プロテイナーゼKとともにインキュベートしてタンパク質消化を行う。さらなる遠心分離を行って細胞残渣を

50

除去し、上清を新しいマイクロ遠沈管に移す。エタノールを加えて結合状態を調整し、この溶解液をPAXgene RNAスピンカラムに適用する。軽い遠心分離中に、夾雑物が通過する際に、RNAはシリカゲル膜に選択的に結合される。残った夾雑物は3回の効率的洗浄工程で除去され、次に、バッファーBR5でRNAを溶出させる。RNA量および品質の決定は、分光光度計を用い、Agilent Bioanalyzerおよび吸光度260/280比を用いて行った。

【0480】

サンプル処理

組織サンプル中の特定のmRNAレベルの測定は、様々な技術を用いて達成され得る。既知のヒトmRNAのほとんどをカバーする一般的かつ容易に利用できる技術が、Affymetrix技術を用いたGeneChip（商標）分析である。この技術および方法論に関する詳細は、www.affymetrix.com.に見出すことができる。GeneChip（商標）分析は、一度に何千ものRNA転写産物を分析できるという利点を持つ。もう1つの一般的かつ容易に利用できる技術がqPCR（定量的ポリメラーゼ連鎖反応）であり、これは、一度に何百のRNA転写産物をリアルタイムで定量的に分析できるという利点を持つ。これらの技術の1つ（TaqMan（商標））、化学および方法論に関する詳細は、「Protocol: Introduction to TaqMan SYBR Green Chemistries for Real-Time PCR」および「TaqMan Gene Expression Assays Protocol」という名称の公開プロトコルを含むLife Technologiesウェブサイトに見出すことができる。GeneChip（商標）およびqPCRとも、バイオマーカー同定のための発見および概念実証段階で使用した。qPCRは、もっぱらバイオマーカー実現可能性試験に用いた。

【0481】

バイオマーカーおよび導出バイオマーカーの分析、データ解釈および選択

健常対照とinSIRS

健常とinSIRSの2つの状態を分離するための、少なくとも0.7のAUCを有する941のmRNA各マーカーのリストを作成した。図8Aは、これらのマーカーをAUCに対してプロットしたものであり、図8Bは、2つの状態を分離するための最良のmRNAバイオマーカー（AGFG1-ArfGAP with FG repeats 1）の箱ひげ図である。健常とinSIRSの状態は、このmRNAバイオマーカーを単独で用いた場合に完全に分離される。

【0482】

941の各マーカーから、1.0のAUCを有した少なくとも1000の導出マーカー（比）を作成した。健常とinSIRSの状態を分離するためのこれら導出マーカーのAUCのプロットを図8Cに示し、上位性能比を図8Dに箱ひげ図として示す。AGFG1およびPVRIG（ポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンDメイン含有）のAUCは、1.0の比を有する。

【0483】

次に、941の各マーカーの総てを、AGFG1に相関するものとPVRIGに相関するものの2群に分けた。図8Eおよび8Fは、AGFG1またはPVRIGのいずれかとのそれらの類似性に基づく2群間の相関を示す。これらのプロットでは、群は、群1（AGFG1）または群2（PVRIG）のいずれかとして呼ばれる。各「群」は、互いに最も高い相関を示すマーカーを含むことが見て取れる。

【0484】

図8Gおよび8Hに示されるように、各「群」のマーカーもまた、被験状態（この場合、健常とinSIRS（PS））に強い相関を示す（総てのマーカーに関して0.7より大きいAUCにより示される）。

【0485】

これらの2つの群からmRNAを選択して導出マーカーを作出することにより、図8Iに示されるように、マーカーが群内から選択される場合よりも、健常とinSIRSを分離するためのより良いAUCが得られ（ $p < 2.558 \times 10^{-13}$ ）、これは群1または群

2のいずれか単独からのマーカーを用いる場合に比べてより大きい総合AUCが得られることを示す。群1および2から導出されたマーカーの平均AUCは0.97を超えるが、群1または2のいずれか単独から導出されたマーカーの平均AUCは0.9未満である。

【0486】

健常対照とipSIRS

健常とipSIRSの2つの状態を分離するための、少なくとも0.7のAUCを有する941のmRNA各マーカーのリストを作成した。図9Aは、これらのマーカーをAUCに対してプロットしたものであり、図9Bは、2つの状態を分離するための最良のmRNAバイオマーカー(LTBP3-ラテントトランスフォーミング増殖因子β結合タンパク質3(latent transforming growth factor beta binding protein 3))の箱ひげ図である。健常とipSIRSの状態は、このmRNAバイオマーカーを単独で用いた場合に完全に分離される。

10

【0487】

941の各マーカーから、1.0のAUCを有した少なくとも1000の導出マーカー(比)を作成した。健常とipSIRSの状態を分離するためのこれら導出マーカーのAUCのプロットを図9Cに示し、上位性能比を図9Dに箱ひげ図として示す。LTBP3およびLPHN1(ラトロフィリン1)のAUCは、1.0の比を有する。

【0488】

次に、941の各マーカーの総てを、LTBP3に相関するものとLPHN1に相関するものの2群に分けた。図9Eおよび9Fの両プロットは、LTBP3またはLPHN1のいずれかとのそれらの類似性に基づく2群間の相関を示す。各「群」は、互いに最も高い相関を示すマーカーを含むことが見て取れる。

20

【0489】

図9Gおよび9Hに示されるように、各「群」のマーカーもまた、被験状態(この場合、健常とipSIRS(敗血症))に強い相関を示す(総てのマーカーに関して0.7より大きいAUCにより示される)。

【0490】

これらの2つの群からmRNAを選択して導出マーカーを作出することにより、図9Iに示されるように、マーカーが群内から選択される場合よりも、健常とipSIRSを分離するためのより良いAUCが得られ($p < 2.2 \times 10^{-16}$)、これは群1または群2のいずれか単独からのマーカーを用いる場合に比べてAUCの改善を示すことを示す。群1および2から導出されたマーカーの平均AUCは0.97を超えるが、群1または2のいずれか単独から導出されたマーカーの平均AUCは0.8未満である。

30

【0491】

inSIRSとipSIRS

inSIRSとipSIRSの2つの状態を分離するための、少なくとも0.7のAUCを有する359のmRNA各マーカーのリストを作成した。図10Aは、これらのマーカーをAUCに対してプロットしたものであり、図10Bは、2つの状態を分離するための最良のmRNAバイオマーカー(PIL4-pil-like RNA mediated gene silencing 4(piwi-like RNA mediated gene silencing 4))の箱ひげ図である。inSIRS(PS)とipSIRS(敗血症)の状態は、このmRNAバイオマーカーを単独で用いた場合に良好に分離される。

40

【0492】

359の各マーカーから、0.9より大きいAUCを有した1000の導出マーカー(比)を作成した。inSIRSとipSIRSの状態を分離するためのこれら導出マーカーのAUCのプロットを図10Cに示し、PLA2G7(ホスホリパーゼA2、群VII(phospholipase A2, Group VII))、(血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ、血漿))およびPLAC8(胎盤特異的8(placenta-specific 8))の上位性能比を図10Dに箱ひげ図として示す。

【0493】

50

次に、359の各マーカーの総てを、PLA2G7に相関するものとPLAC8に相関するものの2群に分けた。図10Eのプロットは、各「群」のマーカーが被験状態（この場合、inSIRS（PS）とipSIRS（敗血症）に強い相関を示す（総てのマーカーに関して0.7より大きいAUCにより示される）ことを示す。

【0494】

これらの2つの群からmRNAを選択して導出マーカーを作出することにより、図10Fに示されるように、マーカーが群内から選択される場合よりも、群1または群2のいずれか単独からのマーカーを用いる場合に比べて、inSIRS（PS）とipSIRS（敗血症）を分離するためのより良いAUCが得られる（ $p < 5.78 \times 10^{-5}$ ）。群1および2から導出されたマーカーの平均AUCは0.80を超えるが、群1または2のいずれか単独から導出されたマーカーの平均AUCは0.8未満である。

10

【0495】

別の実施態様では、マーカーをCEACAM4に相関するもの（バケット3）、LAMP1に相関するもの（バケット4）、PLA2G7に相関するもの（バケット1）およびPLAC8に相関するもの（バケット2）の4群に分けた。図10Gのプロットは、各群のマーカーが被験状態（すなわち、inSIRS（PS）とipSIRS（敗血症）に強い相関を示す（総てのマーカーに関して0.7より大きいAUCにより示される）ことを示す。上述の2バケットの実施態様と同様に、4つの群からmRNAを選択して導出マーカーを作出することにより、図10Hに示されるように、マーカーが群内から選択される場合に比べ、群1～4のいずれか1つからのマーカーを使用する場合よりも、inSIRS（PS）とipSIRS（敗血症）を分離するための全体としてより良いAUCが得られる（ $p < 0.2564$ ）。群1～4から導出されたマーカーの平均AUCは0.80を超えるが、群1～4のいずれか1つから導出されたマーカーの平均AUCは0.8未満である。

20

【0496】

軽度ipSIRSと重度ipSIRS

inSIRSとipSIRSの2つの状態を分離するための、少なくとも0.7のAUCを有する66のmRNA各マーカーのリストを作成した。図11Aは、これらのマーカーをAUCに対してプロットしたものであり、図11Bは、2つの状態を分離するための最良のmRNAバイオマーカー（N4BP2L2—NEDD4結合タンパク質2様2（NEDD4 binding protein 2-like 2））の箱ひげ図である。軽度ipSIRSと重度ipSIRSの状態は、このmRNAバイオマーカーを単独で用いた場合に良好に分離される。

30

【0497】

66の各マーカーから、0.87より大きいAUCを有した少なくとも1000の導出マーカー（比）を作成した。軽度ipSIRSと重度ipSIRSの状態を分離するためのこれら導出マーカーのAUCのプロットを図11Cに示し、上位性能比を図11Dに箱ひげ図として示す。N4BP2L2およびZC3H11A（ジンクフィンガーCCCH型含有11A（zinc finger CCCH-type containing 11A））のAUCは比として0.983である。

【0498】

次に、66の各マーカーの総てを、N4BP2L2に相関するものとZC3H11Aに相関するものの2群に分けた。図11Eおよび11Fの両プロットは、N4BP2L2またはZC3H11Aのいずれかとのそれらの類似性に基づく2群間の相関を示す。これらのプロットでは、これらの群は群1（N4BP2L2）または群2（ZC3H11A）のいずれかとして呼ばれる。各「群」は、互いに最も高い相関を示すマーカーを含むことが見て取れる。各「群」のマーカーもまた、被験状態（この場合、軽度ipSIRSと重度ipSIRS）に強い相関を示す（総てのマーカーに関して0.7より大きいAUCにより示される）。

40

【0499】

これらの2つの群からmRNAを選択して導出マーカーを作出することにより、図11

50

Iに示されるように、群1または群2のいずれか単独からのマーカーを用いる場合に比べて、軽度 *ipSIRS* と重度 *ipSIRS* を分離するためのより良いAUCが得られる ($p < 2.2 \times 10^{-16}$)。群1および2から導出されたマーカーの平均AUCは0.89を超えるが、群1または2のいずれか単独から導出されたマーカーの平均AUCは0.6未満である。

【0500】

軽度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショック

軽度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショックの2つの状態を分離するための、少なくとも0.7のAUCを有する48のmRNA各マーカーのリストを作成した。図12Aは、これらのマーカーをAUCに対してプロットしたものであり、図12Bは、2つの状態を分離するための最良のmRNAバイオマーカー (CD6 - CD6 分子) の箱ひげ図である。軽度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショックの状態は、このmRNAバイオマーカーを単独で用いた場合に良好に分離される。

10

【0501】

48の各マーカーから、0.793より大きいAUCを有した少なくとも1000の導出マーカー (比) を作成した。軽度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショックの状態を分離するためのこれら導出マーカーのAUCのプロットを図12Cに示し、上位性能比を図12Dに箱ひげ図として示す。VAMP2 および UBAP1 (ユビキチン関連タンパク質1 (ubiquitin associated protein 1)) のAUCは比として0.978である。

20

【0502】

次に、48の各マーカーの総てを、VAMP2 に相関するものと UBAP1 に相関するものの2群に分けた。図12Eおよび12Fの両プロットは、VAMP2 または UBAP1 のいずれかとのそれらの類似性に基づく2群間の相関を示す。これらのプロットでは、これらの群は群1 (VAMP2) または群2 (UBAP1) のいずれかとして呼ばれる。各「群」は、互いに最も高い相関を示すマーカーを含むことが見て取れる。各「群」のマーカーもまた、被験状態 (この場合、軽度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショック) に強い相関を示す (総てのマーカーに関して0.7より大きいAUCにより示される)。

【0503】

これらの2つの群からmRNAを選択して導出マーカーを作出することにより、図12Iに示されるように、群1または群2のいずれか単独からのマーカーを用いる場合に比べて、軽度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショックを分離するためのより良いAUCが得られる ($p < 2.2 \times 10^{-16}$)。群1および2から導出されたマーカーの平均AUCは0.87を超えるが、群1または2のいずれか単独から導出されたマーカーの平均AUCは0.65未満である。

30

【0504】

重度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショック

重度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショックの2つの状態を分離するための、少なくとも0.7のAUCを有する61のmRNA各マーカーのリストを作成した。図13Aは、これらのマーカーをAUCに対してプロットしたものであり、図13Bは、2つの状態を分離するための最良のmRNAバイオマーカー (SIRPG - シグナル調節タンパク質 γ (signal regulatory protein gamma)) の箱ひげ図である。重度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショックの状態は、このmRNAバイオマーカーを単独で用いた場合に良好に分離される。

40

【0505】

61の各マーカーから、0.821より大きいAUCを有した少なくとも1000の導出マーカー (比) を作成した。重度 *ipSIRS* と *ipSIRS* -ショックの状態を分離するためのこれら導出マーカーのAUCのプロットを図13Cに示し、上位性能比を図13Dに箱ひげ図として示す。GATA3 (GATA結合タンパク質3 (GATA binding protein 3)) と MECOM (MDS1およびEVI1複合体遺伝子座 (MDS1 and EVI1 complex locus)) のAUCは比として0.936である。

50

【0506】

次に、61の各マーカーの総てを、G A T A 3に相関するものとM E C O Mに相関するものの2群に分けた。図13Eおよび13Fの両プロットは、G A T A 3またはM E C O Mのいずれかとのそれらの類似性に基づく2群間の相関を示す。これらのプロットでは、これらの群は群1 (G A T A 3) または群2 (M E C O M) のいずれかとして呼ばれる。各「群」は、互いに最も高い相関を示すマーカーを含むことが見て取れる。各「群」のマーカーもまた、被験状態（この場合、重度 i p S I R S と i p S I R S - ショック）に強い相関を示す（総てのマーカーに関して0.7より大きいAUCにより示される）。

【0507】

これらの2つの群からmRNAを選択して導出マーカーを作出することにより、図13Iに示されるように、群1または群2のいずれか単独からのマーカーを用いる場合に比べて、重度 i p S I R S と i p S I R S - ショックを分離するためのより良いAUCが得られる ($p < 2.2 \times 10^{-16}$)。群1および2から導出されたマーカーの平均AUCは0.82を超えるが、群1または2のいずれか単独から導出されたマーカーの平均AUCは0.7未満である。

【0508】

シグネチャー用法

以下、患者集団における上記のマーカーおよび得られたシグネチャーの使用ならびに i n S I R S と i p S I R S の識別に関する利益を説明する。

【0509】

i n S I R S および i p S I R S を有する患者を識別可能なアッセイは、

- 1) 集中治療室（内科および外科ICU）
- 2) 術後および内科
- 3) 救急部
- 4) 内科診療所

を含む複数の患者集団で使用する事ができる。

【0510】

集中治療室（ICU）に収容された患者は i p S I R S を有するか、ICU滞在中に i p S I R S を発症することが多い。集中治療の最終目的は患者の生存を確保することであり、最短時間で一般病棟へ解放される。i p S I R S と診断された集中治療中の患者には、通常、複数の治療用化合物が投与されるが、その多くが免疫系に対抗する作用を持ち、その多くが i p S I R S の重篤度（軽度敗血症、重度敗血症、敗血性ショック）によっては逆効果となり得る。本発明のバイオマーカーで集中治療患者を定期的に監視すれば、医師は i p S I R S から i n S I R S を識別でき、i p S I R S のステージを決定でき、従って、治療法、治療をいつ始めいつ終わるか、および患者の管理法、最終的には療法に対する応答を選択することができる。従って、これらのバイオマーカーによって提供される情報により、集中治療医は患者の生存を確保し、かつ、集中治療室での滞在時間を短縮するために治療を調整および修正することができる。集中治療室での滞在時間の短縮は、占有時間の短縮および投薬の適当な使用および時機によるものを含め、医療費の相当の節約につながる。

【0511】

外科および一般内科患者は、しばしば、術後にまたは患者の病態もしくは施術の結果として i n S I R S を発症し、i p S I R S を発症する高いリスクを有する。従って、このような患者における術後および内科診療は、i n S I R S および i p S I R S の徴候を監視することおよびこれら2つの状態を識別することを含む。術後および一般病棟での i n S I R S および i p S I R S 患者の処置および管理は異なり、i n S I R S 患者は軽い抗炎症薬または解熱剤を投与でき、i p S I R S 患者は、最良の転帰のためにはできるだけ早く抗生物質を開始しなければならない。術後および内科患者を本発明のバイオマーカーで定期的に監視すると、看護師および医師は初期段階で i n S I R S と i p S I R S を識別することができ、従って、治療法および患者の管理法の、ならびに最終的には治療法

10

20

30

40

50

に対する応答に対して十分な情報に基づいた決定ができる。従って、これらのバイオマーカーにより提供される情報により、医師は、患者が手術または他の状態から早く回復し、i p S I R Sを発症しないことを保証するために治療法を調整および修正することができる。入院時間の短縮および合併症の低減は、占有時間の短縮および投薬の適当な使用および時機によるものを含め、医療費の相当の節約につながる。

【0512】

さらに、救急部に来ている患者は発熱している場合が多く、これはi n S I R Sの臨床徴候の1つ（4つのうちの）である。このような患者は、i n S I R Sまたはi p S I R Sのいずれかを有するか決定するために評価する必要がある。前述のように、発熱患者、i n S I R S患者および敗血症患者の処置および管理は異なる。例として、発熱しているが他のi n S I R S臨床徴候が無く、明らかな感染源の無い患者は家へ帰すか、それ以上の病院処置を行わずに他の非病院サービスを提供してもよい。しかしながら、発熱している患者が初期のi p S I R Sを有していることもあり、このような患者を入院させなければ生命の危険に曝す場合がある。これらのバイオマーカーはi n S I R Sとi p S I R Sを識別できるので、医師は救急患者を迅速かつ効果的にトリアージュすることができる。緊急トリアージュ決定は、病院処置を必要とする患者にそれを与え、必要としない患者には他の適当なサービスを提供することを保証する。

【0513】

なおさらに、内科診療所に来ている患者も、i n S I R Sの4つの臨床徴候（心拍数の増加、呼吸数の増加、異常な白血球総数、発熱または低体温）のうちのいずれか1つを示す場合が多い。i n S I R Sの4つの臨床徴候の1つとともに多くの異なる臨床状態が存在する場合があり、このような患者は、i n S I R Sまたはi p S I R Sのいずれかを有するかどうかを決定し、他の異なる診断を排除するために評価する必要がある。例として、腹痛を有する患者は心拍数増加の臨床徴候も呈する場合がある。異なる診断は（限定されるものではないが）、虫垂炎、尿石症、胆嚢炎、膵炎、全腸炎であり得る。これらの状態のそれぞれにおいて、全身性炎症性応答が存在していたかどうか（i n S I R S）、またはその状態に対する全身応答に感染が寄与していたかどうか（i p S I R S）を決定することが重要であると思われた。全身性炎症および／または感染を有する患者と有さない患者の処置および管理は異なる。これらのバイオマーカーは感染の無い全身性炎症性応答を有する患者（i n S I R Sおよびi p S I R S）から感染に対する全身性炎症性応答を有する患者を識別し、全身関与の程度を決定することができるので、それらを使用すれば、医師は患者の問題に満足のいく解決を講じるために次の医療行為を決定することができる。

【0514】

疾患患者ならびにi n S I R Sおよびi p S I R Sを有する患者における全身性炎症の範囲の決定

前述のように、内科診療所に来ている患者は、i n S I R Sの4つの臨床徴候のうちのいずれか1つを有する場合が多い。しかしながら、i n S I R Sの4つの臨床徴候のうちの1つとともに多くの異なる臨床状態が存在する場合があり、このような患者は、i n S I R Sを有するかどうか、そうであればi n S I R Sの範囲、またはi p S I R Sを有するかどうか、そうであればi p S I R Sの範囲を決定し、他の異なる診断を排除するために評価する必要がある。

【0515】

例として、呼吸困難を有する患者は、おそらく呼吸数増大の臨床徴候も呈する。異なる診断は（限定されるものではないが）、喘息、肺炎、鬱血性心不全、気道の物理的閉塞、アレルギー反応、虚脱肺、気胸であり得る。これらの状態のそれぞれにおいて、全身性炎症性応答が存在していたかどうか（i n S I R S）、またはその状態に感染が寄与していたかどうか（i p S I R S）を決定することが重要であると思われた。全身性炎症および／または感染を有する患者と有さない患者の処置および管理は異なる。これらのバイオマーカーは感染の無い全身性炎症性応答を有する患者（i n S I R Sおよびi p S I R S）

から感染に対する全身性炎症性応答を有する患者を識別し、全身関与の程度を決定することができるので、それらを使用すれば、医師は患者の問題に満足のいく解決を講じるために次の医療行為を決定することができる。虚脱肺、気胸または物理的閉塞を有する患者は大きな全身性炎症性応答を有するとは考えにくく、鬱血性心不全、アレルギー反応または喘息を有する患者は、感染による大きな全身性炎症性応答を有するとは考えにくい。本特許で提供されるバイオマーカーにより示されるような *inSIRS* および *ipSIRS* の両方の範囲は、臨床医に次の処置および管理工程に関する情報も提供する。例えば、呼吸困難と *ipSIRS* を示す強いバイオマーカー応答を有する患者は、おそらく、即入院させられ、抗生物質を投与され、胸部X線を実施される。呼吸困難と、*inSIRS* を示すが、*ipSIRS* を示さない強いバイオマーカー応答を有する患者は、おそらく、入院させられ、MRI、ECG、および血管造影などの他の検査診断法とともに胸部X線撮影を受ける。短期の呼吸困難を有し、*inSIRS* も *ipSIRS* も持たない患者はおそらく、入院を要するのではなく、地域の診療所でさらなる検査を受ける。

10

【0516】

この場合にもまた、前述のように、救急部に来ている患者は、発熱している場合が多く、それは *inSIRS* の臨床徴候のうちの1つ（4つのうち）である。このような患者は、*inSIRS* または *ipSIRS* を有するかどうかを決定するために評価する必要がある。さらに、患者を入院させるかどうかの判定を下せるように、それらの患者がどれだけ病的であるかを決定することが重要である。緊急トリアージュ決定は、病院処置を必要とする患者にそれを与え、必要としない患者には他の適当なサービスを提供することを保証する。

20

【0517】

ICUの患者は、*inSIRS* および *ipSIRS* を有する場合が多く、処置計画が異なるのでこれらの2つの状態を識別することが重要である。*inSIRS* を有する患者では、適当な処置および管理計画が導入できるように炎症性応答の範囲を決定することが重要である。例えば、広範囲でない *inSIRS* を有すると新たに決定された患者は、非ステロイド系抗炎症薬などの軽い投薬を受けることができるであろう。広範囲の *inSIRS*（例えば、外傷）を有すると新たに決定された患者は、炎症の副作用（腫脹）の潜在的影響を軽減するためにステロイドなどのより強い抗炎症投薬が必要であり得る。*ipSIRS* を有する患者では、適当な処置および管理計画が導入または停止できるように、感染に対する炎症性応答の範囲を決定することも重要である。例えば、持続的な強い *ipSIRS* 応答を有する患者に対しては、臨床医は、従来の細菌培養および感受性結果が無くとも、抗生物質処置計画の変更またはそれに対する付加のいずれかを考慮してよい。さらに、*ipSIRS* を有していたことがあり、長期間、抗微生物療法を施されたことがあることが分かっている患者は、もはや *inSIRS* も *ipSIRS* も持たないことが証明されてからは（バイオマーカーを用いた検査による）、静脈内抗生物質を安全に取り去ることができる。

30

【0518】

ipSIRS の重篤度の決定

集中治療室（ICU）に収容された患者は、*ipSIRS* を有するか、またはICU滞在中に *ipSIRS* を発症する場合が多い。敗血症の重篤度は低重度、すなわち敗血症から、より重度、すなわち重度敗血症、最高重度、すなわち敗血性ショックまで連続的であると考えることができることが知られている。重度の高い敗血症（*ipSIRS*）ほど、敗血症に比べて（総て急性状態であるが）、より積極的、早急かつ状況に併せた介入を必要とする。*ipSIRS* と診断された集中治療中の患者には、通常、複数の治療用化合物が投与されるが、その多くが免疫系に対抗する作用を持ち、その多くが *ipSIRS* の重篤度（敗血症、重度敗血症、敗血性ショック）によっては逆効果となり得る。本発明のバイオマーカーで集中治療患者を定期的に監視すれば、医師は *ipSIRS* の重篤度（軽度、重度、ショック）を決定でき、従って、治療法および患者の管理法、最終的には療法に対する応答を選択することができる。従って、本明細書で開示されるこれらのバイオマー

40

50

カーによって提供される情報により、医師は患者の生存を確保し、かつ、集中治療室での滞在時間を短縮するために治療および／またはケアを調整、修正、または中断することができる。集中治療室での滞在時間の短縮は、占有時間の短縮および投薬の適当な使用および時機によるものを含め、医療費の相当の節約につながる。

【0519】

第1の例のワークフロー

以下、第1の例のワークフローを説明する。このワークフローは、自動プラットフォームの利用可能性によって最大7工程を含む。このアッセイは、qRT-PCR装置（例えば、Applied Biosystems 7500 Fast DxリアルタイムPCR装置、Applied Biosystems、フォスターシティ、CA、カタログ番号440685；K082562）での蛍光検出に基づく、サンプル中の各転写産物の量の定量的でリアルタイムの決定を用いる。転写産物をそれぞれ別の反応ウェルで、FAMチャンネル（例えば）で可視化されるプローブを用い、増幅させ、検出し、定量する。報告されるスコアは、キットとは別に提供されるが、RT-PCR装置に統合するように設計された解釈ソフトウェアを用いて計算される。

10

【0520】

下記のワークフローは、手動処理および予め調製されたキットの使用を記載する。

【0521】

分析前

採血

20

全RNA単離

【0522】

分析

逆転写（cDNAの作製）

qPCR調製

qPCR

ソフトウェア、結果の解釈および品質管理

出力

【0523】

キット内容

30

希釈剤

RTバッファー

RT酵素ミックス

qPCRバッファー

プライマー／プローブミックス

Amplicon Gold（商標）（または類似品）

高陽性対照

低陽性対照

陰性対照

【0524】

40

採血

使用検体は、PAXgene（商標）Blood RNAシステム（Qiagen、キット カatalog # 762164；Becton Dickinson、採取チューブ カatalog番号762165；K042613）内のPAXgene（商標）採取チューブを用いた静脈穿刺により採取した血液の2.5mLサンプルである。別の採取チューブとしてTempus（商標）（Life Technologies）がある。

【0525】

全RNAの単離

PAXgene RNAチューブに採取した血液（2.5mL）を、製造者の説明に従って処理する。簡単に述べれば、血液の2.5mLサンプルを、PAXgene（商標）

50

Blood RNAシステム (Qiagen、キット カタログ# 762164; Becton Dickinson、採取チューブ カタログ番号762165; K042613) 内のPAXgene (商標) 採取チューブを用いて静脈穿刺により採取する。全RNA単離は、PAXgene (商標) Blood RNAキット (PAXgene (商標) Blood RNAシステムの成分) に明示されている手順を用いて行う。次に、抽出されたRNAの純度および収量を調べ (例えば、Nanodrop (商標) (Thermo Scientific) を用いて A_{260}/A_{280} 比を求めることによる)、最小品質は (比 >1.6) でなければならない。RNAは逆転写反応 (下記) に対して一定の投入容量を見込むように濃度を調節すべきである。RNAは即処理するか、またはその後の処理のために1回使用容量でまたは -70°C より低い温度で保存すべきである。

10

【0526】

逆転写

プレートマップおよび以下に直接提供される情報に基づき、調製すべき適当な反応当量数 (マスターミックスフォーミュレーション) を決定する。各臨床検体はシングルトンで測定する。

【0527】

- a) 各バッチは以下の検体を含まなければならない:
- b) それぞれシングルトンで高対照、低対照、陰性対照、および鑄型無しの対照 (サンプルの代わりに試験希釈液)

【0528】

プログラムは、以下に詳述されるABI 7500 Fast Dx Instrument。

20

- c) ソフトウェアを起動
- d) Create New Documentをクリック
- e) New Document Wizardで以下のオプションを選択
 - i) Assay: Standard Curve (Absolute Quantitation)
 - ii) Container: 96-Well Clear
 - iii) Template: Blank Document (or select a laboratory-defined template)
 - iv) Run Mode: Standard 7500
 - v) Operator: 作業者のイニシャルを入力
 - vi) Plate name: [デフォルト]
- f) Finishをクリック
- g) 左上のInstrumentタブを選択
- h) Thermal Cycler Protocol区分のThermal Profileで以下の時間を入力する
 - i) 25°C 10分
 - ii) 45°C 45分
 - iii) 93°C 10分
 - iv) 25°C で60分維持

30

【0529】

鑄型無しの区分では、試験希釈液およびRT-qPCR試験RTバッファーを室温に取り出して解凍する。RT-qPCR Test RT酵素ミックスを冷凍庫内および/またはコールドブロック上に放置する。

40

【0530】

鑄型無しの区分では、以下に挙げた順序でマスターミックスを構成する。

【0531】

【表 1】

RT マスターミックス-計算:

ウェル当たり × N

RT-qPCR Test RT バッファー	3.5 μ L	3.5 × N
RT-qPCR Test RT 酵素ミックス	1.5 μ L	1.5 × N
総容量	5 μ L	5 × N

10

【0532】

マスターミックスを穏やかにボルテックスにかけ、パルススピンを行う。適当な容量（5 μ L）の RT マスターミックスを各ウェルに室温で加える。

【0533】

臨床検体および対照 RNA を取り出して解凍する。（検体が通常、解凍に時間がかかる場合、このステップはバリデーション後の方法では上流に移してもよい。）

【0534】

臨床検体および対照 RNA をボルテックスにかけた後、パルススピンを行う。10 μ L の対照 RNA または RT-qPCR Test 希釈液を各個の対照または陰性ウェルに加える。

20

【0535】

10 μ L のサンプル RNA を各個のサンプルウェルに加える（RT 当たり総投入量 150 ng；OD₂₆₀/OD₂₈₀ 比は 1.6 より大きい）。10 μ L の RT-qPCR Test 希釈液を各 NTC ウェルに加える。

【0536】

注：ウェル当たりの最終反応容量は 15 μ L である。

【表 2】

RT マスターミックス	サンプル 5 μ L
RNA サンプル	10 μ L
総容量(ウェル当たり)	15 μ L

30

【0537】

穏やかなピペット操作により混合する。ウェル内の気泡形成を避ける。

【0538】

ウェルにシールを用いて蓋をする。

【0539】

このプレートを回転させて気泡を除去する（400 x g で 1 分）。

40

【0540】

上記で詳説するように予めプログラムされた ABI 7500 Fast Dx Instrument に素早く移す。

【0541】

Start をクリックする。Save および Continue をクリックする。装置を放置する前に、Estimated Time Remaining 下で時間を表示することによって実行が問題無く開始されることを確認することが奨励される。

