

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第6320302号
(P6320302)

(45) 発行日 平成30年5月9日(2018.5.9)

(24) 登録日 平成30年4月13日(2018.4.13)

(51) Int.Cl.
C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

F I
C 1 2 Q 1/68 A

請求項の数 30 (全 71 頁)

(21) 出願番号	特願2014-554934 (P2014-554934)	(73) 特許権者	591163122
(86) (22) 出願日	平成25年1月28日 (2013.1.28)		ザ ボード オブ トラスティーズ オブ
(65) 公表番号	特表2015-511122 (P2015-511122A)		ザ リーランド スタンフォード ジュ
(43) 公表日	平成27年4月16日 (2015.4.16)		ニア ユニバーシティ
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/023471		アメリカ合衆国 カリフォルニア 943
(87) 国際公開番号	W02013/113012		06, パロ アルト, エル カミノ
(87) 国際公開日	平成25年8月1日 (2013.8.1)		レアル 1705
審査請求日	平成28年1月14日 (2016.1.14)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/591,642		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成24年1月27日 (2012.1.27)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	コー, リアン チェ ウィンストン
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 943
			05, スタンフォード, ソバーン コ
			ート 94, アpartment 115
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 無細胞RNAをプロファイリングおよび定量するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下のステップを含む方法により生成される比較を被験体の1つ以上の組織の健常状態の指標とする方法であって、該方法は、

(a) 被験体から提供される第一の血漿または血清サンプルの無細胞トランスクリプトームに対する1つ以上の組織特異的RNA転写物の相対的寄与率を定量化するステップであって、該1つ以上の組織特異的RNA転写物は、無細胞RNAであり、さらに該定量化するステップは、逆転写、ポリヌクレオチド増幅、リアルタイムPCR、シーケンシング、プローブハイブリダイゼーション、およびマイクロアレイハイブリダイゼーションからなる群から選択される1つ以上のプロセスを含む、ステップ、

(b) 該1つ以上の組織特異的RNA転写物それぞれの相対的寄与率を、早期に集められた該被験体の第二の血漿または血清サンプルにおける対応する基準寄与率と比較するステップであって、該比較は、該被験体の1つ以上の組織の健常状態を示す、ステップ、を含む、方法。

【請求項2】

ステップ(b)は、コンピュータシステムによって行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記組織特異的RNA転写物は、2つ以上の異なる組織に特異的な2つ以上のRNAを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記組織は、胎盤組織でも胎児組織でもない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記組織特異的 R N A 転写物は、図 1 8 から選択される遺伝子の転写物を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記基準寄与率は、正の数である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記定量化するステップは、前記組織特異的 R N A 転写物を逆転写するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記被験体における疾患または状態は前記比較に基づいて診断され得ることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記組織は、全血、骨、上皮、視床下部、平滑筋、肺、胸腺、リンパ節、甲状腺、心臓、腎臓、脳、小脳、肝臓、および皮膚からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記組織特異的 R N A 転写物の相対的寄与率を定量化するステップは、シーケンシングを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記シーケンシングは、単一反応において異なる配列を有する複数のポリヌクレオチドをシーケンシングすることを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記シーケンシングは、ホールトランスクリプトームショットガンシーケンシングを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

以下のステップを含む方法により生成される比較を被験体の脳の健常状態の指標とする方法であって、該方法は、

(a) 被験体から提供される第一の血漿または血清サンプルの無細胞トランスクリプトームに対する無細胞 R N A 転写物の相対的寄与率を定量化するステップであって、該無細胞 R N A 転写物は、脳特異的転写物を含み、さらに該定量化するステップは、逆転写、ポリヌクレオチド増幅、リアルタイム P C R、シーケンシング、プローブハイブリダイゼーション、およびマイクロアレイハイブリダイゼーションからなる群から選択される 1 つ以上のプロセスを含む、ステップ；

(b) 無細胞 R N A 転写物の相対的寄与率を、早期に集められた該被験体の第二の血漿または血清サンプルにおける無細胞 R N A 転写物の基準寄与率と比較するステップであって、該比較は、該被験体の該脳の健常状態を示す、ステップ、を含む、方法。

【請求項 14】

ステップ (b) は、コンピュータシステムによって行われる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

ステップ (a) は、1 つ以上の組織特異的 R N A の相対的寄与率を定量化するステップをさらに含み、前記 1 つ以上の組織特異的 R N A は、脳以外の 1 つ以上の組織に特異的である無細胞 R N A である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記相対的寄与率は、複数の遺伝子に対する無細胞 R N A の量を含み、前記基準寄与率は、該複数の遺伝子それぞれに対する無細胞 R N A の量を含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記被験体における疾患または状態は前記比較に基づいて診断され得ることを特徴とする、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

前記疾患または状態は、アルツハイマー病、ハンチントン病および筋萎縮性側索硬化症か

10

20

30

40

50

らなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記無細胞 R N A 転写物の相対的寄与率を定量化するステップは、シーケンシングを含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 0】

生物学的サンプル中の小胞を単離するステップを含まない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記相対的寄与率を定量化するステップは、前記生物学的サンプルに対する各組織タイプの寄与率の比率を推測するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記寄与率の比率を推測するステップは、以下の式：

【化 1】

$$Y_i = \sum_j \pi_{ij} x_{ij} + \varepsilon$$

を使用し、

式中、Y は遺伝子 i について前記生物学的サンプルで観察された転写物量であり、x は公知の組織 j 中の遺伝子 i について公知の転写物量であり、 ε は正規分布の誤差であり、 π_{ij} が各組織タイプの寄与率の比率であり、全ての比率の総和が条件：

【化 2】

$$\sum_i \pi_i = 1$$

および

【化 3】

$$\pi_i \geq 0$$

で表される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

機構的に疾患に関与するタンパク質をコードしない無細胞 R N A 転写物を定量するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記組織が脳である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記組織が視床下部である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記組織が肝臓である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記組織が心臓である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記組織が骨髄である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記相対的寄与率が前記基準寄与率と統計学的に差がある場合、前記組織が非健常として特徴づけられる、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

前記第一の血漿または血清サンプルが血漿であり、前記第二の血漿または血清サンプルが血漿である、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2012年1月27日に出願された米国仮特許出願番号61/591,642号の利益および優先権を主張し、この全体が本明細書において参考として援用される。

【0002】

本発明は、遺伝子材料を含有する生物学的サンプルからの核酸分析の分野に関する。特に、本発明の方法は、生物学的サンプル中の組織特異的核酸を定量することに関する。

【背景技術】

【0003】

個体の身体内の器官の健全性を測定することは困難な場合が多い。

医師は、がんのスクリーニングのために診断バイオマーカーを同定し、腫瘍の開始および進行をモニターするため、高価な画像技法を使用する、または侵襲的バイオプシーを行うことを強いられることが多い。バイオプシーの侵襲的な特性により、バイオプシーを患者の広範なスクリーニングに不適切なものになっている。さらに、多くの診断バイオマーカーはがん細胞系において、または後期の疾患および転移のある患者から得られたバイオプシー検体から同定されるに過ぎない。

【0004】

がん患者の血漿および血清中に検出可能な循環核酸(DNAおよびRNA)の存在は、非侵襲的診断ツールとなる利点が明らかであり、診断目的のためのマーカーとして機能するようにその使用の可能性について調査されている。血漿内のマーカーは、上記患者のがん原性組織に見つかったものと同一であることが示されている。循環RNAはRNAマーカーが悪性腫瘍にかなり関連があるため、がんの初期検出スクリーニングにおいての使用が特に注目されている。

【0005】

がん検出に加え、母体血漿中に存在する胎児特異的無細胞RNAの発見により、出生前分子診断の新たな展望が開かれている(例えば、Poonら、Clinical Chemistry, 46(11):1832-1834(2000)を参照のこと)。特に、血漿RNAの分析は、胎児の非侵襲的遺伝子発現のプロファイリングの見込みがある。しかし、一握りの妊娠特異的無細胞RNAの転写物のみがこれまで特徴づけられているに過ぎない。このようなRNAの包括的プロファイリングは行われていない。

非母体血液および母体血液中の無細胞RNAを分析する問題として、存在する無細胞RNAの生物学的原因を推定するのに適したデータが不足している。例えば、血中に存在する無細胞RNAの組織起源を決定する信頼できる方法が不足している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Poonら、Clinical Chemistry, 46(11):1832-1834(2000)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、器官または組織の健全性を評価するための、無細胞RNAの起源をプロファイリングする方法を提供する。器官/組織が免疫系または病原体により働かなくなり始めるまたは免疫系または病原体により攻撃されるにつれ、これらの器官/組織特異的転写物が大量に血中に放出されると、正常な無細胞トランスクリプトームの異常(deviation)が生じる。その結果、炎症プロセスがこれらの有害な刺激に対する身体の複雑な

10

20

30

40

50

生物学的応答の一部として生じ得る。本発明は、特定の態様によれば、健常な個体の組織特異的RNA転写物を利用して、正常な無細胞トランスクリプトームにおける、異なる組織の相対的に最適な寄与率 (contribution) を推測するものであり、上記サンプルの組織特異的RNA転写物それぞれがその組織のアポトーシスの割合 (the apoptotic rate) の指標となる。上記正常な無細胞トランスクリプトームは、他の個体の組織健常性を評価するための初期値または基準量 (reference level) として機能する。本発明は、血漿中に循環する組織特異的転写物のサンプル量を評価し、かつ該無細胞トランスクリプトームに寄与する組織の健常性を評価するために、該サンプルの無細胞トランスクリプトームと上記正常な無細胞トランスクリプトームとの比較測定を包含する。

10

【0008】

正常な基準量に加え、本発明の方法は他の患者集団に特異的な無細胞トランスクリプトームについての基準量も利用する。本発明の方法を使用して、母体被験体、胎児被験体、および/または状態または疾患を有する被験体の無細胞トランスクリプトームに対する組織特異的転写物の相対的寄与率を決定することができる。

【0009】

組織特異的転写物に基づいて組織の健常性を分析することにより、本発明の方法は利点として疾患関連タンパク質バイオマーカーに頼ることなく組織の健常性を評価することを可能にする。特定の態様において、本発明の方法は、生物学的サンプル中のRNAのサンプル量 (sample level of RNA) と組織に特異的なRNAの基準量とを比較すること、該サンプル量と該基準量との間に差が存在するかどうかを決定すること、および差を検出した場合、組織を異常として特徴づけることにより組織の健常性を評価する。例えば、上記正常な無細胞トランスクリプトームにおいて、特定の組織についての患者のRNA発現量がその特定の組織についての該RNA発現量と異なる場合、これは患者の組織が適正に機能していないことを示す。

20

【0010】

特定の態様において、本発明の方法は血中に特定量のRNAが存在する場合、組織を異常として特徴づけることにより該組織の健常性を評価するステップを包含する。本方法はさらに、血液サンプル中のRNAの量を検出するステップ、RNAのサンプル量と組織に特異的なRNAの基準量とを比較するステップ、該サンプル量と該基準量との間に差が存在するかどうかを決定するステップ、および該サンプル量と該基準量が同じである場合、該組織を異常として特徴づけるステップを包含し得る。

30

【0011】

本発明はまた、母体血漿中の胎児特異的無細胞RNAを包括的にプロファイリングし、異なる胎児組織タイプに相対した割合を有する胎児起源の無細胞トランスクリプトームの逆量み込みを行うための方法を提供する。本発明の方法は、次世代シーケンシング技術および/またはマイクロアレイを使用して、種々の妊娠段階の母体血漿中に存在する無細胞RNA転写物を特徴づけるステップを包含する。これらの転写物の定量化により、個々のトリメスターにわたってこれらの遺伝子の変化を推測することが可能になるため、転写物の時間的变化を定量化する方法が提供される。

40

【0012】

本発明の方法は、妊娠中または妊娠後の合併症の可能性の診断および同定を可能にする。方法はまた、妊娠関連転写物の同定を可能にし、それは次には、母体および胎児の発達プログラムを解明する。本発明の方法は一般に、早産診断 (premature diagnosis) ならびに胎児の発達経路に関連する転写物プロファイルの解明に有用である。したがって、本発明の方法は、胎児の発達を特徴づけるのに有用であり、妊娠に関連する疾患状態または合併症のみの特徴づけに限定されない。本方法の例示的な実施形態を以下に記載の発明を実施するための形態、特許請求の範囲および図面において説明する。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

50

組織の健全性を評価する方法であって、

生物学的サンプル中のRNAのサンプル量を検出するステップ、

RNAの該サンプル量と該組織に特異的なRNAの基準量とを比較するステップ、

該サンプル量と該基準量との間に差が存在するかどうかを決定するステップ、および

差が検出された場合、該組織を異常として特徴づけるステップ

を含む方法。

(項目2)

疾患の進行について前記組織をモニタリングするステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記基準量が、時間点にて前記組織の状態に対応する、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記基準量が健全状態の前記組織に特異的なRNAの量である、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記生物学的サンプルが、血液、血液画分、唾液、痰、尿、精液、経腔液、脳脊髄液、糞便、細胞または組織バイオプシーである、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記生物学的サンプルが血液である、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記RNAが無細胞RNAである、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記検出するステップがシーケンシング技法、マイクロアレイ技法または両方により行われる、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記シーケンシング技法がホールトランスクリプトームショットガンシーケンシングである、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記基準量がコンピュータにより作製されたデータベースにより決定される、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記組織が、全血、骨髓、視床下部、平滑筋、肺、胸腺、リンパ節、および甲状腺からなる群から選択される、項目1に記載の方法。

(項目12)

組織の健全性を評価する方法であって、RNAの特定量が血液に存在する場合、該組織を異常として特徴づけるステップを含む、方法。

(項目13)

前記組織が、全血、骨髓、視床下部、平滑筋、肺、胸腺、リンパ節、および甲状腺からなる群から選択される、項目12に記載の方法。

(項目14)

血液サンプル中のRNAの量を検出するステップ、

RNAの該サンプル量と組織に特異的なRNAの基準量とを比較するステップ、

該サンプル量と該基準量との間に差が存在するかどうかを決定するステップ、および

該サンプル量および該基準量が同じである場合、該組織を異常と特徴づけるステップ

をさらに含む、項目12に記載の方法。

(項目15)

前記基準量が疾患または状態の指標である、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記RNAが無細胞RNAである、項目12に記載の方法。

(項目17)

前記検出するステップがシーケンシング技法、マイクロアレイ技法または両方により行わ

10

20

30

40

50

れる、項目 12 に記載の方法。

(項目 18)

前記シーケンシング技法がホールトランスクリプトームショットガンシーケンシングである、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記基準量がコンピュータにより作製されたデータベースにより決定される、項目 14 に記載の方法。

(項目 20)

異なるゲノムソース由来の遺伝子材料の混合物を含む生物学的サンプルから差次的転写物量を検出するための方法であって、

a) 複数の生物学的サンプルであって、それぞれが異なるゲノムソース由来の遺伝子材料の混合物を含有するサンプルを異なる時間点にわたり得るステップ、

b) 該複数の生物学的サンプルから複数の RNA 転写物を増幅させて、複数の増幅させたサンプルであって、それぞれが異なるゲノムソース由来の増幅した RNA 転写物の混合物を含有するサンプルを得るステップ、

c) 該増幅したサンプルのそれぞれから該 RNA 転写物の 1 つもしくは複数の量を検出するステップ、および

d) 該増幅したサンプルのそれぞれの間で該 RNA 転写物の 1 つもしくは複数の量を比較して、該異なる時間点にわたり該検出された RNA 転写物の 1 つもしくは複数についての差次的プロファイルを設定する分析を行う

ステップを含む、方法。

(項目 21)

前記生物学的サンプルが血液、血液画分、唾液、痰、尿、精液、経腔液、脳脊髄液、糞便、細胞または組織バイオプシーである、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記生物学的サンプルが血液である、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

前記血液が妊娠女性由来の末梢血またはその画分である、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記異なるゲノムソースが妊娠女性および胎児由来である、項目 20 に記載の方法。

(項目 25)

前記検出するステップがシーケンシング技法、マイクロアレイ技法または両方により行われる、項目 20 に記載の方法。

(項目 26)

前記シーケンシング技法がホールトランスクリプトームショットガンシーケンシングである、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

前記 1 つもしくは複数の RNA 転写物の前記差次的プロファイルが疾患または状態の指標である、項目 25 に記載の方法。

(項目 28)

前記疾患または状態が早産である、項目 27 に記載の方法。

(項目 29)

前記疾患または状態が病的妊娠である、項目 27 に記載の方法。

(項目 30)

前記差次的プロファイルが、PVALB、CLCN3、ITGA2B、LTV1、HIST1H4B、TREML1、NPTN、LSM2、SCGB1C1、NOP10、MFS D1、MALAT1、GDI1、HIST1H1C、HIST1H4H、CD226、ITM2B、MLLT6、ANO6、およびITGB3 からなる群から選択される 1 つもしくは複数の遺伝子を含む、項目 27 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【0013】

【図1】図1は、上位に検出された女性の妊娠に関連した差次的発現した転写物の一覧を示す。

【0014】

【図2】図2は、実施例1で得られた無細胞RNA転写物量についての2つのおもな主成分のプロットを示す。

【0015】

【図3A】図3Aは、マイクロアレイを使用する、早産および正常妊娠 (preterm and normal pregnancy) において様々な時間的な量を示す上位100の無細胞転写物量のヒートマップを示す。