【0542】

qPCR マスターミックスは、RT 反応の終了とだいたい同時となるように調製され得る。例えば、この時間の約 15 分前に開始する。下記参照。

50

【0543】

R Tが完了したところで（すなわち、25℃で休止；60分までの任意の時点で保持の停止が完了する）、プレートを回転させて濃縮物を回収する（400 x gで1分）。

【0544】

q PCR調製

プレートマップおよび上記のR T調製で提供される情報に基づき、調製すべき適当な反応当量数（マスターミックスフォーミュレーション）を決定する。

【0545】

ABI 7500 Fast Dxを下記の設定でプログラムする。

- a) ソフトウェアを起動 10
- b) Create New Documentをクリック
- c) New Document Wizardで以下のオプションを選択
 - i) Assay: Standard Curve (Absolute Quantitation)
 - ii) Container: 96-Well Clear
 - iii) Template: Blank Document (or select a laboratory-defined template)
 - iv) Run Mode: Standard 7500
 - v) Operator: 作業者のイニシャルを入力
 - vi) Plate name: 所望のファイル名を入力
- d) Nextをクリック
- e) Select Detectorsダイアログボックスで、 20
 - i) 第1のバイオマーカーのデテクターを選択した後、Add>>をクリック
 - ii) 第2のバイオマーカーのデテクターを選択した後、Add>>をクリック
 - iii) 受動的参照: ROX
- f) Nextをクリック
- g) プレートマップに従って適当なウェルにデテクターを割り当てる
 - i) 第1のバイオマーカーアッセイが割り当てられるハイライトウェル
 - ii) 第1のバイオマーカーデテクターの使用をクリック
 - iii) 他のバイオマーカーに対して前2工程を繰り返す
 - iv) Finishをクリック
- h) SetupタブとPlateタブが確実に選択されているようにする 30
- i) 左上のInstrumentタブを選択
- j) Thermal Cycler Protocol区分のThermal Profileタブで、以下の動作を実行する、結果を図14に示す。
 - i) ステージ1を削除する（実験室で定義された鋳型でこれが完了していない場合）
 - ii) サンプル容量25 μLを入力
 - iii) 95℃10分
 - iv) 95℃15秒、63℃1分の40サイクル
 - v) Run Mode: Standard 7500
 - vi) “stage 2, step 2 (63.0@1:00)”を用いてデータを収集する
- k) このプロセスを用いて下記のようにウェルを標識する：プレートマップ上でRight 40
 - をクリックした後、Well Inspectorを選択する。Well Inspectorが開くとともに、1または複数のウェルを選択する。クリックしてWell Inspectorに戻り、サンプル名を入力する。
 - 完了したらWell Inspectorを閉じる。
 - i) 高対照ではCONH
 - ii) 低対照ではCONL
 - iii) 陰性対照ではCONN
 - iv) 鋳型無しの対照ではNTC
 - v) 臨床検体の「アクセッションID」
- l) 以下に挙げられるようなデテクターとクエンチャーが確実に選択されるようにする 50
 - i) CEACAMバイオマーカー1ではFAM；クエンチャー＝無し

i i) LAMP 1 バイオマーカ 2 では F A M ; クエンチャー = 無しなど

i i i) P L A 2 G 7 では F A M ; クエンチャー = 無し

i v) P L A C 8 では F A M ; クエンチャー = 無し

v) 受動的参照では「R O X」を選択

【0546】

q P C R

鋳型無しの区分では、各標的用のアッセイ q P C R バッファーおよびアッセイプライマー／プローブミックスを室温に取り出して解凍する。アッセイ A m p l i T a q G o l d を冷凍庫内および／またはコールドブロック上に放置する。

【0547】

10

なお、鋳型無しの区分で、各標的用の q P C R マスターミックスを室温にて、挙げられた順序で調製する。

【0548】

【表 3】

qPCR マスターミックス-サンプル当たりの計算

	ウェル当たり	× N
qPCR バッファー	11 μL	11 × N
プライマー/プローブミックス	3.4 μL	3.4 × N
AmpliTaq Gold(商標)	0.6 μL	0.6 × N
総容量	15 μL	15 × N

20

【0549】

マスターミックスを軽くたたか、ボルテックスにかけることにより穏やかに混合した後、パルススピンを行う。15 μL の q P C R マスターミックスを室温で各ウェルに加える。

【0550】

鋳型区分では、130 μL の SeptiCyt e Lab Test Diluent を R T 反応からの各 c D N A 産物に加える。プレートをしっかり再封止し、このプレートをボルテックスにかけて十分に混合する。

30

【0551】

10 μL の希釈 c D N A 産物をプレートレイアウトに従って各ウェルに加える。

【0552】

穏やかなピペット操作により混合する。ウェル内の気泡形成を避ける。

【0553】

ウェルに光学的シールで蓋をする。

【0554】

このプレートを回転させて気泡を除去する (400 x g で 1 分)。

【0555】

40

上記の設定予めプログラムされたリアルタイムサーマルサイクラーに入れる。

【0556】

Start をクリックする。Save および Continue をクリックする。装置を放置する前に、Estimated Time Remaining 下で時間を表示することによって実行が問題無く開始されることを確認することが奨励される。

【0557】

注：増幅が始まった後はどの時点でも q P C R プレートを開放しない。増幅が完了したら、未開封プレートは排気する。

【0558】

ソフトウェア、結果の解釈および品質管理

50

ソフトウェアは特に、PCR装置の出力に統合し、複数のバイオマーカーの使用に基づくアルゴリズムを適用するように設計される。このソフトウェアは、所望の形式での適当な対照およびレポート結果を考慮する。

【0559】

ABI 7500 Fast Dx Instrumentで実行が完了したら、アプリケーション7500 Fast Systemにて21 CFR Part 11ソフトウェア、ABIソフトウェアSDS v1.4を用いて以下の工程を完了する。

【0560】

左上のコーナーのResultsタブをクリックする。

【0561】

左上のコーナーのAmplification Plotタブをクリックする。

【0562】

Analysis Settings区分で、総ての標的に関して自動ベースラインおよび手動閾値を選択する。閾値として0.01を入力する。

【0563】

Analysis Settings区分の右のAnalyze buttonをクリックする。

【0564】

左上のメニューバーからFile、次いでCloseを選択する。

【0565】

変更の理由を要求するダイアログボックスで書式を完成させる。OKをクリックする。

【0566】

データファイル(.sds)を、特定のアクセイR T-q PCR Testソフトウェアを実行する分離したコンピューターに移す。

【0567】

アクセイR T-q PCR Testソフトウェアを起動する。ログイン。

【0568】

左上のメニューバーから、File、次いでCloseを選択する。

【0569】

移行したデータファイル(.sds)の場所を検索する。OKをクリックする。

【0570】

次に、データファイルを、結果の解釈のためにアクセイのソフトウェアアプリケーションを用いて解析する。

【0571】

結果の解釈および品質管理

結果

解釈ソフトウェアを起動する。ソフトウェアアプリケーションの解説は別に提供される。

【0572】

.sdsファイルの更新後、ソフトウェアは対照および臨床検体の分類子スコアを自動生成する。

【0573】

対照

このソフトウェアは各CON（対照）検体（CONH、CONL、CONN）とその予想される結果を比較する。対照はシングルトンで実行される。

【0574】

10

20

30

40

【表 4】

対照検体		
表示	名称	予想される結果
CONH	高対照	スコア範囲
CONL	低対照	スコア範囲
CONN	陰性対照	スコア範囲
NTC	鋳型無しの対照	不適格(総ての標的で Ct 無し)

10

【0575】

CONH、CONL、および／またはCONNが不適格であれば、そのバッチランは無効となり、臨床検体に関してデータは報告されない。この決定は解釈ソフトウェアにより自動的に行われる。バッチランは新たなRNA調製物で始めるか、またはRT反応工程で始めて繰り返されるべきである。

20

【0576】

NTCが不適格（総ての標的でCt 無し）以外の結果を生じれば、そのバッチランは無効となり、臨床検体に関してデータは報告されない。この決定はランデータの目視検査により行われる。バッチランは新たなRNA調製物で始めるか、またはRT反応工程で始めて繰り返されるべきである。

【0577】

第2のバッチランが不適格であれば、技術サービスに問合せをされたい。較正および全対照の両方が妥当であれば、バッチランは妥当であり、検体結果が報告される。

【0578】

検体

30

妥当なバッチランは妥当および無効の両方の検体結果を含み得ることに留意されたい。

【0579】

各検体を適格または不適格として（所定のデータを使用）限定する分析基準（例えば、Ct 値）はソフトウェアによって自動的に呼び出される。

【0580】

範囲外のスコア報告される。

【0581】

品質管理

陰性対照、低陽性対照、および高陽性対照はそれぞれ1つが各バッチランに含まれなければならない。これらの対照のいずれにもフラッグが見られなければそのバッチは妥当である。

40

【0582】

鋳型無しの対照のシングルトンが各バッチランに含まれ、不適合（総ての標的でCt 無し）は、そのウェル内で増幅可能な材料は検出可能でなかったことを示す妥当な結果である。

【0583】

陰性対照は、陰性結果を生じなければならない。陰性対照が無効としてフラッグが付けられれば、そのバッチラン全体が無効である。

【0584】

低陽性および高陽性対照は、割り当て範囲内にななければならない。陽性対照のうちの一

50

方または両方に無効としてフラッグが付けられれば、そのバッチラン全体が無効である。

【0585】

出力例

ソフトウェアからの可能性のある出力例は図15の下に示されている。このようなレポートの形式は、品質管理、規制当局、カットオフ値、使用されるアルゴリズム、検査室および臨床要件、誤解釈の尤度を含む多くの因子によって決まる。

【0586】

この場合、アッセイは「SeptiCyte Lab Test」と呼ばれる。結果は、数値(5.8)、判定(「敗血症陽性」)、0~12スケールの位置、および履歴結果に基づく、敗血症を有する患者の確率および所定のカットオフの使用(臨床試験からの結果の使用)として報告される。アッセイ内の対照の結果も報告される。報告され得る他の情報は、従前の結果、ならびにそのような結果の日付および時間、重度敗血症または敗血性ショックの確率、高いスコアを有する患者ほどより重度のinSIRSまたはipSIRSと見なされるように、健常、inSIRSおよびipSIRS(軽度、重度およびショック)の状態を分離する、履歴検査結果のカットオフ値を提供するスケールを含み得る。

10

【0587】

第2のワークフロー例

以下、第2のワークフロー例を説明する。ポイント・オブ・ケアで、またはポイント・オブ・ケアに近い状態で患者サンプルを処理し得る装置が開発され、また、開発中である。このような装置は実行に分子生物学的技量をほとんど要さず、非技術ユーザーを狙いとしている。この概念は、サンプルをピペットで使い捨てカートリッジに直接入れ、装置に挿入するというものである。ユーザーは「Start」を押し、2~3時間以内に結果が生成される。カートリッジは、上記ワークフロー例の工程2~5を実行するために必要とされる試薬を総て収容し、この装置には工程6および7を実行可能とするために適当なソフトウェアが組み込まれている。

20

【0588】

新鮮な、抗凝固処理済みの全血をIdyllaカートリッジ(Biocartis NV)または類似品(Unyvero、Curetis AG; Enigma ML、Enigma Diagnostics; DiagCore、STAT Diagnostica; Savannah、Quidel Corp; ePlex、GenMark Dx)にピペットで移すことができ、inSIRSおよびipSIRS(例として)を識別するための検査を行うために、Idylla装置の画面上の指示に従った。Idylla装置内で、まず、全血からRNAが抽出され、その後、cDNAに変換される。次に、cDNAはqRT-PCR反応で使用される。反応はリアルタイムで追跡され、Ct値が計算される。搭載ソフトウェアが結果の出力を作成する(図XX参照)。RNA品質、鋳型無しの対照、高および低鋳型対照および予想されるCt範囲に対する適当な品質管理手段が、誤って報告されないことを保証する。

30

【0589】

バイオマーカー比の例

異なる状態を分離することができるバイオマーカー比の例(AUCに基づき上位12)は、下記に挙げるように箱ひげ図に示され、それぞれ完全な分離を示す。

40

- ・図16A~16Lは、健常とinSIRS(術後)を示す
- ・図17A~17Lは、健常とipSIRS(敗血症)を示す
- ・図18A~18Lは、inSIRS(術後)とipSIRS(敗血症)を示す
- ・図19A~19Lは、敗血症と重度敗血症を示す
- ・図20A~20Lは、重度敗血症と敗血性ショックを示す
- ・図21A~21Lは、敗血症と敗血性ショックを示す

【0590】

バイオマーカー比を組み合わせるアルゴリズムの例

50

バイオマーカー比（導出マーカー）は、種々の状態を分離するための診断力を高めるために組み合わせて使用することができる。種々の状態を分離するためにどのマーカーをどれだけ使用するかの決定は、曲線下面積（AUC）を計算することによって達成され得る。

【0591】

図22は、UC（この場合、inSIRSとipSIRSを分離するための）に及ぼす、診断シグネチャーにバイオマーカーを付加することの影響を示す。診断力は、単一のmRNAバイオマーカー（この場合、PLA2G7、AUC0.88、95%CI0.79～0.97）と2つの最良性能マーカーの組合せ（この場合、PLA2G7とPLAC8、AUC0.96、95%CI0.91～1.0）の診断力の間で有意に増加する（調整p値=0.0175）。2つ、3つ、4つおよび5つのバイオマーカーの組合せは、有意な差がなく、inSIRSとipSIRSの良好な分化を等しくもたらした。導出マーカーの商業的開発のためには、コスト効果、アッセイの複雑性およびqRT-PCRプラットフォームの容量などの他の因子が影響する。

【0592】

この例では、3または4を超えるマーカーの付加は性能を有意に改善せず、逆に、5以上の遺伝子のシグネチャーではAUCの低下が見られるが、これは統計モデルが付加的な情報データをほとんど付加しないバイオマーカーを含まざるを得ない場合、過剰適合およびノイズの付加が起こるからである。

【0593】

従って、例として、4遺伝子シグネチャー（0.986、95%CI0.964～1.00）が、inSIRSとipSIRSの分離に関して、簡便性、実用性および商業的リスクの間の適当なバランスを与える。さらに、4マーカーを使用した方程式は各バイオマーカーに等しく重みをかけ、これがまた、分析的または臨床的変動の場合にさらなるロバスト性を提供する。

【0594】

inSIRSとipSIRSを分離するために良好な診断力を提供する一例の方程式（他の中でも）は

診断スコア = $(\text{PLA2G7} - \text{PLAC8}) + (\text{CEACAM4} - \text{LAMP1})$
である。

【0595】

各バイオマーカーの値はPCRからのCt値である。inSIRSおよびipSIRS患者由来の臨床サンプルをPCRにて、これら4つのマーカーを用いて試験したところ、これらのマーカーのそれぞれのCt値は26～34の間に入ることが分かった。この患者集団では、各括弧のペア内の第1のバイオマーカーは、各括弧のペア内の第2のバイオマーカーよりも高い値を有する。よって、「診断スコア」は、0～12の間の値を有することが判明した。しかしながら、理論上、診断スコアは可能性として最高Ct値+／－最高Ct値であり得る。

【0596】

図23では、PCRおよび上記アルゴリズムの使用の結果が2つの患者集団に関して計算されたことを示す（「発見」N=63および「実現可能性」N=70）。各患者を臨床的かつ後向きに（注、サンプルが採取された時点ではない）inSIRS（黒い点）またはipSIRS（赤い点）のいずれかを有していること確認した。各患者サンプルはまた、計算されたSeptiCytスコアも含んでいた（左側のY軸）。0～12のスケールで、ipSIRSと確認された患者（赤い点）は、inSIRSと確認された患者に比べて高い診断スコアを得ることが見て取れる。さらに、所望の偽陰性率または偽陽性率（臨床データを用いたinSIRSまたはipSIRSの後向き診断と比較）によって、2つの状態を多少とも分離する任意のカットオフラインを引くことができる。この場合、このラインは、発見データセットにおける偽陰性ipSIRS判定の数がゼロとなり、かつ、実現可能性データセットにおける偽陰性ipSIRS判定の数が2と

10

20

30

40

50

なるよう、4の「SeptiCyte Score」に引かれる。逆に、発見データセットにおける偽陽性ipSIRS判定の数は4であり、実現可能性データセットにおける偽陽性ipSIRSの数は9である。明らかにこの場合、患者サンプルが偽陽性または偽陰性であるかどうかは、inSIRSまたはipSIRSの後向き臨床判定の人為的規準に依存する。

【0597】

よって、一例では、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定するために使用される場合、その方法は、PLA2G7遺伝子およびPLAC8遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第1のペアを決定すること、CEACAM4遺伝子およびLAMP1遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第2のペアを決定すること、およびバイオマーカー値の第1のペアと第2のペアを用いて指標を決定することを含み得る。

10

【0598】

従前に述べたように、指標は次に、inSIRSとipSIRSの間を識別するために特異的に確立された指標参照と比較することができる。

【0599】

以下、指標参照を確立するためのプロセスのプロセス例を、図24を参照してさらに詳細に説明する。

【0600】

この例では、ステップ2400で、プロセッシングシステム201は、参照集団に関して得られた測定バイオマーカー値の形態で参照データを決定する。参照データは適当ないずれの様式で取得してもよいが、典型的にはこれは複数の個体から遺伝子発現産物データを取得することを含む。

20

【0601】

これを達成するために、遺伝子発現産物データを、例えば、末梢血サンプルなどの生物学的サンプルを取得すること、および次に複数の参照バイオマーカーの活性、特に、レベルまたは存在量を評価するために、PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）などを含む核酸増幅プロセスといった定量プロセスを実施することによって収集する。相対的活性を示す定量値を、その後、参照データの一部として保存する。

【0602】

一例では、測定値は生データとして受容され、その後、前処理を受ける。このような生データは、PCR装置、アレイ（例えば、マイクロアレイ）スキャナ、シーケンシング装置などの機器からの出力、臨床記録または他の任意の生化学的、生物学的観察データなどの情報源から無修正で得られた情報に相当する。このステップは、生データを分析により良く適合された形式に変換するために使用できる。一例では、これは、生データを正規化し、それにより、異なる技術、または異なる装置などを用いて測定された場合でもバイオマーカー値が一貫性を示すように補助するために行われる。よって、正規化の目的は、検討下の特定の分析に直接帰属し得ないサンプル内の変動を除去することである。例えば、異なる部位におけるサンプル処理の違いによって起こった変動を除去するため。正規化の古典的な例としては、全般的データに関するZスコア変換、またはマイクロアレイのためのRMA正規化などのポピュラー・ドメイン・スペシフィック・ノーマライゼーション (popular domain specific normalization) が含まれる。

30

40

【0603】

しかしながら、また、単一のデータ取得装置で実施される単一サンプル試験などの一部の適用では、このステップは厳密には必要ではなく、この場合、関数は、入力と同一の出力を生じる零関数であり得ることも認識される。

【0604】

一例では、好ましいアプローチは、対数正規化データに対する対関数アプローチである。対数正規化は、装置から出力する際にデータが対数正規分布に従うことから、マイクロアレイデータに対する標準的なデータ変換である。対数変換を適用すると、データはプロ

50

セスに適した標準データとなる。

【0605】

個体は、対象とする1以上の状態を有すると診断された個体、ならびに健常個体を含むように選択される。状態は典型的には、医学的状态、獣医学的状态または他の健康状態であり、いずれの体調不良、疾患、疾患のステージ、疾患のサブタイプ、疾患の重篤度、または予後の異なる疾患なども含み得、本例では、inSIRSを有する少なくともいくつかの個体およびipSIRSを有する少なくともいくつかの個体を含む。これに関して、個体はまた一般に臨床評価も受け、それにより、状態が臨床的に同定可能となり、いずれかの評価または状態の表示は参照データの一部を形成する。

【0606】

測定されたバイオマーカー値は、そのようにして評価される優勢な状態に依存し、例えば、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定する場合では、使用されるバイオマーカーは上述のようなLAMP1、CEACAM4、PLAC8およびPLA2G7であろう。

【0607】

ひと度収集されれば、参照データはデータベース211に保存することができ、これは以降、続いての分析のためにプロセッシングシステム201により検索可能となるか、または分析のためにプロセッシングシステム201に直接提供され得る。

【0608】

上記プロセスの一部として、ステップ2410で、それらの測定値が首尾良く性能を示し、従って、妥当であることを保証するために、測定値が従来技術を用いてバリデートされる。

【0609】

ステップ2420で、各個体は参照集団とともに典型的には群に割り当てられる。これらの群は任意の適当な様式で定義されてよく、かつ、ある状態の存在、不在、程度、ステージ、重篤度、予後もしくは進行、他の検査もしくはアッセイ、または個体に関連する測定バイオマーカーの表示のうちいずれか1以上に基づいて定義されてよい。

【0610】

例えば、群の第1の選択は、SIRSに罹患している個体の1以上の群、ipSIRSに罹患している個体の1以上の群、およびinSIRSに罹患している個体の1以上の群を同定するためであり得る。さらなる群はまた、他の状態に罹患している個体に関して定義されてもよい。これらの群は重複する群を含んでもよく、従って例えば、健常個体およびSIRSを有する個体の群を定義することが望ましい場合があり、さらに、inSIRS患者をipSIRS患者から識別する、ならびにinSIRSまたはipSIRSの異なる程度（これらの群は共通にSIRSを有するが、患者の各群は臨床医が感染の存在を決定したかどうかで異なる）を識別するために定義される。加えて、個体の特徴、表現形質、または測定プロトコルなどに基づいてさらなる再分が実行されてもよく、従って、群はこれらのパラメーターに基づいて定義可能であり、それにより、ある状態を受けている個体の複数の群が定義され、各群は異なる表現形質または測定プロトコルなどに関連する。

【0611】

しかしながら、また、異なる群の同定は、例えば、参照個体の生物学的サンプル内のバイオマーカーの特定の活性に基づくなどの他の方法で行ってもよく、従って、状態に対する言及は限定されるものではなく、必要に応じて他の情報も使用可能であるということも認識される。

【0612】

群への分類が実施される方法は、好ましい実施によって異なり得る。一例では、これは、プロセッシングシステム201により、例えば、主成分分析(PCA)などの教師なしの方法(unsupervised methods)、k-平均法(k-means)または自己組織化マップ(Self Organizing Map)(SOM)などの教師ありの方法(supervised methods)を用いて自動的に実

10

20

30

40

50

行され得る。あるいは、これは、オペレーターに、グラフィックユーザーインターフェース（GUI）に提供される参照データを再検討させ、適当な入力コマンドを用いて各群を定義させることによって、オペレーターにより手動で実行されてもよい。

【0613】

ステップ2430で、各指標値を表す第1および第2の導出バイオマーカー値が決定される。第1および第2の指標値 $I n_1$ 、 $I n_2$ は、それぞれ第1のバイオマーカーと第2のバイオマーカーの濃度の比、および第3のバイオマーカーと第4のバイオマーカーの濃度の比に基づいて決定される。

$$I n_1 = (\text{PLA2G7} / \text{PLAC8})$$

$$I n_2 = (\text{CEACAM4} / \text{LAMP1})$$

10

【0614】

次に、ステップ2440で、指標値を用いて指標参照が確立され、次にこれは、その対象がある状態を有する尤度を確立するために対象に関する測定指標値を分析する際に使用される。

【0615】

特に、各群を示す指標値の範囲または分布を確立するために各参照群に関する指標値が統計的に分析され、以下にさらに詳細に述べるように、分布の例を図26に示す。

【0616】

以下、さらなる例を、図25Aおよび25Bを参照して説明する。

【0617】

この例では、ステップ2500で、サンプルを対象から取得する。サンプルは、決定されるバイオマーカー値の性質によって末梢血サンプルなどの好適ないずれのサンプルであってもよい。ステップ2505で、サンプルは調製を受け、これにより、これは測定デバイスに提供可能となり、かつ、ステップ2510の定量プロセスで使用可能となる。この例の目的では、定量プロセスはPCR増幅を含み、測定デバイスはPCR装置であるが、他の好適な技術も使用可能である。この場合、増幅時間 $A t$ (PLA2G7)、 $A t$ (PLAC8)、 $A t$ (CEACAM4)、 $A t$ (LAMP1) が、ステップ2515で4つのバイオマーカーのそれぞれに関して決定され、測定デバイスからプロセッシングシステム201へ移行される増幅時間は、プロセッシングシステム201が対応するバイオマーカー値の分析を実行することを可能とする。

20

30

【0618】

よって、ステップ2520で、プロセッシングシステム201は、増幅時間を用いて比を計算する。これに関して、増幅時間は $\log$ 値を表すので、当業者により認識されるように、増幅時間を差し引くことで比が求められる。

【0619】

よって、この例では、指標値は次のように決定される。

$$I n_1 = A t (\text{PLA2G7}) - A t (\text{PLAC8})$$

$$I n_2 = A t (\text{CEACAM4}) - A t (\text{LAMP1})$$

【0620】

ステップ2525で、プロセッシングシステム201は、次のように指標値の比を組み合わせることで指標値を決定する。

$$I n = I n_1 + I n_2$$

40

【0621】

次に、プロセッシングシステム201は、ステップ2530で、前記指標値を1以上の各指標参照と比較する。

【0622】

従前に記載したように、指標参照は、参照集団に関して導出され、対象が $i n S I R S$ または $i p S I R S$ に罹患している尤度を示すために使用される。これを達成するために、参照集団は、臨床評価に基づいて、それらの状態を有する／有さないまたはその状態の重篤度、リスクもしくは進行ステージの尺度の群に分類され、次いで、これは群間の識別

50

または重篤度、リスクもしくは進行ステージの尺度の提供を可能とする閾値指標値を評価するために使用される。

【0623】

比較は、前記指標を参照集団注の各群に関して決定された指標分布と比較することにより行われる。本例では、2つの参照群があり、一方はinSIRSを有すると診断された個体に対応し、他方はipSIRSを有すると診断された個体に対応する。この場合、比較の結果は、個体がinSIRSではなくipSIRSを有する尤度を決定するために使用できる。これは好ましい実施によっていくつかの異なる方法を用いて達成され得る。

【0624】

10

参照分布の例は図26に示され、これはinSIRSおよびipSIRSの両サンプルを含有する参照集団に関する指標値の分布を示す。密度(y軸)は、参照集団中にどれだけ共通のスコアがあるかを表す。図26では、inSIRS集団に関してほとんどの共通値は範囲1~8にあり、ipSIRS集団ではほとんどが範囲5~13にある。例として、新たなサンプルに関して計算された指標値が4であるとする。inSIRS集団中で4という値はこの値(A)で高密度を有し、一方、ipSIRS集団はこの値(B)で低密度を有し、このことは、このサンプルがinSIRSである可能性がより高いことを意味する。逆に、サンプルが10という指標スコアを有すれば、ipSIRS参照集団中でのこの値は高密度を有し(C)、一方、inSIRS集団は低密度を有し(D)、このことは、指標値が10のこのサンプルはipSIRS集団に属する可能性がより高いことを意味する。

20

【0625】

実際に、このプロセスは、スコア帯域に基づいて基本確率を決定することにより行うことができる。スコア帯域(すなわち、4~6)が与えられている場合、SIRSまたは敗血症を有する個体の割合が計算される。例えば、4~6の間のスコアの40%が敗血症であったとすれば、ある対象が4~6の間の指標値を有する場合、それらの対象は確率40%の敗血症を有する。よって、参照分布内に範囲が与えられている場合、ある群または別の群(SIRS/敗血症)に属する確率は、単に、その範囲内のその群の割合であり得る。

【0626】

30

もう1つの技術として標準ベイズ法がある。この場合、この技術は、inSIRSスコアの分布、ipSIRSスコアの分布および対象に関する指標値を使用する。この例では、inSIRS分布:pr(inSIRS)に属する、および別にipSIRS分布:pr(ipSIRS)に属する指標値の確率を生成するために標準スコアまたは等価物を使用される。ベイズ法は、個体分布が与えられた場合にipSIRSの確率を生成するために使用される。

【0627】

よって、2以上の群(すなわち、inSIRS/ipSIRS)に関して導出バイオマーカー分布が与えられた場合、単一の未知サンプルの、各分布への帰属関係の確率が例えば、標準スコア(zスコア)を用いて計算され得る(p値)。次に、各分布に関するp値は、例えば、ベイズルールまたは他のいずれかの確率計算法(頻度論者または経験もしくは機械学習法を含む)を用いて組み合わせ、各クラス(すなわち、inSIRS/ipSIRS)に関する全体確率とすることができる。

40

【0628】

よって、ひと度、指標値が導出され、指標分布と比較されれば、この比較の結果が、ステップ2535で対象がipSIRSを有する尤度を計算するためにプロセッシングシステム201により使用され、これがステップ2540でこれらの結果の表現を作成するために使用され、ステップ2545で、例えば、臨床医または医師に対してディスプレイ表示が提供される。これはeメールの一部、またはダッシュボード表示など、クライアントデバイス上に表現をディスプレイ表示することによって達成され得る。

50

【0629】

表現の一例を図27Aおよび27Bに示す。

【0630】

この例では、表現2700は、直線スケール2720に対して移動するポインター2710を含む。この直線スケールは、対象がレベル1、2、3または4に罹患しているかどうかを示す領域2721、2722、2723、2724に分割される。対応する指標数値はステップ2730でディスプレイ表示され、対応する値がSIRS (in SIRS) または敗血症 (ip SIRS) の尤度を表すかどうかの表示がステップ2740で示される。スコアの英数表示は、ステップ2751で、ステップ2752の敗血症を有する生物学的対象の関連確率とともに示される。

10

【0631】

この例に示されるように、ポインターが位置する直線スケールの領域は強調され、対象がそのスケール状に位置する場所を絶対的に明らかにするために最も可能性の低い診断はグレイアウトされる。この表現における結果は、ステップ2545でディスプレイに表示された場合、臨床医が直ちに理解し、迅速な診断を行うことが容易である。

【0632】

上記から生物学的対象が in SIRS または ip SIRS を有する尤度を評価する上で使用するための方法が提供されると認識され、その方法は、1以上のプロセッシングデバイスにおいて、

a) バイオマーカー値のペアを決定すること、前記バイオマーカー値のペアは、

20

i) PLA2G7 遺伝子および PLAC8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第1のペア；

i i) CEACAM4 遺伝子および LAMP1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第2のペア

からなる群から選択される；

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること；

c) 予め決定された第1および第2の指標参照をデータベースから検索すること、前記第1および第2の指標参照は、参照集団の第1および第2の群から決定された指標に基づいて決定され、これらの群のうち一方はその医学的状态を有すると診断された個体からなる；

30

d) 前記指標を第1および第2の指標参照と比較すること；

e) 比較の結果を用いて対象がその医学的状态を有することを示す確率を決定すること；および

f) 前記確率の表現を作成すること、前記表現は、ユーザーが、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価することができるようディスプレイに表示される、を含む。

【0633】

同様に、生物学的対象が in SIRS または ip SIRS を有する尤度を決定するための装置が提供され得、その装置は

40

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得するサンプル採取デバイス、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量する測定デバイス、前記バイオマーカー値のペアは、

i) PLA2G7 遺伝子および PLAC8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第1のペア；

i i) CEACAM4 遺伝子および LAMP1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第2のペア

からなる群から選択される；

50

- c) i) 前記測定デバイスからバイオマーカ値のペアの提示を受け取る；
 - ii) 前記バイオマーカ値を用い、第1および第2のポリヌクレオチド発現産物の濃度比を用いて指標を決定する；
 - iii) 前記指標を少なくとも1つの指標参照と比較する；
 - iv) 比較の結果を用いて、対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する；および
 - v) ユーザーへのディスプレイ表示のために指標および尤度の表現を作成する
- 少なくとも1つのプロセッシングデバイスを含む。

【0634】

提供され得るさらなる方法は、生物学的対象において *in SIRS* と *ip SIRS* とを識別することを含み、その方法は、

a) *SIRS* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む；

b) 測定デバイスにおいて、

i) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること；

ii) (1) PLA2G7 遺伝子および PLAC8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第1のペアに関する増幅量；

(2) CEACAM4 遺伝子および LAMP1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第2のペアに関する増幅量

を含む、ポリヌクレオチド発現産物の定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること；

c) プロセッシングシステムにおいて、

i) 前記増幅量を検索すること；

ii) (1) 第1のペアに関して増幅量の間の違いを決定することによりポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの濃度比を示す第1の導出バイオマーカ値を決定すること；

(2) 第2のペアに関して増幅量の間の違いを決定することによりポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの濃度比を示す第1の導出バイオマーカ値を決定すること；

(3) 第1の導出バイオマーカ値と第2の導出バイオマーカ値を加算することにより指標を決定すること；

iii) 予め決定された第1および第2の指標参照をデータベースから検索すること、前記第1および第2の指標参照は、参照集団の第1および第2の群から決定された指標の分布であり、第1および第2の群はそれぞれ *in SIRS* および *ip SIRS* を有すると診断された個体からなる；

iv) 前記指標を第1および第2の指標参照と比較すること；

v) 比較の結果を用いて対象が第1の群または第2の群に分類される確率を決定すること；

vi) 前記指標および前記確率を少なくとも部分的に示す表現を作成すること；および

vii) ユーザーが、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価できるように、ユーザーに前記表現を提供することを含む。

【0635】

加えて、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法が提供され得、その方法は、

a) 複数のバイオマーカ値を決定すること、各バイオマーカ値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカに関して測定または導出された値を

10

20

30

40

50

示し、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す；

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、ここで、

i) 少なくとも2つのバイオマーカーが、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり；および

ii) 指標が、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示す、
ことを含む。

【0636】

本明細書および以下の特許請求の範囲を通じ、文脈がそうではないことを必要としない限り、「含んでなる(comprise)」および「含んでなる(comprises)」または「含んでなる(comprising)」などの変形は、示された整数または整数もしくはは工程の群を包含するが、他の任意の整数または整数の群を排除しないことを暗に示すと理解される。

【0637】

当業者ならば、多くの変形および改変が明らかとなることを認識するであろう。当業者に明らかとなるこのような変形および改変は、本発明が記載に広く出てくる趣旨および範囲内にあると見なされるべきである。

【0638】

【表 5】

表 1

ihgnc ^s 遺伝子名	配列番号	LRRC42	29	TIPL	58	MRPS15	87
PRKCZ	1	C1orf175//TTC4	30	SFT2D2	59	RRAGC	88
SKI	2	TMEM61	31	CACNA1E	60	COL9A2	89
RER1	3	FPGT//TNNI3K	32	SMG7	61	TESK2	90
TASIR1	4	ACADM	33	OCLM	62	NRD1	91
VAMP3	5	SPATA1	34	RGS2	63	KTI12	92
AGTRAP	6	EPHX4	35	ZC3H11A//RP11-74E24.2	64	CC2D1B	93
VPS13D	7	RPAP2	36	MFSD4	65	YIPF1	94
KLHDC7A	8	RPL5//SNORA66//S	37	IL20	66	JAK1	95
NBL1//C1orf151	9	NORD21//FAM69A	38	RPS6KC1	67	SLC35D1	96
MDS2	10	RTCD1	39	C1orf95	68	DIRAS3	97
RCAN3	11	SLC30A7	40	ARF1	69	ZZZ3	98
LDLRAP1	12	RNPC3//AMY2B	41	GALNT2	70	GNP5	99
MAN1C1	13	CELSR2	42	TNFRSF4	71	ZNHIT6	100
SH3BGR13	14	AHCYL1	43	NADK	72	ODF2L	101
DHDDS	15	CEPT1//DRAM2	44	FLJ14100//C1orf86	73	SEP15	102
HCRTR1	16	CHIA	45	GPR153	74	BARHL2	103
CCDC28B	17	LIX1L	46	RERE	75	GCLM	104
LCK	18	UPF0627	47	SLC2A7	76	CLCC1//GPSM2//C1orf62	105
ZNF362	19	MRPS21	48	SDHB	77	SORT1	106
THRAP3	20	TNFAIP8L2	49	RNF186	78	SLC16A4	107
PIE//CCDC25	21	SMCP	50	DDOST	79	PTHF1	108
CAP1	22	DCST1	51	GPN2	80	RSBN1	109
CTPS	23	RAG1AP1	52	RPA2	81	DENND2C//BCAS2	110
C1orf84	24	C1orf182	53	PEF1	82	CD58	111
FAAH	25	HAPLN2	54	PTP4A2	83	SPAG17//WDR3	112
DMBX1	26	NTRK1	55	TRIM62	84	REG4//NBPF7	113
CYP4B1	27	CD1E	56	PHC2	85	RP11-9412.2//NBPF16//N	114
BTF3L4	28	TOMM40L//NR1I3	57	LSM10	86	BP11//NBPF15//N	
		POU2F1					

10

20

30

40

GNLY	198
KCNIP3	199
CNNM4	200
CNNM3	201
ZAP70	202
LIPT1//MRPL30	203
MAP4K4	204
IL1R2	205
IL1R1	206
IL18R1	207
POLR1B	208
CHCHD5	209
IL1RN	210
PSD4	211
DDX18	212
INSIG2	213
TMEM177//LOC100125918	214
RALB	215
PROC	216
GPR17//LOC100291428//LIMS2	217
IMP4	218
FAM123C	219
ACVR2A	220
MBD5	221
LYPD6B	222
SLC4A10	223
UBR3	224
HAT1	225
ITGA6	226

TARBP1	168
CHML	169
AKT3	170
SMYD3	171
AHCTF1	172
OR1C1	173
NCOA1	174
HADHB	175
ABHD1//PREB	176
SPAST	177
SLC30A6//DDX50	178
CRIP1	179
MSH2	180
FOXN2	181
CCDC104	182
VRK2	183
AHSA2//USP34	184
OTX1	185
AFTPH	186
CEP68	187
PLEK	188
ANXA4	189
MXD1	190
NAGK	191
SMYD5//NOTO	192
MTHFD2	193
TTC31	194
SEMA4F	195
TMSB10	196
SH2D6	197

F5	140
PIGC	141
KIAA0040	142
TOR1AIP2//TOR1AIP1//IFRG15	143
STX6//KIAA1614	144
EDEM3	145
UCHL5	146
DENND1B	147
DDX59	148
KIF21B	149
ARL8A	150
CYB5R1	151
MYBPH	152
CHI3L1	153
PIK3C2B//LOC100130573	154
NUAK2	155
NUCKS1	156
FAIM3	157
PLXNA2	158
SLC30A1	159
LPGAT1	160
ANGEL2	161
RAB3GAP2//AURKA PS1//AURKA//SNO RA36B	162
TP53BP2	163
NVL	164
TMEM63A	165
PARP1	166
ITPKB	167

BPF8//NBPF20//NB PF10//NBPF14//NB PF1//LOC10028814 2//NBPF12//KIAA1 245//LOC1002901 37	
APH1A	115
POGZ	116
TDRKH	117
THEM4	118
S100A11	119
CRNN	120
SPRR2C	121
S100A12	122
S100A8	123
GATAD2B//PLIN2	124
DENND4B	125
PBXIP1	126
PYGO2	127
SHC1	128
DCST2	129
GBA//GBAP	130
ASH1L	131
RIT1	132
MEF2D	133
AIM2	134
COPA	135
DEDD	136
TADA1L	137
GPA33	138
CD247	139

10

20

30

40

ZAK	227	PPM1G	257	MPP4	287	GYG1	317
OSBPL6	228	NLR4	258	INO80D	288	SELT	318
PLEKHA3	229	CDC42EP3	259	KLF7	289	MED12L	319
ZC3H15	230	HNRP1L	260	FAM119A	290	RAP2B	320
COL3A1	231	COX7A2L	261	NGEF	291	MYNN	321
GLS	232	KCNKG3	262	ARL4C	292	ABCF3	322
OBFC2A	233	CALM2//C2orf61	263	RAB17	293	VPS8	323
COQ10B	234	BCL11A	264	HDLBP	294	HRG	324
MARS2	235	XPO1	265	LRRN1	295	EIF4A2//SNORA4	325
CFLAR	236	NAT8B	266	SETD5	296	LPP	326
NOP58	237	DUSP11	267	IRAK2	297	CCDC50	327
FAM117B	238	MOGS	268	C3orf42	298	LOC152217	328
CYP20A1	239	SNRNP200	269	TSEN2	299	TADA3L	329
FASTKD2	240	SEMA4C	270	NR2C2//MRPS25	300	SEC13	330
PIKFYVE	241	MITD1	271	UBE2E1	301	TIMP4	331
C2orf62	242	IL1A	272	C3orf35	302	METTL6	332
SLC11A1	243	SLC35F5	273	SNRK	303	DAZL//DAZ4//DAZ3//DAZ2	333
AGFG1	244	CCDC93	274	ZNF197	304	SATB1//TBC1D5	334
CHRNA1	245	CLASP1	275	GNAI2	305	SCN10A	335
EIF4E2	246	SAP130	276	ALAS1	306	SEC22C	336
TRPM8	247	YSK4	277	PRKCD	307	ZDHHC3a	337
LRRFIP1	248	GTDC1	278	CACNA1D	308	ZDHHC3b	338
GAL3ST2	249	ORC4L	279	PXK	309	SLC6A20	339
TMEM18	250	NR4A2//FLJ46875	280	PTPRG	310	UQCRC1	340
LAPTM4A	251	DPP4	281	ATXN7	311	PRKAR2A	341
SF3B14	252	GALNT3	282	SLC35A5	312	IMPDH2	342
TP53I3	253	SCN7A	283	SLC15A2	313	CCDC71	343
UNQ2999	254	FRZB	284	CCDC48	314	UBA7	344
GPR113//SELI	255	STK17B	285	DNAJC13	315	CAMKV	345
MPV17	256	CLK1//PP1L3	286	CLDN18	316		

10

20

30

40

WDR82	346	TMEM33//DCAF4L1	374	GPRIN3	403	GRPEL2	432
LMOD3	347	KIT	375	PPA2	404	MFAP3	433
FOXPI	348	ENAM	376	COL25A1	405	GABRA6	434
MORC1	349	FAM47E//STBD1	377	C4orf3	406	GABRA1	435
ATG3	350	ENOPH1	378	QRPR	407	DOCK2	436
GSK3B//LOC100129275	351	PDLIM5	379	MFSD8	408	RANBP17//USP12	437
HCLS1	352	CCDC109B//HIGD1A//CCDC13	380	MAP9	409	ERGIC1	438
KPNA1	353	EGF	381	PDGFC	410	ATP6V0E1//SNORA74B	439
PTPLB	354	PCDH10	382	TKTL2	411	ZNF346	440
C3orf22	355	RAB33B	383	ACSL1	412	NSD1	441
RPN1	356	TMEM184C	384	SUB1//TMEM183A	413	CLPTM1L	442
KIAA1257//ACAD9//LOC100132731	357	RBM46	385	CARD6	414	UGT3A1	443
FOXL2	358	GRIA2	386	MCCC2	415	GDNF	444
MECOM	359	C4orf39	387	TNPO1	416	TTC33	445
PLD1	360	KLHL2	388	PDE8B	417	hCG_2039148	446
GNB4	361	TLL1	389	PAPD4	418	MOCS2	447
MRPL47	362	F11	390	THBS4	419	SLC38A9	448
KLHL6	363	SLBP	391	FAM151B	420	CCDC125	449
THPO	364	HAUS3//POLN	392	RASGRF2	421	ANKRA2	450
ETV5	365	PPARGC1A	393	SNX2	422	HAPLN1	451
BCL6//LOC100131635	366	TLR10	394	LMNB1//PCIF1	423	CCNH	452
ATP13A5	367	C4orf34	395	MEGF10	424	TMEM161B	453
TMEM44	368	TXK	396	LEAP2	425	MBLAC2	454
KIAA1530	369	RPL21P44	397	TCF7	426	MCTP1	455
TACC3	370	KDR	398	KDM3B	427	TICAM2//TMED7//T	456
CNO	371	RCHY1	399	CXXC5	428	MED7-TICAM2	457
BST1	372	CNOT6L	400	SLC4A9	429	KIF3A	458
KLF3	373	PLAC8	401	ANKHD1-EIF4EBP3//ANKHD1//EIF4EBP3	430	C5orf15	459
		HPSE	402	KIAA0141	431	CXCL14	460

WDR82	346	TMEM33//DCAF4L1	374	GPRIN3	403	GRPEL2	432
LMOD3	347	KIT	375	PPA2	404	MFAP3	433
FOXPI	348	ENAM	376	COL25A1	405	GABRA6	434
MORC1	349	FAM47E//STBD1	377	C4orf3	406	GABRA1	435
ATG3	350	ENOPH1	378	QRPR	407	DOCK2	436
GSK3B//LOC100129275	351	PDLIM5	379	MFSD8	408	RANBP17//USP12	437
HCLS1	352	CCDC109B//HIGD1A//CCDC13	380	MAP9	409	ERGIC1	438
KPNA1	353	EGF	381	PDGFC	410	ATP6V0E1//SNORA74B	439
PTPLB	354	PCDH10	382	TKTL2	411	ZNF346	440
C3orf22	355	RAB33B	383	ACSL1	412	NSD1	441
RPN1	356	TMEM184C	384	SUB1//TMEM183A	413	CLPTM1L	442
KIAA1257//ACAD9//LOC100132731	357	RBM46	385	CARD6	414	UGT3A1	443
FOXL2	358	GRIA2	386	MCCC2	415	GDNF	444
MECOM	359	C4orf39	387	TNPO1	416	TTC33	445
PLD1	360	KLHL2	388	PDE8B	417	hCG_2039148	446
GNB4	361	TLL1	389	PAPD4	418	MOCS2	447
MRPL47	362	F11	390	THBS4	419	SLC38A9	448
KLHL6	363	SLBP	391	FAM151B	420	CCDC125	449
THPO	364	HAUS3//POLN	392	RASGRF2	421	ANKRA2	450
ETV5	365	PPARGC1A	393	SNX2	422	HAPLN1	451
BCL6//LOC100131635	366	TLR10	394	LMNB1//PCIF1	423	CCNH	452
ATP13A5	367	C4orf34	395	MEGF10	424	TMEM161B	453
TMEM44	368	TXK	396	LEAP2	425	MBLAC2	454
KIAA1530	369	RPL21P44	397	TCF7	426	MCTP1	455
TACC3	370	KDR	398	KDM3B	427	TICAM2//TMED7//T	456
CNO	371	RCHY1	399	CXXC5	428	MED7-TICAM2	457
BST1	372	CNOT6L	400	SLC4A9	429	KIF3A	458
KLF3	373	PLAC8	401	ANKHD1-EIF4EBP3//ANKHD1//EIF4EBP3	430	C5orf15	459
		HPSE	402	KIAA0141	431	CXCL14	460

WDR82	346	TMEM33//DCAF4L1	374	GPRIN3	403	GRPEL2	432
LMOD3	347	KIT	375	PPA2	404	MFAP3	433
FOXPI	348	ENAM	376	COL25A1	405	GABRA6	434
MORC1	349	FAM47E//STBD1	377	C4orf3	406	GABRA1	435
ATG3	350	ENOPH1	378	QRPR	407	DOCK2	436
GSK3B//LOC100129275	351	PDLIM5	379	MFSD8	408	RANBP17//USP12	437
HCLS1	352	CCDC109B//HIGD1A//CCDC13	380	MAP9	409	ERGIC1	438
KPNA1	353	EGF	381	PDGFC	410	ATP6V0E1//SNORA74B	439
PTPLB	354	PCDH10	382	TKTL2	411	ZNF346	440
C3orf22	355	RAB33B	383	ACSL1	412	NSD1	441
RPN1	356	TMEM184C	384	SUB1//TMEM183A	413	CLPTM1L	442
KIAA1257//ACAD9//LOC100132731	357	RBM46	385	CARD6	414	UGT3A1	443
FOXL2	358	GRIA2	386	MCCC2	415	GDNF	444
MECOM	359	C4orf39	387	TNPO1	416	TTC33	445
PLD1	360	KLHL2	388	PDE8B	417	hCG_2039148	446
GNB4	361	TLL1	389	PAPD4	418	MOCS2	447
MRPL47	362	F11	390	THBS4	419	SLC38A9	448
KLHL6	363	SLBP	391	FAM151B	420	CCDC125	449
THPO	364	HAUS3//POLN	392	RASGRF2	421	ANKRA2	450
ETV5	365	PPARGC1A	393	SNX2	422	HAPLN1	451
BCL6//LOC100131635	366	TLR10	394	LMNB1//PCIF1	423	CCNH	452
ATP13A5	367	C4orf34	395	MEGF10	424	TMEM161B	453
TMEM44	368	TXK	396	LEAP2	425	MBLAC2	454
KIAA1530	369	RPL21P44	397	TCF7	426	MCTP1	455
TACC3	370	KDR	398	KDM3B	427	TICAM2//TMED7//T	456
CNO	371	RCHY1	399	CXXC5	428	MED7-TICAM2	457
BST1	372	CNOT6L	400	SLC4A9	429	KIF3A	458
KLF3	373	PLAC8	401	ANKHD1-EIF4EBP3//ANKHD1//EIF4EBP3	430	C5orf15	459
		HPSE	402	KIAA0141	431	CXCL14	460

WDR82	346	TMEM33//DCAF4L1	374	GPRIN3	403	GRPEL2	432
LMOD3	347	KIT	375	PPA2	404	MFAP3	433
FOXPI	348	ENAM	376	COL25A1	405	GABRA6	434
MORC1	349	FAM47E//STBD1	377	C4orf3	406	GABRA1	435
ATG3	350	ENOPH1	378	QRPR	407	DOCK2	436
GSK3B//LOC100129275	351	PDLIM5	379	MFSD8	408	RANBP17//USP12	437
HCLS1	352	CCDC109B//HIGD1A//CCDC13	380	MAP9	409	ERGIC1	438
KPNA1	353	EGF	381	PDGFC	410	ATP6V0E1//SNORA74B	439
PTPLB	354	PCDH10	382	TKTL2	411	ZNF346	440
C3orf22	355	RAB33B	383	ACSL1	412	NSD1	441
RPN1	356	TMEM184C	384	SUB1//TMEM183A	413	CLPTM1L	442
KIAA1257//ACAD9//LOC100132731	357	RBM46	385	CARD6	414	UGT3A1	443
FOXL2	358	GRIA2	386	MCCC2	415	GDNF	444
MECOM	359	C4orf39	387	TNPO1	416	TTC33	445
PLD1	360	KLHL2	388	PDE8B	417	hCG_2039148	446
GNB4	361	TLL1	389	PAPD4	418	MOCS2	447
MRPL47	362	F11	390	THBS4	419	SLC38A9	448
KLHL6	363	SLBP	391	FAM151B	420	CCDC125	449
THPO	364	HAUS3//POLN	392	RASGRF2	421	ANKRA2	450
ETV5	365	PPARGC1A	393	SNX2	422	HAPLN1	451
BCL6//LOC100131635	366	TLR10	394	LMNB1//PCIF1	423	CCNH	452
ATP13A5	367	C4orf34	395	MEGF10	424	TMEM161B	453
TMEM44	368	TXK	396	LEAP2	425	MBLAC2	454
KIAA1530	369	RPL21P44	397	TCF7	426	MCTP1	455
TACC3	370	KDR	398	KDM3B	427	TICAM2//TMED7//T	456
CNO	371	RCHY1	399	CXXC5	428	MED7-TICAM2	457
BST1	372	CNOT6L	400	SLC4A9	429	KIF3A	458
KLF3	373	PLAC8	401	ANKHD1-EIF4EBP3//ANKHD1//EIF4EBP3	430	C5orf15	459
		HPSE	402	KIAA0141	431	CXCL14	460

10

20

30

40

C441208		
GPR141		550
STARD3NL		551
POU6F2		552
CDC2L5		553
ZMIZ2		554
UPP1		555
ZNF273		556
KCTD7//RABGEF1		557
RABGEF1//tcag7.9		558
67//tcag7.951//KC		
TD7//LOC1002933		
33		
CCDC132		559
PVRIG//PILRB//ST		560
AG3		
PILRB//PVRIG//ST		561
AG3		
C7orf51		562
GNB2		563
LRR17		564
LRRN3		565
CFTR		566
LSM8		567
LUC7L2		568
MGAM//LOC10012		569
4692		
GIMAP7		570
INSIG1		571
RBM33		572
ICA1		573
FAM126A		574
HIBADH		575

RXRB		520
VPS52		521
TCPI1		522
CLPS		523
PGC		524
ZNF318		525
YIPF3		526
MRPL14		527
PLA2G7		528
PKHD1		529
IL17F		530
HTR1B		531
GABRR2		532
UBE2J1		533
BACH2		534
MCM9		535
VNN1		536
IL20RA		537
FLJ27255		538
T		539
RPS6KA2		540
HGC6.3		541
UNC84A//C7orf20		542
SDK1		543
ZDHHC4		544
C7orf26		545
GLCC11//tcag7.903		546
GPNMB		547
CCDC126		548
WIPF3//ZNF2//LO		549

MAPK13		490
PNPLA1		491
SFRS3		492
CDKN1A		493
FOXP4		494
CUL9		495
RUNX2		496
ZNF451		497
SOBP		498
C6orf182		499
KIAA1919		500
RWDD1		501
KPNA5		502
TPD52L1		503
ARG1		504
RAB32		505
ARID1B		506
SLC22A3		507
SERPINB1		508
C6orf146		509
GCM2		510
ATXN1		511
DCDC2//KAAG1		512
HIST1H3I		513
HIST1H4L		514
GABBR1		515
RNA243		516
DDAH2		517
CLIC1		518
NEU1		519

KLHL3		461
CD14		462
YIPF5		463
LARS		464
DCTN4		465
CCDC69		466
ATOX1		467
TMD4		468
ADAM19		469
SLIT3		470
RNF44		471
DOK3		472
MGAT4B//SQSTM1		473
C5orf45//SQSTM1		474
RASGEF1C		475
MGAT1		476
IRF4		477
HIVEP1		478
E2F3		479
HIST1H4I		480
HIST1H2BM		481
MOG		482
ZNRD1//NCRNA00		483
171		
TRIM15		484
HCG27		485
BAT2//SNORA38		486
CYP21A2		487
ITPR3		488
MAPK14		489

10

20

30

40

FBXW5	663
C10orf18	664
FBXO18	665
GATA3	666
CUGBP2	667
VIM	668
STAM	669
WAC	670
BAMBI	671
ZNF487//LOC439911	672
ALOX5	673
WDFY4	674
SRGN	675
CCDC109A	676
FAM149B1//FAM149B2	677
MINPP1	678
PTEN//PTENP1	679
ENTPD1//C10orf131	680
ABCC2	681
SFXN2	682
SHOC2	683
ACSL5	684
BCCIP//DHX32	685
FAM188A	686
CUBN	687
SVIL//hCG_1783494	688
FAM13C//PHYHIP1	689
ATAD1	690

RGP1//GBA2	633
TGFB1	634
C9orf6//IKBKAP	635
IMAGE5303689	636
ATP6V1G1	637
TLR4	638
SET	639
MRPL41	640
C9orf68	641
HAUS6//SCARNA8	642
KLHL9	643
C9orf82	644
NDUFB6//DFEB	645
SIT1	646
FAM108B1	647
TRPM6	648
FRMD3	649
SLC28A3	650
BICD2	651
C9orf84	652
AKNA	653
MEGF9	654
C5	655
GOLGA1//SCAI	656
SH2D3C	657
FAM102A	658
FLJ10232	659
ASB6	660
BAT2L	661
EDF1	662

SGK196	604
UBE2V2	605
FLJ46365	606
SNTG1	607
TRIM55	608
C8orf45	609
PREX2	610
PLEKHF2	611
BAALC//FLJ10489	612
TTC35	613
MTBP	614
ZHX2	615
RNF139	616
TG	617
DENND3//C8orf60	618
TNFRSF10D	619
TRIM35	620
GSR	621
WHSC1L1	622
PCMTD1//PXDNL	623
NCOA2	624
TRAM1//LOC286190	625
RUNX1T1	626
EXT1	627
DDEF1IT1	628
CDC37L1	629
UBE2R2	630
UBAP1//KIF24	631
GALT	632

TRIL	576
SCRN1	577
ELMO1	578
INHBA	579
CAMK2B	580
NPC1L1	581
DDC//LOC100129427	582
NSUN5//NSUN5B//NSUN5C	583
CLDN3	584
C7orf23//DMTF1	585
SRI	586
BET1	587
MCM7	588
GATS	589
ATXN7L1//RINT1//EFCAB10	590
KIAA1549	591
SLC37A3	592
SMARCD3	593
MLL3//BAGE2	594
CLN8	595
MSRA	596
PIWIL2	597
NEFM//LOC100129717	598
EPHX2	599
LEPROTL1	600
MAK16//C8orf41	601
AP3M2	602
FNTA	603

10

20

30

40

PXMP2//PGAM5	780
DCP1B	781
SLC2A3//SLC2A14	782
C3AR1	783
PLBD1	784
TM7SF3	785
ASB8//PHB	786
LMBR1L	787
FMNL3//PRPF40B	788
AAAS	789
NFE2	790
GPR84	791
CD63	792
SARNP//DNAJC14	793
NACA	794
CDK4//TSPAN31	795
TMBIM4//LOC100133322	796
IL22	797
LIN7A	798
HAL	799
APPL2	800
GLTP	801
GIT2	802
VPS29	803
PPTC7	804
DDX54//CCDC42B	805
SLC24A6	806
SDS	807
RBM19	808

CCDC82	751
KIAA1826	752
MPZL3	753
MPZL2	754
H2AFX	755
SIAE	756
ZBTB44	757
HSN2	758
ADIPOR2	759
NCAPD2//SCARNA10//FADS1	760
PTPN6	761
CLEC4D	762
CDKN1B	763
GOLT1B	764
FAR2	765
FGD4	766
TMEM106C	767
TMBIM6	768
C12orf62	769
PRR13//PCBP2	770
DGKA	771
COQ10A	772
TSPAN31	773
CDK4/MARCH9/C3HC4	774
LEMD3	775
IRAK3	776
TMTC3	777
ACTR6	778
TCTN1	779

C11orf30	721
C11orf82	722
TMEM126B	723
C11orf73	724
PIWIL4	725
LOC100132686	726
PAFAH1B2	727
UBE4A	728
TRAPPC4	729
SC5DL	730
VWA5A//OR10D1P	731
STT3A	732
VPS26B	733
TRIM21	734
ZBED5	735
SAAL1	736
FANCF	737
LIN7C	738
PHF21A	739
CUGBP1	740
OSBP	741
CYBASC3	742
TUT1	743
SLC25A45	744
LTBP3	745
EIF1AD	746
GAB2	747
CREBZF	748
PICALM	749
SLC36A4	750

ANKRD22	691
FLJ34077	692
COX15	693
ERLIN1	694
ACTR1A	695
ABLIM1	696
RAB11FIP2	697
C10orf84	698
PRDX3	699
C10orf119	700
NSMCE4A	701
TALDO1//INTS8	702
TNNT3	703
FXC1	704
PDE3B	705
DNAJC24	706
PTPRJ//OR4B1	707
C11orf31	708
TMEM109	709
CD6	710
CD5	711
TMEM138	712
POLR2G	713
TMEM179B	714
NAT11	715
OTUB1	716
RBM14//RBM4	717
AIP	718
PFIA1	719
IL18BP//NUMA1	720

HIF1A	896
SYNE2	897
EXD2	898
SLC39A9	899
SFRS5	900
PCNX	901
SIPA1L1//SNORD5 6B//LOC145474//L OC283567	902
YLP1M1	903
BATF	904
FLVCR2//RPS24	905
GPR65	906
TDP1	907
EVL	908
ZNF839	909
TDRD9	910
INF2	911
PLD4	912
MTA1//LOC647310 //LOC100128343	913
NDRG2	914
DAD1//OR6J1	915
SLC7A8	916
IPO4	917
TM9SF1	918
ADCY4	919
RIPK3	920
EAPP	921
BAZ1A	922
NFKBIA	923

ELF1	867
LCP1	868
KPNA3	869
C13orf1	870
DLEU2//DLEU2L	871
GUCY1B2	872
INTS6	873
DACH1	874
TBC1D4	875
EDNRB	876
UGGT2	877
GPR183	878
LIG4	879
ANKRD10	880
RASA3	881
RNASE2//LOC6433 32	882
RPGRI1P1	883
IRF9	884
TSSK4	885
C14orf21	886
SCFD1	887
FANCM	888
ABHD12B	889
PTGDR	890
FBXO34//KIAA083 1	891
C14orf101	892
ACTR10	893
ARID4A	894
JKAMP	895

ZMYM2	839
SPATA13//C1QTNF 9	840
NUPL1	841
PAN3//EEF1A1//CH CHD2	842
ALOX5AP	843
EEF1DP3	844
KL	845
UFM1	846
NARG1L	847
ITM2B	848
FNDC3A	849
CDADC1	850
ARL11	851
LMO7	852
DNAJC3	853
TM9SF2	854
CLYBL	855
PCCA	856
ABHD13	857
LAMP1	858
TMCO3	859
UPF3A	860
ZMYM5//ZMYM2	861
ZDHHC20//LOC728 099	862
PARP4	863
MTMR6//LOC64648 2	864
HSPH1	865
N4BP2L2//CG030	866

MED13L	809
C12orf49	810
FBXO21	811
WSB2	812
TAOK3	813
CIT	814
RAB35	815
RPLP0	816
PXN	817
TRIAP1	818
SFRS9	819
POP5	820
UNQ1887	821
C12orf43	822
ANAPC5	823
KDM2B	824
MORN3	825
TMEM120B//RHOF	826
LOC338799	827
DIABLO//B3GNT4	828
VPS33A	829
CLIP1	830
PITPNM2	831
EIF2B1	832
CCDC92	833
NCOR2	834
DHX37	835
DDX51	836
POLE	837
GOLGA3	838

10

20

30

40

SEC23A	924	CHP	954	MEF2A//LYSMD4	981	MTHFS	1008
C14orf104	925	JMJD7- PLA2G4B//JMJD7// PLA2G4B	955	NIPAZ//CYFIP1	982	ST20//C15orf37	1009
C14orf138	926	HAUS2	956	HERC2//HERC2P2// HERC2P3//LOC440 248	983	TMC3	1010
SOS2	927	C15orf63//SERF2	957	MTMR10//MTMR15	984	AP3B2	1011
NIN	928	B2M	958	C15orf24	985	C15orf40	1012
PYGL	929	TRIM69	959	SLC12A6	986	WDR73	1013
CNIH	930	PLDN	960	LPCAT4	987	NTRK3	1014
DHRS7	931	SQRLD	961	INO80	988	DET1	1015
WDR89	932	GALK2	962	OIP5	989	TM2D3	1016
ACTN1	933	USP8	963	ZFP106	990	WDR90	1017
NUMB	934	GLDN	964	CDAN1	991	RHOT2//FBXL16	1018
C14orf43	935	MAPK6	965	SPG11//ISLR	992	TMEM204	1019
ABCD4	936	LACTB	966	SPPL2A	993	CRAMP1L//HN1L	1020
KIAA0317	937	RAB8B	967	GNB5//LOC100129 973	994	MAPK8IP3	1021
NEK9	938	APH1B	968	MYO5A	995	TBL3	1022
ANGEL1	939	USP3//LOC100130 855	969	ARPP19	996	TSC2	1023
SPTLC2	940	SNX1	970	RAB27A	997	KCTD5//PRO0461// PDPK1	1024
SERPINA6	941	LBXCOR1//PIAS1// CALML4	971	CCPG1//PIGB//DYX 1C1	998	CLUAP1	1025
DICER1	942	NEO1	972	BNIP2	999	DNAE1	1026
BCL11B	943	MPI	973	CA12	1000	DNAJ3	1027
ANKRD9	944	FBXO22//FBXO22O S	974	FAM96A	1001	CP110	1028
PPP1R13B	945	RCN2	975	KIAA0101//CSNK1 G1	1002	C16orf62	1029
AKT1	946	FAH	976	TLE3	1003	LYRM1	1030
BRF1	947	IL16	977	PARP6	1004	METTL9	1031
TUBGCP5	948	ABHD2	978	NPTN	1005	EEF2K	1032
SNRPN *	949	SLCO3A1	979	MAN2C1	1006	POLR3E	1033
APBA2	950	MCTP2	980	IMP3	1007	PLK1	1034
MTMR15//MTMR10	951					PRKCB	1035
RYR3	952					IL21R//LOC283888	1036
BAHD1	953						