10

【図3A-1】同上。

【図3A-2】同上。

【0016】

【図3B】図3Bは、RNA-Seqを使用する、早産および正常妊娠において様々な時間的な量を示す上位100の無細胞転写物量のヒートマップを示す。

【図3B-1】同上。

【図3B-2】同上。

【0017】

【図4】図4は、早産と正常妊娠との間で差次的発現した上位20の転写物のランキングを示す。

20

【0018】

【図5】図5は、図4の上位20の共通のRNA転写物の遺伝子オントロロジー分析の結果を示し、これは、これらの転写物が形質膜にまたは血小板の膜上に結合する（組み込まれるか、または弱く結合する）タンパク質を富化することを示している。

【0019】

【図6】図6は、個々のトリメスターについてのPVALBに対する遺伝子発現プロファイルにより、早産（青で強調）が、正常妊娠に比較したときに認められる、より高い量の無細胞RNA転写物を有することを示すことが示される。

【0020】

【図7】図7は、サンプルの無細胞トランスクリプトームへの相対的組織寄与率を決定する例示的プロセスのステップを概説する。

30

【図7A】同上。

【図7B】同上。

【0021】

【図8】図8は、実施例2で作製された選択された胎児組織特異的転写物のパネルを示す。

【図8A】同上。

【図8B】同上。

【0022】

【図9A】図9Aおよび9Bは、実際の無細胞RNAならびに同じ無細胞RNAのcDNAライブラリを使用する、母体の時間点（第一のトリメスター、第二のトリメスター、第三のトリメスターおよび分娩後）にわたる変化を示す胎児の組織特異的転写物の並列定量化の生データを示す。

40

【図9B】図9Aおよび9Bは、実際の無細胞RNAならびに同じ無細胞RNA@0010AのcDNAライブラリを使用する、母体の時間点（第一のトリメスター、第二のトリメスター、第三のトリメスターおよび分娩後）にわたる変化を示す胎児の組織特異的転写物の並列定量化の生データを示す。

【0023】

【図10】図10は、母体の時間点（第一のトリメスター、第二のトリメスター、第三のトリメスターおよび分娩後）にわたる胎盤遺伝子の相対的発現を示す。

50

【図10A】同上。

【図10B】同上。

【0024】

【図11】図11は、母体の時間点（第一のトリメスター、第二のトリメスター、第三のトリメスターおよび分娩後）にわたる胎児脳遺伝子の相対的発現を示す。

【図11A】同上。

【図11B】同上。

【0025】

【図12】図12は、母体の時間点（第一のトリメスター、第二のトリメスター、第三のトリメスターおよび分娩後）にわたる胎児肝臓遺伝子の相対的発現を示す。

10

【図12A】同上。

【図12B】同上。

【0026】

【図13】図13は、血漿成人無細胞トランスクリプトームへの異なる器官の寄与率の相対的構成（composition）を示す。

【0027】

【図14】図14は、RNA-seqデータを使用する、血漿成人無細胞トランスクリプトームへの器官の寄与率の分解（decomposition of decomposition）を示す。

【0028】

20

【図15-1】図15は、qPCRを用いて検証された実施例3の94個の組織特異的遺伝子のパネルを示す。

【図15-2】同上。

【図15-3】同上。

【図15-4】同上。

【0029】

【図16】図16は、無細胞RNAにおいて検出可能な図15の組織特異的転写物のヒートマップを示す。

【0030】

【図17】図17は、特定の実施形態における本方法の流れ図を示す。

30

【0031】

【図18-1】図18は、Human U133A/GNF1H Gene Atlas およびRNA-Seq Atlas データベースからの生データを使用して得られた実施例3の組織特異的遺伝子の一覧を示す。

【図18-2】同上。

【図18-3】同上。

【図18-4】同上。

【図18-5】同上。

【図18-6】同上。

【図18-7】同上。

40

【図18-8】同上。

【図18-9】同上。

【図18-10】同上。

【図18-11】同上。

【図18-12】同上。

【図18-13】同上。

【図18-14】同上。

【図18-15】同上。

【図18-16】同上。

【図18-17】同上。

50

【図 18 - 18】同上。
【図 18 - 19】同上。
【図 18 - 20】同上。
【図 18 - 21】同上。
【図 18 - 22】同上。
【図 18 - 23】同上。
【図 18 - 24】同上。
【図 18 - 25】同上。
【図 18 - 26】同上。
【図 18 - 27】同上。
【図 18 - 28】同上。
【図 18 - 29】同上。
【図 18 - 30】同上。
【図 18 - 31】同上。
【図 18 - 32】同上。
【図 18 - 33】同上。
【図 18 - 34】同上。
【図 18 - 35】同上。
【図 18 - 36】同上。
【図 18 - 37】同上。
【図 18 - 38】同上。
【図 18 - 39】同上。
【図 18 - 40】同上。
【図 18 - 41】同上。
【図 18 - 42】同上。
【図 18 - 43】同上。
【図 18 - 44】同上。
【図 18 - 45】同上。
【図 18 - 46】同上。
【図 18 - 47】同上。
【図 18 - 48】同上。
【図 18 - 49】同上。
【図 18 - 50】同上。
【図 18 - 51】同上。
【図 18 - 52】同上。
【図 18 - 53】同上。
【図 18 - 54】同上。
【図 18 - 55】同上。
【図 18 - 56】同上。
【図 18 - 57】同上。
【図 18 - 58】同上。
【図 18 - 59】同上。
【図 18 - 60】同上。
【図 18 - 61】同上。
【図 18 - 62】同上。
【図 18 - 63】同上。
【図 18 - 64】同上。
【図 18 - 65】同上。
【図 18 - 66】同上。
【図 18 - 67】同上。

10

20

30

40

50

【図 18 - 6 8】	同上。	
【図 18 - 6 9】	同上。	
【図 18 - 7 0】	同上。	
【図 18 - 7 1】	同上。	
【図 18 - 7 2】	同上。	
【図 18 - 7 3】	同上。	
【図 18 - 7 4】	同上。	
【図 18 - 7 5】	同上。	
【図 18 - 7 6】	同上。	
【図 18 - 7 7】	同上。	10
【図 18 - 7 8】	同上。	
【図 18 - 7 9】	同上。	
【図 18 - 8 0】	同上。	
【図 18 - 8 1】	同上。	
【図 18 - 8 2】	同上。	
【図 18 - 8 3】	同上。	
【図 18 - 8 4】	同上。	
【図 18 - 8 5】	同上。	
【図 18 - 8 6】	同上。	
【図 18 - 8 7】	同上。	20
【図 18 - 8 8】	同上。	
【図 18 - 8 9】	同上。	
【図 18 - 9 0】	同上。	
【図 18 - 9 1】	同上。	
【図 18 - 9 2】	同上。	
【図 18 - 9 3】	同上。	
【図 18 - 9 4】	同上。	
【図 18 - 9 5】	同上。	
【図 18 - 9 6】	同上。	
【図 18 - 9 7】	同上。	30
【図 18 - 9 8】	同上。	
【図 18 - 9 9】	同上。	
【図 18 - 1 0 0】	同上。	
【図 18 - 1 0 1】	同上。	
【図 18 - 1 0 2】	同上。	
【図 18 - 1 0 3】	同上。	
【図 18 - 1 0 4】	同上。	
【図 18 - 1 0 5】	同上。	
【図 18 - 1 0 6】	同上。	
【図 18 - 1 0 7】	同上。	40
【図 18 - 1 0 8】	同上。	
【図 18 - 1 0 9】	同上。	
【図 18 - 1 1 0】	同上。	
【図 18 - 1 1 1】	同上。	
【図 18 - 1 1 2】	同上。	
【図 18 - 1 1 3】	同上。	
【図 18 - 1 1 4】	同上。	
【図 18 - 1 1 5】	同上。	
【図 18 - 1 1 6】	同上。	
【図 18 - 1 1 7】	同上。	50

【図 18 - 1 1 8】同上。
【図 18 - 1 1 9】同上。
【図 18 - 1 2 0】同上。
【図 18 - 1 2 1】同上。
【図 18 - 1 2 2】同上。
【図 18 - 1 2 3】同上。
【図 18 - 1 2 4】同上。
【図 18 - 1 2 5】同上。
【図 18 - 1 2 6】同上。
【図 18 - 1 2 7】同上。
【図 18 - 1 2 8】同上。
【図 18 - 1 2 9】同上。
【図 18 - 1 3 0】同上。
【図 18 - 1 3 1】同上。
【図 18 - 1 3 2】同上。
【図 18 - 1 3 3】同上。
【図 18 - 1 3 4】同上。
【図 18 - 1 3 5】同上。
【図 18 - 1 3 6】同上。
【図 18 - 1 3 7】同上。
【図 18 - 1 3 8】同上。

10

【発明を実施するための形態】

【0032】

本明細書に記載の方法および材料は、生物学的サンプル中に存在するRNA配列を検出する、定量化する、そして特徴づけるための次世代シーケンシングおよびマイクロアレイ技法の組み合わせを適用する。特定の実施形態において、上記生物学的サンプルは、異なるゲノムソース、すなわち、妊娠女性および胎児由来の遺伝子材料の混合物を含有する。

【0033】

上記サンプル中の核酸が少量の反応体積で名目上の単一標的分子に単離される他のデジタル分析法と異なり、本発明の方法は、該サンプル中の遺伝子材料を希釈することも分散させることもせずに行われる。本発明の方法は、複数のトランスクリプトームの同時スクリーニングを可能とし、一塩基量での各転写物の有益な配列情報を提供するため、限られた量の生物学的サンプルから広範囲にわたる被験体の疾患または状態の非侵襲的なハイスループットスクリーニングの機能を提供する。

30

【0034】

特定の一実施形態において、本発明の方法は、早産または病的妊娠の指標となり得る種々の妊娠段階を通して差次的発現する転写物を同定するため、母体血液中で混ざり合う胎児および母体RNAの分析を包含する。転写物の分別検出は、種々の妊娠段階を通して母体血液から血漿RNAを単離することおよび増幅させること、ならびにマイクロアレイおよびRNA-Seqにより単離された転写物を定量化することおよび特徴づけることにより一部達成される。

40

【0035】

本明細書に記載のRNAを含有する生物学的サンプル（非母体、母体、母体-胎児混合を含む）の分析に特異的な方法および材料は、本発明の方法をどのように適用することができるかのほんの一例であり、本発明を限定することを意図しない。本発明の方法はまた、血液、糞便、痰、尿、経膈液、乳頭吸引液、脳脊髄液などにおける無細胞RNAを使用する、がん診断、進行および/または予後に関連する標的遺伝子の差次的発現のスクリーニングに有用である。

【0036】

特定の実施形態において、本発明の方法は一般に、以下のステップを含む：異なるゲノ

50

ムソース由来の遺伝子材料を含有する生物学的サンプルを得るステップ、異なるゲノムソース由来の遺伝子材料の混合物 (mixture) を含有する生物学的サンプルを含有する該生物学的サンプル (the biological sample containing biological sample containing) 由来の総RNAを単離するステップ、総RNAから増幅されたcDNAを調製し、増幅されたcDNAをシーケンシングして、デジタルカウティングおよび分析を行うステップ、およびその増幅されたcDNAをプロファイリングするステップ。

【0037】

本発明の方法はまた、上記無細胞トランスクリプトームに寄与する組織の健全性を評価するステップを包含する。特定の実施形態において、本発明は生物学的サンプルの無細胞トランスクリプトームを評価して、個々の組織の、該無細胞トランスクリプトームへの組織特異的寄与率を決定するステップを包含する。特定の態様において、本発明は、生物学的サンプル中のRNAのサンプル量を検出すること、RNAの該サンプル量と上記組織に特異的なRNAの基準量とを比較すること、ならびに差が検出された場合、該組織を異常として特徴づけることにより組織の健全性を評価する。本方法は非母体被験体、妊娠被験体および生存胎児の組織の健全性を特徴づけるのに適用可能である。図17は特定の実施形態における本方法の流れ図を示す。

【0038】

特定の態様において、本発明の方法は組織についての基準量を決定するために、基準無細胞RNAトランスクリプトームの逆畳み込みを使用する。好ましくは、上記基準無細胞RNAトランスクリプトームは正常な健全トランスクリプトームであり、組織の基準量は健全な正常個体の血中に存在する組織に特異的なRNAの相対量である。本発明の方法は、異なる組織タイプ由来のアポトーシス細胞が被験体の血漿にその細胞のRNAを放出すると仮定する。これらの組織のそれぞれが、組織タイプに固有の特定数の遺伝子を発現し、被験体の無細胞RNAトランスクリプトームは異なる組織タイプの総和となる。各組織が1つもしくは複数の数の遺伝子を発現し得る。特定の実施形態において、上記基準量は特定の組織が発現した遺伝子の1つと関連する量である。他の実施形態において、上記基準量は特定の組織が発現した複数の遺伝子と関連する量である。なお、循環RNAに存在する組織特異的転写物についての基準量または閾値量は、ゼロまたは正の数となり得るものとする。

【0039】

健全な正常被験体において、異なる組織タイプ由来の循環RNAの相対的寄与率は、相対的に安定であり、正常な被験体の無細胞RNAトランスクリプトームの組織特異的RNA転写物はそれぞれ、その組織の基準量として機能し得る。本発明の方法を適用し、サンプルが組織に特異的なRNAの基準量と異なるRNAの量を含む場合、該組織は非健全または異常として特徴づけられる。RNAの実際量が上記基準量と統計学的に差がある場合、上記サンプルの組織を非健全として特徴づけ得る。統計学的有意性を当技術分野において公知の任意の方法により決定することができる。これらの測定値を、診断ツールとして、および医薬品に対する応答を測定するツールとしてまたは臨床試験において健全性をモニターするツールとして、器官の健全性をスクリーニングするために使用することができる。

【0040】

RNAのサンプル量とRNAの基準量との間に差を検出した場合、このような差は、関連する組織が適正に機能していないことを示唆する。循環RNAの変化は、臓器不全の前触れであり得、または上記組織が免疫系または病原体により攻撃されていることを示し得る。組織が異常として同定される場合、特定の実施形態において次のステップ(複数可)は、該組織のより広範囲の試験(例えば、該組織の侵襲的バイオプシー)、該組織に特異的な処置の処方コース、および/または該組織の定期的モニタリングを含み得る。

【0041】

本発明の方法を使用して、器官の健全性を非侵襲的に推察することができる。この非侵

10

20

30

40

50

襲的試験を使用して、虫垂炎、初期の糖尿病および、例えば、腎症、神経障害、網膜症などの糖尿病により誘発された病的状態のスクリーニングすることができる。さらに、本発明を使用して、臓器移植、具体的に骨髄移植レシピエントにおいて新たな免疫系が皮膚、消化管または肝臓を攻撃する移植片対宿主病の存在を決定することができる。本発明を使用して、心臓、肺および腎臓などの実質臓器移植レシピエントの健全性をモニタリングすることもできる。本発明の方法は、妊娠および胎児発達の未熟、妊娠高血圧腎症および異常の可能性を評価することができる。さらに、本発明の方法を使用して、細胞特異的死を伴う（例えば、ニューロンの細胞特異的死または脱髄による細胞特異的死）、またはプラークの生成またはタンパク質凝集の生成を伴う神経学的障害（例えば、多発性硬化症およびアルツハイマー病）を同定およびモニタリングすることができる。

10

【0042】

組織特異的転写物の基準量を決定するための無細胞トランスクリプトームは、1例もしくは複数例の正常被験体、母体被験体、特定の状態および疾患を有する被験体または胎児被験体の無細胞トランスクリプトームであってよい。特定の状態の場合、組織の基準量は、特定の疾患または状態を有する1例もしくは複数例の被験体の血中に存在する、該組織に特異的なRNAの量である。このような態様において、本方法は血中のRNAの量を検出するステップ、RNAのサンプル量と組織に特異的なRNAの基準量とを比較するステップ、該サンプル量と該基準量との間に差が存在するかどうか決定するステップ、および該サンプル量と基準量とが同じである場合、異常として特徴づけるステップを含む。

【0043】

20

無細胞トランスクリプトームの逆置み込みを使用して、各組織タイプの、該無細胞RNAトランスクリプトームへの相対的寄与率を決定する。以下のステップを使用して、サンプル中の特定の組織の相対的RNA寄与率を決定する。最初に、組織特異的転写物のパネルを同定する。次に、サンプル由来の血漿中の総RNAを当技術分野において公知の方法を使用して決定する。3つ目に、上記総RNAを組織特異的転写物の上記パネルに対して評価し、該総RNAがこれらの異なる組織特異的転写物の総和（*summation of these different tissue-specific transcripts*）であるとみなされる。二次計画法を制約付き最適化法として使用し、異なる器官/組織の、上記サンプルの無細胞トランスクリプトームへの相対的に最適な寄与率を推測することができる。