SEC23A	924	CHP	954	MEF2A//LYSMD4	981	MTHFS	1008
C14orf104	925	JMJD7- PLA2G4B//JMJD7// PLA2G4B	955	NIPAZ//CYFIP1	982	ST20//C15orf37	1009
C14orf138	926	HAUS2	956	HERC2//HERC2P2// HERC2P3//LOC440 248	983	TMC3	1010
SOS2	927	C15orf63//SERF2	957	MTMR10//MTMR15	984	AP3B2	1011
NIN	928	B2M	958	C15orf24	985	C15orf40	1012
PYGL	929	TRIM69	959	SLC12A6	986	WDR73	1013
CNIH	930	PLDN	960	LPCAT4	987	NTRK3	1014
DHRS7	931	SQRLD	961	INO80	988	DET1	1015
WDR89	932	GALK2	962	OIP5	989	TM2D3	1016
ACTN1	933	USP8	963	ZFP106	990	WDR90	1017
NUMB	934	GLDN	964	CDAN1	991	RHOT2//FBXL16	1018
C14orf43	935	MAPK6	965	SPG11//ISLR	992	TMEM204	1019
ABCD4	936	LACTB	966	SPPL2A	993	CRAMP1L//HN1L	1020
KIAA0317	937	RAB8B	967	GNB5//LOC100129 973	994	MAPK8IP3	1021
NEK9	938	APH1B	968	MYO5A	995	TBL3	1022
ANGEL1	939	USP3//LOC100130 855	969	ARPP19	996	TSC2	1023
SPTLC2	940	SNX1	970	RAB27A	997	KCTD5//PRO0461// PDPK1	1024
SERPINA6	941	LBXCOR1//PIAS1// CALML4	971	CCPG1//PIGB//DYX 1C1	998	CLUAP1	1025
DICER1	942	NEO1	972	BNIP2	999	DNAE1	1026
BCL11B	943	MPI	973	CA12	1000	DNAJ3	1027
ANKRD9	944	FBXO22//FBXO22O S	974	FAM96A	1001	CP110	1028
PPP1R13B	945	RCN2	975	KIAA0101//CSNK1 G1	1002	C16orf62	1029
AKT1	946	FAH	976	TLE3	1003	LYRM1	1030
BRF1	947	IL16	977	PARP6	1004	METTL9	1031
TUBGCP5	948	ABHD2	978	NPTN	1005	EEF2K	1032
SNRPN *	949	SLCO3A1	979	MAN2C1	1006	POLR3E	1033
APBA2	950	MCTP2	980	IMP3	1007	PLK1	1034
MTMR15//MTMR10	951					PRKCB	1035
RYR3	952					IL21R//LOC283888	1036
BAHD1	953						

SEC23A	924	CHP	954	MEF2A//LYSMD4	981	MTHFS	1008
C14orf104	925	JMJD7- PLA2G4B//JMJD7// PLA2G4B	955	NIPAZ//CYFIP1	982	ST20//C15orf37	1009
C14orf138	926	HAUS2	956	HERC2//HERC2P2// HERC2P3//LOC440 248	983	TMC3	1010
SOS2	927	C15orf63//SERF2	957	MTMR10//MTMR15	984	AP3B2	1011
NIN	928	B2M	958	C15orf24	985	C15orf40	1012
PYGL	929	TRIM69	959	SLC12A6	986	WDR73	1013
CNIH	930	PLDN	960	LPCAT4	987	NTRK3	1014
DHRS7	931	SQRLD	961	INO80	988	DET1	1015
WDR89	932	GALK2	962	OIP5	989	TM2D3	1016
ACTN1	933	USP8	963	ZFP106	990	WDR90	1017
NUMB	934	GLDN	964	CDAN1	991	RHOT2//FBXL16	1018
C14orf43	935	MAPK6	965	SPG11//ISLR	992	TMEM204	1019
ABCD4	936	LACTB	966	SPPL2A	993	CRAMP1L//HN1L	1020
KIAA0317	937	RAB8B	967	GNB5//LOC100129 973	994	MAPK8IP3	1021
NEK9	938	APH1B	968	MYO5A	995	TBL3	1022
ANGEL1	939	USP3//LOC100130 855	969	ARPP19	996	TSC2	1023
SPTLC2	940	SNX1	970	RAB27A	997	KCTD5//PRO0461// PDPK1	1024
SERPINA6	941	LBXCOR1//PIAS1// CALML4	971	CCPG1//PIGB//DYX 1C1	998	CLUAP1	1025
DICER1	942	NEO1	972	BNIP2	999	DNAE1	1026
BCL11B	943	MPI	973	CA12	1000	DNAJ3	1027
ANKRD9	944	FBXO22//FBXO22O S	974	FAM96A	1001	CP110	1028
PPP1R13B	945	RCN2	975	KIAA0101//CSNK1 G1	1002	C16orf62	1029
AKT1	946	FAH	976	TLE3	1003	LYRM1	1030
BRF1	947	IL16	977	PARP6	1004	METTL9	1031
TUBGCP5	948	ABHD2	978	NPTN	1005	EEF2K	1032
SNRPN *	949	SLCO3A1	979	MAN2C1	1006	POLR3E	1033
APBA2	950	MCTP2	980	IMP3	1007	PLK1	1034
MTMR15//MTMR10	951					PRKCB	1035
RYR3	952					IL21R//LOC283888	1036
BAHD1	953						

SEC23A	924	CHP	954	MEF2A//LYSMD4	981	MTHFS	1008
C14orf104	925	JMJD7- PLA2G4B//JMJD7// PLA2G4B	955	NIPAZ//CYFIP1	982	ST20//C15orf37	1009
C14orf138	926	HAUS2	956	HERC2//HERC2P2// HERC2P3//LOC440 248	983	TMC3	1010
SOS2	927	C15orf63//SERF2	957	MTMR10//MTMR15	984	AP3B2	1011
NIN	928	B2M	958	C15orf24	985	C15orf40	1012
PYGL	929	TRIM69	959	SLC12A6	986	WDR73	1013
CNIH	930	PLDN	960	LPCAT4	987	NTRK3	1014
DHRS7	931	SQRLD	961	INO80	988	DET1	1015
WDR89	932	GALK2	962	OIP5	989	TM2D3	1016
ACTN1	933	USP8	963	ZFP106	990	WDR90	1017
NUMB	934	GLDN	964	CDAN1	991	RHOT2//FBXL16	1018
C14orf43	935	MAPK6	965	SPG11//ISLR	992	TMEM204	1019
ABCD4	936	LACTB	966	SPPL2A	993	CRAMP1L//HN1L	1020
KIAA0317	937	RAB8B	967	GNB5//LOC100129 973	994	MAPK8IP3	1021
NEK9	938	APH1B	968	MYO5A	995	TBL3	1022
ANGEL1	939	USP3//LOC100130 855	969	ARPP19	996	TSC2	1023
SPTLC2	940	SNX1	970	RAB27A	997	KCTD5//PRO0461// PDPK1	1024
SERPINA6	941	LBXCOR1//PIAS1// CALML4	971	CCPG1//PIGB//DYX 1C1	998	CLUAP1	1025
DICER1	942	NEO1	972	BNIP2	999	DNAE1	1026
BCL11B	943	MPI	973	CA12	1000	DNAJ3	1027
ANKRD9	944	FBXO22//FBXO22O S	974	FAM96A	1001	CP110	1028
PPP1R13B	945	RCN2	975	KIAA0101//CSNK1 G1	1002	C16orf62	1029
AKT1	946	FAH	976	TLE3	1003	LYRM1	1030
BRF1	947	IL16	977	PARP6	1004	METTL9	1031
TUBGCP5	948	ABHD2	978	NPTN	1005	EEF2K	1032
SNRPN *	949	SLCO3A1	979	MAN2C1	1006	POLR3E	1033
APBA2	950	MCTP2	980	IMP3	1007	PLK1	1034
MTMR15//MTMR10	951					PRKCB	1035
RYR3	952					IL21R//LOC283888	1036
BAHD1	953						

10

20

30

40

VAC14//LOC10013	1120
0894	
AP1G1	1121
WDR59	1122
CTRB2//CTRB1	1123
TAF1C//ADAD2	1124
FBXO31	1125
ZCCHC14	1126
FAM38A	1127
CENPBD1	1128
TIMM22	1129
RPA1	1130
DPH1//OVCA2	1131
SGSM2	1132
ARRB2	1133
LOC100130950	1134
DNAH2	1135
PIGL	1136
TRPV2	1137
MPRIP	1138
DRG2	1139
ALKBH5//FLJ13773	1140
SMCR7	1141
WSB1	1142
TAOK1	1143
CPD	1144
SUZ12P	1145
RNF135	1146
ZNF830	1147
TAF15	1148

COG7	1092
GGA2	1093
NSMCE1	1094
GTF3C1	1095
CCDC101//LOC388	1096
242	
C16orf54	1097
KCTD13	1098
SEPT1	1099
ZNF764//ZNF747	1100
C16orf58//LOC100	1101
128371	
ITFG1	1102
ABCC11//LONP2	1103
NUDT21	1104
BBS2//OGFOD1	1105
CSNK2A2	1106
GOT2	1107
FAM96B	1108
FHOD1//SLC9A5	1109
ATP6V0D1//LOC10	1110
0132855	
GFOD2	1111
SLC12A4	1112
DPEP3	1113
DPEP2	1114
CHTF8//HAS3	1115
COG8//PDF	1116
TERF2	1117
AARS	1118
ST3GAL2	1119

KLHL36	1065
KIAA0182	1066
BANP//RUND2C	1067
TRAPPC2L	1068
SPG7	1069
CDK10	1070
TCF25	1071
AFG3L1	1072
LUC7L	1073
AXIN1	1074
JMJD8	1075
LMF1	1076
UNKL	1077
UNKL	1078
CLCN7	1079
MRPS34	1080
RNPS1	1081
NLRC3	1082
TRAP1//DNASE1	1083
ADCY9	1084
CORO7	1085
C16orf72	1086
RRN3//LOC653390	1087
//LOC730092//LOC	
100131998	
XYLT1//LYRM2//ZC	1088
3H11A	
DCUN1D3//LYRM1	1089
IGSF6//METTL9	1090
CDR2//RRN3//LOC	1091
100131998//LOC6	
53390	

SULT1A2//SULT1A	1037
1	
ATXN2L	1038
LAT 1	1039
KIF22	1040
MAZ	1041
CORO1A//LOC6067	1042
24	
ITGAL	1043
SRCAP//SNORA30	1044
ZNF646//ZNF668	1045
C16orf67	1046
TMEM188	1047
LPCAT2	1048
CETP	1049
CKLF	1050
CMTM1//CKLF	1051
TMEM208	1052
CTCF	1053
THAP11	1054
NUTF2	1055
EDC4	1056
SLC7A6//SLC7A60	1057
S	
PRMT7	1058
SNTB2	1059
VPS4A	1060
DDX19B//DDX19A	1061
CHST4	1062
HP//HPR	1063
PLCG2	1064

10

20

30

40

GNBP2	1149	NR1D1//THRA	1232
LASP1	1150	CCR7	1233
PSMD3	1151	STAT5B//STAT5A	1234
CDC6	1152	FAM134C	1235
NBR2	1153	VAT1	1236
TMUB2	1154	DUSP3	1237
MGC57346//C17orf69	1155	C17orf65//ASB16	1238
NSF//LOC728806	1156	UBTF	1239
GOSR2	1157	GPATCH8	1240
NPEPPS//TBC1D3F//LOC440434	1158	MAP3K14//LOC100133991	1241
KPNB1	1159	OSBPL7	1242
CDK5RAP3	1160	SLC35B1	1243
ATP5G1	1161	TOB1	1244
UBE2Z	1162	COX11//TOM1L1	1245
XYLT2//LOC100130580	1163	VEZF1	1246
NOG	1164	SFRS1//FLJ44342	1247
DGKE	1165	SEPT4	1248
AKAP1	1166	MED13//LOC100129112	1249
TMEM49//CLTC//MI R21	1167	LJMD2//MAP3K3	1250
CLTC	1168	STRADA	1251
CA4	1169	FTSJ3	1252
C17orf64	1170	CD79B	1253
DCAF7	1171	ICAM2	1254
PITPNC1	1172	ERN1	1255
NOL11//SNORA38B	1173	TEX2	1256
MAP2K6	1174	LRRC37A3//LRRC37A2//LRRC37A//AR L17P1//LRRC37A4//LOC100294335//L	1257
COG1	1175	OC644397	
CD300A	1176		

DERL2	1206		
NLRP1//LOC728392	1207		
ASGR2	1208		
NEURL4//GPS2//D4S234E	1209		
ZBTB4	1210		
TP53	1211		
VAMP2	1212		
PIK3R5	1213		
ELAC2	1214		
NCOR1//C20orf191//LOC100131704	1215		
ZNF287	1216		
TOM1L2//LOC246315	1217		
GRAP//SNORD3B-1//SNORD3B-2//LOC400581	1218		
ALDOC	1219		
SDF2	1220		
RAB34	1221		
PHF12	1222		
NUFIP2	1223		
OMG	1224		
EV12B	1225		
C17orf66//RSL24D1	1226		
SYNRG//LOC100131822	1227		
PLXDC1	1228		
CACNB1	1229		
PGAP3	1230		
MED24	1231		

TMEM104	1177		
MRPS7	1178		
KIAA0195	1179		
TSEN54	1180		
LLGL2	1181		
LOC100134934//C DK3	1182		
MFS11	1183		
SEPT9	1184		
TNRC6C	1185		
TMC8	1186		
ENGASE	1187		
RPTOR	1188		
GPS1	1189		
FN3KRP	1190		
TBCD	1191		
GEMIN4	1192		
GLOD4	1193		
SLC43A2	1194		
PRPF8	1195		
SMG6//C17orf6	1196		
METT10D//LOC284009	1197		
SHPK	1198		
TAX1BP3	1199		
P2RX5	1200		
MYBBP1A//SPNS2	1201		
PELP1	1202		
PFN1	1203		
ZNF232	1204		
DHX33	1205		

GGNBP2	1149		
LASP1	1150		
PSMD3	1151		
CDC6	1152		
NBR2	1153		
TMUB2	1154		
MGC57346//C17orf69	1155		
NSF//LOC728806	1156		
GOSR2	1157		
NPEPPS//TBC1D3F//LOC440434	1158		
KPNB1	1159		
CDK5RAP3	1160		
ATP5G1	1161		
UBE2Z	1162		
XYLT2//LOC100130580	1163		
NOG	1164		
DGKE	1165		
AKAP1	1166		
TMEM49//CLTC//MI R21	1167		
CLTC	1168		
CA4	1169		
C17orf64	1170		
DCAF7	1171		
PITPNC1	1172		
NOL11//SNORA38B	1173		
MAP2K6	1174		
COG1	1175		
CD300A	1176		

10

20

30

40

GNA13	1258			CD177	1342
WIP11//ARSG	1259			ZNF230//ZNF222	1343
FAM20A	1260			VASP	1344
NAT9	1261			GRWD1	1345
GGA3	1262			FLT3LG	1346
H3F3B//H3F3C	1263			ZNF175	1347
EXOC7	1264			NCRNA00085	1348
SFRS2	1265			PPP2R1A	1349
TMC6//LOC100131096	1266			ZNF808//ZNF578//ZNF611	1350
USP36	1267			LENG8	1351
CD7	1268			FCAR	1352
RAB31	1269			RPL28	1353
VAPA	1270			U2AF2	1354
SEH1L	1271			LOC100288114//MGC9913	1355
HQ0644//PRO0644	1272			ZFP28	1356
RNMT	1273			ZNF460	1357
RNF138	1274			ZNF549	1358
GALNT1	1275			ZNF211	1359
ELP2	1276			ZNF587//ZNF417	1360
PIK3C3	1277			ZNF274	1361
SLC14A2	1278			ZNF544	1362
ME2	1279			ZNF8	1363
SERPINB2//SERPINB10	1280			TRIM28	1364
ZNF407	1281			C19orf6	1365
ZNF236	1282			C19orf34	1366
NFATC1//LOC100127994	1283			GNP7	1367
ENOSF1//TYMS	1284			AES	1368
MYOM1	1285			EEF2//SNORD37	1369
				PLIN5//LRG1	1370

IL27RA	1314				
KLF2	1315				
SIN3B	1316				
DDA1	1317				
GTPBP3	1318				
FAM129C	1319				
FCHO1	1320				
ARRDC2	1321				
IFI30	1322				
C19orf60	1323				
CRTC1//MAML2	1324				
RFXANK//MEF2B//LOC729991	1325				
ZNF101	1326				
ZNF738	1327				
ZNF257//ZNF492//ZNF99//ZNF98//LOC646864	1328				
C19orf2	1329				
KIAA0355//FLJ21369	1330				
USF2	1331				
TMEM147	1332				
LIN37//PSENN	1333				
C19orf55	1334				
TBCB//POLR2I	1335				
ZNF382	1336				
ZNF568	1337				
ZNF420	1338				
ZNF383	1339				
CCDC97	1340				
ZNF574	1341				

AFG3L2	1286				
ABHD3	1287				
OSBPL1A	1288				
CDH2	1289				
DSC1	1290				
PSTPIP2	1291				
C18orf32	1292				
MBD2//SNORA37	1293				
PIGN	1294				
TMX3	1295				
PQLC1	1296				
GZMM	1297				
ARID3A	1298				
CIRBP	1299				
DAZAP1	1300				
SPPL2B	1301				
NFIC	1302				
VAV1	1303				
ARHGEF18//LOC100128573	1304				
STXBP2//LOC554363//LOC100131801	1305				
C19orf59	1306				
ZNF317	1307				
ILF3	1308				
SMARCA4	1309				
PRKCSH	1310				
IIR2	1311				
CCDC130	1312				
DCAF15	1313				

WIP11//ARSG	1259				
FAM20A	1260				
NAT9	1261				
GGA3	1262				
H3F3B//H3F3C	1263				
EXOC7	1264				
SFRS2	1265				
TMC6//LOC100131096	1266				
USP36	1267				
CD7	1268				
RAB31	1269				
VAPA	1270				
SEH1L	1271				
HQ0644//PRO0644	1272				
RNMT	1273				
RNF138	1274				
GALNT1	1275				
ELP2	1276				
PIK3C3	1277				
SLC14A2	1278				
ME2	1279				
SERPINB2//SERPINB10	1280				
ZNF407	1281				
ZNF236	1282				
NFATC1//LOC100127994	1283				
ENOSF1//TYMS	1284				
MYOM1	1285				

10

20

30

40

PLIN3	1371	ZNF529	1399	CSRP2BP	1429	C20orf177	1458
PTPRS	1372	ZNF461	1400	SEC23B	1430	CDH26	1459
SAFB2//SAFB	1373	ZNF607	1401	SLC24A3	1431	C20orf197	1460
RANBP3	1374	YIF1B	1402	HCK	1432	LOC284757	1461
GTF2F1//LOC100130856	1375	PRR13	1403	ASXL1	1433	ARFGAP1	1462
XAB2	1376	CEACAM4	1404	ACSS2	1434	PRPF6	1463
ELAVL1	1377	PLAUR	1405	C20orf4	1435	NSFL1C	1464
ADAMTS10	1378	TRAPPC6A	1406	TGIF2	1436	SIRPD	1465
FBXL12	1379	ERCC1//CD3EAP	1407	C20orf24//SLA2	1437	SIRPG//SIRPA	1466
DNMT1	1380	RTN2	1408	RPN2//EEF1A2	1438	RNF24	1467
TYK2	1381	SYMPK	1409	CTNBL1	1439	RASSF2	1468
KEAP1	1382	PGLYRP1	1410	ACTR5	1440	TMX4	1469
KRI1	1383	NOSIP	1411	PPP1R16B	1441	JAG1	1470
TMEM205//hCG_29977	1384	PNKP	1412	DHX35	1442	C20orf74	1471
ZNF563	1385	NKG7	1413	PLCG1	1443	C20orf3	1472
MAN2B1//MORG1	1386	FPR1	1414	MYBL2	1444	C20orf112	1473
C19orf56	1387	ZNF28	1415	SYS1//SYS1-DBNDD2//DBNDD2	1445	CDK5RAP1	1474
DHPS	1388	OSCAR	1416	DNTTIP1	1446	AHCY	1475
TNPO2//SNORD41	1389	MBOAT7	1417	CTSA	1447	GGT7	1476
LPHN1	1390	LILRA5	1418	MMP9//LOC100128028	1448	EDEM2	1477
NDUFB7	1391	LILRA4	1419	DDX27	1449	RBM39//LOC643167	1478
AKAP8	1392	ZNF416	1421	SLC9A8	1450	BLCAP	1479
AKAP8L	1393	ZNF256	1422	RNF114	1451	SERINC3//TTPAL	1480
CHERP//C19orf44//CALR3	1394	ZNF329	1423	PTPN1	1452	ZNF335	1481
INSL3//JAK3	1395	FAM110A	1424	TSHZ2	1453	ELMO2	1482
IL12RB1	1396	JTPA	1425	PFDN4	1454	B4GALT5	1483
UPK1A	1397	CDC25B	1426	CSTF1	1455	DPM1	1484
TYROBP	1398	CDS2	1427	CASS4	1456	ZFP64	1485
		CRLS1	1428	GNAS	1457	ZNF217	1486

10

20

30

40

CTSZ	1487	CSTB	1516	RP3-402G11.5	1544	MOSPD2	1572
SYCP2	1488	UBE2G2//SUMO3	1517	SAPS2	1545	BMX//HNRPD	1573
PSMA7	1489	PTTG1IP	1518	NCAPH2	1546	PDHA1	1574
DIDO1	1490	POFUT2	1519	BID	1547	YY2	1575
YTHDF1	1491	MCM3AP	1520	SLC25A1	1548	PKD3	1576
CHODL	1492	IL17RA//CECR7	1521	KLHL22//KRT18	1549	GK//GK3P//FTL//L	1577
BACH1	1493	C22orf37	1522	PI4KA//PI4KAP1//P	1550	OC652904	1578
C21orf41//BACH1	1494	LZTR1	1523	I4KAP2//LOC10029	1551	CXorf59	1579
IL10RB	1495	PP1L2//YPEL1	1524	MAPK1	1552	ATP6AP2	1580
IFNAR1	1496	CYTSA	1525	ZNF70	1553	USP9X//USP9Y	1581
IFNGR2	1497	SNRPD3//C22orf13	1526	TPST2	1554	RP2	1582
SON	1498	NF2	1527	SF3A1//CCDC157	1555	USP11	1583
MORC3//DOPEY2	1499	LIMK2	1528	PES1	1556	RBM3	1584
DYRK1A	1500	SLC5A1	1529	PIK3IP1	1557	FTSJ1	1585
KCNJ15	1501	MCM5	1530	PATZ1	1558	WAS	1586
ETS2	1502	NCF4	1531	C22orf30	1559	PLP2	1587
RRP1B	1503	GGA1	1532	IL2RB	1560	TSPYL2//GPR173	1588
PFKL	1504	SH3BP1//PDXP	1533	CSNK1E//LOC4009	1561	MAGED2	1589
TRPM2	1505	POLR2F//LOC1001	1534	UNC84B	1562	UBQLN2	1590
ADARB1	1506	31530	1535	CBX7//LOC100128	1563	NLGN3	1591
SAMSN1//LOC3888	1507	APOBEC3A//APOBE	1536	400	1564	ACRC	1592
13		C3B	1537	RPS19BP1	1565	UPRT	1593
N6AMT1	1508	APOBEC3D	1538	MKL1//KIAA1659	1566	CXorf26	1594
SYNJ1	1509	ATF4	1539	RANGAP1	1567	ATP7A	1595
TMEM50B	1510	CACNA1I	1540	TCF20	1568	DIAPH2	1596
KCNE1	1511	ZC3H7B	1541	LDOC1L	1569	CSTF2//RAD21	1597
PRDM15	1512	CCDC134	1542	UNQ6126	1570	ARMCX3	1598
C2CD2	1513	TSPO	1543	TUBGCP6	1571	ARMCX5	1599
WDR4	1514	NUP50	1544	SBF1//SBF1P1		GPRASP1	1600
U2AF1	1515	TBC1D22A//LOC10	1545	MSL3		TMEM31	
		0289878	1546				

10

20

30

40

【表 6】

配列 番号	遺伝子名	配列 番号	遺伝子名	配列 番号	遺伝子名	配列 番号	遺伝子名
1651	PRKCZ	1677	CYP4B1	1704	NTRK1	1732	PEF1
1652	SKI	1678	BTF3L4	1705	CD1E	1733	PTP4A2
1653	RER1	1679	LRRC42	1706	TOMM40L//NR1I3	1734	TRIM62
1654	TAS1R1	1680	C1orf175//TTC4	1707	POU2F1	1735	PHC2
1655	VAMP3	1681	TMEM61	1708	ITIPRL	1736	LSM10
1656	AGTRAP	1682	FPGT//TNNI3K	1709	SFT2D2	1737	MRPS15
1657	VPS13D	1683	ACADM	1710	CACNA1E	1738	RRAGC
1658	KLHDC7A	1684	SPATA1	1711	SMG7	1739	COL9A2
1659	NBL1//C1orf151	1685	EPHX4	1712	OCLM	1740	TESK2
1660	MDS2	1686	RPAP2	1713	RGS2	1741	NRD1
1661	RCAN3	1687	RPL5//SNORA66// SNORD21//FAM69 A	1714	ZC3H11A//RP11- 74E24.2	1742	KT12
1662	LDLRAP1	1688	RTCD1	1715	MFS4	1743	CC2D1B
1663	MAN1C1	1689	SLC30A7	1716	IL20	1744	YIPF1
1664	SH3BGRL3	1690	RNPC3//AMY2B	1717	RPS6KC1	1745	JAK1
1665	DHDDS	1691	CELSR2	1718	C1orf95	1746	SLC35D1
1666	HCRTR1	1692	AHCYL1	1719	ARF1	1747	DIRAS3
1667	CCDC28B	1693	CEPT1//DRAM2	1720	GALNT2	1748	ZZZ3
1668	LCK	1694	CHIA	1721	TNFRSF4	1749	NG5
1669	ZNF362	1695	LIX1L	1722	NADK	1750	ZNHIT6
1670	THRAP3	1696	UPF0627	1723	FLJ14100//C1orf8 6	1751	ODF2L
1671	PPIE//CCDC25	1697	MRPS21	1724	GPR153	1752	SEP15
1672	CAP1	1698	TNFAIP8L2	1725	RERE	1753	BARHL2
1673	CTPS	1699	SMCP	1726	SLC2A7	1754	GCLM
1674	C1orf84	1700	DCST1	1727	SDHB	1755	CLCC1//GPSM2//C 1orf62
1675	FAAH	1701	RAG1AP1	1728	RNF186	1756	SORT1
1676	DMBX1	1702	C1orf182	1729	DDOST	1757	SLC16A4
		1703	HAPLN2	1730	GPN2	1758	PHTF1
				1731	RPA2	1759	RSBN1

10

20

30

40

PLEK	1837
ANXA4	1838
MXD1	1839
NAGK	1840
SMYD5//NOTO	1841
MTHFD2	1842
TTC31	1843
SEMA4F	1844
TMSB10	1845
SH2D6	1846
GNLY	1847
KCNIP3	1848
CNNM4	1849
CNNM3	1850
ZAP70	1851
LIPT1//MRPL30	1852
MAP4K4	1853
IL1R2	1854
IL1R1	1855
IL18R1	1856
POLR1B	1857
CHCHD5	1858
IL1RN	1859
PSD4	1860
DDX18	1861
INSIG2	1862
TMEM177//LOC100125918	1863
RALB	1864

10

ANGEL2	1810
RAB3GAP2//AURK	1811
APS1//AURKA//SN	
ORA36B	
TP53BP2	1812
NVL	1813
TMEM63A	1814
PARP1	1815
ITPKB	1816
TARBP1	1817
CHML	1818
AKT3	1819
SMYD3	1820
AHCTF1	1821
OR1C1	1822
NCOA1	1823
HADHB	1824
ABHD1//PREB	1825
SPAST	1826
SLC30A6//DDX50	1827
CRIP1	1828
MSH2	1829
FOXN2	1830
CCDC104	1831
VRK2	1832
AHSA2//USP34	1833
OTX1	1834
AFTPH	1835
CEP68	1836

20

MEF2D	1782
AIM2	1783
COPA	1784
DEDD	1785
TADA1L	1786
GPA33	1787
CD247	1788
F5	1789
PIGC	1790
KIAA0040	1791
TOR1AIP2//TOR1A	1792
IP1//IFRG15	
STX6//KIAA1614	1793
EDEM3	1794
UCHL5	1795
DENND1B	1796
DDX59	1797
KIF21B	1798
ARL8A	1799
CYB5R1	1800
MYBPH	1801
CHI3L1	1802
PIK3C2B//LOC100130573	1803
NUAK2	1804
NUCKS1	1805
FAIM3	1806
PLXNA2	1807
SLC30A1	1808
LPGAT1	1809

30

DENND2C//BCAS2	1760
CD58	1761
SPAG17//WDR3	1762
REG4//NBPF7	1763
RP11-94I2.2//NBPF16//NBPF11//NBPF15//NBPF8//NBPF20//NBPF10//NBPF14//NBPF1//LOC100288142//NBPF12//KI1AA1245//LOC100290137	1764
APH1A	1765
POGZ	1766
TDRKH	1767
THEM4	1768
S100A11	1769
CRNN	1770
SPRR2C	
S100A12	1771
S100A8	1772
GATAD2B//PLIN2	1773
DENND4B	1774
PBXIP1	1775
PYGO2	1776
SHC1	1777
DCST2	1778
GBA//GBAP	1779
ASH1L	1780
RIT1	1781

40

PROC	1865	1865	1865
GPR17//LOC10029	1866	SNRK	1951
1428//LIMS2			1952
IMP4	1867	ZNF197	1953
FAM123C	1868	GNAI2	1954
ACVR2A	1869	ALAS1	1955
MBD5	1870	PRKCD	1956
LYPD6B	1871	CACNA1D	1957
SLC4A10	1872	PXK	1958
UBR3	1873	PTPRG	1959
HAT1	1874	ATXN7	1960
ITGA6	1875	SLC35A5	1961
ZAK	1876	SLC15A2	1962
OSBPL6	1877	CCDC48	1963
PLEKHA3	1878	DNAJC13	1964
ZC3H15	1879	CLDN18	1965
COL3A1	1880	GYG1	1966
GLS	1881	SELT	1967
OBFC2A	1882	MED12L	1968
COQ10B	1883	RAP2B	1969
MARS2	1884	MYNN	1970
CFLAR	1885	ABCF3	1971
NOP58	1886	VPS8	1972
FAM117B	1887	HRG	1973
CYP20A1	1888	EIF4A2//SNORA4	1974
FASTKD2	1889	LPP	1975
PIKFYE	1890	CCDC50	1976
C2orf62	1891	LOC152217	1977
SLC11A1	1892	TADA3L	1978
		SEC13	1979