30

【0044】

遺伝情報の1つもしくは複数のデータベースを使用して、組織特異的転写物のパネルを同定することができる。それに応じて、本発明の態様はデータベースの使用および開発のためのシステムおよび方法を提供する。具体的には、本発明の方法は、組織タイプにわたり作製された既存のデータを含むデータベースを利用して、組織特異的遺伝子を同定する。組織特異的遺伝子の同定に利用されるデータベースは、Human 133A/GNF1H Gene AtlasおよびRNA-Seq Atlasを含むが、任意の他のデータベースまたは文献を使用することができる。1つもしくは複数のデータベースから組織特異的転写物を同定するために、特定の実施形態は、そのデータベースに対してテンプレートマッチングアルゴリズムを使用する。データをフィルタリングするために使用されるテンプレートマッチングアルゴリズムは当技術分野において公知であり、例えば、Pavlidis P, Noble WS (2001) Analysis of strain and regional variation in gene expression in mouse brain. Genome Biol 2: 研究0042.1-0042.15を参照のこと。

40

【0045】

特定の実施形態において、二次計画法を制約付き最適化法として使用し、異なる器官/組織の、サンプル中の無細胞トランスクリプトームへの相対的に最適な寄与率を推測する。二次計画法は、当技術分野において公知であり、Goldfarb and A. Idnani (1982). Dual and Primal-Dual Methods

50

for Solving Strictly Convex Quadratic Programs. In J. P. Hennart (ed.), Numerical Analysis, Springer-Verlag, Berlin, pages 226~239, および、D. Goldfarb and A. Idnani (1983). A numerically stable dual method for solving strictly convex quadratic programs. Mathematical Programming, 27, 1~33 に詳細に記載されている。

【0046】

図7は、サンプルの無細胞トランスクリプトームへの相対的組織寄与率を決定するための例示的プロセスのステップを概説する。1つもしくは複数の組織特異的データベースにより提供された情報を使用して、組織特異的遺伝子のパネルを、テンプレートマッチング関数を用いて作製する。品質管理機能を適用して、その結果をフィルタリングすることができる。次いで、血液サンプルを分析して、各組織特異的転写物の、該サンプルの総RNAへの相対的寄与率を決定する。無細胞RNAを上記サンプルから抽出し、その無細胞RNA抽出物を1つもしくは複数の定量化技法を使用して処理する（例えば、標準的なマイクロアレイおよびRNA配列プロトコル）。次いで、上記サンプルに対して得られた遺伝子発現値を正規化する。これは、全ての遺伝子発現値をハウスキーピング遺伝子に対して再スケールリングすることを伴う。次に、上記サンプルの総RNAを、該サンプルの無細胞トランスクリプトームへの組織特異的相対的寄与率を決定するために二次計画法を使用して組織特異的遺伝子のパネルに対して評価する。以下の制約を使用して、上記二次計画分析中の相対的寄与率の推定値を得る：a) 異なる組織のRNA寄与率はゼロ以上であり、b) 上記無細胞トランスクリプトームへの全ての寄与率の合計は1に等しい。

【0047】

各組織についての相対的寄与率を決定するための本発明の方法を使用して、該組織の基準量を決定することができる。すなわち、被験体の特定の集団（例えば、母体、正常およびがん性）に、図7で解説した逆量み込みプロセスを行い、その患者集団の組織特異的遺伝子発現の基準量を得ることができる。相対的組織寄与率を個別に考慮するときに、これらの組織特異的転写物のそれぞれの定量化を、その個々の集団のその個々の組織の基準アボトシスの割合についての一尺度として使用することができる。例えば、1例もしくは複数例の健常な正常個体由来の血液を分析して、健常な正常個体についての、無細胞RNAトランスクリプトームへの組織の相対的RNA寄与率を決定することができる。正常なRNAトランスクリプトームを作製する組織のそれぞれの相対的RNA寄与率が、その組織の基準量である。

【0048】

特定の実施形態により、未知の血液サンプルに図7で概説したプロセスを行い、そのサンプルの無細胞RNAトランスクリプトームへの相対的組織寄与率を決定することができる。次いで、上記サンプルの相対的組織寄与率を、1つもしくは複数の基準量の、基準の無細胞RNAトランスクリプトームへの相対的寄与率と比較する。特定の組織が、基準無細胞RNAトランスクリプトームにおける該特定の組織の寄与率より大きいまたは小さい上記サンプルの無細胞RNAトランスクリプトームへの寄与率を示す場合、この時、差次的な寄与率を示す組織をそれに応じて特徴づけることが可能である。上記基準の無細胞トランスクリプトームが健常集団を表す場合、サンプルの無細胞トランスクリプトームにおける差次的RNA寄与率を示す組織を非健常として分類することができる。

【0049】

上記生物学的サンプルは、血液、唾液、痰、尿、精液、経腔液、脳脊髄液、汗、母乳、乳汁（例えば、乳頭吸引液）、糞便、細胞または組織バイオプシーであってよい。特定の実施形態において、同じ生物学的サンプルにおけるサンプルは経時的に該生物学的サンプル中の差次的転写物量を分析するために複数の異なる時間点にて得られる。例えば、母体血漿を各トリメスターにおいて分析することができる。いくつかの実施形態において、上記生物学的サンプルは採取された血液および循環核酸、例えば、無細胞RNAである。異

なるゲノムソース由来であり得る無細胞RNAは、細胞内よりむしろ、血液または血漿に見出される。

【0050】

特定の実施形態において、上記採取された血液は母体血液である。試験するのに十分な量の核酸を得るために、およそ10～50mLの血液が採取されることが好ましい。しかし、統計的有意性をあまり求められない遺伝学的スクリーニング、または上記RNAサンプルが胎児RNAについて富化される遺伝学的スクリーニングのために、血液の採取は少なくてよい。

【0051】

本発明の方法は、生物学的サンプルから総RNAを単離するステップを包含する。総RNAを、当技術分野において公知の任意の方法を使用して上記生物学的サンプルから単離することができる。特定の実施形態において、総RNAを血漿から抽出する。血漿RNA抽出は、Enderら、"The Concentration of Circulating Corticotropin-releasing Hormone mRNA in Maternal Plasma Is Increased in Preeclampsia," *Clinical Chemistry* 49:727-731, 2003に記載されている。そこに記載されるように、遠心分離ステップの後に回収された血漿を、Trizol LS試薬(Invitrogen)およびクロロホルムと混合する。その混合物を遠心分離し、その水性層を新しいチューブに移す。エタノールをこの水性層に添加する。次いで、その混合物をRNeasyミニカラム(Qiagen)に入れ、製造者の推奨に従い処理する。

【0052】

上記生物学的サンプルが母体血液である実施形態において、該母体血液を必要に応じて処理して、総RNA中の胎児RNA濃度を富化させることができる。例えば、抽出後、上記RNAをゲル電気泳動により分離することができ、胎児RNAに対応する大きさ(例えば、300bp未満)の循環RNAを含有するゲル画分を注意深く切り取る。上記RNAをこのゲルスライスから抽出し、当技術分野において公知である方法を使用して溶離する。

【0053】

あるいは、胎児特異的RNAを遠心分離および種々の酵素阻害剤を含む公知の方法により濃縮することができる。上記RNAを、選択膜(例えば、シリカ)に結合させ、夾雑物からそれを分離する。上記RNAは、好ましくは、300bp未満(less than less)の、血漿中に循環する断片について富化される。このサイズ選択はRNAサイズ分離媒体、例えば、電気泳動ゲルまたはクロマトグラフィ材料において行われる。

【0054】

フローサイトメトリー技法を使用して、母体血液中の胎児細胞を富化することもできる(Herzenbergら、PNAS 76:1453-1455(1979); Bianchiら、PNAS 87:3279-3283(1990); Bruchら、Prenatal Diagnosis 11:787-798(1991))。米国特許第5,432,054号もポリエチレン製の上部が広く、底部が毛管状で狭いチューブを使用して、胎児有核赤血球を分離する技法について記載している。可変速度プログラムを使用した遠心分離により、分子の密度に基づいて毛細管に赤血球の積層が得られる。胎児赤血球を含む低密度の赤血球を含有する密度画分を回収後、差次的に溶血させ、母体赤血球を優先的に破壊する。高張性媒体の密度勾配を使用して、赤血球を分離し、次にリンパ球および破裂した母体細胞から胎児赤血球を富化させる。高張性溶液の使用により上記赤血球が収縮し、その密度が増加し、より密度の高いリンパ球からの精製を容易にする。上記胎児細胞を単離した後、胎児RNAを当技術分野において標準的な技法を使用して精製することができる。

【0055】

さらに、アルデヒド、尿素ホルムアルデヒド、フェノールホルムアルデヒド、DMAE

10

20

30

40

50

(ジメチルアミノエタノール)、コレステロール、コレステロール誘導体、高濃度のマグネシウム、ビタミンEおよびビタミンE誘導体、カルシウム、グルコン酸カルシウム、タウリン、ナイアシン、ヒドロキシルアミン誘導体、ビモクロモル、スクロース、アスタキサンチン、グルコース、アミトリプチリン、異性体Aホパンテトラールフェニルアセタート(isomer A hopane tetral phenyl acetate)、異性体Bホパンテトラールフェニルアセタート(isomer B hopane tetral phenyl acetate)、シチコリン、イノシトール、ビタミンB、ビタミンB複合体、コレステロールヘミスクシネート、ソルビトール、カルシウム、コエンザイムQ、ユビキノン、ビタミンK、ビタミンK複合体、メナキノン、ゾネグラン、亜鉛、イチヨウ抽出物、ジフェニルヒダントイン、ペルフトラン(perftoran)、ポリビニルピロリドン、ホスファチジルセリン、テグレートール、PABA、クロモグリク酸二ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、フェニトイン(phenytoin)、クエン酸亜鉛、メキシチール、ジランチン、ヒアルロン酸ナトリウム、またはポロキサマー(polaxamer) 188が挙げられるがそれらに限定されない、細胞膜を安定化させる作用物質(agent)を母体血液に添加して、母体細胞の溶解を低減させることができる。

【0056】

この作用物質を使用するためのプロトコルの例は以下の通りである：血液を処理するまで4で保存する。上記チューブを、制動力をゼロに設定した遠心分離機で1000rpmにて10分間回転させる。上記チューブを1000rpmにて10分間、2回目の回転を行う。各サンプルの上清(血漿)を新しいチューブに移し、制動をゼロに設定し3000rpmにて10分間回転させる。その上清を新しいチューブに移し、-80にて保存する。母体細胞を含有する、およそ2ミリリットルの「パフィコート」を分離チューブに入れ、-80にて保存する。

【0057】

本発明の方法はまた、総RNAから増幅されたcDNAを調製するステップを包含する。cDNAを調製し、単離されたRNAサンプルを希釈することなく無作為に増幅させるか、または該単離されたRNA中の遺伝子材料の混合物を個別の反応サンプルへと分散させる。好ましくは、増幅を3'末端で、ならびに上記サンプル中の全トランスクリプトームを通してランダムに開始して、mRNAおよび非ポリアデニル化転写物の両方を増幅させる。このようにして、二本鎖cDNA増幅産物を次世代シーケンシングプラットフォーム用のシーケンシングライブラリの作製用に最適化する。本発明の方法によるcDNAの増幅に適切なキットとしては、例えば、Ovation(登録商標)RNA-Seq Systemが挙げられる。

【0058】

本発明の方法はまた、その増幅したcDNAをシーケンシングするステップを包含する。任意の公知のシーケンシング方法を使用して、その増幅したcDNA混合物を配列決定することができるが、一分子シーケンシング方法が好ましい。好ましくは、上記増幅したcDNAをホールトランスクリプトームショットガンシーケンシング(本明細書において、「RNA-Seq」とも称す)により配列決定する。ホールトランスクリプトームショットガンシーケンシング(RNA-Seq)を種々の次世代シーケンシングプラットフォーム、例えば、Illumina Genome Analyzerプラットフォーム、ABI Solid Sequencingプラットフォーム、またはLife Science's 454 Sequencingプラットフォームを使用して行うことができる。

【0059】

本発明の方法はさらに、cDNAにデジタルカウンティングおよび分析を行うステップを包含する。増幅サンプル中の各転写物用の増幅配列の数を配列読み取り(増幅ストランド当たり1読み取り)により定量することができる。これまでのデジタル分析方法と異なり、シーケンシングは異なるゲノムソース由来の遺伝子材料を含有する生物学的サンプル

10

20

30

40

50

に存在する各転写物およびそれゆえ、複数のトランスクリプトームについての一塩基量での検出および定量を可能とする。

【0060】

デジタルカウンティング後、種々の増幅した転写物の比を比較して、上記生物学的サンプル中の差次的転写物の相対量を決定することができる。複数の生物学的サンプルが異なる時間点にて得られる場合、その異なる転写物量を経時的に特徴づけることができる。

【0061】

上記生物学的サンプル内の差次的転写物量を、マイクロアレイ技法を使用して (u s i n g v i a) 分析することもできる。上記増幅した c D N A を使用して、1種もしくは複数種の状態または疾患 (o n e o r c o n d i t i o n s o r d i s e a s e s)、例えば、任意の出生前状態、または任意の種類のがん、炎症性疾患もしくは自己免疫疾患と関連する遺伝子転写物を含有するマイクロアレイをプローブすることができる。

10

【0062】

本明細書において開示される方法および任意の流れ図をコンピュータプログラム命令により実施することができることが理解されよう。これらのプログラム命令は、コンピュータプロセッサに備えられ、そうしてその命令はプロセッサ上で実行され、フローチャートのブロックに明記された動作または本明細書において開示された組織を評価するための方法に記載された動作を実施する手段を作製する。上記コンピュータプログラム命令をプロセッサにより実行させ、一連の操作ステップを該プロセッサにより実行させ、コンピュータ実装プロセスを作製することができる。上記コンピュータプログラム命令は、上記操作ステップの少なくとも一部を並行して実行させることもできる。さらに、上記ステップの一部を2つ以上のプロセッサにわたって実行させることもでき、例えば、マルチプロセッサコンピュータシステムにおいて開始させることができる。さらに、1つもしくは複数のプロセスを他のプロセスと同時に、またはさらに、本発明の範囲や趣旨から逸脱せずに、例示されたものとは異なる配列において行うこともできる。

20

【0063】

上記コンピュータプログラム命令を、R A M、R O M、E E P R O M、フラッシュメモリ、もしくは他のメモリ技術、C D - R O M、デジタル汎用ディスク (D V D) または他の光学記憶、磁気カセット、磁気テープ、磁気ディスク記憶もしくは他の磁気記憶デバイス、あるいは所望の情報を記憶するために使用することができ、コンピュータデバイスによりアクセスすることができる任意の他の媒体が挙げられるが、それらに限定されない任意の適切なコンピュータ可読媒体に記憶することができる。

30

【実施例】

【0064】

実施例1：RNAシーケンシングによる母体血漿無細胞RNAのプロファイリング (P r o f i l i n g M a t e r n a l P l a s m a C e l l - F r e e R N A b y R N A S e q u e n c i n g) - 包括的手法

【0065】

概要：

マイクロアレイおよびRNA - S e q を使用して、妊娠女性5例の血漿RNAプロファイルを第一のトリメスター、第二のトリメスター、分娩後に、ならびに非妊娠女性ドナー2例および男性ドナー2例の該プロファイルも収集した。

40

【0066】

これらの妊娠のうち、早産などの臨床的合併症を伴う妊娠が2例および二葉胎盤を伴う妊娠が1例あった。これらの妊娠と正常例との比較により、妊娠の異なる時間的段階にわたり有意差のある遺伝子発現パターンを示す遺伝子が明らかとなった。合併症を伴う妊娠に関連するサンプルへの上記の技法の適用は、これらの病因を予測する分子マーカーとして使用することができる転写物の同定に役立ち得る (m a y h e l p i d e n t i f y) 。

【0067】

50

試験計画および方法：

被験体

サンプルは第一のトリメスター、第二のトリメスター、第三のトリメスターの間、および分娩後の妊娠女性 5 例から収集した。対照として、血漿サンプルは非妊娠女性ドナー 2 例および男性ドナー 2 例からも収集した。

【0068】

採血および処理

血液サンプルを EDTA チューブに採取し、1600g、4℃にて10分間遠心分離した。上清を1.5ml マイクロ遠心分離チューブに1ml 分量入れ、次いで、1600g、4℃にて10分間遠心分離して、残留する細胞を除去した。次いで、上清を使用するまで -80℃にて1.5ml マイクロ遠心分離チューブに保存した。

10

【0069】

RNA 抽出および増幅

上記無細胞母体血漿 RNA を Trizol LS 試薬により抽出した。抽出され、精製された総 RNA を cDNA に変換し、RNA-Seq Ovation Kit (NuGen) を使用して増幅させた。(上記ステップは、マイクロアレイおよび RNA-Seq サンプル調製の両方と同じであった)。

【0070】

上記 cDNA を、DNase I を使用して断片化し、ビオチンで標識した後、Affymetrix GeneChip ST1.0 マイクロアレイにハイブリダイズさせた。Illumina シーケンシングプラットフォームおよび標準的な Illumina ライブラリ調製プロトコルをシーケンシングに使用した。

20

【0071】

データ分析：

マイクロアレイと RNA-Seq との相関

RMA アルゴリズムを適用し、バックグラウンド補正および正規化についての生マイクロアレイデータを処理した。RNA-Seq について CASHVA 1.7 パイプラインを使用して、配列決定した転写物の RPKM 値を得た。上記 RNA-Seq の RPKM および上記マイクロアレイのプロブ強度を log2 スケールに変換した。上記 RNA-Seq データについて log0 となることを避けるため、RPKM が 0 の遺伝子発現を、log

30

【0072】

RNA-Seq を使用する RNA 転写物量の差次的発現

差次的遺伝子発現分析を、エッジR、すなわちデジタル遺伝子発現データを分析するために詳細に書かれた1組のライブラリ関数を使用して行った。次いで、遺伝子オントロジーを、DAVID を使用して行い、有意に富化されたGO項について同定した。

【0073】

主成分分析および有意な時間変化する遺伝子の同定

主成分分析をRのカスタムスクリプトを使用して行った。時間変化する遺伝子を同定するため、Rの関数の時間経過ライブラリを使用して、本発明者ら症例における個々の患者それぞれについての個々のトリメスターおよび分娩後となる時間経過を含む実験において差次的発現を評価するため、経験ベイズ法を実施した。

40

【0074】

結果および考察

RNA-Seq により、妊娠関連転写物が妊娠被験体と非妊娠被験体との間で有意差のある量で検出されることが明らかとなる。

【0075】

妊娠被験体と非妊娠被験体との間の RNA-Seq および遺伝子オントロジー分析を使用して得られた転写物量の比較により、差次的転写物量を示す転写物は、女性の妊娠と有

50

意に関連することが明らかとなり、このことにより、RNA-Seqが妊娠によるこれらの2つのクラスのトランスクリプトーム間の実際の差の観察を可能にすることが示唆された。上位ランクの有意に発現した遺伝子はPLAC4であり、これはトリソミー21についてのRNA系試験を開発するための従来の試験での標的物質としても知られている。上位で検出された女性の妊娠関連の、差次的発現した転写物の一覧を図1に示す。

【0076】

母体血漿中の血漿無細胞RNA転写物の主成分分析(PCA)は早産と正常妊娠との間を識別する。

主成分分析の入力として血漿無細胞転写物量プロファイルを使用して、異なる時点の各患者からのプロファイルを、異なる病因クラスターにクラスター化することで、母体血漿中の無細胞血漿RNA転写物プロファイルを使用して、早産と非早産妊娠を識別することができることが示唆された。

【0077】

血漿無細胞RNAの量をマイクロアレイおよびRNA-Seqの両方を使用して定量化した。各患者由来のマイクロアレイおよびRNA-Seqからの転写物発現量プロファイルをおよそ0.7のピアソンの相関と相関する。無細胞RNA転写物量についての2つのおもな主成分のプロットを図2に示す。

【0078】

3つ全てのトリメスターおよび分娩後にわたる早産と正常妊娠との間の有意差のある時間変化傾向を示す母体血漿中の無細胞RNA転写物の同定

【0079】

マイクロアレイを使用する早産および正常妊娠において異なる時間的量を示す上位100の無細胞転写物量のヒートマップを図3Aに示す。RNA-Seqを使用する早産および正常妊娠において異なる時間的量を示す上位100の無細胞転写物量のヒートマップを図3Bに示す。

【0080】

3つ全てのトリメスターおよび分娩後にわたる早産と正常妊娠との間の有意差のある時間変化傾向を示すマイクロアレイおよびRNA-Seqにより同定された共通の無細胞RNA転写物

【0081】

早産と正常妊娠との間で差次的発現する上位20の転写物のランキングを図4に示す。これらの上位20の共通のRNA転写物が遺伝子オンロジーを使用して分析され、形質膜または血小板の膜上に結合する(組み込まれるか、または弱く結合する)タンパク質が富化されることが示された(図5参照)。

【0082】

PVALBについての遺伝子発現プロファイル

PVALB遺伝子によりコードされるタンパク質は、カルモジュリンおよびトロポニンCに構造的および機能的に類似する高親和性カルシウムイオン結合タンパク質である。上記コードされるタンパク質は筋肉の弛緩に関与すると考えられる。図6に示されるように、個々のトリメスターにわたるPVALBについての遺伝子発現プロファイルは、早産[青で強調]が正常妊娠と比較して認められる、より高い無細胞RNA転写物量を有することを示す。

【0083】

結論:

RNA-Seqを使用する母体血漿無細胞RNAの定量化および特徴づけの結果は、妊娠関連転写物を検出することができることを強く示唆する。

【0084】

さらに、RNA-Seqおよびマイクロアレイ法の両方は、たくさんの遺伝子転写物を検出ことができ、該遺伝子転写物の量は差次的な時間傾向を示したが、それは、早産と関連する高い確率を有する。

10

20

30

40

50

【0085】

本明細書に記載の方法を、種々の病的状況の妊娠を調査するように改変することができ、より多くの時間点で時間的変化を調査するように改変することもできる。

【0086】

実施例2：妊娠中の時間的変動を示す組織特異的無細胞RNAの定量化

概要：

【0087】

母体血漿に認められる無細胞胎児DNAは、非侵襲的診断に広く利用されてきた。対照的に、母体循環中に同様に検出されることがわかっていた無細胞胎児RNAは、診断の形態として広く利用されつつある(has yet been applied widely as a form of diagnostics)。胎児無細胞RNAおよびDNAの両方は、双方とも母体成分が優位を占めているため、母体成分から胎児成分を識別する同様な難題に直面する。胎児起源の無細胞RNAを検出するために、胎児発達中のみ高度に発現し、起源が胎児のものであると後に推察され、かつバックグランドの母体RNAから容易に識別される遺伝子に注目することができる。このような観点と、胎盤に高度に発現する遺伝子由来の無細胞胎児RNAが妊娠中の母体血漿中に検出可能であることを確立した試験を合わせる。

【0088】

RNAをDNAと区別する重要な特徴は、胎児発達中に十分反映されるRNA転写物の動的な性質に起因し得る。生命が受精とともに始まる一連の十分に組織化された事象として始まり、単一細胞の接合体を形成し、多様な組織タイプを有する多細胞生物で終わる。妊娠中、胎児組織の大部分が広範囲のリモデリングを行い、機能的に多様な細胞型を含有する。この基本的な多様性は、同じ核レパートリーからの差次的遺伝子発現の結果として生じ得、この場合、ゲノムが同一に関わらず、細胞型が異なれば異なる量のタンパク質を作製することを、RNA転写物の量が決定づけている。ヒトゲノムはおよそ30,000個の遺伝子を含む。わずかな遺伝子の組のみが、特定の分化した細胞型内でRNAに転写されている。これらの組織特異的RNA転写物は、多くの試験および古典的な動物モデルの胎児発達に関係するデータベースにより同定されている。利用可能な公知の文献とシーケンシングによりサンプルから作製されたハイスループットデータとを組み合わせ、母体血漿内に含有されるRNA転写物の収集全体を特徴づけることができる。

【0089】

妊娠中の胎児の器官形成は、遺伝子発現の連続プログラムによる。RNAの量の時間的な制御は、胎児の器官発生を伴うこの細胞分化の事象の進行をもたらすために必要である。無細胞RNAの同様の時間的動態を解明するために、母体血漿無細胞RNAの発現プロファイル、特に遺伝子の選択された胎児組織特異的パネルを妊娠中の3つ全てのトリメスターおよび分娩後にわたる関数として分析した。無細胞胎児組織特異的RNA転写物の同時定量化のためのハイスループットqPCRおよびシーケンシング技術の機能を活用して、母体血漿中の胎児起源のRNA転写物のスペクトルのシステムレベルの図が得られた。さらに、母体血漿を分析して、異なる胎児組織タイプの相対的割合として(relative proportion of)胎児起源の異種無細胞トランスクリプトームの逆畳み込みを行った。この手法は、母体血漿における胎児の寄与率に関する物理的制約を組み込んでおり、特に各胎児組織の寄与率の比率はマイナスでなく、妊娠の3つ全てのトリメスターの間で合計1となることが必要とされた。そのデータセットにおけるこれらの制約により、その結果が、異なる胎児器官からの相対的割合として解釈されることを可能にした。すなわち、時間的変動を示す予め選択された胎児組織特異的RNA転写物のパネルを、1つもしくは複数のサンプル中の相対的組織特異的RNA寄与率を決定するために二次計画法を適用させるための基礎として使用することができる。

【0090】

個々に考慮したときに、母体血漿内のこれらの胎児組織特異的転写物のそれぞれの定量化を、妊娠中のその個々の胎児組織のアポトーシスの割合の尺度として使用することがで

10

20

30

40

50

きる。正常な胎児の器官発達は、細胞分裂およびアポトーシス細胞死により厳密に制御される。発達している組織は生存および増殖するために競合し、器官の大きさは細胞増殖と細胞死との間のバランスの結果となる。異常な細胞死と発達疾患との間の緊密な関連により、アポトーシスの治療的調整が、過熱する研究領域となりつつあるが、これは特定のアポトーシスの割合をモニタリングする必要があるが生じる。胎児無細胞RNAの定量化は、特に早産におけるこのような予後値をもたらし、この場合これらの早産の乳児の種々の器官におけるアポトーシスの発生率が、早産の乳児の神経発達障害および脳性まひに寄与することがわかっている (has been have been shown)。

【0091】

サンプル収集および試験計画

10

胎児組織特異的転写物パネルの選択

これらの胎児組織特異的転写物の存在を検出するために、公知の胎児組織特異的遺伝子の一覧を、公知の文献およびデータベースから作製した。胎児組織の特異性を、2つのおもなデータベース: TISGeD (Xiao, S.-J., Zhang, C. & Ji, Z.-L. TISGeD: a Database for Tissue-Specific Genes. Bioinformatics (Oxford, England) 26, 1273~1275 (2010)) および BioGPS (Wu, C.ら、BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources. Genome biology 10, R130 (2009) ; Su, A. I.ら、A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101, 6062~7 (2004)) の間で相互参照することにより検証した。これらの選択された転写物のほとんどが、公知の胎児発達プロセスと関連する。この遺伝子の一覧をRNAシーケンシングおよびマイクロアレイデータと重ね合わせ、図8に示される選択された胎児組織特異的転写物のパネルを作製した。

20

【0092】

被験体

30

母体血液のサンプルを第一のトリメスター、第二のトリメスター、第三のトリメスター中および分娩後の正常な妊娠女性から収集した。陽性対照として、種々の胎児組織タイプ由来の胎児組織特異的RNAをAgilentから購入した。本実験の陰性対照について、水ならびに逆転写プロセスを行わなかったサンプルを用いて全プロセスを行った。

【0093】

採血および処理

各時間点にて、7~15mLの末梢血を各被験体から採血した。血液を1600gにて10分間遠心分離し、マイクロ遠心分離チューブに移し、さらに16000gにて10分間遠心分離して、残留する細胞を除去した。上記ステップを採血の24時間以内に行った。得られた血漿を次のRNA抽出用に-80℃にて保存する。

40

【0094】

RNA抽出

無細胞RNA抽出はTrizolを使用し、続いてQiagen's RNeasy Mini Kitを使用して行われた。DNAの夾雑がないことを確実にするため、RNAの溶離後にQiagenのRNase 不含DNaseを使用してDNase消化を行った。次いで、妊娠被験体由来の得られた無細胞RNAを標準的なマイクロアレイおよびIllumina RNA-seqプロトコルを使用して処理した。これらのステップはシーケンシングライブラリを作製するものであり、本発明者らは、RNA-seqデータならびにマイクロアレイ発現データを作製するためにそれを使用した。次いで、残りの無細胞RNAを並列qPCR用に使用する。

50

【0095】

選択された転写物の並列 qPCR

これらの胎児組織特異的転写物の正確な定量化が、Fluidigm BioMark システム（例えば、Spurgeon, S.L., Jones, R.C. & Ramakrishnan, R. High throughput gene expression measurement with real time PCR in a microfluidic dynamic array. PloS one 3, e1662 (2008) を参照のこと）を使用して行われた。このシステムは、胎児組織特異的転写物のパネルの同時クエリを可能にする。2つの並列した形態の問い合わせが、異なる出 10
発母体ソースを使用して行われた。1つはIlluminaシーケンシングプロトコールからのcDNAライブラリを使用しており、もう1つは溶離したRNAを直接使用する。両方の母体ソースを、目的の遺伝子を標的とするevagreenプライマーを用いて増幅させた。両方のソースである、RNAおよびcDNAを予め増幅させた。cDNAをevagreenPCRスーパーミックスおよびプライマーを使用して予め増幅させる。RNAソースをInvitrogenのCellsDirect One-Step qRT-PCRキットを使用して予め増幅させる。逆転写のための長時間のインキュベーション時間に適応させる（accomodate）ため、デフォルトOne-Step qRT-PCRプロトコールに改変がなされた。両方のソースに対して19サイクルの予備増幅が行われ、収集したPCR産物を、Exonuclease I Treatment 20
を使用して洗浄した。後のqPCRステップの効率を定量化するダイナミックレンジおよび能力を増加させるため、PCR産物に5倍、10倍および10希釈の連続希釈が行われた。各時間点にわたり個々の妊娠女性から採取された母体血漿のそれぞれに同じ手順を行い、Fluidigmの48x48 Dynamic Array Chipに入れqPCRを行った。陽性対照として、種々の胎児組織タイプ由来の胎児組織特異的RNAをAgilentから購入した。胎児組織由来のこれらのRNAのそれぞれに同じ予備増幅および洗浄ステップを行った。等しい割合の異なる胎児組織を含むプールサンプルを後の分析用に同様に作製し、プールしたサンプル中の各組織タイプの相対的寄与率を逆畳み込みした。Fluidigm BioMarkシステムから収集したデータ全てをFluidigm Real Time PCR Analysisソフトウェアを使用して予備 30
処理し、全てのサンプルにわたる転写物のそれぞれについての各Ct値を得た。各実験の陰性対照について、水ならびに逆転写プロセスを行わなかったサンプルを用いて全プロセスを行った。

【0096】

データ分析：

胎児組織特異的RNA転写物は、出生後の短期間のうちに母体末梢血流から消失する。すなわち、母体血液の分娩後無細胞RNAトランスクリプトームは、胎児組織特異的RNA転写物を欠く。その結果、これらの胎児組織特異的転写物の量が出生後より出生前で高いことが予想される。目的のデータは、新生児が誕生後のこの初期値量と比較して妊娠の3つ全てのトリメスターにわたり組織特異的転写物の相対的定量的変化が存在した。本方法を記載したように、胎児組織特異的転写物を実際の無細胞RNAならびに同じ無細胞RNAのcDNAライブラリの両方を使用して並列して定量化した。得られた生データの例を、図9Aおよび9Bに示す。qPCRシステムは最初のソースとして無細胞RNAを使用して良好な品質の読み取り情報をもたらした。直接の無細胞RNAソースからのqPCR結果に注目して、比較のための初期値として分娩後量を使用して3つ全てのトリメスターにわたるこれらの胎児組織特異的転写物のそれぞれの倍数変化量を比較することにより分析を行った。Delta-Delta Ct法が使用された（Schmittgen, T.D. & Livak, K.J. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. Nature Protocols 3, 1101~1108 (2008)）。転写物発現量のそれぞれをハウスキーピング遺伝子と比較し、デルタCt値を得た。続いて、各トリメスターを出 40
50

生後と比較するため、デルタ - デルタ C t 法が初期値として分娩後データを使用して適用された。

【 0 0 9 7 】

結果および考察：

図 1 0、1 1、および 1 2 に示されるように、組織特異的転写物は一般に、出生後と比較してトリメスターの間でより高い値となることがわかった。特に、胎盤、胎児脳および胎児肝臓特異的転写物の組織特異的パネルは同じバイアスを示したが、この場合、これらの転写物が典型的に出生後と比較したときに妊娠中で、より高い値で存在することが見出される。個々のトリメスターの間では、一般的傾向として、これらの転写物の量が妊娠に進行するとともに増加することが示された。

10

【 0 0 9 8 】

定量化した胎児組織特異的 R N A の生物学的重要性：パネルの転写物のほとんどが、胎児器官の発達に参与したが、その多くがまた、羊水内で見つかっている。これまでのこのような例として Z N F 2 3 8 がある。この転写物は胎児脳組織に特異的であり、ニューロン層が形成されるときに胚形成中の大脳皮質の拡大に不可欠であることが知られている。中枢神経系における Z N F 2 3 8 の不足は神経発生の深刻な破壊につながり、著しい出生後小脳表現型 (s t r i k i n g p o s t n a t a l s m a l l - b r a i n p h e n o t y p e) を生じる。本発明の方法を使用して、Z N F 2 3 8 が発達の段階に従い健全な正常量で存在しているかどうかを決定することができる。

20

【 0 0 9 9 】

Z N F 2 3 8 の不足により知られている欠損としては著しい出生後小脳表現型である、小頭症、脳梁の形成不全および小脳形成不全が挙げられる。小頭症は、出生前超音波により出生の前に診断され得ることもある。しかし、多くの場合、第三のトリメスターまで超音波により明らかにされない可能性がある。典型的に、出産まで、または新生児の頭囲が正常よりかなり小さいことがわかる乳児期後期まで診断されない。小頭症は生涯にわたる状態であり、現在治療は不可能である。小頭症で生まれた小児は、成長に従った頭部の発達をモニタリングするため医師による度重なる検査および診断試験を必要とする。本発明の方法を使用する Z N F 2 3 8 差次的発現の早期検出により、出生前診断がもたらされ、薬物処置の予後値および処置のコースの間の投薬を把握することができる。