SLC35F5	1922		
CCDC93	1923		
CLASP1	1924		
SAP130	1925		
YSK4	1926		
GTDC1	1927		
ORC4L	1928		
NR4A2//FLJ46875	1929		
DPP4	1930		
GALNT3	1931		
SCN7A	1932		
FRZB	1933		
STK17B	1934		
CLK1//PPTL3	1935		
MPP4	1936		
INO80D	1937		
KLF7	1938		
FAM119A	1939		
NGEF	1940		
ARL4C	1941		
RAB17	1942		
HDLBP	1943		
LRRN1	1944		
SETD5	1945		
IRAK2	1946		
C3orf42	1947		
TSEN2	1948		
NR2C2//MRPS25	1949		
UBE2E1	1950		

AGFG1	1893		
CHRNA	1894		
EIF4E2	1895		
TRPM8	1896		
LRRFIP1	1897		
GAL3ST2	1898		
TMEM18	1899		
LAPTM4A	1900		
SF3B14	1901		
TP53I3	1902		
UNQ2999	1903		
GPR113//SELI	1904		
MPV17	1905		
PPM1G	1906		
NLR4C	1907		
CDC42EP3	1908		
HNRPLL	1909		
COX7A2L	1910		
KCNGB	1911		
CALM2//C2orf61	1912		
BCL11A	1913		
XPO1	1914		
NAT8B	1915		
DUSP11	1916		
MOGS	1917		
SNRNP200	1918		
SEMA4C	1919		
MITD1	1920		
IL1A	1921		

PROC	1865		
GPR17//LOC10029	1866		
1428//LIMS2			
IMP4	1867		
FAM123C	1868		
ACVR2A	1869		
MBD5	1870		
LYPD6B	1871		
SLC4A10	1872		
UBR3	1873		
HAT1	1874		
ITGA6	1875		
ZAK	1876		
OSBPL6	1877		
PLEKHA3	1878		
ZC3H15	1879		
COL3A1	1880		
GLS	1881		
OBFC2A	1882		
COQ10B	1883		
MARS2	1884		
CFLAR	1885		
NOP58	1886		
FAM117B	1887		
CYP20A1	1888		
FASTKD2	1889		
PIKFYE	1890		
C2orf62	1891		
SLC11A1	1892		

10

20

30

40

TIMP4	1980	CARD6	2062
METTL6	1981	MCCC2	2063
DAZL//DAZ4//DAZ3//DAZ2	1982	TNPO1	2064
SATB1//TBC1D5	1983	PDE8B	2065
SCN10A	1984	PAPD4	2066
SEC22C	1985	THBS4	2067
ZDHHC3	1986	FAM151B	2068
ZDHHC3	1987	RASGRF2	2069
SLC6A20	1988	SNX2	2070
UQCRC1	1989	LMNB1//PCIF1	2071
PRKAR2A	1990	MEGF10	2072
IMPDH2	1991	LEAP2	2073
CCDC71	1992	TCF7	2074
UBA7	1993	KDM3B	2075
CAMKV	1994	CXXC5	2076
WDR82	1995	SLC4A9	2077
LMOD3	1996	ANKHD1-EIF4EBP3//ANKHD1//EIF4EBP3	2078
FOXP1	1997	KIAA0141	2079
MORC1	1998	GRPEL2	2080
ATG3	1999	MFAP3	2081
GSK3B//LOC100129275	2000	GABRA6	2082
HCLS1	2001	GABRA1	2083
KPNA1	2002	DOCK2	2084
PTPLB	2003	RANBP17//USP12	2085
C3orf22	2004	ERGIC1	2086
RPN1	2005	ATP6V0E1//SNORA74B	
KIAA1257//ACAD9//LOC100132731	2006	ZNF346	2087

RBM46	2034		
GRIA2	2035		
C4orf39	2036		
KLHL2	2037		
TLL1	2038		
F11	2039		
SLBP	2040		
HAUS3//POLN	2041		
PPARGC1A	2042		
TLR10	2043		
C4orf34	2044		
TXK	2045		
RPL21P44			
KDR	2046		
RCHY1	2047		
CNOT6L	2048		
PLAC8	2049		
HPSE	2050		
GPRIN3	2051		
PPA2	2052		
COL25A1	2053		
C4orf3	2054		
QRFR	2055		
MFSD8	2056		
MAP9	2057		
PDGFC	2058		
TKTL2	2059		
ACSL1	2060		
SUB1//TMEM183A	2061		

FOXL2	2007		
MECOM	2008		
PLD1	2009		
GNB4	2010		
MRPL47	2011		
KLHL6	2012		
THPO	2013		
ETV5	2014		
BCL6//LOC100131635	2015		
ATP13A5	2016		
TMEM44	2017		
KIAA1530	2018		
TACC3	2019		
CNO	2020		
BST1	2021		
KLF3	2022		
TMEM33//DCAF4L1	2023		
KIT	2024		
ENAM	2025		
FAM47E//STBD1	2026		
ENOPH1	2027		
PDLIM5	2028		
CCDC109B//HIGD1A//CCDC13	2029		
EGF	2030		
PCDH10	2031		
RAB33B	2032		
TMEM184C	2033		

TIMP4	1980		
METTL6	1981		
DAZL//DAZ4//DAZ3//DAZ2	1982		
SATB1//TBC1D5	1983		
SCN10A	1984		
SEC22C	1985		
ZDHHC3	1986		
ZDHHC3	1987		
SLC6A20	1988		
UQCRC1	1989		
PRKAR2A	1990		
IMPDH2	1991		
CCDC71	1992		
UBA7	1993		
CAMKV	1994		
WDR82	1995		
LMOD3	1996		
FOXP1	1997		
MORC1	1998		
ATG3	1999		
GSK3B//LOC100129275	2000		
HCLS1	2001		
KPNA1	2002		
PTPLB	2003		
C3orf22	2004		
RPN1	2005		
KIAA1257//ACAD9//LOC100132731	2006		

10

20

30

40

NSD1	2088	ADAM19	2115	YIPF3	2171
CLPTM1L	2089	SLIT3	2116	MRPL14	2172
UGT3A1	2090	RNF44	2117	PLA2G7	2173
GDNF	2091	DOK3	2118	PKHD1	2174
TTC33	2092	MGAT4B//SQSTM1	2119	IL17F	2175
hCG_2039148		C5orf45//SQSTM1	2120	HTR1B	2176
MOCS2	2093	RASGEF1C	2121	GABRR2	2177
SLC38A9	2094	MGAT1	2122	UBE2J1	2178
CCDC125	2095	IRF4	2123	BACH2	2179
ANKRA2	2096	HIVEP1	2124	MCM9	2180
HAPLN1	2097	E2F3	2125	VNN1	2181
CCNH	2098	HIST1H4I	2126	IL20RA	2182
TMEM161B	2099	HIST1H2BM	2127	FLJ27255	2183
MBLAC2	2100	MOG	2128	T	2184
MCTP1	2101	ZNRD1//NCRNA00171	2129	RPS6KA2	2185
TICAM2//TMED7//TMED7-TICAM2	2102	TRIM15	2130	HGC6.3	2186
KIF3A	2103	HCG27	2131	UNC84A//C7orf20	2187
C5orf15	2104	BAT2//SNORA38	2132	SDK1	2188
SKP1	2105	CYP21A2	2133	ZDHHC4	2189
CXCL14	2106	ITPR3	2134	C7orf26	2190
KLHL3	2107	MAPK14	2135	GLCCI1//tcag7.903	2191
CD14	2108	MAPK13	2136	GPNMB	2192
YIPF5	2109	PNPLA1	2137	CCDC126	2193
LARS	2110	SFRS3	2138	WIPF3//ZNRF2//L	2194
DCTN4	2111	CDKN1A	2139	OC441208	2195
CCDC69	2112	FOXPA	2140	GPR141	2196
ATOX1	2113	CUL9	2141	STARD3NL	2197
TIMD4	2114	RUNX2	2142	POU6F2	2198

ZNF451	2143	ZNF318	2170
SOBP	2144		
C6orf182	2145		
KIAA1919	2146		
RWDD1	2147		
KPNA5	2148		
TPD52L1	2149		
ARG1	2150		
RAB32	2151		
ARID1B	2152		
SLC22A3	2153		
SERPINB1	2154		
C6orf146	2155		
GCM2	2156		
ATXN1	2157		
DCDC2//KAAG1	2158		
HIST1H3I	2159		
HIST1H4L	2160		
GABBR1	2161		
RNA243			
DDAH2	2162		
CLIC1	2163		
NEU1	2164		
RXR8	2165		
VPS52	2166		
TCP11	2167		
CLPS	2168		
PGC	2169		
ZNF318	2170		

ADAM19	2115		
SLIT3	2116		
RNF44	2117		
DOK3	2118		
MGAT4B//SQSTM1	2119		
C5orf45//SQSTM1	2120		
RASGEF1C	2121		
MGAT1	2122		
IRF4	2123		
HIVEP1	2124		
E2F3	2125		
HIST1H4I	2126		
HIST1H2BM	2127		
MOG	2128		
ZNRD1//NCRNA00171	2129		
TRIM15	2130		
HCG27	2131		
BAT2//SNORA38	2132		
CYP21A2	2133		
ITPR3	2134		
MAPK14	2135		
MAPK13	2136		
PNPLA1	2137		
SFRS3	2138		
CDKN1A	2139		
FOXPA	2140		
CUL9	2141		
RUNX2	2142		

NSD1	2088	ADAM19	2115
CLPTM1L	2089	SLIT3	2116
UGT3A1	2090	RNF44	2117
GDNF	2091	DOK3	2118
TTC33	2092	MGAT4B//SQSTM1	2119
hCG_2039148		C5orf45//SQSTM1	2120
MOCS2	2093	RASGEF1C	2121
SLC38A9	2094	MGAT1	2122
CCDC125	2095	IRF4	2123
ANKRA2	2096	HIVEP1	2124
HAPLN1	2097	E2F3	2125
CCNH	2098	HIST1H4I	2126
TMEM161B	2099	HIST1H2BM	2127
MBLAC2	2100	MOG	2128
MCTP1	2101	ZNRD1//NCRNA00171	2129
TICAM2//TMED7//TMED7-TICAM2	2102	TRIM15	2130
KIF3A	2103	HCG27	2131
C5orf15	2104	BAT2//SNORA38	2132
SKP1	2105	CYP21A2	2133
CXCL14	2106	ITPR3	2134
KLHL3	2107	MAPK14	2135
CD14	2108	MAPK13	2136
YIPF5	2109	PNPLA1	2137
LARS	2110	SFRS3	2138
DCTN4	2111	CDKN1A	2139
CCDC69	2112	FOXPA	2140
ATOX1	2113	CUL9	2141
TIMD4	2114	RUNX2	2142

TGFB1	2278
C9orf6//IKBKAP	2279
IMAGE5303689	N/A
ATP6V1G1	2280
TLR4	2281
SET	2282
MRPL41	2283
C9orf68	2284
HAUS6//SCARNA8	2285
KLHL9	2286
C9orf82	2287
NDUFB6//DFFB	2288
SIT1	2289
FAM108B1	2290
TRPM6	2291
FRMD3	2292
SLC28A3	2293
BICD2	2294
C9orf84	2295
AKNA	2296
MEGF9	2297
C5	2298
GOLGA1//SCAI	2299
SH2D3C	2300
FAM102A	2301
FLJ10232	N/A
ASB6	2302
BAT2L	2303
EDF1	2304

10

FLJ46365	N/A
SNTG1	2251
TRIM55	2252
C8orf45	2253
PREX2	2254
PLEKHF2	2255
BAALC//FLJ10489	2256
TTC35	2257
MTBP	2258
ZHX2	2259
RNF139	2260
TG	2261
DENND3//C8orf60	2262
TNFRSF10D	2263
TRIM35	2264
GSR	2265
WHSC1L1	2266
PCMTD1//PXDNL	2267
NCOA2	2268
TRAM1//LOC28619	2269
RUNX1T1	2270
EXT1	2271
DDEF1IT1	2272
CDC37L1	2273
UBE2R2	2274
UBAP1//KIF24	2275
GALT	2276
RGP1//GBA2	2277

20

INHBA	2224
CAMK2B	2225
NPC1L1	2226
DDC//LOC100129	2227
NSUN5//NSUN5B//	2228
CLDN3	2229
C7orf23//DMTF1	2230
SRI	2231
BET1	2232
MCM7	2233
GATS	2234
ATXN7L1//RINT1//	2235
KIAA1549	2236
SLC37A3	2237
SMARCD3	2238
MLL3//BAGE2	2239
CLN8	2240
MSRA	2241
PIWIL2	2242
NEFM//LOC100129	2243
EPHX2	2244
LEPROTL1	2245
MAK16//C8orf41	2246
AP3M2	2247
FNTA	2248
SGK196	2249
UBE2V2	2250

30

ZMIZ2	2199
UPP1	2200
ZNF273	2201
KCTD7//RABGEF1	2202
RABGEF1//tcag7.9	2203
TD7//LOC1002933	2204
CCDC132	2205
PVRIG//PILRB//ST	2206
C7orf51	2207
GNB2	2208
LRR17	2209
LRRN3	2210
CFTR	2211
LSM8	2212
LUC7L2	2213
MGAM//LOC10012	2214
GIMAP7	2215
INSIG1	2216
RBM33	2217
ICA1	2218
FAM126A	2219
HIBADH	2220
TRIL	2221
SCRN1	2222
ELMO1	2223

40

FBXW5	2305	CREBZF	2389
C10orf18	2306	PICALM	2390
FBXO18	2307	SLC36A4	2391
GATA3	2308	CCDC82	2392
CUGBP2	2309	KIAA1826	2393
VIM	2310	MPZL3	2394
STAM	2311	MPZL2	2395
WAC	2312	H2AFX	2396
BAMBI	2313	SIAE	2397
ZNF487//LOC439911	2314	ZBTB44	2398
ALOX5	2315	HSN2	2399
WDFY4	2316	ADIPOR2	2400
SRGN	2317	NCAPD2//SCARNA10//FADS1	2401
CCDC109A	2318	PTPN6	2402
FAM149B1//FAM149B2	2319	CLEC4D	2403
MINPP1	2320	CDKN1B	2404
PTEN//PTENP1	2321	GOLT1B	2405
ENTPD1//C10orf131	2322	FAR2	2406
ABCC2	2323	FGD4	2407
SFXN2	2324	TMEM106C	2408
SHOC2	2325	TMBIM6	2409
ACSL5	2326	C12orf62	2410
BCCIP//DHX32	2327	PRR13//PCBP2	2411
FAM188A	2328	DGKA	2412
CUBN	2329	COQ10A	2413
SVIL//hCG_1783494	2330	TSPAN31	2414
FAM13C//PHYHIPL	2331	CDK4/MARCH9/C3HC4	2415
		LEMD3	2416

PPF1A1	2360	IL18BP//NUMA1	2361
C11orf30	2362	C11orf82	2363
TMEM126B	2364	C11orf73	2365
PIWIL4	2366	LOC100132686	2367
PAFAH1B2	2368	UBE4A	2369
TRAPPC4	2370	SC5DL	2371
VWA5A//OR10D1P	2372	STT3A	2373
VPS26B	2374	TRIM21	2375
ZBED5	2376	SAAL1	2377
FANCF	2378	LIN7C	2379
PHF21A	2380	CUGBP1	2381
OSBP	2382	CYBASC3	2383
TUT1	2384	SLC25A45	2385
LTBP3	2386	EIF1AD	2387
GAB2	2388		

ATAD1	2332	ANKRD22	2333
FLJ34077	N/A	COX15	2334
ERLIN1	2335	ACTR1A	2336
ABLIM1	2337	RAB11FIP2	2338
C10orf84	2339	PRDX3	2340
C10orf119	2341	NSMCE4A	2342
TALDO1//INTS8	2343	TNNT3	2344
FXC1	2345	PDE3B	2346
DNAJC24	2347	PTPRJ//OR4B1	2348
C11orf31	2349	TMEM109	2350
CD6	2351	CD5	2352
TMEM138	2353	POLR2G	2354
TMEM179B	2355	NAT11	2356
OTUB1	2357	RBM14//RBM4	2358
AIP	2359		

ATAD1	2332	ANKRD22	2333
FLJ34077	N/A	COX15	2334
ERLIN1	2335	ACTR1A	2336
ABLIM1	2337	RAB11FIP2	2338
C10orf84	2339	PRDX3	2340
C10orf119	2341	NSMCE4A	2342
TALDO1//INTS8	2343	TNNT3	2344
FXC1	2345	PDE3B	2346
DNAJC24	2347	PTPRJ//OR4B1	2348
C11orf31	2349	TMEM109	2350
CD6	2351	CD5	2352
TMEM138	2353	POLR2G	2354
TMEM179B	2355	NAT11	2356
OTUB1	2357	RBM14//RBM4	2358
AIP	2359		

10

20

30

40

IRAK3	2417
TMTC3	2418
ACTR6	2419
TCTN1	2420
PXMP2//PGAM5	2421
DCP1B	2422
SLC2A3//SLC2A14	2423
C3AR1	2424
PLBD1	2425
TM7SF3	2426
ASB8//PHB	2427
LMBR1L	2428
FMNL3//PRPF40B	2429
AAAS	2430
NFE2	2431
GPR84	2432
CD63	2433
SARNP//DNAJC14	2434
NACA	2435
CDK4//TSPAN31	2436
TMBIM4//LOC100133322	2437
IL22	2438
LIN7A	2439
HAL	2440
APPL2	2441
GLTP	2442
GIT2	2443
VPS29	2444

PPTC7	2445
DDX54//CCDC42B	2446
SLC24A6	2447
SDS	2448
RBM19	2449
MED13L	2450
C12orf49	2451
FBXO21	2452
WSB2	2453
TAOK3	2454
CIT	2455
RAB35	2456
RPLP0	2457
PXN	2458
TRIAP1	2459
SFRS9	2460
POP5	2461
UNQ1887	2462
C12orf43	2463
ANAPC5	2464
KDM2B	2465
MORN3	2466
TMEM120B//RHOF	2467
LOC338799	
DIABLO//B3GNT4	2468
VPS33A	2469
CLIP1	2470
PITPNM2	2471
EIF2B1	2472

CCDC92	2473
NCOR2	2474
DHX37	2475
DDX51	2476
POLE	2477
GOLGA3	2478
ZMYM2	2479
SPATA13//C1QTNF9	2480
NUPL1	2481
PAN3//EEF1A1//C	2482
HCHD2	
ALOX5AP	2483
EEF1DP3	2484
KL	2485
UFM1	2486
NARG1L	2487
ITM2B	2488
FNDCA3	2489
CDADC1	2490
ARL11	2491
LMO7	2492
DNAJC3	2493
TM9SF2	2494
CLYBL	2495
PCCA	2496
ABHD13	2497
LAMP1	2498
TMCO3	2499
UPF3A	2500

ZMYM5//ZMYM2	2501
ZDHHC20//LOC728099	2502
PARP4	2503
MTMR6//LOC646482	2504
HSPH1	2505
N4BP2L2//CG030	2506
ELF1	2507
LCP1	2508
KPNA3	2509
C13orf1	2510
DLEU2//DLEU2L	2511
GUCY1B2	2512
INTS6	2513
DACH1	2514
TBC1D4	2515
EDNRB	2516
UGGT2	2517
GPR183	2518
LIG4	2519
ANKRD10	2520
RASA3	2521
RNASE2//LOC643332	2522
RPGRIPI1	2523
IRF9	2524
TSSK4	2525
C14orf21	2526
SCFD1	2527

10

20

30

40

SNX1		2610
LBXCOR1//PIAS1//CALML4		2611
NEO1		2612
MPI		2613
FBXO22//FBXO22OS		2614
RCN2		2615
FAH		2616
IL16		2617
ABHD2		2618
SLCO3A1		2619
MCTP2		2620
MEF2A//LYSMD4		2621
NIPAA2//CYFIP1		2622
HERC2//HERC2P2//HERC2P3//LOC440248		2623
MTMR10//MTMR15		2624
C15orf24		2625
SLC12A6		2626
LPCAT4		2627
INO80		2628
OIP5		2629
ZFP106		2630
CDAN1		2631
SPG11//ISLR		2632
SPPL2A		2633
GNB5//LOC100129973		2634
MYO5A		2635

BCL11B	2583
ANKRD9	2584
PPP1R13B	2585
AKT1	2586
BRF1	2587
TUBGCP5	2588
SNRPN *	2589
APBA2	2590
MTMR15//MTMR10	2591
RYR3	2592
BAHD1	2593
CHP	2594
JMJD7- PLA2G4B//JMJD7// PLA2G4B	2595
HAUS2	2596
C15orf63//SERF2	2597
B2M	2598
TRIM69	2599
PLDN	2600
SQDL	2601
GALK2	2602
USP8	2603
GLDN	2604
MAPK6	2605
LACTB	2606
RAB8B	2607
APH1B	2608
USP3//LOC100130855	2609

NDRG2		2554
DAD1//OR6J1		2555
SLC7A8		2556
IPO4		2557
TM9SF1		2558
ADCY4		2559
RIPK3		2560
EAPP		2561
BAZ1A		2562
NFKBIA		2563
SEC23A		2564
C14orf104		2565
C14orf138		2566
SOS2		2567
NIN		2568
PYGL		2569
CNIH		2570
DHR57		2571
WDR89		2572
ACTN1		2573
NUMB		2574
C14orf43		2575
ABCD4		2576
KIAA0317		2577
NEK9		2578
ANGEL1		2579
SPTLC2		2580
SERPINA6		2581
DICER1		2582

FANCM	2528
ABHD12B	2529
PTGDR	2530
FBXO34//KIAA0831	2531
C14orf101	2532
ACTR10	2533
ARID4A	2534
JKAMP	2535
HIF1A	2536
SYNE2	2537
EXD2	2538
SLC39A9	2539
SFRS5	2540
PCNX	2541
SIPA1L1//SNORD56B//LOC145474//LOC283567	2542
YLPM1	2543
BATF	2544
FLVCR2//RPS24	2545
GPR65	2546
TDP1	2547
EVL	2548
ZNF839	2549
TDRD9	2550
INF2	2551
PLD4	2552
MTA1//LOC647310//LOC100128343	2553

CLCN7	2719
MRPS34	2720
RNPS1	2721
NLRC3	2722
TRAP1//DNASE1	2723
ADCY9	2724
CORO7	2725
C16orf72	2726
RRN3//LOC653390 //LOC730092//LO	2727
C100131998	2728
XYLT1//LYRM2//Z C3H11A	2729
DCUN1D3//LYRM1	2730
IGSF6//METTL9	2731
CDR2//RRN3//LOC 100131998//LOC6 53390	2732
COG7	2733
GGA2	2734
NSMCE1	2735
GTF3C1	2736
CCDC101//LOC388 242	2737
C16orf54	2738
KCTD13	2739
SEPT1	2740
ZNF764//ZNF747	2741
C16orf58//LOC100 128371	2742
ITFG1	2743
ABCC11//LONP2	2743

CMTM1//CKLF	2691
TMEM208	2692
CTCF	2693
THAP11	2694
NUTF2	2695
EDC4	2696
SLC7A6//SLC7A6O S	2697
PRMT7	2698
SNB2	2699
VPS4A	2700
DDX19B//DDX19A	2701
CHST4	2702
HP//HPR	2703
PLCG2	2704
KLHL36	2705
KIAA0182	2706
BANP//RUNDC2C	2707
TRAPPC2L	2708
SPG7	2709
CDK10	2710
TCF25	2711
AFG3L1	2712
LUC7L	2713
AXIN1	2714
DMJD8	2715
LMF1	2716
UNKL	2717
UNKL	2718

KCTD5//PRO0461/ /PDPK1	2664
CLUAP1	2665
DNASE1	2666
DNAJA3	2667
CP110	2668
C16orf62	2669
LYRM1	2670
METTL9	2671
EEF2K	2672
POLR3E	2673
PLK1	2674
PRKCB	2675
IL21R//LOC28388 8	2676
SULT1A2//SULT1A 1	2677
ATXN2L	2678
LAT 1	2679
KIF22	2680
MAZ	2681
CORO1A//LOC606 724	2682
ITGAL	2683
SRCAP//SNORA30	2684
ZNF646//ZNF668	2685
C16orf67	2686
TMEM188	2687
LPCAT2	2688
CETP	2689
CKLF	2690

ARPP19	2636
RAB27A	2637
CCPG1//PIGB//DY X1C1	2638
BNIP2	2639
CA12	2640
FAM96A	2641
KIAA0101//CSNK1 G1	2642
TLE3	2643
PARP6	2644
NPTN	2645
MAN2C1	2646
IMP3	2647
MTHFS	2648
ST20//C15orf37	2649
TMC3	2650
AP3B2	2651
C15orf40	2652
WDR73	2653
NTRK3	2654
DET1	2655
TM2D3	2656
WDR90	2657
RHOT2//FBXL16	2658
TMEM204	2659
CRAMP1L//HN1L	2660
MAPK8IP3	2661
TBL3	2662
TSC2	2663

10

20

30

40

TMC8	2826
ENGASE	2827
RPTOR	2828
GPS1	2829
FN3KRP	2830
TBCD	2831
GEMIN4	2832
GLOD4	2833
SLC43A2	2834
PRPF8	2835
SMG6//C17orf6	2836
METT10D//LOC284009	2837
SHPK	2838
TAX1BP3	2839
P2RX5	2840
MYBBP1A//SPNS2	2841
PELP1	2842
PFN1	2843
ZNF232	2844
DHX33	2845
DERL2	2846
NLRP1//LOC728392	2847
ASGR2	2848
NEURL4//GPS2//D4S234E	2849
ZBTB4	2850
TP53	2851
VAMP2	2852

KPNB1	2799
CDK5RAP3	2800
ATP5G1	2801
UBE2Z	2802
XYLT2//LOC100130580	2803
NOG	2804
DGKE	2805
AKAP1	2806
TMEM49//CLTC//MIR21	2807
CLTC	2808
CA4	2809
C17orf64	2810
DCAF7	2811
PITPNC1	2812
NOL11//SNORA38B	2813
MAP2K6	2814
COG1	2815
CD300A	2816
TMEM104	2817
MRPS7	2818
KIAA0195	2819
TSEN54	2820
LLGL2	2821
LOC100134934//CDK3	2822
MFS11	2823
SEPT9	2824
TNRC6C	2825

SGSM2	2772
ARRB2	2773
LOC100130950	2774
DNAH2	2775
PIGL	2776
TRPV2	2777
MPRIIP	2778
DRG2	2779
ALKBH5//FLJ13773	2780
SMCR7	2781
WSB1	2782
TAOK1	2783
CPD	2784
SUZ12P	2785
RNF135	2786
ZNF830	2787
TAF15	2788
GGNBP2	2789
LASP1	2790
PSMD3	2791
CDC6	2792
NBR2	2793
TMUB2	2794
MGC57346//C17orf69	2795
NSF//LOC728806	2796
GOSR2	2797
NPEPPS//TBC1D3F//LOC440434	2798

NUDT21	2744
BBS2//OGFOD1	2745
CSNK2A2	2746
GOT2	2747
FAM96B	2748
PHOD1//SLC9A5	2749
ATP6V0D1//LOC100132855	2750
GFOD2	2751
SLC12A4	2752
DPEP3	2753
DPEP2	2754
CHTF8//HAS3	2755
COG8//PDF	2756
TERF2	2757
AARS	2758
ST3GAL2	2759
VAC14//LOC100130894	2760
AP1G1	2761
WDR59	2762
CTRB2//CTRB1	2763
TAF1C//ADAD2	2764
FBXO31	2765
ZCCHC14	2766
FAM38A	2767
CENPBD1	2768
TMM22	2769
RPA1	2770
DPH1//OVCA2	2771

10

20

30

40

PIK3R5	2853				PSTPIP2	2931
ELAC2	2854				C18orf32	2932
NCOR1//C20orf19 1//LOC100131704	2855				MBD2//SNORA37	2933
ZNF287	2856				PIGN	2934
TOM1L2//LOC2463 15	2857				TMX3	2935
GRAP//SNORD3B- 1//SNORD3B- 2//LOC400581	2858				PQLC1	2936
ALDOC	2859				GZMM	2937
SDF2	2860				ARID3A	2938
RAB34	2861				CIRBP	2939
PHF12	2862				DAZAP1	2940
NUFIP2	2863				SPPL2B	2941
OMG	2864				NFIC	2942
EV12B	2865				VAV1	2943
C17orf66//RSL24D 1	2866				ARHGEF18//LOC10 0128573	2944
SYNRG//LOC1001 31822	2867				STXBP2//LOC5543 63//LOC10013180 1	2945
PLXDC1	2868				C19orf59	2946
CACNB1	2869				ZNF317	2947
PGAP3	2870				ILF3	2948
MED24	2871				SMARCA4	2949
NR1D1//THRA	2872				PRKCSH	2950
CCR7	2873				IER2	2951
STAT5B//STAT5A	2874				CCDC130	2952
FAM134C	2875				DCAF15	2953
VAT1	2876				IL27RA	2954
DUSP3	2877				KLF2	2955
C17orf65//ASB16	2878				SIN3B	2956
					DDA1	2957

EXOC7	2904					
SFRS2	2905					
TMC6//LOC100131 096	2906					
USP36	2907					
CD7	2908					
RAB31	2909					
VAPA	2910					
SEH1L	2911					
HQ0644//PRO0644	2912					
RNMT	2913					
RNF138	2914					
GALNT1	2915					
ELP2	2916					
PIK3C3	2917					
SLC14A2	2918					
ME2	2919					
SERPINB2//SERPI NB10	2920					
ZNF407	2921					
ZNF236	2922					
NFATC1//LOC1001 27994	2923					
ENOSF1//TYMS	2924					
MYOM1	2925					
AFG3L2	2926					
ABHD3	2927					
OSBPL1A	2928					
CDH2	2929					
DSC1	2930					

UBTF	2879					
GPATCH8	2880					
MAP3K14//LOC100 133991	2881					
OSBPL7	2882					
SLC35B1	2883					
TOB1	2884					
COX11//TOM1L1	2885					
VEZF1	2886					
SFRS1//FLJ44342	2887					
SEPT4	2888					
MED13//LOC1001 29112	2889					
LIMD2//MAP3K3	2890					
STRADA	2891					
FTSJ3	2892					
CD79B	2893					
ICAM2	2894					
ERN1	2895					
TEX2	2896					
LRR37A3//LRR3 7A2//LRR37A//A RL17P1//LRR37A 4//LOC100294335 //LOC644397	2897					
GNAI3	2898					
WIP1//ARSG	2899					
FAM20A	2900					
NAT9	2901					
GGA3	2902					
H3F3B//H3F3C	2903					

PIK3R5	2853					
ELAC2	2854					
NCOR1//C20orf19 1//LOC100131704	2855					
ZNF287	2856					
TOM1L2//LOC2463 15	2857					
GRAP//SNORD3B- 1//SNORD3B- 2//LOC400581	2858					
ALDOC	2859					
SDF2	2860					
RAB34	2861					
PHF12	2862					
NUFIP2	2863					
OMG	2864					
EV12B	2865					
C17orf66//RSL24D 1	2866					
SYNRG//LOC1001 31822	2867					
PLXDC1	2868					
CACNB1	2869					
PGAP3	2870					
MED24	2871					
NR1D1//THRA	2872					
CCR7	2873					
STAT5B//STAT5A	2874					
FAM134C	2875					
VAT1	2876					
DUSP3	2877					
C17orf65//ASB16	2878					

GTPBP3	2958
FAM129C	2959
FCHO1	2960
ARRDC2	2961
IFI30	2962
C19orf60	2963
CRTC1//MAML2	2964
RFXANK//MEF2B//	2965
LOC729991	
ZNF101	2966
ZNF738	2967
ZNF257//ZNF492/ /ZNF99//ZNF98//L OC646864	2968
C19orf2	2969
KIAA0355//FLJ213 69	2970
USF2	2971
TMEM147	2972
LIN37//PSENEN	2973
C19orf55	2974
TBCB//POLR21	2975
ZNF382	2976
ZNF568	2977
ZNF420	2978
ZNF383	2979
CCDC97	2980
ZNF574	2981
CD177	2982
ZNF230//ZNF222	2983