30

【 0 1 0 0 】

Z N F 2 3 8 の他に、特徴付けされた転写物の多くがアポトーシスを含む発達疾患、すなわち、神経発達中の不必要なニューロンの除去により生じる疾患における診断値を保持し得る。ニューロンのアポトーシスが発達中に不可欠であることがわかると、同様のアポトーシスがアルツハイマー病、ハンチントン病および筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患において活性し得ることが推定できた。このようなシナリオにおいて、本明細書に記載の方法論は疾患の進行を厳密にモニタリングすることを可能にし、進行に従ったできる限り理想的な投薬を可能にする。

【 0 1 0 1 】

異なる胎児組織タイプの相対的寄与率の推測：特定の組織のアポトーシスの割合の違いは特定の発達疾患と直接相関し得る。すなわち、特定の発達疾患が母体トランスクリプトームで観察されている特定の特異的 R N A 転写物の量を増加させ得る。種々の組織タイプからの相対的寄与率を知ることは、これらの疾患の進行中のこれらの変化のタイプを観察することを可能にする。妊娠中の胎児組織特異的転写物の定量化したパネルを種々の胎児組織からの寄与率の総和として考慮することができる。

40

【 0 1 0 2 】

これを表すと、

【 化 1 】

$$Y_i = \sum_j \pi_i x_{ij} + \epsilon$$

50

式中、 Y は遺伝子 i について母体血漿で観察された転写物量であり、 X は公知の胎児組織 j 中の遺伝子 i について公知の転写物量であり、 ϵ は正規分布の誤差である。

さらなる物理的制約は、以下を包含する：

観察された定量化に寄与する全ての比率の総和が 1 であり、条件：

【化 2】

$$\sum \pi_i = 1$$

で表される

【0103】

2. 各組織タイプからの寄与率全ては 0 以上となる必要がある。マイナスの寄与率を有することは物理的に意味をなさない。これは

【化 3】

$$\pi_i \geq 0$$

で表され、それは π_i が各組織タイプの寄与率の割合として定義されるためである。

【0104】

よって、各組織タイプの最適な寄与率の比率を得るため、最小 2 乗の誤差を最小にする。次いで、母体無細胞 RNA 転写物への組織タイプの最適な相対的寄与率を得るため R の二次計画法を使用して、上記の式を解く。ワークフローにおいて、RNA 転写物の量は qPCR から得られた Ct 値の項のハウスキーピング遺伝子と比較して得られる。それゆえ、Ct 値は、測定された転写物の量のプロキシと見なすことができる。Ct 値 1 の増加が転写物量の 2 倍変化、すなわち、2 の 1 乗に類似する。そのプロセスはハウスキーピング遺伝子と比較した CT のデータ全ての正規化で開始した (being s) 後、二次計画法を行う。

【0105】

上記スキームの概念の証明として、異なる胎児組織タイプ (脳、胎盤、肝臓、胸腺、肺) を等しい割合で混合して、プールサンプルを作製した。プールした「サンプルとともに各胎児組織タイプ (脳、胎盤、肝臓、胸腺、肺) を、同じ Fluidigm Biomark System を使用して定量化して、全ての組織およびプールしたサンプルにわたる胎児組織特異的転写物それぞれについて qPCR から Ct 値を得た。これらの値を使用して、同じ逆畳み込みを行った。胎児組織器官 (脳、胎盤、肝臓、胸腺、肺) のそれぞれについての得られた胎児の比率は、それぞれ 0.109、0.206、0.236、0.202 および 0.245 であった。

【0106】

結論：

要約すると、胎児特異的無細胞転写物のパネルにより、一度で異なる胎児組織にわたる貴重な生物学的情報がもたらされる。最も具体的には、本方法は総 RNA に対して胎児組織特異的転写物の異なる相対的割合を推測することができ、個々に考慮するとき各転写物は、胎児組織のアポトーシスの割合の指標となり得る。このような測定値は発達医学および胎児医学において多数の潜在的用途を有する。ほとんどのヒト胎児発達研究は、おもに出生後組織検体または流産した胎児によるものであった。本明細書に記載の方法は、妊娠母体および胎児への危険が最小の、生存胎児における胎児組織 / 器官成長または死の割合の即座および迅速なアッセイを提供する。類似の方法を使用して、血漿中の特異的無細胞 RNA 転写物を示す主要成人器官組織系をモニタリングすることができる。

【0107】

実施例 3：成人無細胞トランスクリプトームの逆畳み込み

概要：

健康な正常成人 4 例の血漿 RNA プロファイルを分析した。異なる組織タイプの遺伝子

10

20

30

40

50

発現プロファイルに基づき、本法は各組織タイプの、ドナー血漿中の無細胞RNA成分への相対的寄与率を定量化することを記載した (described quantify)。定量化のための、異なる組織タイプ由来のアポトーシス細胞は、それらのRNAを血漿に放出すると仮定する。これらの組織のそれぞれが組織タイプに固有の特定数の遺伝子を発現した。そして、その観察された無細胞RNAトランスクリプトームはこれらの異なる組織タイプの総和となる。

【0108】

試験計画および方法：

組織特異的転写物の、無細胞成人トランスクリプトームへの寄与率を決定するために、公知の組織特異的遺伝子の一覧を公知の文献およびデータベースから作製した。2つのデータベースソース：Human U133A / GNF1H Gene AtlasおよびRNA-Seq Atlasを利用した。これら2つのデータベースからの生データを使用して、組織特異的遺伝子を以下の方法により同定した。組織特異的遺伝子を同定するためにこの2つのデータベースから得られたデータに、テンプレートマッチング法を適用した。本方法により同定された組織特異的遺伝子の一覧を図18に示す。パネルの特異性および感度はデータベースの組織サンプルの数により制約される。例えば、Human U133A / GNF1H Gene Atlasデータセットは、84個の異なる組織サンプルを含み、そのデータベースからのパネル特異性は、84サンプルセットにより制約される。同様に、RNA-Seq Atlasについて11個の異なる組織サンプルがあり、特異性はこれらの11の組織間を識別することに限定される。2つのデータベースから組織特異的転写物の一覧を得た後、これらの転写物の特異性を文献ならびにTisGEDデータベースを用いて検証した。

【0109】

成人無細胞トランスクリプトームをこの2つのデータベースから得られた組織特異的転写物の総和としてみなすことができる。成人無細胞トランスクリプトーム中の異なる組織の相対的割合を定量的に推定するために、二次計画法を制約付き最適化法として行い、異なる器官/組織の、無細胞トランスクリプトームへの相対的に最適な寄与率を推定する。このプロセスの特異性および精度は、図Xに記載された遺伝子の表およびRNA-seqおよびマイクロアレイで検出可能な範囲に依存する。

【0110】

被験体：血漿サンプルを、健常な正常成人4例から収集した。

【0111】

初期結果：

上記方法を使用する、マイクロアレイからの本発明者らの成人無細胞RNAトランスクリプトームの逆畳み込みにより、異なる組織および器官の相対的寄与率が明らかになり、それを図13において表にする。

【0112】

図13は、成人における正常な無細胞トランスクリプトームが4例の被験体全てにわたり一致することを示す。4例の被験体間の相対的寄与率はあまり差がなく、このことは、異なる組織タイプからの相対的寄与率は正常成人間では相対的に安定していることを示唆する。利用可能な84の組織タイプのうち、推定された最適な主要寄与組織は、全血および骨髄由来である。

【0113】

循環RNAに寄与する興味深い組織タイプは視床下部である。視床下部は、有効な血液脳関門がない特定の脳領域が結合しており、これらの部位の毛細管内皮は有窓性であり、本症例において、本発明者らがこの領域のアポトーシス細胞由来のRNA転写物が血漿無細胞RNA成分へと放出され得ると考えている、さらに大きなタンパク質および他の分子を自由に通過させることが可能である。

【0114】

同じ方法をRNA-seqを使用して本被験体に行った。本明細書に記載の結果は、利

10

20

30

40

50

用可能な組織特異的RNA seqデータの量により制限されている。しかし、組織特異的データが種々の組織比のシーケンシングの割合の増加とともに拡大しており、今後の分析はこれらのデータセットを利用することができると理解される。RNA seqデータについて（マイクロアレイと比較して）、全血および骨髓サンプルは利用できない。無細胞トランスクリプトームはRNA seqデータの利用可能な11の異なる組織タイプに分解され得るに過ぎない。そのうち、図14に示されるように、視床下部および脾臓からの相対的寄与率のみが観察された。

【0115】

94個の組織特異的遺伝子の一覧（図15に示される）はさらに、qPCRを用いた検証のために選択された。Fluidigm BioMark Platformを使用して、以下の組織由来のRNAについてqPCRを行った：脳、小脳、心臓、腎臓、肝臓および皮膚。類似のqPCRワークフローを同様に無細胞RNA成分に適用した。ハウスキーピング遺伝子と比較することによるデルタCt値、ACTBを図16のヒートマップフォーマットにプロットし、これらの組織特異的転写物が無細胞RNAにおいて検出可能であることを示す。

10

【0116】

参照による引用

本開示を通して、他の文書、例えば、特許、特許出願、特許公報、雑誌、書籍、論文、ウェブコンテンツを参照かつ引用している。このような文書全ては、本明細書においてあらゆる目的のために全内容を援用する。

20

【0117】

均等物

本発明は、その趣旨または本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の形態に具体化され得る。それゆえ、上記の実施形態は、あらゆる点で本明細書に記載の発明の限定というよりむしろ例示とみなされる。したがって、本発明の範囲は上記の説明によるというよりむしろ添付の本特許請求の範囲により明示され、それゆえ、本特許請求の範囲の均等の意味および範囲内にある全ての変更が本明細書に包含され得ることが意図される。

【図 1】

女性の妊娠に関連した差次的発現した転写物	
PAPPA	PAPPAアンチセンスRNA (非タンパク質コード); 妊娠関連血漿タンパク質A、パップリン1
TEAD3	TEADメインドメイン3
ADM	アドレノマデューリン
CSH1	絨毛性ソマトモトロピンホルモン1 (胎盤性ラクタゼン)
CSH2	絨毛性ソマトモトロピンホルモン2
INSL4	インスリン様4 (胎盤)
PGF	胎盤増殖因子
PSG1	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質1
PSG11	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質11
PSG2	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質2
PSG3	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質3
PSG5	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質5
PSG6	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質6
PSG4, PSG8	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質7; 妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質8;
PSG9	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質4
PRLR	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質9
SFR4	プロラクチン受容体
SPP1	分泌型フリッツド関連タンパク質4
	分泌型リンタンパク質1

【図 3 A】

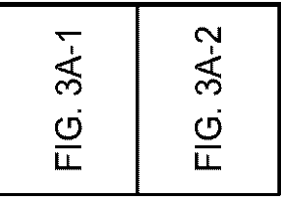


FIG. 3A

【図 2】

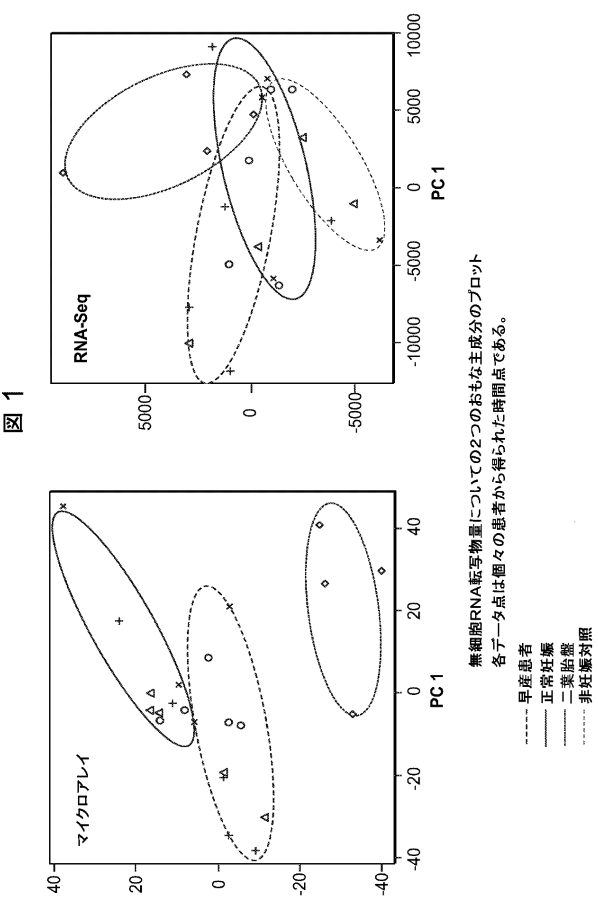
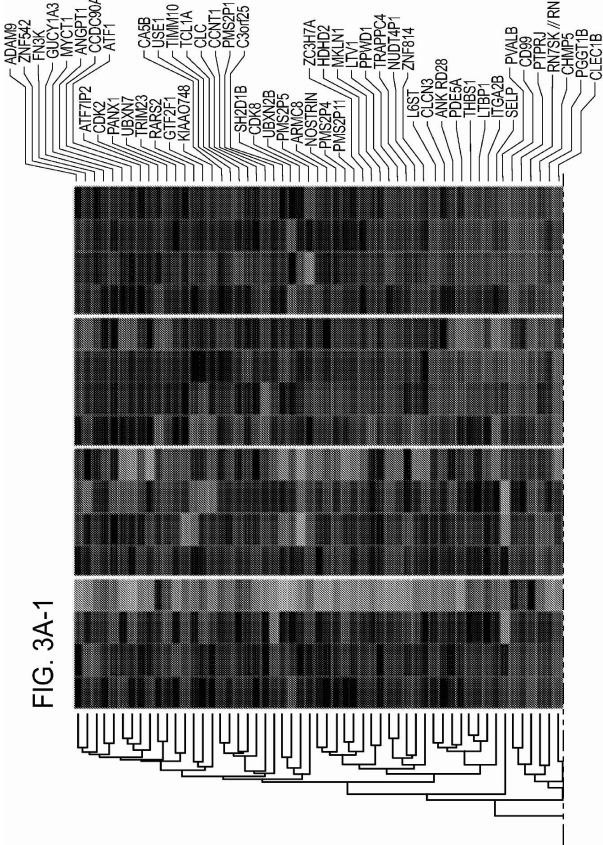
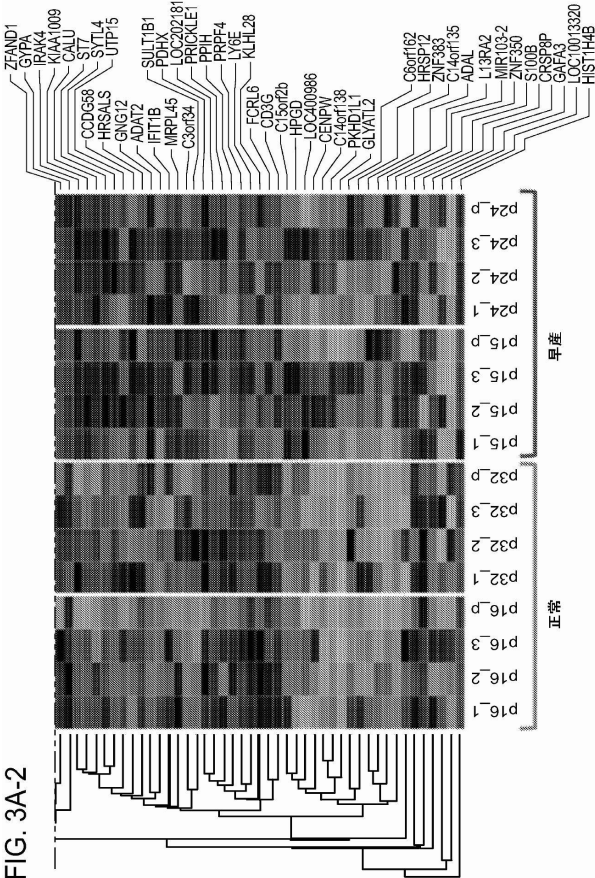


FIG. 2

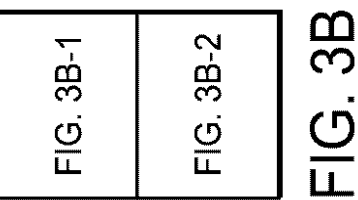
【図 3 A - 1】



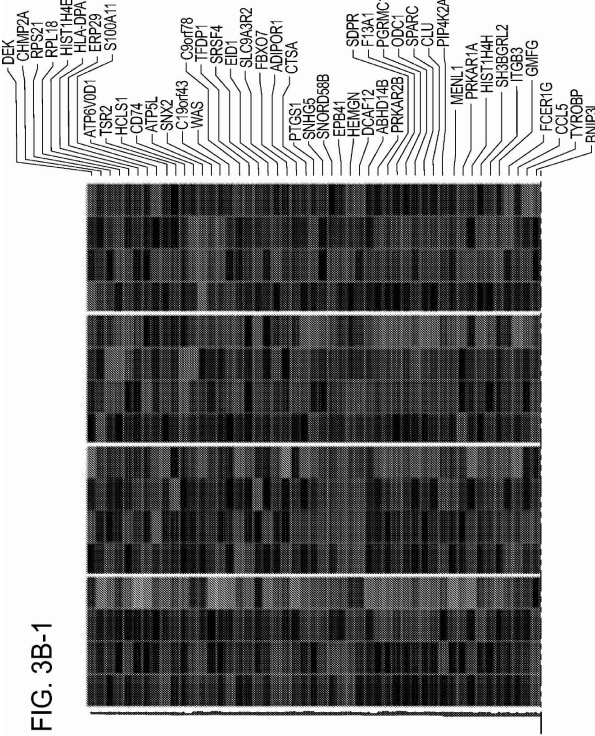
【図 3 A - 2】



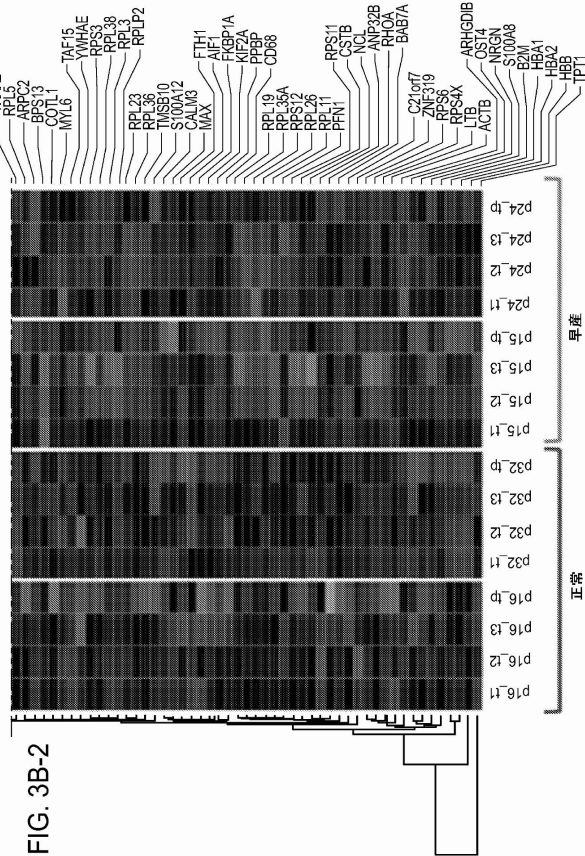
【図 3 B】



【図 3 B - 1】



【図 3 B - 2】

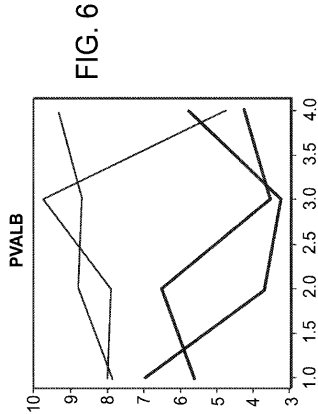


【 図 4 】

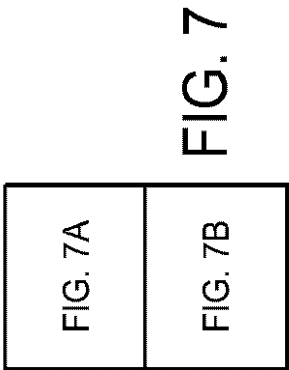
重要性による ランキング	遺伝子名
1	PVALB
2	CLCN3
3	ITGA2B
4	LTV1
5	HIST1H4B
6	TREML1
7	NPTN
8	LSM2
9	SCGB1C1
10	NOP10
11	MFSD1
12	MALAT1
13	GDI1
14	HIST1H1C
15	HIST1H4H
16	CD226
17	ITM2B
18	MLLT6
19	ANO6
20	ITGB3

図 4

【 図 6 】



【 図 7 】

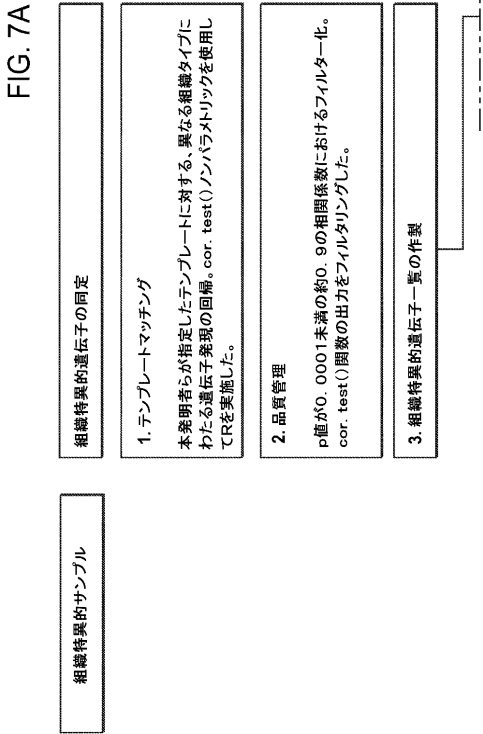


【 図 5 】

項	RT	遺伝子	計数	%	P値	Benjamini法
細胞表面	RT		5	26.3	7.6E-4	5.1E-2
血小板アルファ顆粒	RT		3	15.8	2.2E-3	7.2E-2
血小板アルファ顆粒膜	RT		2	10.5	1.2E-2	2.5E-1
小胞膜	RT		3	15.8	1.5E-2	2.3E-1
分泌顆粒	RT		3	15.8	2.1E-2	2.5E-1

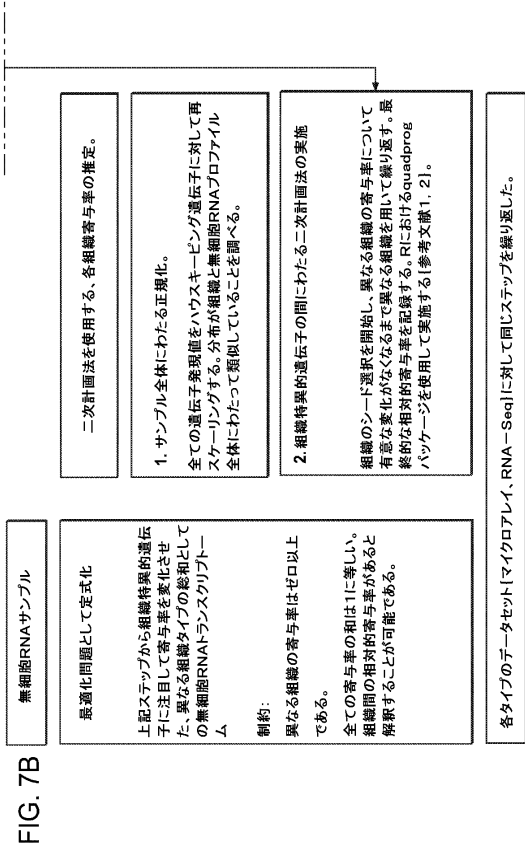
FIG. 5

【 図 7 A 】



選択された胎児組織特異的転写物の一覧

FIG. 8A



参考文献:

1. Goldfarb and A. Iritani (1982). Dual and Primal-Dual Methods for Solving Strictly Convex Quadratic Programs. In J.P. Henniart (ed.), Numerical Analysis. Springer-Verlag, Berlin, pages226-239.

2. D. Goldfarb and A. Iritani (1983). A numerically stable dual method for solving strictly convex quadratic programs. Mathematical Programming, 27, 1-33.

FIG. 8B

FIG. 8A

GNAX	グアニヌクロオチド結合タンパク質 (Gタンパク質)、アルファ2ベータサブド	胎児脳
GPRH16	Gタンパク質共役型受容体116	胎児肺
GYPE	グリオホリンE (MNS血液型)	BM-CD71+早期赤血球
HSD17B1	ヒドロキシステロイド(17-ベータ)デヒドロゲナーゼ1	胎盤
JUP	ジャンクションプロテグロビン	気管支上皮細胞
KRT81	ケラチン81	胎盤
MEF2C	筋細胞エンハンサー因子2C	胎児脳
MIN1	細胞膜(平滑筋産の破壊)1	胎児脳
NPY1R	ニューロペプチドY受容体Y1	胎児脳
NTSRI	ニューロテニン受容体1(高親和性)	胎児脳
OAZ1	オルニチン脱炭酸酵素アンチサイ4A1	ハウスキーピング
PSG7	妊娠特異的ベーター1-糖タンパク質7 (遺伝子ノ後遺伝子)	胎盤
PTGER3	プロスタグランジンE受容体3(亜型EP3)	胎児脳
RHCE	Rh血液型、CcEe抗原	BM-CD71+早期赤血球
SATB2	SATBホモボックス2	胎児脳
SERPINA7	セルピンペンブチナーゼ阻害物質、cladeA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー7	子宮頸部
SLC4A1	液質キャリアアミノ酸、陰イオン交換体、メンバー1 (赤血球膜タンパク質バンド3、チエゴ式血液型)	BM-CD71+早期赤血球
SLITRK3	SLITおよびONTRK様ファミリー、メンバー3	胎盤
VGLL1	後継継 (vestigial like)1 (シヨウジョウハレ)	胎盤
ZNF238	ジンクフィンガータンパク質238	胎児脳

FIG. 8B

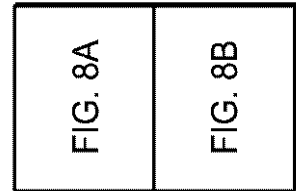
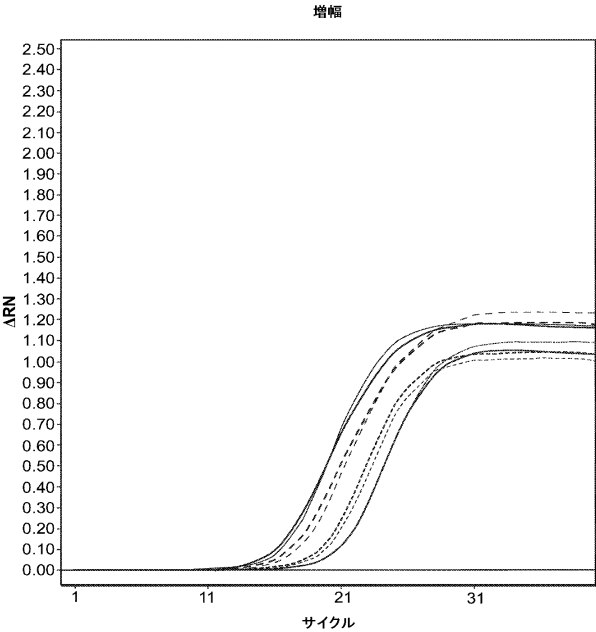


FIG. 8

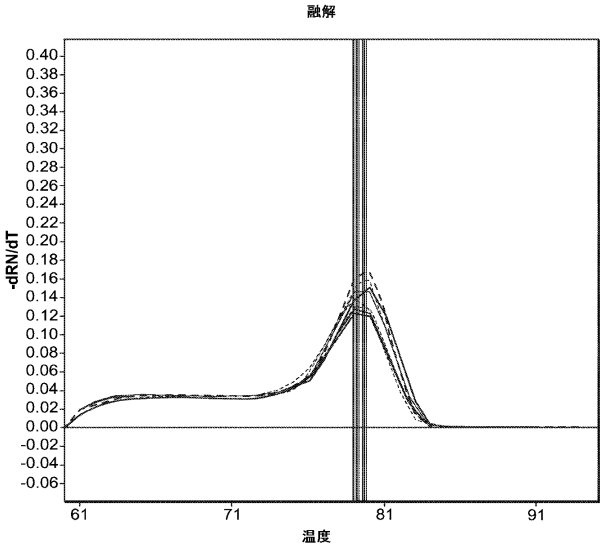
【 図 9 A 】

図 9A
被験体サンプルP53から得られた胎児脳転写物ZNF238についての生qPCRデータの例は、3つのトリメスターおよび分娩後にわたり変化を示す。



【 図 9 B 】

図 9B
被験体サンプルP53から得られた胎児脳転写物ZNF238についての生qPCRデータの例は、9Aと同じ実験の融解曲線を示す。

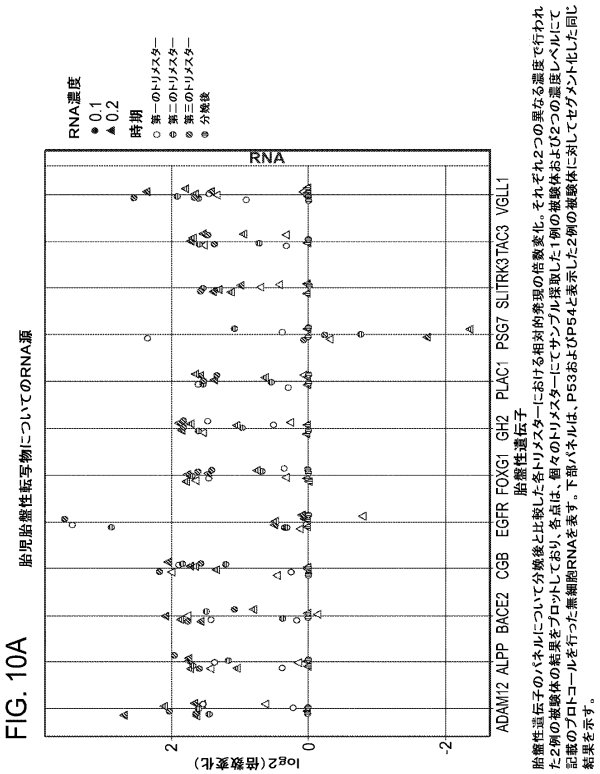


【 図 1 0 】

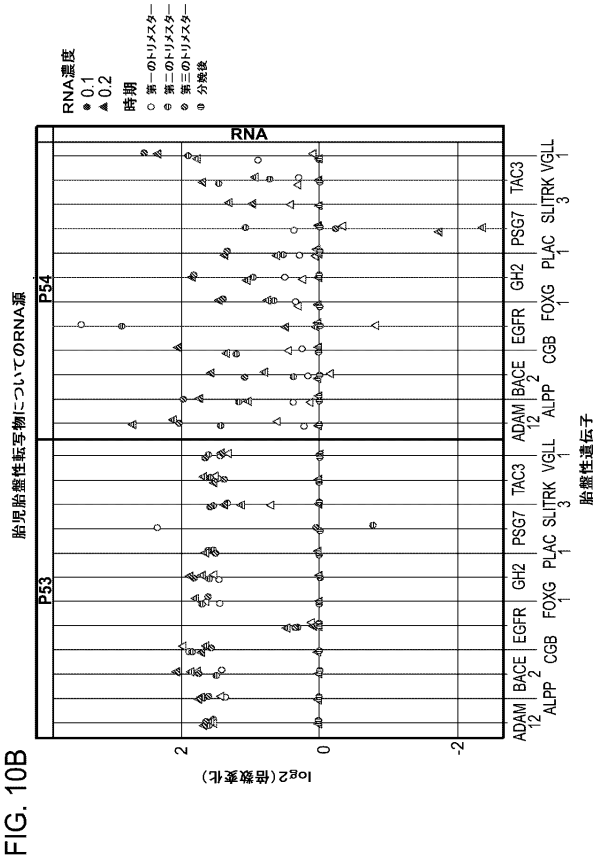


FIG. 10

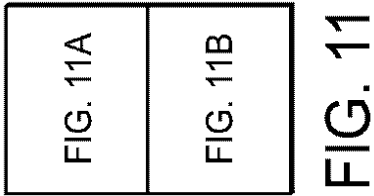
【 図 1 0 A 】



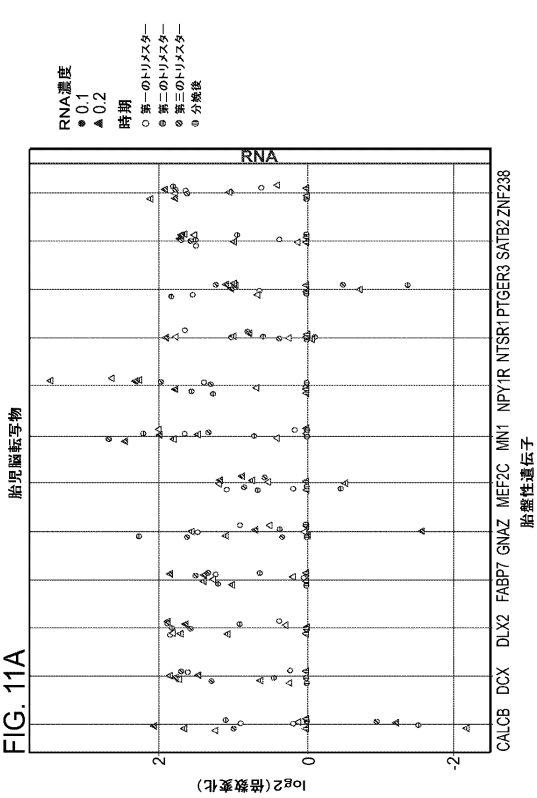
【図 10 B】



【図 11】

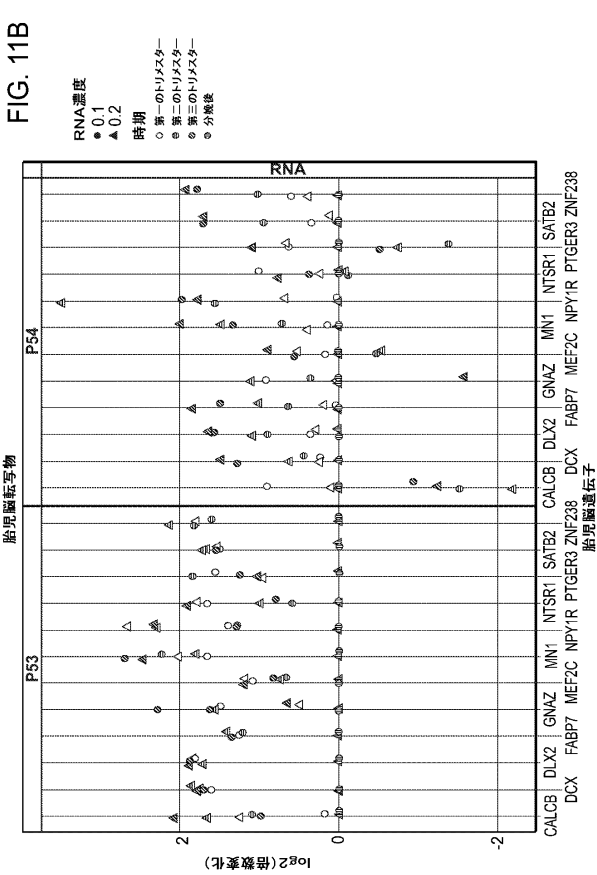


【図 11 A】

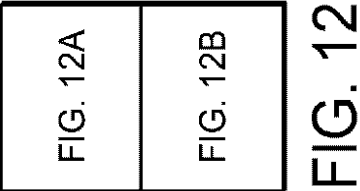


胎児胎盤性転写物のRNAについて分娩後と比較した各トリメスターの相対的発現の倍数変化。それぞれ2つの異なる濃度で行われた2例の複製体の結果をプロットしており、各点は、個々のトリメスターにてサンプル採取した1例の複製体および2つの異なる濃度レベルにて記載のプロトコールを行った無細胞RNAを表す。下部パネルは、P53およびP54と表示した2例の複製体に対してセグメント化した同じ結果を示す。