VASP	2984
GRWD1	2985
FLT3LG	2986
ZNF175	2987
NCRNA00085	
PPP2R1A	
ZNF808//ZNF578/ /ZNF611	2988
LENG8	2989
FCAR	2990
RPL28	2991
U2AF2	2992
LOC100288114//M GC9913	
ZFP28	2993
ZNF460	2994
ZNF549	2995
ZNF211	2996
ZNF587//ZNF417	2997
ZNF274	2998
ZNF544	2999
ZNF8	3000
TRIM28	3001
C19orf6	3002
C19orf34	3003
GNF7	3004
AES	3005
EEF2//SNORD37	3006
PLIN5//LRG1	3007
PLIN3	3008

PTPRS	3009
SAFB2//SAFB	3010
RANBP3	3011
GTF2F1//LOC1001 30856	3012
XAB2	3013
ELAVL1	3014
ADAMTS10	3015
FBXL12	3016
DNMT1	3017
TYK2	3018
KEAP1	3019
KRI1	3020
TMEM205//hCG_2 9977	3021
ZNF563	3022
MAN2B1//MORG1	3023
C19orf56	3024
DHPS	3025
TNPO2//SNORD41	3026
LPHN1	3027
NDUFB7	3028
AKAP8	3029
AKAP8L	3030
CHERP//C19orf44/ /CALR3	3031
INSL3//JAK3	3032
IL12RB1	3033
UPK1A	3034
TYROBP	3035

ZNF529	3036
ZNF461	3037
ZNF607	3038
YIF1B	3039
PRR13	3040
CEACAM4	3041
PLAUR	3042
TRAPPC6A	3043
ERCC1//CD3EAP	3044
RTN2	3045
SYMPK	3046
PGLYRP1	3047
NOSIP	3048
PNKP	3049
INKG7	3050
FPR1	3051
ZNF28	3052
OSCAR	3053
MBOAT7	3054
LILRA5	3055
LILRA4	3056
ZNF550//ZNF549	3057
ZNF416	3058
ZNF256	3059
ZNF329	3060
FAM110A	3061
ITPA	3062
CDC25B	3063
CDS2	3064

KCNE1	3147
PRDM15	3148
C2CD2	3149
WDR4	3150
U2AF1	3151
CSTB	3152
UBE2G2//SUMO3	3153
PTTG1IP	3154
POFUT2	3155
MCM3AP	3156
IL17RA//CECR7	3157
C22orf37	3158
LZTR1	3159
PPIL2//YPEL1	3160
CYTSA	3161
SNRPD3//C22orf13	3162
NF2	3163
LIMK2	3164
SLC5A1	3165
MCM5	3166
NCF4	3167
GGA1	3168
SH3BP1//PDXP	3169
POLR2F//LOC100131530	3170
APOBEC3A//APOBEC3B	3171
APOBEC3D	3172
ATF4	3173

B4GALT5	3119
DPM1	3120
ZFP64	3121
ZNF217	3122
CTSZ	3123
SYCP2	3124
PSMA7	3125
DIDO1	3126
YTHDF1	3127
CHODL	3128
BACH1	3129
C21orf41//BACH1	3130
IL10RB	3131
IFNAR1	3132
IFNGR2	3133
SON	3134
MORC3//DOPEY2	3135
DYRK1A	3136
KCNJ15	3137
ETS2	3138
RRP1B	3139
PFKL	3140
TRPM2	3141
ADARB1	3142
SAMSN1//LOC388813	3143
N6AMT1	3144
SYNJ1	3145
TMEM50B	3146

CSTF1	3092
CASS4	3093
GNAS	3094
C20orf177	3095
CDH26	3096
C20orf197	3097
LOC284757	
ARFGAP1	3098
PRPF6	3099
NSFL1C	3100
SIRPD	3101
SIRPG//SIRPA	3102
RNF24	3103
RASSF2	3104
TMX4	3105
JAG1	3106
C20orf74	3107
C20orf3	3108
C20orf112	3109
CDK5RAP1	3110
AHCY	3111
GGT7	3112
EDEM2	3113
RBM39//LOC643167	3114
BLCAP	3115
SERINC3//TTPAL	3116
ZNF335	3117
ELMO2	3118

CRLS1	3065
CSR2BP	3066
SEC23B	3067
SLC24A3	3068
HCK	3069
ASXL1	3070
ACSS2	3071
C20orf4	3072
TGIF2	3073
C20orf24//SLA2	3074
RPN2//EEF1A2	3075
CTNBL1	3076
ACTR5	3077
PPP1R16B	3078
DHX35	3079
PLCG1	3080
MYBL2	3081
SYS1//SYS1-DBNDD2//DBNDD2	3082
DNTTIP1	3083
CTSA	3084
MMP9//LOC100128028	3085
DDX27	3086
SLC9A8	3087
RNF114	3088
PTPN1	3089
TSHZ2	3090
PFDN4	3091

MAOB//NAT13	3256
ZNF41	3257
OTUD5	3258
KCND1	3259
ZMYM3	3260
MAGT1	3261
BRWD3	3262
TRMT2B	3263
GLA	3264
MORF4L2	3265
PSMD10	3266
ACSL4	3267
LAMP2	3268
CUL4B	3269
ODZ1	3270
ELF4	3271
RAP2C	3272
FAM127B//FAM127C//FAM127A	3273
TMEM185A	3274
ARD1A	3275
IRAK1	3276
DNASE1L1//RPL10	3277
SH3KBP1	3278
Mitochondrial	N/A
Mitochondrial	N/A
CCNL2	3279
INPP5B	3280
TLR5	3281

UPRT	3228
CXorf26	3229
ATP7A	3230
DIAPH2	3231
CSTF2//RAD21	3232
ARMCX3	3233
ARMCX5	3234
GPRASP1	3235
TMEM31	3236
TBC1D8B	3237
MID2	3238
DOCK11	3239
LONRF3	3240
UBE2A	3241
SH2D1A	3242
OCRL	3243
SLC25A14	3244
HPRT1	3245
CD40LG	3246
AFF2	3247
SSR4//IDH3G	3248
FAM50A	3249
DKC1//SNORA36A //SNORA56	3250
ARSD	3251
KAL1	3252
CTPS2	3253
RPS6KA3	3254
BCOR	3255

MKL1//KIAA1659	3200
RANGAP1	3201
TCF20	3202
LDOC1L	3203
UNQ6126	3204
TUBGCP6	3205
SBF1//SBF1P1	3206
MSL3	3207
MOSPD2	3208
BMX//HNRPD	3209
PDHA1	3210
YY2	3211
PKD3	3212
GK//GK3P//FTL//L OC652904	3213
CXorf59	3214
ATP6AP2	3215
USP9X//USP9Y	3216
RP2	3217
USP11	3218
RBM3	3219
FTS11	3220
WAS	3221
PLP2	3222
TSPYL2//GPR173	3223
MAGED2	3224
UBQLN2	3225
NLGN3	3226
ACRC	3227

CACNA1I	3174
ZC3H7B	3175
CCDC134	3176
TSPO	3177
NUP50	3178
TBC1D22A//LOC100289878	3179
RP3-402G11.5	3180
SAPS2	3181
NCAPH2	3182
BID	3183
SLC25A1	3184
KLHL22//KRT18	3185
PI4KA//PI4KAP1//PI4KAP2//LOC100293141	3186
MAPK1	3187
ZNF70	3188
TPST2	3189
SF3A1//CCDC157	3190
PES1	3191
PIK3IP1	3192
PATZ1	3193
C22orf30	3194
IL2RB	3195
CSNK1E//LOC400927	3196
UNC84B	3197
CBX7//LOC100128400	3198
RPS19BP1	3199

SHFM1	3284
-------	------

LOC401010	
-----------	--

NOC2L//SAMD11//	3283
-----------------	------

22//SNORD115-39//SNORD116-14//SNORD116-20//SNORD115-8//SNORD115-3//SNORD115-38//SNORD115-41//SNORD116-22//SNORD115-44//SNORD116-11//SNORD115-17//SNORD115-18//SNORD115-19//SNORD115-20//SNORD116@ と同義

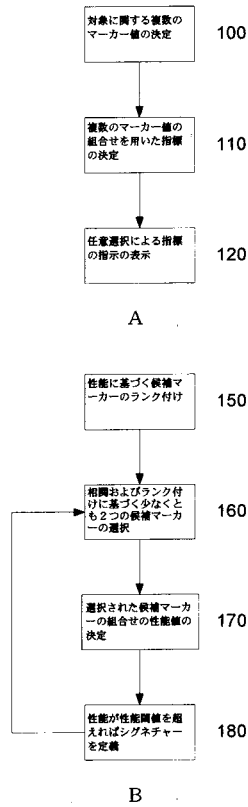
§ HUGO Gene Nomenclature Committee

5

✱

SNURF//PW//SNORD116-16//SNORD116-18//SNORD116-21//SNORD116-22//SNORD116-17//SNORD116-19//PAR5//PAR-SN//SNORD116-22//SNORD116-25//SNORD116-26//SNORD107//SNORD115-12//SNORD115-5//SNORD115-6//SNORD115-9//SNORD116-11//SNORD116-12//SNORD116-13//SNORD116-28//SNORD116-44//SNORD64//PAR1//SNORD109A//SNORD1098//SNORD116-6//SNORD116-3//SNORD116-9//SNORD115-13//SNORD115-1//SNORD115-14//SNORD115-15//SNORD115-21//SNORD115-10//SNORD115-7//SNORD115-16//SNORD115-40//SNORD115-42//SNORD115-11//SNORD115-29//SNORD115-34//SNORD115-36//SNORD115-44//SNORD115-43//HBI-52-24//SNORD116-5//SNORD116-7//SNORD115-26//SNORD115-30//SNORD116-15//SNORD116-8//SNORD115-

【図 1】



【図 2】

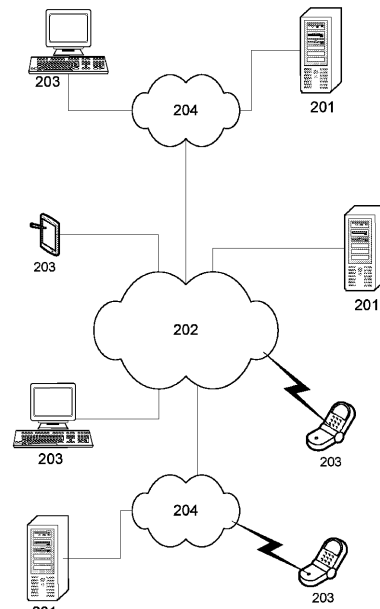


Fig. 2

【図 3】

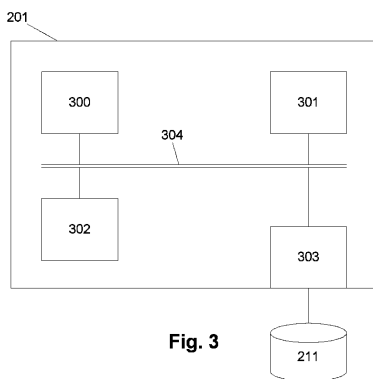


Fig. 3

【図 4】

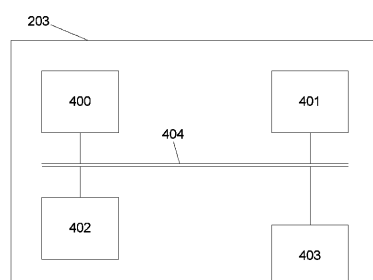
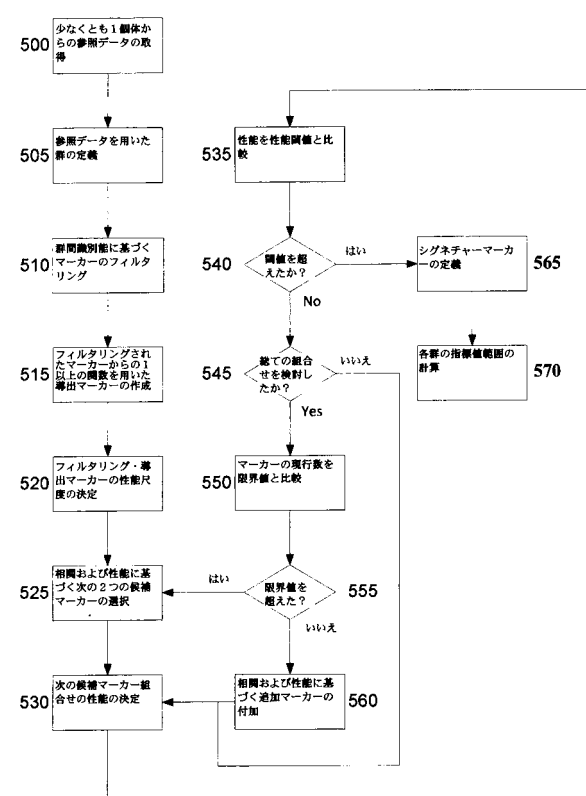
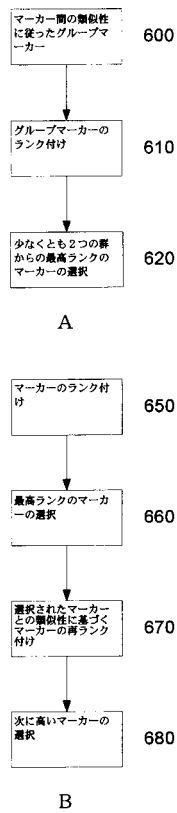


Fig. 4

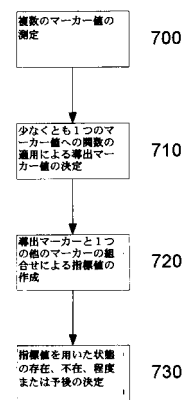
【図 5】



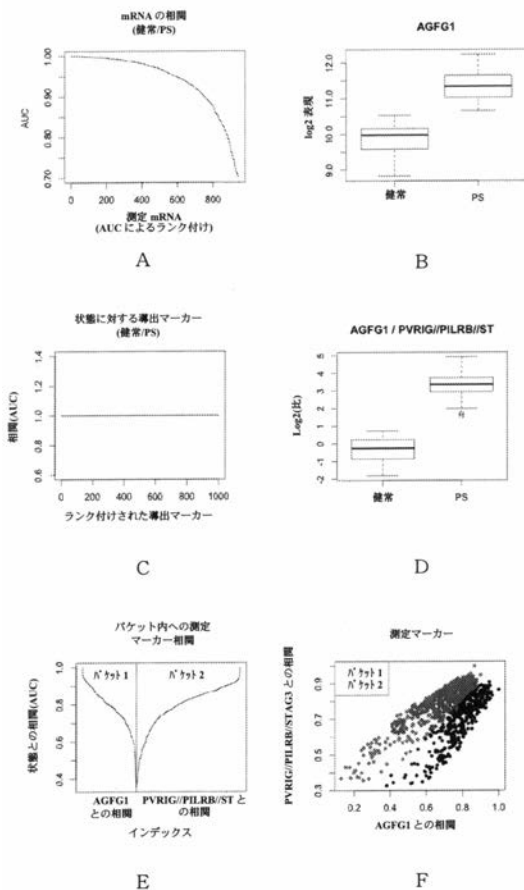
【図 6】



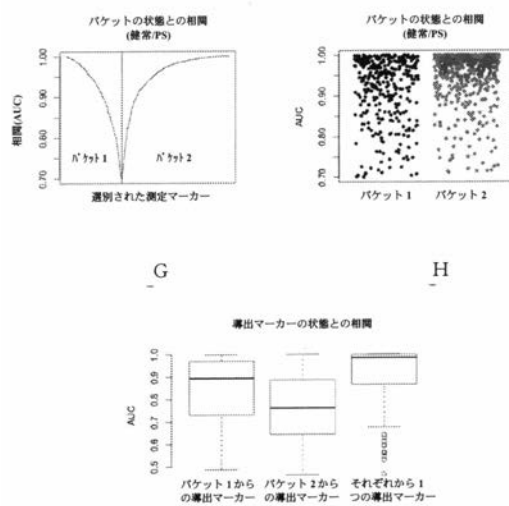
【図 7】



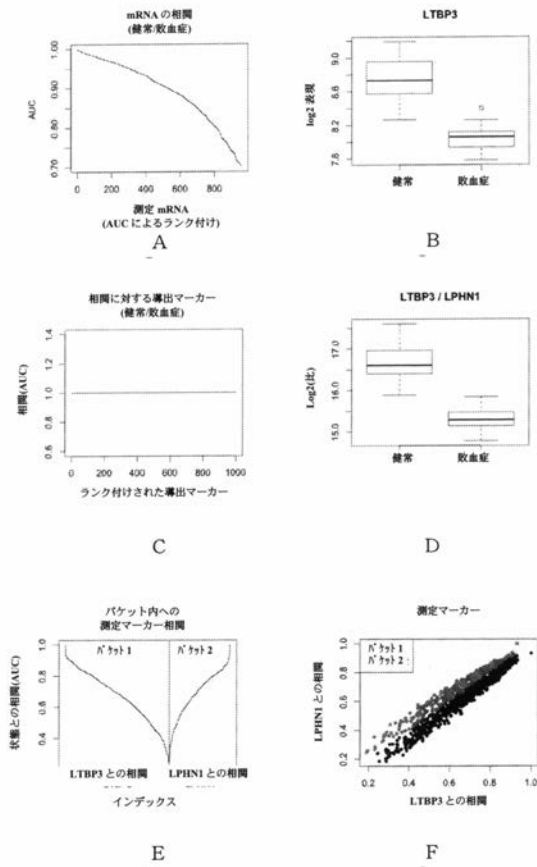
【図 8 - 1】



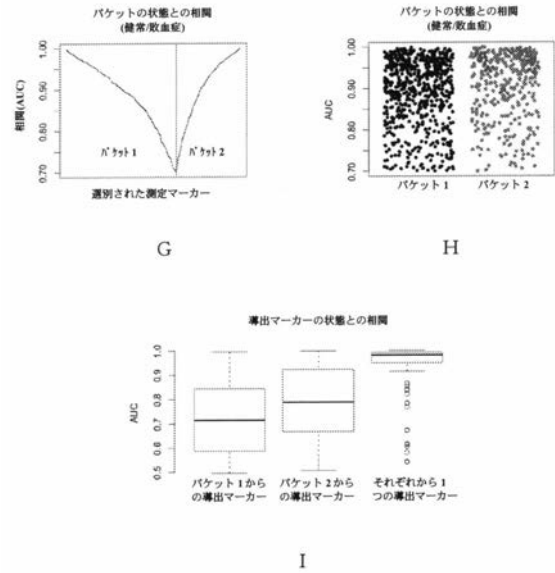
【図 8 - 2】



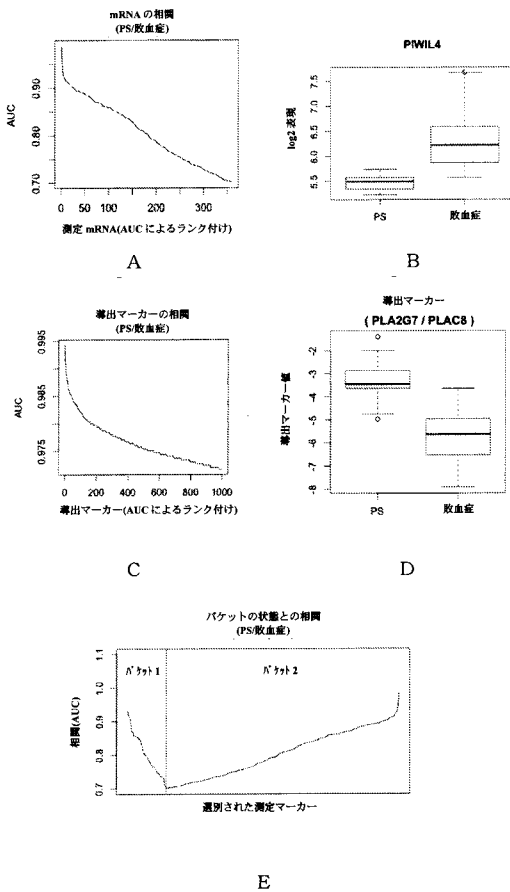
【図 9-1】



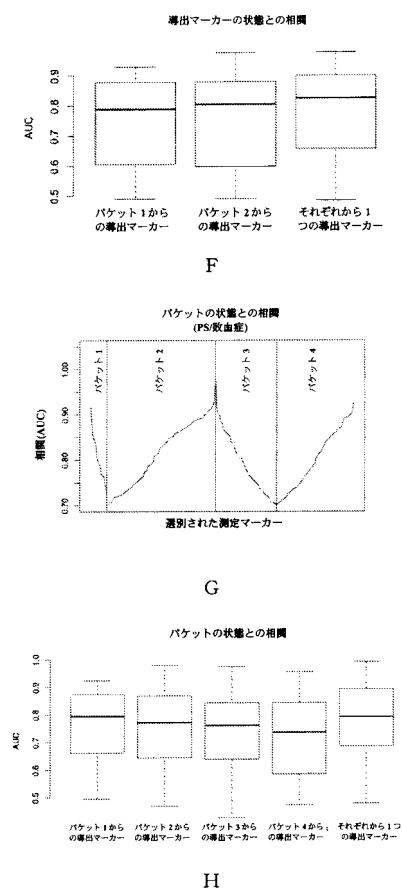
【図 9-2】



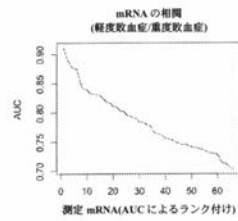
【図 10-1】



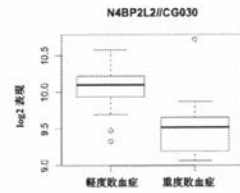
【図 10-2】



【図 1 1 - 1】

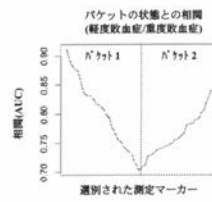


A

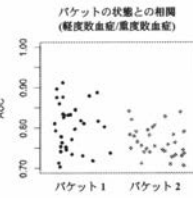


B

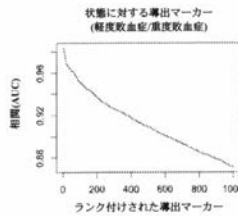
【図 1 1 - 2】



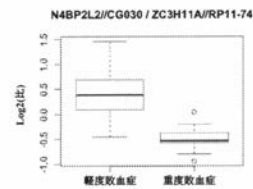
G



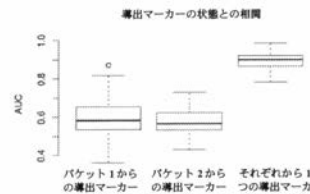
H



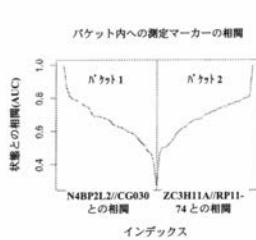
C



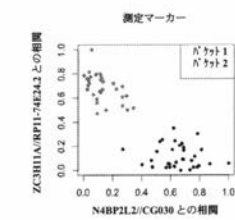
D



I

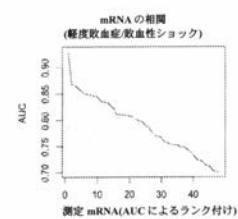


E

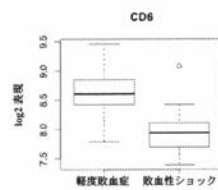


F

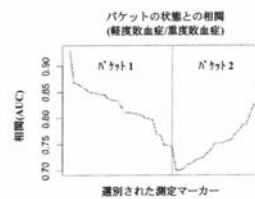
【図 1 2 - 1】



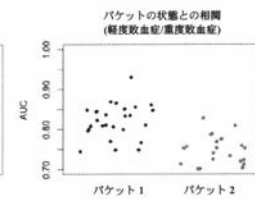
A



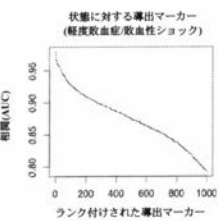
B



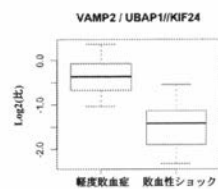
G



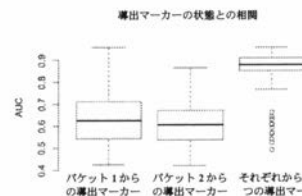
H



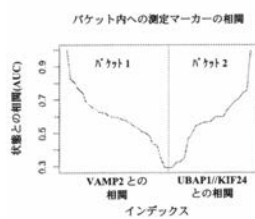
C



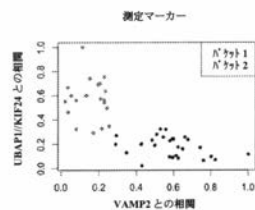
D



I



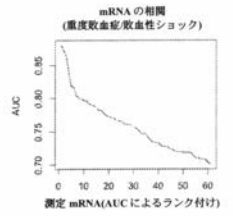
E



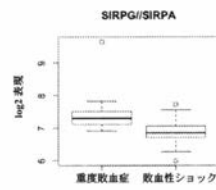
F

【図 1 2 - 2】

【図 13-1】

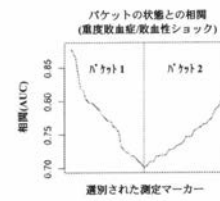


A

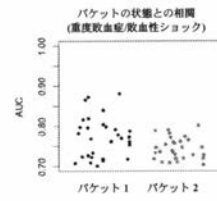


B

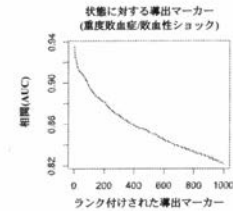
【図 13-2】



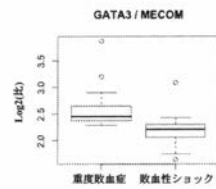
G



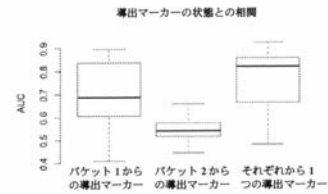
H



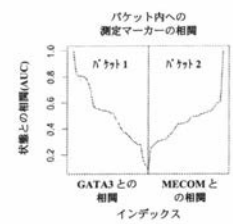
C



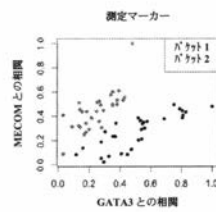
D



I

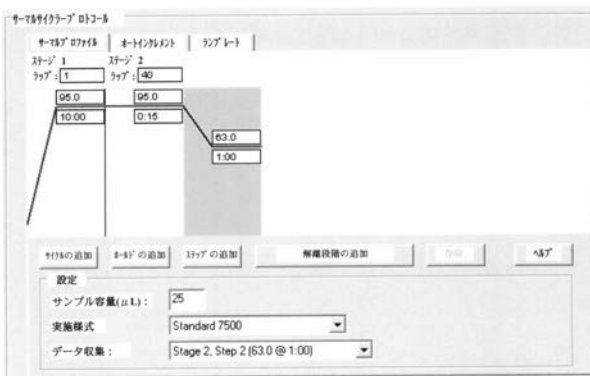


E

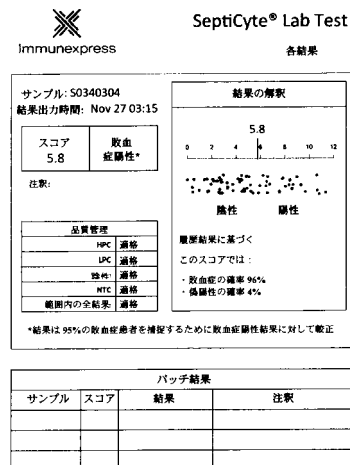


F

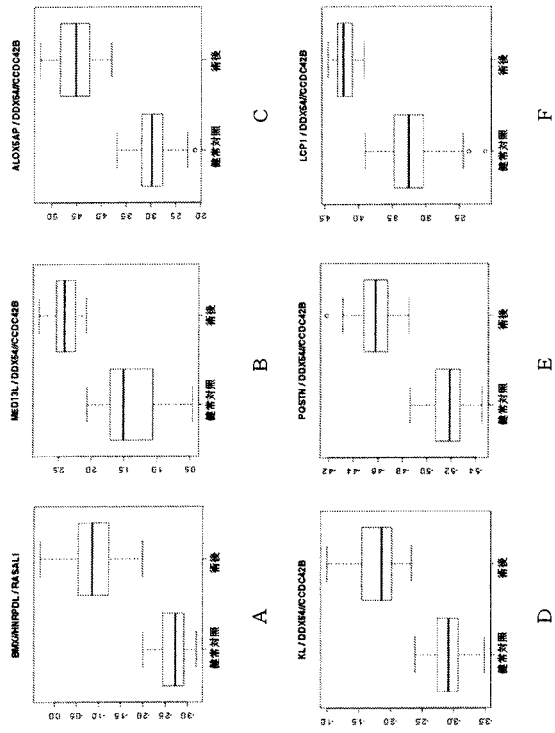
【図 14】



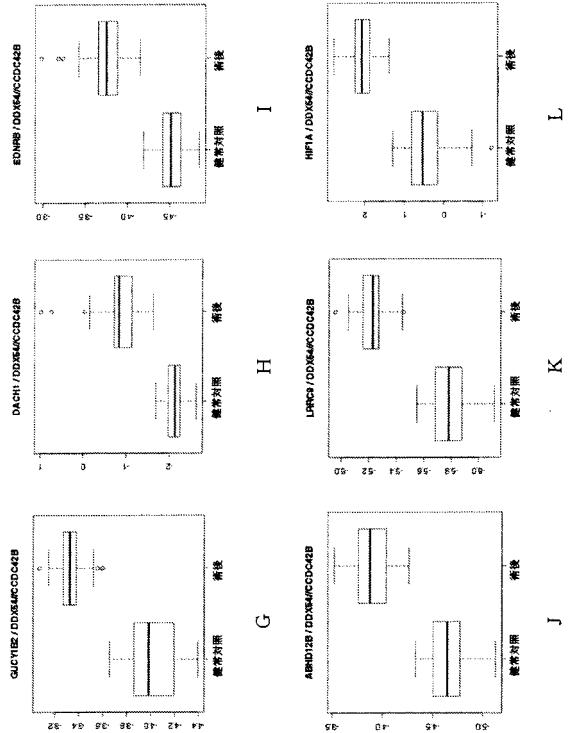
【図 15】



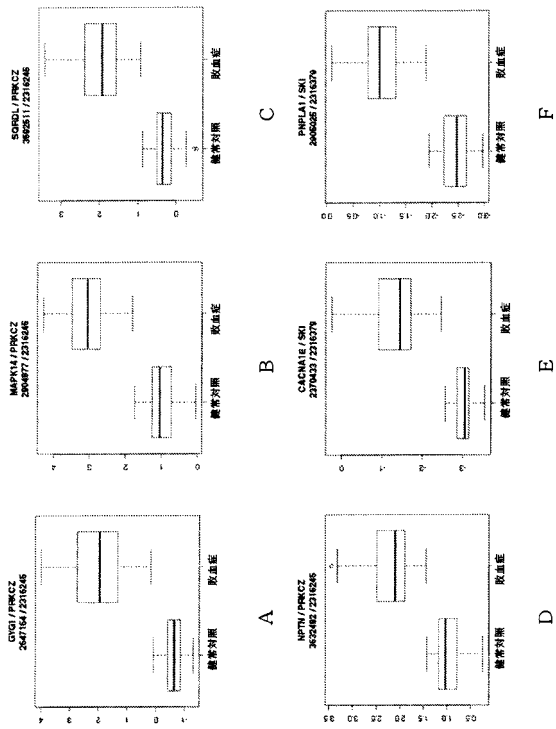
【図 16-1】



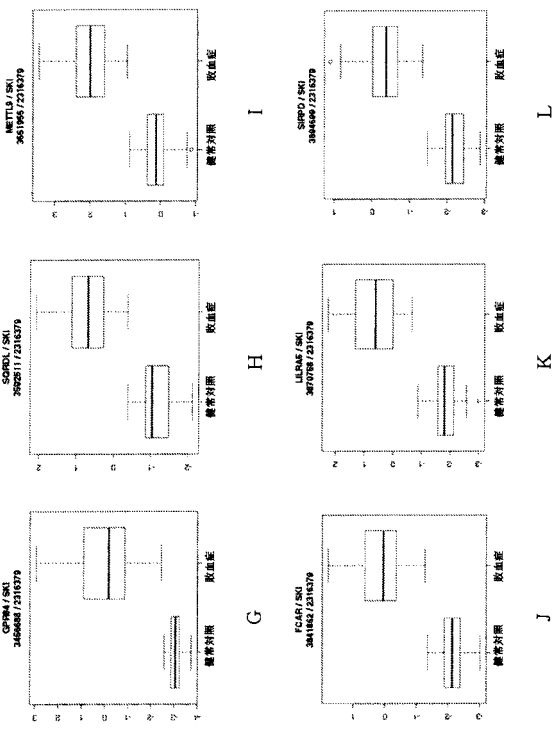
【図 16-2】



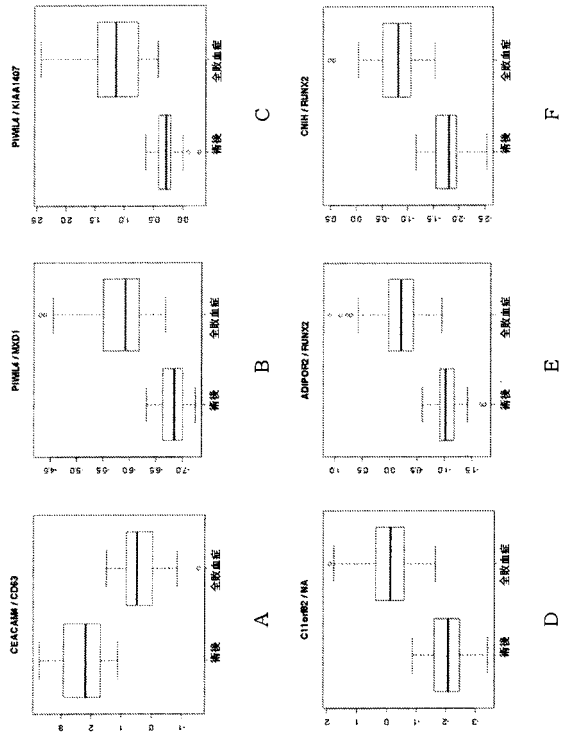
【図 17-1】



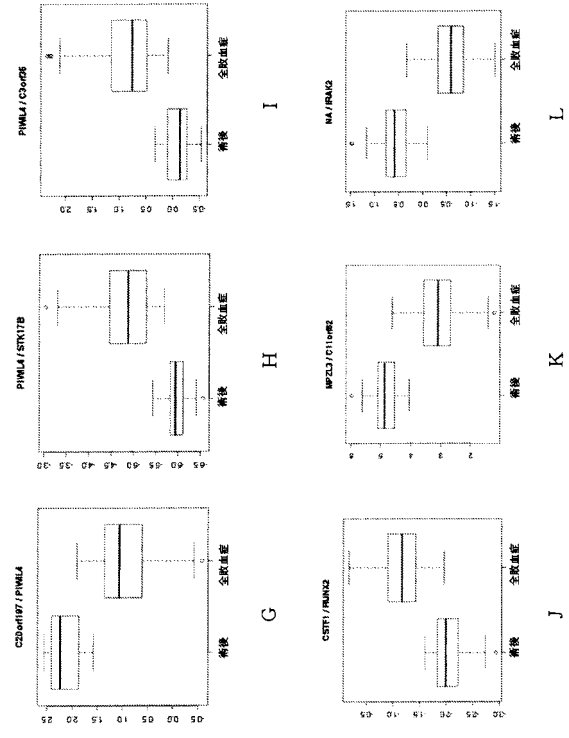
【図 17-2】



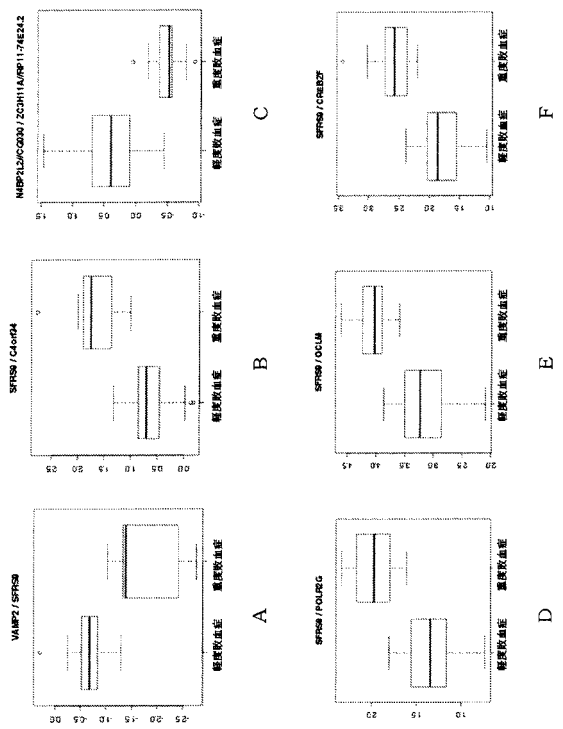
【図 18-1】



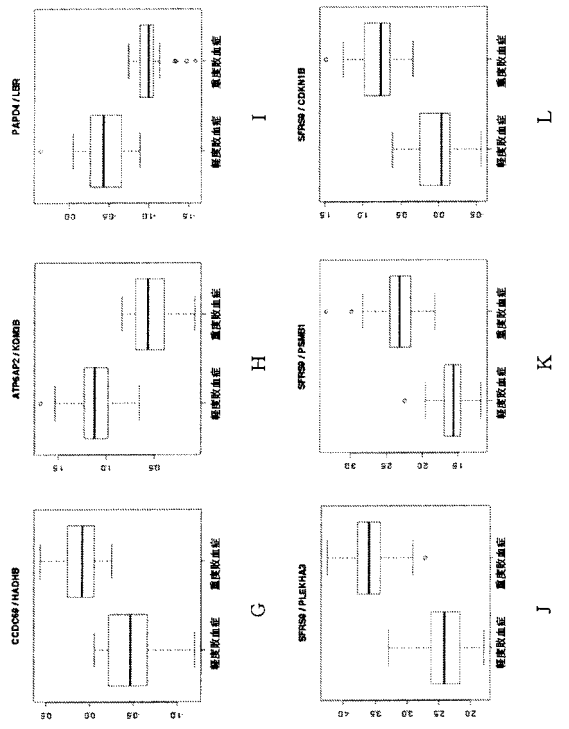
【図 18-2】



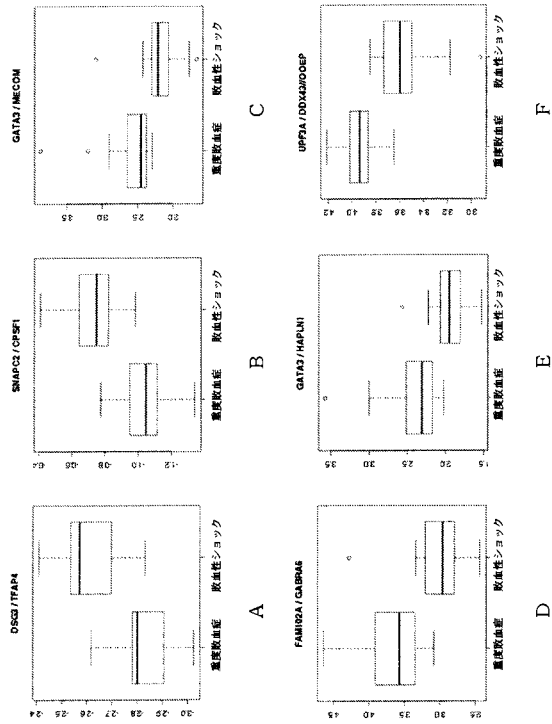
【図 19-1】



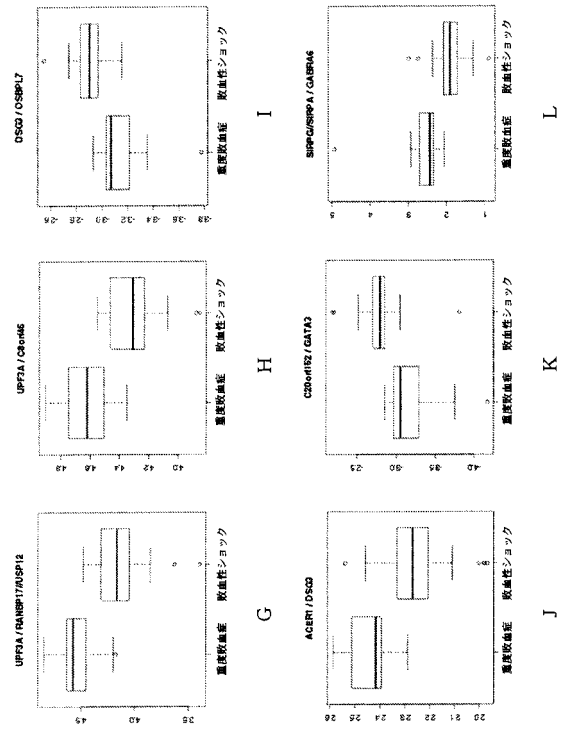
【図 19-2】



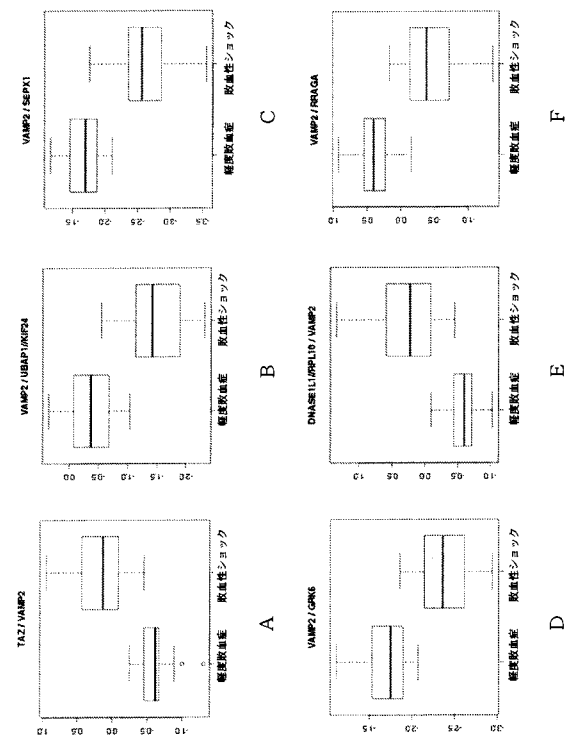
【図 20-1】



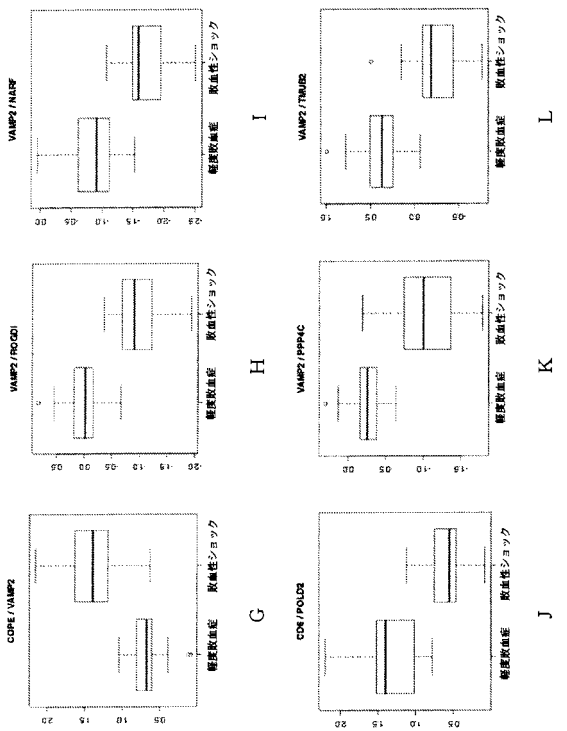
【図 20-2】



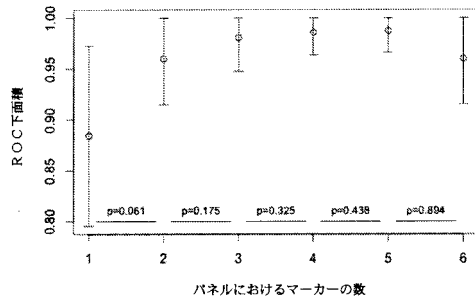
【図 21-1】



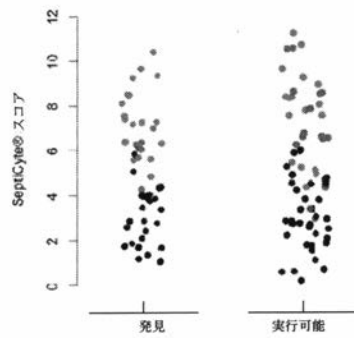
【図 21-2】



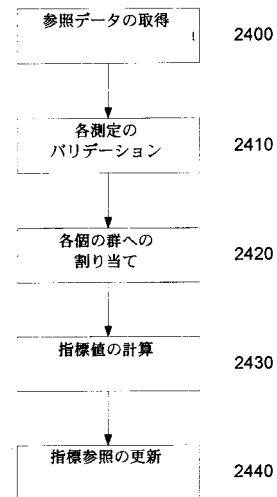
【図 2 2】



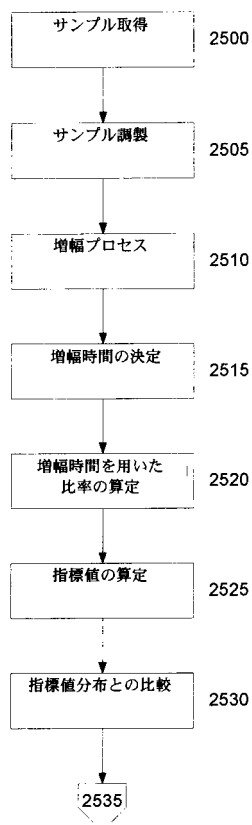
【図 2 3】



【図 2 4】

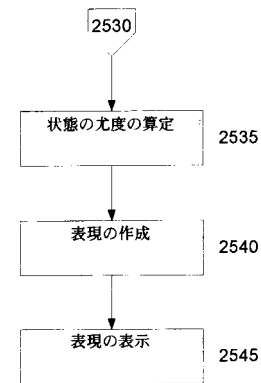


【図 2 5 - 1】



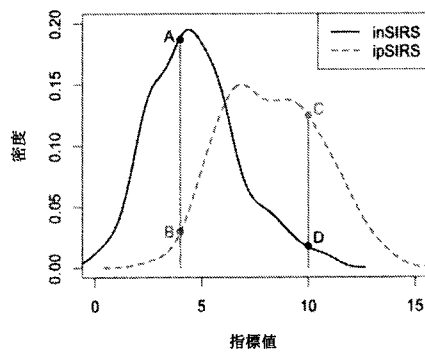
A

【図 2 5 - 2】

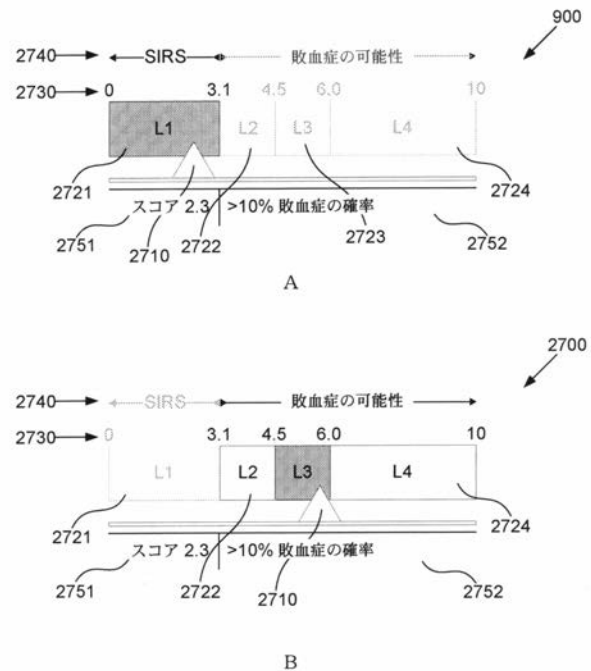


B

【図 26】



【図 27】



【配列表】

2017512304000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月9日(2016.8.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

生物学的対象が、健常状態、inSIRS、ipSIRS、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) バイオマーカー値のペアを決定すること、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いて導出バイオマーカー値を決定すること、導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーのペアの濃度比を示す、および前記医学的状态のうち少なくとも2つの間を識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに

c) 前記導出バイオマーカー値を用いて指標を決定することを含む、方法。

【請求項 2】

a) バイオマーカー値の第 1 のペアを用いて第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること、第 1 の導出バイオマーカー値は第 1 の免疫系バイオマーカーと第 2 の免疫系バイオマーカーとの濃度比を示す、

b) バイオマーカー値の第 2 のペアを用いて第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、第 2 の導出バイオマーカー値は第 3 の免疫系バイオマーカーと第 4 の免疫系バイオマーカーとの濃度比を示す、および

c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

連結関数を用いて導出バイオマーカー値を組み合わせることを含み、前記連結関数は、

- a) 加法モデル、
- b) 線形モデル、
- c) サポートベクターマシン、
- d) ニューラルネットワークモデル、
- e) ランダムフォレストモデル、
- f) 回帰モデル、
- g) 遺伝的アルゴリズム、
- h) アニールリングアルゴリズム、
- i) 加重和、
- j) 最近傍モデル、および
- k) 確率モデル

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

少なくとも部分的に電子プロセッシングデバイスを用いて実行される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの電子プロセッシングデバイスにおいて、以下を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法：

- a) バイオマーカー値の複数のペアを得ること、
- b) 第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること、
- c) 第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、および
- d) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を加算することにより

指標を決定すること。

【請求項 6】

少なくとも 1 つのプロセッシングデバイスにおいて前記指標の表現を作成することを含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記表現が

- a) 前記指標の英数表示、
- b) 前記指標と 1 以上の指標参照との比較のグラフ表示、
- c) 対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度の英数表示

を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

a) 前記指標と指標参照とを比較すること、および

b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記指標参照が

- a) 指標閾値範囲、
- b) 指標閾値、および
- c) 指標分布

のうちの少なくとも1つに基づく、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記指標参照が、参照集団中の多数の個体に関して決定された指標から導出される、請求項8または9に記載の方法。

【請求項11】

前記指標参照が、その医学的状态を有するまたはその医学的状态を欠いていると診断された個体からなる参照集団の群に関して決定された指標の分布に基づく、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記参照集団が、

- a) 性別の異なる複数の個体、
- b) 人種の異なる複数の個体、
- c) 複数の健常個体、
- d) 少なくとも1つの診断された医学的状态に罹患している複数の個体、
- e) 少なくとも1つの診断された医学的状态を欠いている複数の個体、
- f) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を示す複数の個体、

g) 各個体群が各診断された医学的状态に罹患している、第1の群および第2の群、並びに

h) 第1の個体群が診断された医学的状态に罹患しており、第2の群が診断された医学的状态を欠いている、第1の群および第2の個体群を含む、請求項10または11に記載の方法。

【請求項13】

前記指標が、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用するためのものであり、前記参照集団が、

- a) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を呈する個体、
- b) 少なくとも1つの医学的状态を有すると診断された個体、
- c) 少なくとも1つの医学的状态を欠いている診断された個体、および
- d) 健常個体

を含む、請求項10～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記指標参照がデータベースから検索される、請求項8～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記尤度が比較の結果を用いて生成された確率に基づく、請求項8～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記指標が、対象が第1または第2の状態を有する尤度を決定するためのものであり、

a) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、第1および第2の指標参照は第1および第2の状態を示す、および

- b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む、請求項8～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

- a) 前記比較の結果を用いて第1および第2の指標確率を決定すること、および

b) 第1の指標確率と第2の指標確率を組み合わせる尤度を示す状態確率を決定すること

を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

第 1 および第 2 の指標参照が、参照集団の第 1 および第 2 の群に関して決定された指標の分布であり、前記第 1 および第 2 の群は、それぞれ第 1 または第 2 の状態を有すると診断された個体からなる、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、および

b) 前記サンプル内のポリヌクレオチド発現産物の少なくとも一部を定量してバイオマーカー値のペアを決定すること

を含む、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記ポリヌクレオチド発現産物の濃度比を少なくとも部分的に用いて指標を決定することを含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

a) 以下によりポリヌクレオチド発現産物を定量すること：

i) サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、および
i i) ポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを取得するために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること

によりポリヌクレオチド発現産物を定量すること、および

b) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること
を含む、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記増幅量が、

a) サイクル時間、

b) サイクル数、

c) サイクル閾値、

d) 増幅時間、および

e) 別の増幅産物の増幅量との比較

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

a) ポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第 1 の導出バイオマーカー値を決定すること、

b) ポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、

c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定すること

を含む、請求項 21 または 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記免疫系バイオマーカーが、損傷または病原体傷害に対する炎症性応答の一部として変更される、またはその発現レベルが変更される、生物学的対象の免疫系のバイオマーカーである、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

a) 少なくとも 2 つの免疫系バイオマーカーが、少なくとも 1 つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり、および

b) 指標が、指標の、少なくとも 1 つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す、

請求項 1～24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記相互相関範囲が

a) ± 0.8 、

- b) ± 0.7 、
- c) ± 0.6 、
- d) ± 0.5 、
- e) ± 0.4 、
- f) ± 0.3 、
- g) ± 0.2 、および
- h) ± 0.1

のうちの少なくとも1つである、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

各免疫系バイオマーカーが、状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、その状態相関範囲が ± 0.3 間である、請求項25または26に記載の方法。

【請求項28】

前記状態相関範囲が

- a) ± 0.9 、
- b) ± 0.8 、
- c) ± 0.7 、
- d) ± 0.6 、
- e) ± 0.5 、および
- f) ± 0.4

のうちの少なくとも1つである、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記性能閾値が

- a) 0.4、
- b) 0.5、
- c) 0.6、
- d) 0.7、
- e) 0.8、および
- f) 0.9

のうちの少なくとも1つの説明分散を示す、請求項25～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記免疫系バイオマーカー値が、核酸分子およびタンパク質性分子の1以上から選択される分子のレベルまたは存在量を示す、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記指標が、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定するためのものであり、

a) PLA2G7遺伝子およびPLAC8遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第1のペアを決定すること、

b) CEACAM4遺伝子およびLAMP1遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第2のペアを決定すること、および

c) バイオマーカー値の第1および第2のペアを用いて指標を決定することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記指標が、対象がinSIRSまたは健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるA群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるB群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記指標が、対象がipSIRSまたは健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるC群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるD群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

前記指標が、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるE群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるF群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記指標が、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定するためのものであり、バイオマーカー値が、第1、第2、第3および第4のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるG群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるH群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、

c) 第3のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるI群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

d) 第4のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるJ群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

第1のIRS免疫系バイオマーカーがPLA2G7発現産物であり、第2のIRS免疫系バイオマーカーがPLAC8発現産物であり、第3のIRS免疫系バイオマーカーがCEACAM4発現産物であり、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカーがLAMP1発現産物である、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記指標が、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定するためのもので

あり、かつ、バイオマーカー値が、第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるK群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

前記指標が、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記指標が、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が、第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群は、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

生物学的対象が、健常状態、inSIRS、ipSIRS、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための装置であって、

a) バイオマーカー値のペアを決定し、ここで、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示し、

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いて導出バイオマーカー値を決定し、ここで、導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーのペアの濃度比を示し、および前記医学的状态のうち少なくとも2つの間を識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに、かつ

c) 前記導出バイオマーカー値を用いて指標を決定する
少なくとも1つの電子プロセッシングデバイスを含む、装置。

【請求項41】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは逆転写mRNAの第1および第2の

ペアを含んでなり、第1のペアは P L A C 8 逆転写 m R N A と P L A 2 G 7 逆転写 m R N A とを含んでなり、かつ、第2のペアは C E A C A M 4 逆転写 m R N A と L A M P 1 逆転写 m R N A とを含んでなる、組成物。

【請求項42】

逆転写 m R N A の少なくとも1つのペアと、前記逆転写 m R N A の個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写 m R N A の少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるA群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A と、本明細書で定義されるB群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A とを含んでなる、組成物。

【請求項43】

逆転写 m R N A の少なくとも1つのペアと、前記逆転写 m R N A の個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写 m R N A の少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるC群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A と、本明細書で定義されるD群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A とを含んでなる、組成物。

【請求項44】

逆転写 m R N A の少なくとも1つのペアと、前記逆転写 m R N A の個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写 m R N A の少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるE群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A と、本明細書で定義されるF群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A とを含んでなる、組成物。

【請求項45】

逆転写 m R N A の少なくとも2つのペアと、前記逆転写 m R N A の個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写 m R N A の少なくとも2つのペアは、逆転写 m R N A の第1のペアと第2のペアとを含んでなり、第1のペアは第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A と第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A とを含んでなり、第2のペアは第3の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A と第4の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A とを含んでなり、第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は本明細書で定義されるG群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は本明細書で定義されるH群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第3の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は本明細書で定義されるI群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は本明細書で定義されるJ群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、組成物。

【請求項46】

逆転写 m R N A の少なくとも1つのペアと、前記逆転写 m R N A の個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写 m R N A の少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるK群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A と、本明細書で定義されるL群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写 m R N A とを含んでなる、組成物。

【請求項47】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

【請求項48】

逆転写mRNAの少なくとも1つのペアと、前記逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズする少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブとを含んでなり、前記逆転写mRNAの少なくとも1つのペアは、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAと、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子からの逆転写mRNAとを含んでなる、組成物。

【請求項49】

前記少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブが逆転写mRNAの個々のものにハイブリダイズされる、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項50】

前記逆転写mRNAが免疫系の成分に由来する、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項51】

前記逆転写mRNAが白血球に由来する、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項52】

前記逆転写mRNAが血液細胞に由来する、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項53】

前記逆転写mRNAが末梢血細胞に由来する、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項54】

逆転写mRNAを検出するための標識された試薬をさらに含んでなる、請求項41～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項55】

前記標識された試薬が、標識された前記少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたはプローブである、請求項54に記載の組成物。

【請求項56】

前記標識された試薬が、標識された前記逆転写mRNAである、請求項54に記載の組成物。

【請求項57】

i n S I R Sおよびi p S I R Sからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、試薬の第1のペアと試薬の第2のペアとを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、試薬の第1のペアは、(i) P L A 2 G 7遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i) P L A C 8遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、試薬の第2のペアは、(i i i) C E A C A M 4遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i v) L A M P 1遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる、キット。

【請求項58】

i n S I R S および健常状態からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i)第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるA群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるB群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項59】

i p S I R S および健常状態からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i)第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるC群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるD群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項60】

i n S I R S および i p S I R S からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i)第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるE群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるF群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項61】

i n S I R S および i p S I R S からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、試薬の第1のペアと試薬の第2のペアとを含んでなる試薬の少なくとも2つのペアを含んでなり、試薬の第1のペアは、(i)第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i)第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、試薬の第2のペアは、(i)第3のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i)第4のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなり、第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるG群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるH群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、第3のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるI群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるJ群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、キット。

【請求項62】

軽度敗血症および重度敗血症からなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(i i)第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるK群I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のI R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される

L群 I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子 から 選択 される、キット。

【請求項 6 3】

軽度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1の I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii)第2の I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1の I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子は、本明細書で定義されるM群 I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子から選択され、かつ、第2の I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子は、本明細書で定義されるN群 I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子から選択される、キット。

【請求項 6 4】

重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の存在または不在の尤度を示す指標を決定するためのキットであって、(i)第1の I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬と、(ii)第2の I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の定量を可能とする試薬とを含んでなる試薬の少なくとも1つのペアを含んでなり、第1の I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子は、本明細書で定義されるO群 I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子から選択され、かつ、第2の I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子は、本明細書で定義されるP群 I R S 免疫系 バイオマーカー 遺伝子から選択される、キット。

【請求項 6 5】

i n S I R S および i p S I R S からなる群から選択される少なくとも1つの状態の対象における発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すこと、前記指標は対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカー値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカー値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定すること、前記導出バイオマーカー値は前記免疫系バイオマーカーの少なくとも1つのペアの濃度比を示す、および i n S I R S と i p S I R S の間を識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値に基づいて指標を決定することを含んでなり、ここで、前記バイオマーカー値のペアは、

a) 第1および第2のバイオマーカーに対応する第1および第2のバイオマーカー値を含んでなるバイオマーカー値の第1のペア、ここで、第1の免疫系バイオマーカーは P L A 2 G 7 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカーは P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する、および

b) それぞれ第3および第4の免疫系バイオマーカーに対応する第3および第4のバイオマーカー値を含んでなるバイオマーカー値の第2のペア、ここで、第3の免疫系バイオマーカーは C E A C A M 4 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第4の免疫系バイオマーカーは L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する、のうち少なくとも1つを含んでなる、方法。

【請求項 6 6】

指標決定法が、バイオマーカー値の第1のペアおよび第2のペアを決定すること、およびバイオマーカー値の第1のペアを用いて計算される第1の導出バイオマーカー値およびバイオマーカー値の第2のペアを用いて計算される第2の導出バイオマーカー値を決定すること、ならびに第1の導出バイオマーカーと第2の導出バイオマーカー値の組合せに基づき指標を決定することを含んでなる、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

対象において i n S I R S の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象

を、指標決定法から得られた指標に基づき *i n S I R S* を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における *i n S I R S* の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカ値に関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカのペアの濃度比を示す、および *i n S I R S* と、健常状態および *i p S I R S* からなる群から選択される他の医学的状态とを識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカ値に対応する第1および第2のバイオマーカ値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカ値は第1の *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカ値は第2の *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1の *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義されるA群 *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第2の *I R S* 免疫系バイオマーカ値は、本明細書で定義されるB群 *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択される、方法。

【請求項68】

対象において *i p S I R S* の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき *i p S I R S* を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における *i p S I R S* の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカ値に関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および *i p S I R S* と、健常状態および *i n S I R S* からなる群から選択される少なくとも1つの他の医学的状态とを識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに(c) 前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカ値に対応する第1および第2のバイオマーカ値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカ値は第1の *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカ値は第2の *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1の *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義されるC群 *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第2の *I R S* 免疫系バイオマーカ値は、本明細書で定義されるD群 *I R S* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択される、方法。

【請求項69】

対象において *i n S I R S* および *i p S I R S* からなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカ値に関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、お

よび *inSIRS* と *ipSIRS* とを識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに (c) 前記少なくとも 1 つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも 1 つのペアは、それぞれ第 1 および第 2 の免疫系バイオマーカに対応する第 1 および第 2 のバイオマーカ値を含んでなり、第 1 の免疫系バイオマーカは第 1 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第 2 の免疫系バイオマーカは第 2 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第 1 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義される E 群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第 2 の *I RS* 免疫系バイオマーカは、本明細書で定義される F 群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択される、方法。

【請求項 70】

対象において *inSIRS* および *ipSIRS* からなる群から選択される少なくとも 1 つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも 1 つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも 1 つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ値の少なくとも 2 つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも 1 つの対応する免疫系バイオマーカに関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ値の少なくとも 2 つのペアを用いて少なくとも 2 つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカの各ペアの濃度比を示す、および *inSIRS* と *ipSIRS* とを識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに (c) 前記少なくとも 2 つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも 1 つのペアは、それぞれ第 1 および第 2 の免疫系バイオマーカに対応する第 1 および第 2 のバイオマーカ値を含んでなるバイオマーカ値の第 1 のペア (第 1 の免疫系バイオマーカは、第 1 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第 2 の免疫系バイオマーカは、第 2 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する) と、それぞれ第 3 および第 4 の免疫系バイオマーカに対応する第 3 および第 4 のバイオマーカ値を含んでなるバイオマーカ値の第 2 のペア (第 3 の免疫系バイオマーカは、第 3 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第 4 の免疫系バイオマーカは、第 4 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当する) とを含んでなり、第 1 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義される G 群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、第 2 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義される H 群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、第 3 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義される I 群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第 4 の *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義される J 群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子から選択される、方法。