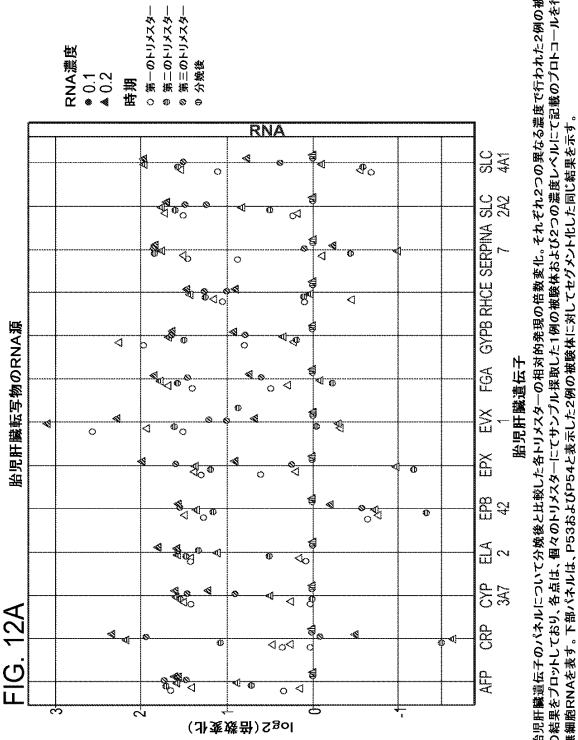
【図 11 B】



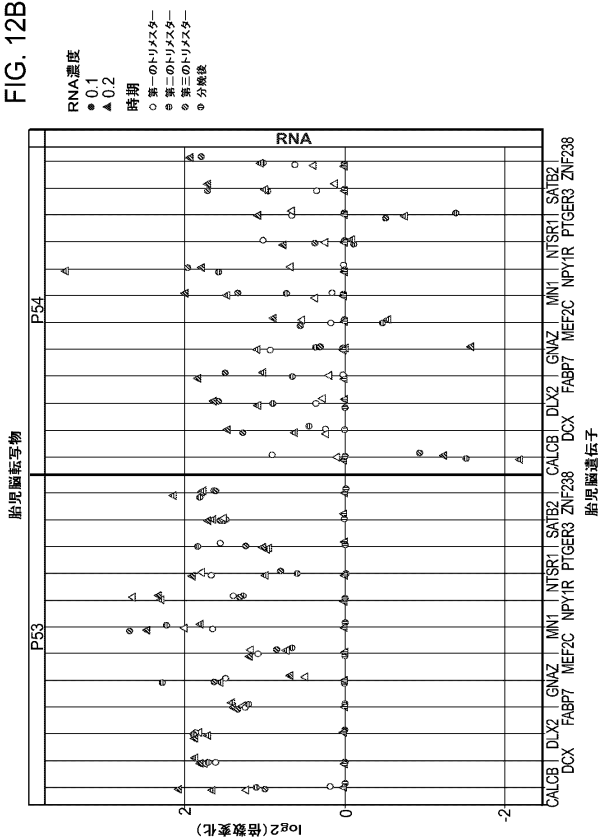
【図 12】



【図 12 A】



【図 12 B】



【図 13】

ドナー	全血	骨髄	視床下部	平滑筋	肺	胸腺	リンパ節	甲状腺
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
d1	38.13	22.94	7.73	6.70	6.27	3.56	12.67	2.00
d2	42.64	13.88	6.10	7.40	6.14	2.85	18.05	2.93
d3	47.61	10.16	7.87	7.43	3.07	4.68	15.18	2.99
d4	43.64	14.30	4.86	6.38	6.70	4.06	16.33	3.73

図 13. 血漿無細胞トランスクリプトームへの種々の器官の寄与率についての相対的構成

【図 14】

ドナー	視床下部 (%)	脾臓 (%)
d1	64.85	35.15
d2	63.13	36.87
d3	64.56	35.44
d4	65.29	34.71

図 14. RNA-seqデータを使用する、無細胞トランスクリプトームへの器官の寄与率の分解

【図 15 - 1】

図 15: q P C R を用いた検証のために使用される転写物の遺伝子リスト

遺伝子	組織
PMCH	扁桃体
HAPLN1	気管支上皮細胞
PRDM12	心筋細胞
ARPP-21	尾状核
GPR88	尾状核
PDE10A	尾状核
CBLN1	小脳
CDH22	小脳
DGKG	小脳
CDR1	小脳
FAT2	小脳
GABRA6	小脳
KCNJ12	小脳
KIAA0802	小脳
NEUROD1	小脳
NRXN3	小脳
PPFLA4	小脳
ZIC1	小脳
SAA4	頸部
SERPINC1	頸部
CALML4	結腸
DSC2	結腸
ACTC1	心臓
NKX2-5	心臓
CASQ2	心臓

【図 15 - 2】

CKMT2	心臓
HRC	心臓
HSPB3	心臓
HSPB7	心臓
ITGB1BP3	心臓
MYL3	心臓
MYL7	心臓
MYOZ2	心臓
NPPB	心臓
CSRP3	心臓
MYBPC3	心臓
PGAM2	心臓
TNNI3	心臓
SLC4A3	心臓
TNNI2	心臓
SYNPO2L	心臓
AVP	肝臓
ACTB	ハウスキーピング
GAPDH	ハウスキーピング
MAB21L2	ハウスキーピング
HCRT	視床下部
OXT	視床下部
BBOX1	腎臓
AQP2	腎臓
KCNJ1	腎臓
FMO1	腎臓
NAT8	腎臓
XPNPEP2	腎臓
PDZK1IP1	腎臓
PTH1R	腎臓
SLC12A1	腎臓
SLC13A3	腎臓
SLC22A6	腎臓
SLC22A8	腎臓
SLC7A9	腎臓
UMOD	腎臓

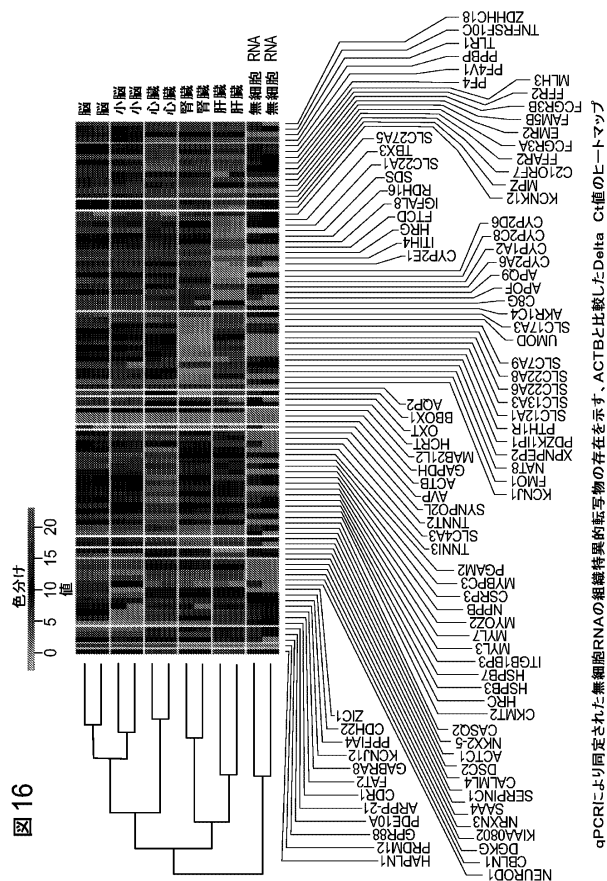
【図 15 - 3】

SLC17A3	腎臓
AKR1C4	肝臓
C8G	肝臓
APOF	肝臓
AQP9	肝臓
CYP2A6	肝臓
CYP1A2	肝臓
CYP2C8	肝臓
CYP2D6	肝臓
CYP2E1	肝臓
ITIH4	肝臓
HRG	肝臓
FTCD	肝臓
IGFALS	肝臓
RDH16	肝臓
SDS	肝臓
SLC22A1	肝臓
TBX3	肝臓
SLC27A5	肝臓
KCNK12	嗅球
MPZ	嗅球
C21ORF7	全血
FFAR2	全血
FCGR3A	全血
EMR2	全血
FAM5B	全血
FCGR3B	全血
FPR2	全血
MILH3	全血
PF4	全血
PF4V1	全血
PPBP	全血

【図 15 - 4】

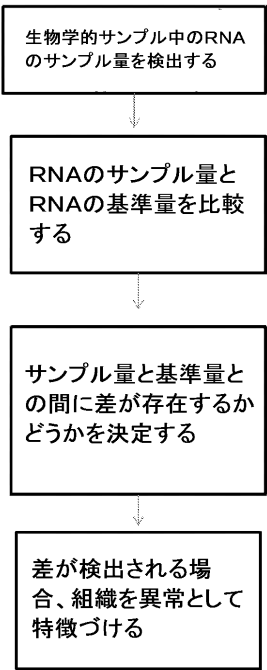
TLR1	全血
TNFRSF10C	全血
ZDHHC18	全血

【図 16】



【図 17】

図 17



【図 18 - 1】

図 18	
遺伝子	組織
A4GALT	子宮体部
A4GNT	上頸神経節
AADAC	小腸
AASS	卵巣
ABCA12	扁桃腺
ABCA4	網膜
ABCB4	CD19 B 細胞陰性選択 (neg. sel.)
ABCB6	CD71 早期赤血球
ABCB7	CD71 早期赤血球
ABCC2	膵島
ABCC3	副腎皮質
ABCC9	後根神経節
ABCF3	副腎
ABCG1	肺
ABCG2	CD71 早期赤血球
ABHD4	脂肪細胞
ABHD5	全血
ABHD6	松果体 (夜) (pineal night)
ABHD8	全脳
ABO	心臓
ABT1	X721 B リンパ芽球
ABTB2	胎盤
ACAA1	肝臓

【図 18 - 2】

ACACB	脂肪細胞
ACAD8	腎臓
ACADL	甲状腺
ACADS	肝臓
ACADSB	胎児肝臓
ACAN	気管
ACBD4	肝臓
ACCN3	前前頭皮質
ACE2	精巢生殖細胞
ACHE	CD71 早期赤血球
ACLY	脂肪細胞
ACOT1	脂肪細胞
ACOX2	肝臓
ACP2	肝臓
ACP5	肺
ACP6	CD34
ACPP	前立腺
ACR	精巢間質(Testis Intersitial)
ACRV1	精巢間質
ACSBG2	精巢間質
ACSF2	腎臓
ACSL4	胎児肝臓
ACSL5	小腸
ACSL6	CD71 早期赤血球
ACSM3	慢性骨髄性白血病 K562
ACSM5	肝臓

【図 18 - 3】

ACSS3	脂肪細胞
ACTA1	骨格筋
ACTC1	心臓
ACTG1	CD71 早期赤血球
ACTL7A	精巣間質
ACTL7B	精巣間質
ACTN3	骨格筋
ACTR8	上頸神経節
ADA	リンパ芽球性白血病 MOLT 4
ADAM12	胎盤
ADAM17	CD33 骨髄性
ADAM2	精巣間質
ADAM21	虫垂
ADAM23	視床
ADAM28	CD19 B 細胞陰性選択
ADAM30	精巣生殖細胞
ADAM5P	精巣間質
ADAM7	精巣ライディヒ細胞
ADAMTS12	房室結節
ADAMTS20	虫垂
ADAMTS3	CD105 内皮性
ADAMTS8	肺
ADAMTS9	後根神経節
ADAMTSL2	毛様体神経節
ADAMTSL3	網膜
ADAMTSL4	房室結節

【図 18 - 4】

ADARB2	骨格筋
ADAT1	CD71 早期赤血球
ADCK4	毛様体神経節
ADCY1	胎児脳
ADCY9	肺
ADCYAP1	膵島
ADH7	舌
ADIPOR1	骨髄
ADM2	下垂体
ADORA3	嗅球
ADRA1D	骨格筋
ADRA2A	リンパ節
ADRA2B	上頸神経節
ADRB1	松果体（夜）
AFF3	三叉神経節
AFF4	精巣間質
AGPAT2	脂肪細胞
AGPAT3	CD33 骨髄性
AGPAT4	CD71 早期赤血球
AGPS	精巣間質
AGR2	気管
AGRN	結腸直腸腺癌
AGRP	上頸神経節
AGXT	肝臓
AIFM1	X721 B リンパ芽球
AIM2	CD19 B 細胞陰性選択

【図 18 - 5】

AJAP1	BDCA4 樹状細胞(Dendritic Cell)
AKAP10	CD33 骨髄性
AKAP3	精巣間質
AKAP6	延髄
AKAP7	胎児脳
AKAP8L	CD71 早期赤血球
AKR1C4	肝臓
AKR7A3	肝臓
AKT2	甲状腺
ALAD	CD71 早期赤血球
ALDH3B2	舌
ALDH6A1	腎臓
ALDH7A1	卵巣
ALDOA	骨格筋
ALG12	CD4 T 細胞
ALG13	CD19 B 細胞陰性選択
ALG3	肝臓
ALOX12	全血
ALOX12B	扁桃腺
ALOX15B	前立腺
ALPI	小腸
ALPK3	骨格筋
ALPL	全血
ALPP	胎盤
ALPPL2	胎盤
ALX1	上頸神経節

【図 18 - 6】

ALX4	上頸神経節
AMBN	松果体（昼）
AMDHD2	BDCA4 樹状細胞
AMELY	視床下核
AMHR2	心臓
AMPD1	骨格筋
AMPD2	松果体（夜）
AMPD3	CD71 早期赤血球
ANAPC1	X721 B リンパ芽球
ANG	肝臓
ANGEL2	CD8 T 細胞
ANGPT1	CD35
ANGPT2	毛様体神経節
ANGPTL2	子宮体部
ANGPTL3	胎児肝臓
ANK1	CD71 早期赤血球
ANKFY1	CD8 T 細胞
ANKH	小脳脚
ANKLE2	精巣
ANKRD1	骨格筋
ANKRD2	骨格筋
ANKRD34C	視床
ANKRD5	骨格筋
ANKRD53	骨格筋
ANKRD57	気管支上皮細胞
ANKS1B	上頸神経節

【図 18 - 7】

ANTXR1	子宮体部
ANXA13	小腸
ANXA2P1	気管支上皮細胞
ANXA2P3	気管支上皮細胞
AOC2	網膜
APIG1	精巢生殖細胞
APIM2	腎臓
AP3S1	心臓
APBA1	後根神経節
APBB1IP	全血
APBB2	上頸神経節
APC	胎児脳
APEX2	結腸直腸腺癌
APIP	気管
APOA1	肝臓
APOA4	小腸
APOB48R	全血
APOBEC1	小腸
APOBEC2	骨格筋
APOBEC3B	結腸直腸腺癌
APOC4	肝臓
APOF	肝臓
APOL5	骨髓
APOOL	上頸神経節
AQP2	腎臓
AQP5	精巢間質

【図 18 - 8】

AQP7	脂肪細胞
AR	肝臓
ARCN1	三叉神経節
ARFGAP1	Raji パーキットリンパ腫
ARG1	胎児肝臓
ARHGAP11A	三叉神経節
ARHGAP19	嗅球
ARHGAP22	CD36
ARHGAP28	精巢間質
ARHGAP6	前立腺
ARHGEF1	CD4 T細胞
ARHGEF5	脾臓
ARHGEF7	胸腺
ARID3A	胎盤
ARID3B	X721 B リンパ芽球
ARL15	子宮体部
ARMC4	上頸神経節
ARMC8	CD71 早期赤血球
ARMCX5	小腸
ARR3	網膜
ARSA	肝臓
ARSB	上頸神経節
ARSE	肝臓
ARSF	淡蒼球
ART1	心筋細胞
ART3	精巢