【請求項 71】

対象において軽度敗血症および重度敗血症からなる群から選択される少なくとも 1 つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも 1 つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも 1 つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、(a) バイオマーカ値の少なくとも 1 つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも 1 つの対応する免疫系バイオマーカに関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、(b) 前記バイオマーカ値の少なくとも 1 つのペアを用いて少なくとも 1 つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカの少なくとも 1 つもペアの濃度比を示す、および

軽度敗血症と重度敗血症とを識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに（c）前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカに対応する第1および第2のバイオマーカ値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカは第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカは第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義されるK群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカは、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択される、方法。

【請求項72】

対象において軽度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、（a）バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカに関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、（b）前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および軽度敗血症と敗血性ショックとを識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに（c）前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカに対応する第1および第2のバイオマーカ値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカは第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカは第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカは、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択される、方法。

【請求項73】

対象において重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの状態の発生または進行を阻害するための方法であって、前記対象を、指標決定法から得られた指標に基づき少なくとも1つの状態を処置するための処置計画に曝すことを含んでなり、ここで、前記指標は前記対象における少なくとも1つの状態の存在を示し、前記指標決定法は、（a）バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを決定すること、各バイオマーカ値は、生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカに関して測定された無修正の値であり、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカの濃度を少なくとも部分的に示す、（b）前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアを用いて少なくとも1つの導出バイオマーカ値を決定すること、前記導出バイオマーカ値は前記免疫系バイオマーカの少なくとも1つもペアの濃度比を示す、および重度敗血症と敗血性ショックとを識別すること、ここで、前記比は自己正規化型である、ならびに（c）前記少なくとも1つの導出バイオマーカ値に基づき指標を決定すること、前記バイオマーカ値の少なくとも1つのペアは、それぞれ第1および第2の免疫系バイオマーカに対応する第1および第2のバイオマーカ値を含んでなり、第1の免疫系バイオマーカは第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、かつ、第2の免疫系バイオマーカは第2のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子のポリヌクレオチド発現産物に相当し、第1のIRS免疫系バイオマーカ遺伝子は、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカ遺伝子から選択され、かつ、

第2のIRS免疫系バイオマーカーは、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、方法。

【請求項74】

対象からサンプルを採取すること、および指標決定法に従って指標を得ることを含んでなる、請求項65～73のいずれか一項に記載の方法。

【請求項75】

対象から採取したサンプルを検査室に送ることを含んでなり、そこで指標が決定される、請求項65～73のいずれか一項に記載の方法。

【請求項76】

生物学的対象においてinSIRSとipSIRSを識別するための方法であって、

a) SIRSの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、

i) PLA2G7遺伝子およびPLAC8遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第1のペア、

ii) CEACAM4遺伝子およびLAMP1遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第2のペアからなる群から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照を比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれinSIRSおよびipSIRSを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定することを含む、方法。

【請求項77】

生物学的対象においてinSIRSと健常状態を識別するための方法であって、

a) SIRSの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子と第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるA群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるB群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれinSIRSおよび健常状態を示す、および

e) 比較の結果に従って、対象がinSIRSまたは健常状態を有する尤度を決定することを含む、方法。

【請求項78】

生物学的対象においてipSIRSと健常状態とを識別するための方法であって、

a) SIRSの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子と第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示

し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるC群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるD群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれipSIRSおよび健常状態を示す、および

e) 比較の結果に従って、対象がipSIRSまたは健常状態を有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項79】

生物学的対象においてinSIRSとipSIRSを識別するための方法であって、

a) SIRSの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるE群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるF群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれinSIRSおよびipSIRSを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項80】

生物学的対象においてinSIRSとipSIRSを識別するための方法であって、

a) SIRSの臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、

i) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子が本明細書で定義されるG群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子が本明細書で定義されるH群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、バイオマーカー値の第1のペア、

ii) 第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子および第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子が本明細書で定義されるI群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子が本明細書で定義されるJ群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、バイオマーカー値の第2のペアからなる群から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、および

d) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、前記第1および第2の指標参照はそれぞれinSIRSおよびipSIRSを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象がinSIRSまたはipSIRSを有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項 8 1】

生物学的対象において軽度敗血症と重度敗血症を識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子と第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される K 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される L 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ軽度敗血症および重度敗血症を示す、および

e) 比較の結果に従って、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項 8 2】

生物学的対象において軽度敗血症と敗血性ショックを識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子と第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される M 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される N 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ軽度敗血症および敗血性ショックを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定すること

を含む、方法。

【請求項 8 3】

生物学的対象において重度敗血症と敗血性ショックを識別するための方法であって、

a) S I R S の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量すること、前記バイオマーカー値のペアは、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子と第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示し、第 1 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される O 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される P 群 I R S 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

c) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、および

d) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、前記第 1 および第 2 の指標参照はそれぞれ重度敗血症および敗血性ショックを示す、および

e) 比較の結果に従って、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定

すること

を含む、方法。

【請求項 8 4】

a) バイオマーカー値の第 1 のペアを用いて第 1 の導出バイオマーカーを決定すること

、

b) バイオマーカー値の第 2 のペアを用いて第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、および

c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定すること

を含む、請求項 7 6 または 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 5】

第 1 および第 2 の指標参照が、参照集団の第 1 および第 2 の群に関して決定された指標の分布であり、第 1 および第 2 の群がそれぞれ *i n S I R S* および *i p S I R S* を有すると診断された個体からなる、請求項 7 6 ～ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 1 のペア、

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第 2 のペア

からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項 8 7】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される A 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義される B 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項 8 8】

生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、
c) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるC群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるD群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および
e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項89】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるE群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるF群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて医学的状态を有する生物学的対象の尤度を評価することを含む、方法。

【請求項90】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) i) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第1のペア、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるG群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるH群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

ii) 第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子および第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第2のペア、ここで、第3のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるI群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第4のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるJ群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される

からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項91】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指

標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるK群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるL群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて医学的状态を有する生物学的対象の尤度を評価することを含む、方法。

【請求項92】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項93】

生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、

c) 第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物および第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子のポリヌクレオチド発現産物からなる群から選択されるポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、ここで、第1のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択され、かつ、第2のIRS免疫系バイオマーカー遺伝子は、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子から選択される、

d) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること、および

e) 前記指標を用いて、生物学的対象が医学的状态を有する尤度を評価することを含む、方法。

【請求項94】

a) ポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第1の導出バイオマーカー値を決定すること、

b) ポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの増幅量の間の違いを決定することにより

第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、

c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定すること

を含む、請求項 86～93 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

a) 前記指標と第 1 および第 2 の指標参照とを比較すること、第 1 および第 2 の指標参照は第 1 および第 2 の参照集団群に関して決定された指標の分布であり、第 1 および第 2 の群の一方はその医学的状态を有すると診断された個体からなる、および

b) 比較の結果に従って、対象がその医学的状态を有する尤度を決定することを含む、請求項 86～94 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 96】

前記増幅量が、

a) サイクル時間、

b) サイクル数、

c) サイクル閾値、

d) 増幅時間、および

e) 別の増幅産物の増幅量との比較

のうちの少なくとも 1 つである、請求項 76～95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

生物学的対象がある医学的状态を有する尤度を評価する上で使用するための方法であって、1 以上のプロセッシングデバイスにおいて、

a) バイオマーカー値のペアを決定すること、前記バイオマーカー値のペアは、

i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 1 のペア、

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第 2 のペアからなる群から選択される、

b) 前記バイオマーカー値のペアを用いてポリヌクレオチド発現産物の濃度比を示す指標を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、

c) 予め決定された第 1 および第 2 の指標参照をデータベースから検索すること、前記第 1 および第 2 の指標参照は、参照集団の第 1 および第 2 の群から決定された指標に基づいて決定され、これらの群のうち一方はその医学的状态を有すると診断された個体からなる、

d) 前記指標を第 1 および第 2 の指標参照と比較すること、

e) 比較の結果を用いて対象がその医学的状态を有することを示す確率を決定すること、および

f) 前記確率の表現を作成すること、前記表現は、ユーザーが、生物学的対象が少なくとも 1 つの医学的状态を有する尤度を評価することができるようディスプレイに表示される、

を含む、方法。

【請求項 98】

a) バイオマーカー値の第 1 のペアを用いて第 1 の導出バイオマーカーを決定すること、

b) バイオマーカー値の第 2 のペアを用いて第 2 の導出バイオマーカー値を決定すること、および

c) 第 1 の導出バイオマーカー値と第 2 の導出バイオマーカー値を組み合わせることにより指標を決定すること

を含む、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

生物学的対象が、健常状態、i n S I R S、i p S I R S、軽度敗血症、重度敗血症お

よび敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用される指標を決定するための装置であって、

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得するサンプル採取デバイス、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) バイオマーカー値のペアを決定するためにサンプル内のポリヌクレオチド発現産物を定量する測定デバイス、前記バイオマーカー値のペアは、

i) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第1のペア、

i i) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカー値の第2のペア

からなる群から選択される、

c) i) 前記測定デバイスからバイオマーカー値のペアの提示を受け取る、

i i) 前記バイオマーカー値を用い、第1および第2のポリヌクレオチド発現産物の濃度比を用いて指標を決定する、ここで、前記比は自己正規化型である、

i i i) 前記指標を少なくとも1つの指標参照と比較する、

i v) 比較の結果を用いて、対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する、および

v) ユーザーへのディスプレイ表示のために指標および尤度の表現を作成する少なくとも1つのプロセッシングデバイスを含む、装置。

【請求項100】

生物学的対象において *i n S I R S* と *i p S I R S* を識別するための方法であって、

a) *S I R S* の臨床徴候を示す生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、

b) 測定デバイスにおいて、

i) 前記サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること

i i) (1) P L A 2 G 7 遺伝子および P L A C 8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第1のペアに関する増幅量、

(2) C E A C A M 4 遺伝子および L A M P 1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の第2のペアに関する増幅量

を含む、ポリヌクレオチド発現産物の定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること、

c) プロセッシングシステムにおいて、

i) 前記増幅量を検索すること、

i i) (1) 第1のペアに関して増幅量の間の違いを決定することによりポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの濃度比を示す第1の導出バイオマーカー値を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、

(2) 第2のペアに関して増幅量の間の違いを決定することによりポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの濃度比を示す第1の導出バイオマーカー値を決定すること、ここで、前記比は自己正規化型である、

(3) 第1の導出バイオマーカー値と第2の導出バイオマーカー値を加算することにより指標を決定すること

により指標を決定すること、

i i i) 予め決定された第1および第2の指標参照をデータベースから検索すること、前記第1および第2の指標参照は、参照集団の第1および第2の群から決定された指標の分布であり、第1および第2の群はそれぞれ *i n S I R S* および *i p S I R S* を有すると診断された個体からなる、

i v) 前記指標を第1および第2の指標参照と比較すること、

v) 比較の結果を用いて対象が第1の群または第2の群に分類される確率を決定するこ

と、

v i) 前記指標および前記確率を少なくとも部分的に示す表現を作成すること、および

v i i) ユーザーが、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を評価できるように、ユーザーに前記表現を提供することを含む、方法。

【請求項101】

生物学的対象が、健常状態、i n S I R S、i p S I R S、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための方法であって、

a) 複数のバイオマーカー値を決定すること、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関する測定値を示し、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定すること、ここで、

i) 少なくとも2つのバイオマーカーが、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は ± 0.9 の間であり、

i i) 指標が、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも 0.3 の説明分散を示す、および

i i i) 指標が、少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定するために、測定バイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値は対応する導出バイオマーカーの値を示す、および前記医学的状态のうち少なくとも2つの間を識別すること、前記関数は2つのバイオマーカー値の比を含み、前記比は自己正規化型である、により決定される、を含む、方法。

【請求項102】

指標を表す指標値を決定するために、少なくとも2つのバイオマーカー値を組み合わせることを含む、請求項101に記載の方法。

【請求項103】

連結関数を用いて少なくとも2つのバイオマーカー値を組み合わせることを含み、連結関数が

- a) 加法モデル、
- b) 線形モデル、
- c) サポートベクターマシン、
- d) ニューラルネットワークモデル、
- e) ランダムフォレストモデル、
- f) 回帰モデル、
- g) 遺伝的アルゴリズム、
- h) アニーリングアルゴリズム、
- i) 加重和、
- j) 最近傍モデル、および
- k) 確率モデル

のうちの少なくとも1つである、請求項102に記載の方法。

【請求項104】

少なくとも2つのバイオマーカーのうちの少なくとも1つが導出バイオマーカーである、請求項102または103に記載の方法。

【請求項105】

a) 第1の導出バイオマーカー値を決定すること、前記第1の導出バイオマーカー値は第1および第2の免疫系バイオマーカーの濃度比を示す、ここで、前記比は自己正規化型

である、

b) 第2の導出バイオマーカ―値を決定すること、前記第2の導出バイオマーカ―値は第3および第4の測定免疫系バイオマーカ―の濃度比を示す、ここで、前記比は自己正規化型である、および

c) 第1の導出バイオマーカ―値と第2の導出バイオマーカ―値を足し合わせて指標値を生成すること

を含む、請求項101～104のいずれか一項に記載の方法。

【請求項106】

少なくとも部分的に電子プロセッシングデバイスを用いて実行される、請求項101～105のいずれか一項に記載の方法。

【請求項107】

電子プロセッシングデバイスにおいて、

a) 複数の測定バイオマーカ―値を受け取ること、各測定バイオマーカ―値は対応する免疫系バイオマーカ―の測定値である、および

b) 少なくとも1つの導出バイオマーカ―値を決定するために、測定バイオマーカ―値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出バイオマーカ―値は対応する導出バイオマーカ―の値を示す、および

c) 少なくとも1つの導出バイオマーカ―値と少なくとも1つの他のバイオマーカ―値を組み合わせて指標を決定すること

を含む、請求項101～106のいずれか一項に記載の方法。

【請求項108】

前記相互相関範囲が

a) ± 0.8 、

b) ± 0.7 、

c) ± 0.6 、

d) ± 0.5 、

e) ± 0.4 、

f) ± 0.3 、

g) ± 0.2 、および

h) ± 0.1

のうちの少なくとも1つである、請求項101～107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項109】

各バイオマーカ―が、状態相関範囲の外側にある少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後との状態相関を有し、その状態相関範囲が ± 0.3 間である、請求項101～108のいずれか一項に記載の方法。

【請求項110】

前記状態相関範囲が

a) ± 0.9 、

b) ± 0.8 、

c) ± 0.7 、

d) ± 0.6 、

e) ± 0.5 、および

f) ± 0.4

のうちの少なくとも1つである、請求項109に記載の方法。

【請求項111】

前記性能閾値が

a) 0.4、

b) 0.5、

c) 0.6、

d) 0.7、

e) 0.8、および

f) 0.9

のうちの少なくとも1つの説明分散を示す、請求項101～110のいずれか一項に記載の方法。

【請求項112】

前記バイオマーカー値が、核酸分子およびタンパク質性分子の1以上から選択される分子のレベルまたは存在量を示す、請求項101～111のいずれか一項に記載の方法。

【請求項113】

前記指標の表現を作成することを含む、請求項101～112のいずれか一項に記載の方法。

【請求項114】

前記表現が

a) 前記指標の英数表示、

b) 前記指標と1以上の指標参照との比較のグラフ表示、

c) 対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度の英数表示

を含む、請求項116に記載の方法。

【請求項115】

a) 前記指標と指標参照とを比較すること、および

b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む、請求項101～114のいずれか一項に記載の方法。

【請求項116】

前記指標参照が

a) 指標閾値範囲、

b) 指標閾値、および

c) 指標分布

のうちの少なくとも1つに基づく、請求項115に記載の方法。

【請求項117】

前記指標参照が、参照集団中の多数の個体に関して決定された指標から導出される、請求項115または116に記載の方法。

【請求項118】

前記指標参照が、医学的状态を有するまたは医学的状态を欠いていると診断された個体からなる参照集団の群に関して決定された指標の分布に基づく、請求項117に記載の方法。

【請求項119】

前記参照集団が、

a) 性別の異なる複数の個体、

b) 人種の異なる複数の個体、

c) 複数の健常個体、

d) 少なくとも1つの診断された医学的状态に罹患している複数の個体、

e) 少なくとも1つの診断された医学的状态を欠いている複数の個体、

f) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を示す複数の個体、

g) 各個体群が各診断された医学的状态に罹患している、第1の群と第2の群、および

h) 第1の個体群が診断された医学的状态に罹患しており、第2の群が診断された医学

的状态を欠いている、第1の群と第2の個体群

を含む、請求項117または118に記載の方法。

【請求項120】

前記指標が、生物学的対象が少なくとも1つの医学的状态を有する尤度を決定する上で使用するためのものであり、前記参照集団が、

a) 少なくとも1つの医学的状态の臨床徴候を呈する個体、

b) 少なくとも1つの医学的状态を有すると診断された個体、

c) 少なくとも1つの医学的状态を欠いている診断された個体、および

d) 健常個体

を含む、請求項117～119のいずれか一項に記載の方法。

【請求項121】

前記指標参照がデータベースから検索される、請求項115～120のいずれか一項に記載の方法。

【請求項122】

前記尤度が比較の結果を用いて生成された確率に基づく、請求項115～121のいずれか一項に記載の方法。

【請求項123】

前記指標が、対象が第1または第2の状態を有する尤度を決定するためのものであり、

a) 前記指標と第1および第2の指標参照とを比較すること、第1および第2の指標参照は第1および第2の状態を示す、および

b) 比較の結果に従って尤度を決定すること

を含む、請求項115～122のいずれか一項に記載の方法。

【請求項124】

a) 前記比較の結果を用いて第1および第2の指標確率を決定すること、および

b) 第1の指標確率と第2の指標確率を組み合わせる尤度を示す状態確率を決定すること

を含む、請求項123に記載の方法。

【請求項125】

第1および第2の指標参照が、参照集団の第1および第2の群に関して決定された指標の分布であり、前記第1および第2の群は、それぞれ第1または第2の状態を有すると診断された個体からなる、請求項123または124に記載の方法。

【請求項126】

a) 生物学的対象から採取されたサンプルを取得すること、前記サンプルはポリヌクレオチド発現産物を含む、および

b) 前記サンプル内のポリヌクレオチド発現産物の少なくとも一部を定量してバイオマーカー値の少なくとも1つのペアを決定すること、

c) 前記バイオマーカー値のペアを少なくとも部分的に用いて指標を決定すること

を含む、請求項101～125のいずれか一項に記載の方法。

【請求項127】

ポリヌクレオチド発現産物の濃度比を少なくとも部分的に用いて指標を決定することを含む、請求項126に記載の方法。

【請求項128】

a) i) サンプル中の少なくとも一部のポリヌクレオチド発現産物を増幅させること、および

ii) ポリヌクレオチド発現産物のペアのそれぞれの定義されたレベルを得るために必要な増幅程度を表す増幅量を決定すること

によりポリヌクレオチド発現産物を定量すること、および

b) それらの増幅量の間の違いを決定することにより指標を決定すること

を含む、請求項126または127に記載の方法。

【請求項129】

前記増幅量が、

a) サイクル時間、

b) サイクル数、

c) サイクル閾値、

d) 増幅時間、および

e) 別の増幅産物の増幅量との比較

のうちの少なくとも1つである、請求項128に記載の方法。

【請求項 130】

a) ポリヌクレオチド発現産物の第1のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第1の導出バイオマーカ値を決定すること、

b) ポリヌクレオチド発現産物の第2のペアの増幅量の間の違いを決定することにより第2の導出バイオマーカ値を決定すること、

c) 第1の導出バイオマーカ値と第2の導出バイオマーカ値を加算することにより指標を決定すること

を含む、請求項128または129に記載の方法。

【請求項 131】

前記免疫系バイオマーカが、損傷または病原体傷害に対する炎症性応答の一部として変更される、またはその発現レベルが変更される、生物学的対象の免疫系のバイオマーカである、請求項101～130のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 132】

前記指標が、対象が *inSIRS* および *ipSIRS* のうちの少なくとも1つを有する尤度を決定するためのものであり、

a) PLA2G7 遺伝子および PLAC8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカ値の第1のペアを決定すること、

b) CEACAM4 遺伝子および LAMP1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカ値の第2のペアを決定すること、および

c) 前記バイオマーカ値の第1および第2のペアを用いて指標を決定することを含む、請求項101～131のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 133】

前記指標が、対象が *inSIRS* または *ipSIRS* を有する尤度を決定するためのものであり、

a) PLA2G7 遺伝子および PLAC8 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカ値の第1のペアを決定すること、

b) CEACAM4 遺伝子および LAMP1 遺伝子のポリヌクレオチド発現産物の濃度を示すバイオマーカ値の第2のペアを決定すること、および

c) 前記バイオマーカ値の第1および第2のペアを用いて指標を決定することを含む、請求項101～131のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 134】

前記指標が、対象が *inSIRS* または健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカ値が第1および第2の *I RS* 免疫系バイオマーカ群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカから決定され、

a) 第1の *I RS* 免疫系バイオマーカ群が、本明細書で定義されるA群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2の *I RS* 免疫系バイオマーカ群が、本明細書で定義されるB群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項101～131のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 135】

前記指標が、対象が *ipSIRS* または健常状態を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカ値が第1および第2の *I RS* 免疫系バイオマーカ群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカから決定され、

a) 第1の *I RS* 免疫系バイオマーカ群が、本明細書で定義されるC群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2の *I RS* 免疫系バイオマーカ群が、本明細書で定義されるD群 *I RS* 免疫系バイオマーカ遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物

からなる、

請求項 101～131 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 136】

前記指標が、対象が *i n S I R S* または *i p S I R S* を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1 および第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される E 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される F 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項 101～131 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 137】

前記指標が、対象が *i n S I R S* または *i p S I R S* を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1、第 2、第 3、および第 4 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される G 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、

b) 第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される H 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、

c) 第 3 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される I 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

d) 第 4 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される J 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項 101～131 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 138】

第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカーが P L A 2 G 7 発現産物であり、第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカーが P L A C 8 発現産物であり、第 3 の *I R S* 免疫系バイオマーカーが C E A C A M 4 発現産物であり、かつ、第 4 の *I R S* 免疫系バイオマーカーが L A M P 1 発現産物である、請求項 137 に記載の方法。

【請求項 139】

前記指標が、対象が軽度敗血症または重度敗血症を有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1 および第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第 1 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される K 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義される L 群 *I R S* 免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項 101～131 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 140】

前記指標が、対象が軽度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第 1 および第 2 の *I R S* 免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも 1 つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるM群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるN群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項101～131のいずれか一項に記載の方法。

【請求項141】

前記指標が、対象が重度敗血症または敗血性ショックを有する尤度を決定するためのものであり、かつ、バイオマーカー値が第1および第2のIRS免疫系バイオマーカー群のそれぞれにおいて少なくとも1つの免疫系バイオマーカーから決定され、

a) 第1のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるO群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなり、かつ

b) 第2のIRS免疫系バイオマーカー群が、本明細書で定義されるP群IRS免疫系バイオマーカー遺伝子に由来するポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド発現産物からなる、

請求項101～131のいずれか一項に記載の方法。

【請求項142】

生物学的対象が、健常状態、inSIRS、ipSIRS、軽度敗血症、重度敗血症および敗血性ショックからなる群から選択される少なくとも1つの医学的状态の存在、不在、程度または予後を有する尤度を評価する上で使用される指標を決定するための装置であって、

a) 複数のバイオマーカー値を決定し、ここで、各バイオマーカー値は、前記生物学的対象の少なくとも1つの対応する免疫系バイオマーカーに関して測定された無修正の値を示し、かつ、前記対象から採取されたサンプル中の免疫系バイオマーカーの濃度を少なくとも部分的に示す、

b) 複数のバイオマーカー値の組合せを用いて指標を決定する、ここで、

i) 少なくとも2つのバイオマーカーが、少なくとも1つの状態に関してある相互相関範囲内にある相互相関を有し、前記相互相関範囲は±0.9の間であり、

ii) 指標が、指標の、少なくとも1つの状態の存在、不在、程度または予後を診断する能力を表す性能閾値以上の性能値を有し、その性能閾値は少なくとも0.3の説明分散を示し、および

iii) 指標が、少なくとも1つの導出バイオマーカー値を決定するために、測定バイオマーカー値のうちの少なくとも1つに関数を適用すること、前記少なくとも1つの導出バイオマーカー値は対応する導出バイオマーカーの値を示す、および前記医学的状态のうち少なくとも2つの間を識別すること、前記関数は2つのバイオマーカー値の比を含み、前記比は自己正規化型である、により決定される、
プロセッシングデバイスを含む、装置。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2015/050043
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G06F 19/18 (2011.01) C12Q 1/68 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)		
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)		
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) WPIAP, EPODOC, MEDLINE, HCAPLUS, BIOSIS & keywords: ratio, biomarker, mutual correlation, correlation coefficient, second pair, immune system, determine and like terms. ESPACENET, AUSPAT & keywords: Immunexpress; Brandon, Richard Bruce; McHugh, Leo Charles PUBMED & keywords: Brandon, Richard Bruce; McHugh, Leo Charles		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 23 April 2015	Date of mailing of the international search report 23 April 2015	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au	Authorised officer Richard Filmer AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2735	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2015/050043
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/060647 A2 (THE PROVOST, FELLOWS AND SCHOLARS OF THE COLLEGE OF THE HOLY AND UNDIVIDED TRINITY OF QUEEN ELIZABETH, NEAR DUBLIN) 31 May 2007 Abstract; page 2 lines 11-18; page 6 lines 4-26; page 7 lines 25 – 29; page 18 lines 9-15; page 23 lines 20 – page 25 line 13; pages 48-54; claim 28	1-30, 40, 101-134, 145
X	WO 2010/083252 A2 (THE UNITED STATES OF AMERICA, as represented by the secretary, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 22 July 2010 page 74 lines 12-15; pages 78-87	1-18, 24-30, 40, 101-117, 134, 145
X	WO 1999/045398 A1 (ARCTIC PARTNERS OY AB) 10 September 1999 page 5 line 24-page 6 line 10; page 16 lines 10-34; page 18 lines 18-31	1, 4-18, 24-30, 40, 101-107, 109-128, 134, 145
X	US 2003/0219760 A1 (GORDON et al.) 27 November 2003 [0066]-[0069], [0146], [0245], [0249], [0283], [0284], [0294]	1-24, 30, 40
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/AU2015/050043
--

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
☐ on paper
☐ in electronic form
 - b. (time)
☐ in the international application as filed
☐ together with the international application in electronic form
☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:
An electronic sequence listing was filed with the application, but was not used for the purposes of the search and examination.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2015/050043

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

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

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

See Supplemental Box for Details

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-30, 40, 101-134 and 145
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2015/050043
Supplemental Box	
Continuation of: Box III This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art. This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups. Group 1 is defined by claims 1-30, 40, 101-134 and 145 and is directed to a method for determining an indicator of a medical condition comprising determining the ratio of concentrations a pair of immune system biomarkers, wherein the identities of the biomarkers are not specifically defined. However this group does not comprise a special technical feature, as discussed below. Within this group the Authority has identified two individual features that, although not common to all claims of the group, may be special technical features that separate the claims into distinct inventions. Invention 1 is defined by claims 2, 3 and 23 (completely) and claims 1, 4-22, 24, 30 and 40 (in part). The feature of a method for determining an indicator comprising combining the values of two ratios of biomarker concentrations, each value determined from a different pair of biomarkers, is specific to this group of claims. Invention 2 is defined by claims 25-29, 101-134 and 145 (completely) and claims 1, 4-22, 24, 30 and 40 (in part). The feature of a method for determining an indicator wherein a pair of biomarkers has a mutual correlation range of between ± 0.9 is specific to this group of claims. It is not apparent that any other feature of these claims could serve as special technical feature. Group 2 is defined by claims 31-39, 41-100 and 135-144 and is directed to kits, compositions and methods relating to specifically defined pairs of biomarkers. Invention 3 is defined by claims 31, 36, 41, 57, 65, 66, 76, 86, 97-100, 135, 136 and 141 (completely) and claims 49-56, 74, 75, 84, 85 and 94-96 (in part). The feature of kits, compositions and methods relating to PLA2G7, PLAC8, CEACAM4 and LAMP1 is specific to this group of claims. Further inventions are defined by claims 32-35, 37-39, 42-56, 58-64, 67-75, 77-85, 87-96, 137-140 and 142-144 (in part). The claims as they relate to each defined pair of biomarkers from Groups A to P each relates to a different invention. The number of inventions defined in this group of claims has not been determined. When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention. In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is a method of determining and indicator for diagnosing or prognosing a medical condition in a subject comprising determining the ratio of expression of two immune system biomarkers. However this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in: D1: WO 2007/060647 A2 (THE PROVOST, FELLOWS AND SCHOLARS OF THE COLLEGE OF THE HOLY AND UNDIVIDED TRINITY OF QUEEN ELIZABETH, NEAR DUBLIN) 31 May 2007 D2: WO 2010/083252 A2 (THE UNITED STATES OF AMERICA, as represented by the secretary, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 22 July 2010 D3: WO 1999/045398 A1 (ARCTIC PARTNERS OY AB) 10 September 1999 Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2015/050043	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2007/060647 A2	31 May 2007	EP 1951899 A2	06 Aug 2008
		EP 1951899 B1	30 Jun 2010
		IE 20060853 A1	25 Jul 2007
		US 2009297474 A1	03 Dec 2009
		US 2013040299 A1	14 Feb 2013
WO 2010/083252 A2	22 July 2010	AU 2010204741 A1	07 Jul 2011
		CA 2749601 A1	22 Jul 2010
		EP 2380025 A2	26 Oct 2011
		EP 2380025 B1	11 Sep 2013
		EP 2667194 A2	27 Nov 2013
		EP 2667195 A2	27 Nov 2013
		JP 2012515334 A	05 Jul 2012
		JP 2014041162 A	06 Mar 2014
		NZ 593514 A	28 Mar 2013
		NZ 606687 A	29 Aug 2014
		US 2011306514 A1	15 Dec 2011
		US 2013210648 A1	15 Aug 2013
		WO 2014151079 A2	25 Sep 2014
WO 1999/045398 A1	10 September 1999	EP 1068534 A1	17 Jan 2001
		FI 980488 A	05 Sep 1999
		JP 2002506210 A	26 Feb 2002
US 2003/0219760 A1	27 November 2003	US 7622260 B2	24 Nov 2009
		AU 2002324881 A1	18 Mar 2003
		US 2011059854 A1	10 Mar 2011
		US 8551700 B2	08 Oct 2013
		US 2009104617 A1	23 Apr 2009
		WO 03021229 A2	13 Mar 2003
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		G 0 6 F 19/22	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5
G 0 1 N 33/68 (2006.01)		A 6 1 P 31/04	
		G 0 1 N 33/68	

(81)指定国 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100120617
弁理士 浅野 真理

(74)代理人 100126099
弁理士 反町 洋

(74)代理人 100143971
弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 リチャード、ブルース、ブランドン
オーストラリア連邦クイーンズランド州、ブーナ、レオナルド、ストリート、6

(72)発明者 レオ、チャールズ、マクヒュー
アメリカ合衆国ワシントン州、シアトル、テンス、アベニュー、イースト、1 1 2

F ターム(参考) 2G045 AA25 DA14 DA36
4B029 AA07 BB20 FA15
4B063 QA01 QA19 QA20 QQ42 QQ53 QR36 QR56 QR62 QS25 QS34
QS39 QS40 QX02 QX10
4C084 AA17 NA14 ZB211 ZB351