【図 18 - 9】

ART4	CD71 早期赤血球
ASB1	三叉神経節
ASB7	淡蒼球
ASB8	上頸神経節
ASCC2	CD71 早期赤血球
ASCL2	上頸神経節
ASCL3	上頸神経節
ASF1A	CD71 早期赤血球
ASIP	BDC4 樹状細胞
ASL	肝臓
ASPN	子宮
ASPSCR1	結腸直腸腺癌
ASTE1	CD8 T細胞
ASTN2	松果体 (昼)
ATF5	肝臓
ATG4A	CD71 早期赤血球
ATG7	CD14 単球
ATN1	前前頭皮質
ATOH1	上頸神経節
ATP10A	CD56 NK細胞
ATP10D	胎盤
ATP11A	上頸神経節
ATP12A	気管
ATP13A3	平滑筋
ATP1B3	副腎皮質
ATP2C2	結腸

【図 18 - 10】

ATP4A	副腎
ATP4B	頭頂葉
ATP5G1	心臓
ATP5G3	心臓
ATP5J2	上頸神経節
ATP6V0A2	CD37
ATP6V1B1	腎臓
ATP7A	CD71 早期赤血球
ATRIP	CD14 単球
ATXN3L	上頸神経節
ATXN7L1	骨格筋
AURKC	精巣精細管
AVEN	気管支上皮細胞
AVIL	後根神経節
AVP	視床下部
AXIN1	CD56 NK細胞
AXL	心筋細胞
AZII	CD71 早期赤血球
B3GALNT1	扁桃体
B3GALT5	CD105 内皮性
B3GNT2	CD71 早期赤血球
B3GNT3	胎盤
B3GNTL1	CD38
BAAT	肝臓
BACH2	Daudi パーキットリンパ腫
BAD	全脳

【図 18 - 1 1】

BAG2	子宮
BAG4	上頰神経節
BAI1	帯状皮質
BAIAP2	肝臓
BAIAP2L2	上頰神経節
BAMBI	結腸直腸腺癌
BANK1	CD19 B 細胞陰性選択
BARD1	X721 B リンパ芽球
BARX1	房室結節
BATF3	X721 B リンパ芽球
BBOX1	腎臓
BBS4	松果体 (昼)
BCAM	甲状腺
BCAR3	胎盤
BCAS3	X721 B リンパ芽球
BCKDK	肝臓
BCL10	結腸
BCL2L1	CD71 早期赤血球
BCL2L10	三叉神経節
BCL2L13	松果体 (昼)
BCL2L14	精巣
BCL3	全血
BDH1	肝臓
BDKRB1	平滑筋
BDKRB2	平滑筋
BDNF	平滑筋

【図 18 - 1 2】

BECN1	毛様体神経節
BEST1	網膜
BET1L	上頰神経節
BHLHB9	松果体 (夜)
BIRC3	CD19 B 細胞陰性選択
BLK	CD19 B 細胞陰性選択
BLVRA	CD105 内皮性
BMP1	胎盤
BMP2K	CD71 早期赤血球
BMP3	側頭葉
BMP5	三叉神経節
BMP8A	胎児甲状腺
BMP8B	上頰神経節
BMPRI1B	骨格筋
BNC1	気管支上皮細胞
BNC2	子宮
BNIP3L	CD71 早期赤血球
BOK	視床
BPHL	腎臓
BPI	骨髄
BPY2	副腎
BRAF	上頰神経節
BRAP	精巣間質
BRE	副腎
BRS3	骨格筋
BRSK2	小脳脚

【図 18 - 1 3】

BSDC1	CD71 早期赤血球
BTBD2	前前頭皮質
BTD	上頰神経節
BTN2A3	虫垂
BTN3A1	CD8 T 細胞
BTRC	CD71 早期赤血球
BUB1	X721 B リンパ芽球
BYSL	慢性骨髄性白血病 K563
C10orf118	精巣ライディヒ細胞
C10orf119	CD33 骨髄性
C10orf28	上頰神経節
C10orf57	毛様体神経節
C10orf72	副腎皮質
C10orf76	CD19 B 細胞陰性選択
C10orf81	後根神経節
C10orf84	上頰神経節
C10orf88	精巣精細管
C10orf95	上頰神経節
C11orf41	胎児脳
C11orf48	脂肪細胞
C11orf57	虫垂
C11orf67	骨格筋
C11orf71	甲状腺
C11orf80	リンパ芽球性白血病 MOLT 5
C12orf4	CD71 早期赤血球
C12orf43	全脳

【図 18 - 1 4】

C12orf47	CD8 T 細胞
C12orf49	CD56 NK 細胞
C13orf23	胎盤
C13orf27	精巣ライディヒ細胞
C13orf34	CD71 早期赤血球
C14orf106	CD33 骨髄性
C14orf118	上頰神経節
C14orf138	CD19 B 細胞陰性選択
C14orf162	小脳
C14orf169	精巣
C14orf56	上頰神経節
C15orf2	小脳
C15orf29	胎児脳
C15orf39	全血
C15orf44	精巣
C15orf5	上頰神経節
C16orf3	後根神経節
C16orf53	松果体 (昼)
C16orf59	CD71 早期赤血球
C16orf68	精巣
C16orf71	精巣精細管
C17orf42	X721 B リンパ芽球
C17orf53	後根神経節
C17orf59	後根神経節
C17orf68	CD8 T 細胞
C17orf73	心筋細胞

【図 18 - 15】

C17orf80	精巣生殖細胞
C17orf81	精巣間質
C17orf85	BDC A4 樹状細胞
C17orf88	上頸神経節
C19orf29	慢性骨髄性白血病 K564
C19orf61	リンパ芽球性白血病 MOLT 6
C1GALT1C1	上頸神経節
C1orf103	慢性骨髄性白血病 K565
C1orf105	精巣間質
C1orf106	小腸
C1orf114	精巣間質
C1orf135	精巣
C1orf14	精巣ライディヒ細胞
C1orf156	CD19 B 細胞陰性選択
C1orf175	精巣間質
C1orf222	精巣
C1orf25	CD71 早期赤血球
C1orf27	松果体 (夜)
C1orf35	CD71 早期赤血球
C1orf50	精巣
C1orf66	慢性骨髄性白血病 K566
C1orf68	肝臓
C1orf89	房室結節
C1orf9	CD71 早期赤血球
C1QTNF1	平滑筋
C1QTNF3	脊髄

【図 18 - 16】

C2	肝臓
C20orf191	上頸神経節
C20orf29	上頸神経節
C21orf45	CD105 内皮性
C21orf7	全血
C21orf91	精巣間質
C22orf24	上頸神経節
C22orf26	毛様体神経節
C22orf30	三叉神経節
C22orf31	子宮体部
C2CD2	副腎皮質
C2orf18	小脳
C2orf34	松果体 (昼)
C2orf42	精巣
C2orf43	X721 B リンパ芽球
C2orf54	三叉神経節
C3AR1	CD14 単球
C3orf37	Daudi バークキットリンパ腫
C3orf64	松果体 (昼)
C4orf19	胎盤
C4orf23	上頸神経節
C4orf6	上頸神経節
C5	胎児肝臓
C5AR1	全血
C5orf23	CD39
C5orf28	甲状腺

【図 18 - 17】

C5orf4	CD71 早期赤血球
C5orf42	上頸神経節
C6orf103	精巣間質
C6orf105	結腸
C6orf108	Raji バークキットリンパ腫
C6orf124	胎児脳
C6orf162	下垂体
C6orf208	上頸神経節
C6orf25	上頸神経節
C6orf27	上頸神経節
C6orf35	虫垂
C6orf54	骨格筋
C6orf64	精巣
C7orf10	気管支上皮細胞
C7orf25	上頸神経節
C7orf58	慢性骨髄性白血病 K567
C8G	肝臓
C8orf17	上頸神経節
C8orf41	リンパ芽球性白血病 MOLT 7
C9	肝臓
C9orf116	精巣
C9orf27	三叉神経節
C9orf3	子宮
C9orf38	上頸神経節
C9orf40	CD71 早期赤血球
C9orf46	気管支上皮細胞

【図 18 - 18】

C9orf68	骨格筋
C9orf86	CD71 早期赤血球
C9orf9	精巣間質
CA1	CD71 早期赤血球
CA12	腎臓
CA3	甲状腺
CA4	肺
CA5A	肝臓
CA5B	上頸神経節
CA6	唾液腺
CA7	房室結節
CA9	皮膚
CAB39L	前立腺
CABP5	網膜
CABYR	精巣間質
CACNA1B	上頸神経節
CACNA1D	脾臓
CACNA1E	上頸神経節
CACNA1F	松果体 (昼)
CACNA1G	小脳
CACNA1H	副腎皮質
CACNA1I	前前頭皮質
CACNA1S	骨格筋
CACNA2D1	上頸神経節
CACNA2D3	CD14 単球
CACNB1	骨格筋

【図 18 - 19】

CACNG2	小脳脚
CACNG4	骨格筋
CADM4	前立腺
CADPS2	小脳脚
CALCA	後根神経節
CALCRL	胎児肺
CALML5	皮膚
CAMK1G	全脳
CAMK4	精巣間質
CAMTA2	松果体（夜）
CAND2	心臓
CANT1	前立腺
CAPN5	結腸
CAPN6	胎盤
CAPN7	上頰神経節
CARD14	CD71 早期赤血球
CASP10	CD4 T細胞
CASP2	リンパ芽球性白血病 MOLT 8
CASP9	副腎皮質
CASQ2	心臓
CASR	腎臓
CASS4	帯状皮質
CATSPERB	上頰神経節
CAV3	上頰神経節
CBFA2T3	BDCA4 樹状細胞
CBL	精巣生殖細胞

【図 18 - 20】

CBLC	気管支上皮細胞
CBX2	気管
CCBP2	上頰神経節
CCDC132	三叉神経節
CCDC19	精巣間質
CCDC21	CD71 早期赤血球
CCDC25	CD33 骨髄性
CCDC28B	Raji パーキットリンパ腫
CCDC33	上頰神経節
CCDC41	CD40
CCDC46	精巣間質
CCDC51	前骨髄球性白血病 IHL60
CCDC6	結腸
CCDC64	CD8 T細胞
CCDC68	胎児肺
CCDC76	CD8 T細胞
CCDC81	上頰神経節
CCDC87	精巣
CCDC88A	BDCA4 樹状細胞
CCDC88C	CD56 NK 細胞
CCDC99	リンパ芽球性白血病 MOLT 9
CCHCR1	精巣
CCIN	精巣間質
CCKAR	子宮体部
CCL11	平滑筋
CCL13	小腸

【図 18 - 21】

CCL18	胸腺
CCL2	平滑筋
CCL21	リンパ節
CCL22	X721 B リンパ芽球
CCL24	子宮体部
CCL27	皮膚
CCL3	CD33 骨髄性
CCL4	CD56 NK 細胞
CCL7	平滑筋
CCND1	結腸直腸腺癌
CCNF	CD71 早期赤血球
CCNJ	毛様体神経節
CCNJL	房室結節
CCNL2	CD4 T細胞
CCNO	精巣
CCR10	X721 B リンパ芽球
CCR3	全血
CCR5	CD8 T細胞
CCR6	CD19 B 細胞陰性選択
CCRL2	CD71 早期赤血球
CCRN4L	虫垂
CCS	CD71 早期赤血球
CCT4	上頰神経節
CD160	CD56 NK 細胞
CD180	CD19 B 細胞陰性選択
CD1C	胸腺

【図 18 - 22】

CD207	虫垂
CD209	リンパ節
CD22	Raji パーキットリンパ腫
CD226	上頰神経節
CD244	CD56 NK 細胞
CD248	脂肪細胞
CD320	心臓
CD3EAP	後根神経節
CD3G	胸腺
CD4	BDCA4 樹状細胞
CD40	Raji パーキットリンパ腫
CD40LG	CD41
CD5L	CD105 内皮性
CD79B	Raji パーキットリンパ腫
CD80	X721 B リンパ芽球
CD81	CD71 早期赤血球
CDC14A	精巣
CDC25C	精巣間質
CDC27	CD71 早期赤血球
CDC34	CD71 早期赤血球
CDC42EP2	平滑筋
CDC6	結腸直腸腺癌
CDC73	結腸
CDCA4	CD71 早期赤血球
CDCP1	気管支上皮細胞
CDH13	子宮

【図 18 - 23】

CDH15	小脳
CDH18	視床下核
CDH20	上頸神経節
CDH22	小脳脚
CDH3	気管支上皮細胞
CDH4	扁桃体
CDH5	胎盤
CDH6	三叉神経節
CDH7	骨格筋
CDK5R2	全脳
CDK6	CD42
CDK8	結腸直腸腺癌
CDKL2	上頸神経節
CDKL3	上頸神経節
CDKL5	上頸神経節
CDKN2D	CD71 早期赤血球
CDON	扁桃腺
CDR1	小脳
CDS1	小腸
CDSN	皮膚
CDX4	上頸神経節
CDYL	CD71 早期赤血球
CEACAM21	骨髄
CEACAM3	全血
CEACAM5	結腸
CEACAM7	結腸

【図 18 - 24】

CEACAM8	骨髄
CEBPA	肝臓
CEBPE	骨髄
CELSR3	胎児脳
CEMP1	骨格筋
CENPE	CD71 早期赤血球
CENPI	虫垂
CENPQ	三叉神経節
CENPT	CD71 早期赤血球
CEP170	胎児脳
CEP55	X721 B リンパ芽球
CEP63	全血
CEP76	CD71 早期赤血球
CER1	上頸神経節
CES1	肝臓
CES2	肝臓
CES3	結腸
CETN1	精巣
CFHR4	肝臓
CFHR5	肝臓
CFI	胎児肝臓
CGB	胎盤
CGRRF1	精巣間質
CHAD	気管
CHAF1A	リンパ芽球性白血病 MOLT 10
CHAF1B	リンパ芽球性白血病 MOLT 11

【図 18 - 25】

CHAT	子宮体部
CHD3	胎児脳
CHD8	三叉神経節
CHI3L1	子宮体部
CHLA	肺
CHIT1	リンパ節
CHKA	精巣間質
CHML	上頸神経節
CHMP1B	上頸神経節
CHMP6	心臓
CHODL	精巣生殖細胞
CHPF	結腸直腸腺癌
CHRM2	骨格筋
CHRM3	前前頭皮質
CHRM4	上頸神経節
CHRM5	骨格筋
CHRNA2	心臓
CHRNA4	骨格筋
CHRNA5	虫垂
CHRNA6	側頭葉
CHRNA9	虫垂
CHRN3	上頸神経節
CHST10	全脳
CHST12	CD56 NK 細胞
CHST3	精巣生殖細胞
CHST4	子宮体部

【図 18 - 26】

CHST7	卵巣
CHSY1	胎盤
CIB2	BDCA4 樹状細胞
CIDEA	毛様体神経節
CIDEB	肝臓
CIDEC	脂肪細胞
CISH	慢性骨髄性白血病 K568
CKAP2	CD71 早期赤血球
CKM	骨格筋
CLCA4	結腸
CLCF1	子宮体部
CLCN1	骨格筋
CLCN2	嗅球
CLCN5	虫垂
CLCN6	全脳
CLCNKA	腎臓
CLCNKB	腎臓
CLDN10	腎臓
CLDN11	心臓
CLDN15	小腸
CLDN4	結腸直腸腺癌
CLDN7	結腸
CLDN8	唾液腺
CLEC11A	CD43
CLEC16A	Raji パーキットリンパ腫
CLEC4M	リンパ節

【図 18 - 27】

CLEC5A	CD33 骨髓性
CLGN	精巣間質
CLIC2	CD71 早期赤血球
CLIC5	骨格筋
CLMN	精巣間質
CLN3	胎盤
CLN5	甲状腺
CLN6	松果体（昼）
CLPB	精巣間質
CLTCL1	精巣
CLUL1	網膜
CMA1	副腎皮質
CMAH	子宮
CMAS	CD71 早期赤血球
CMKLR1	BDCA4 樹状細胞
CNGA1	子宮体部
CNIH3	扁桃体
CNNM1	前前頭皮質
CNNM4	松果体（昼）
CNR1	胎児脳
CNR2	子宮体部
CNTFR	心筋細胞
CNTLN	三叉神経節
CNTN2	視床
COBL1	胎盤
COG7	前立腺

【図 18 - 28】

COL11A1	脂肪細胞
COL13A1	心筋細胞
COL14A1	子宮
COL17A1	気管支上皮細胞
COL19A1	三叉神経節
COL7A1	皮膚
COL8A2	網膜
COL9A1	松果体（夜）
COL9A2	網膜
COLEC10	虫垂
COLEC11	肝臓
COMP	脂肪細胞
COMT	肝臓
COQ4	甲状腺
COQ6	精巣
CORIN	上頸神経節
CORO1B	CD14 単球
CORO2A	気管支上皮細胞
COX6B1	上頸神経節
CP	胎児肝臓
CPA3	CD44
CPM	脂肪細胞
CPN2	肝臓
CPNE6	扁桃体
CPNE7	慢性骨髓性白血病 K569
CPOX	胎児肝臓

【図 18 - 29】

CPT1A	X721 B リンパ芽球
CPZ	胎盤
CR1	全血
CREBZF	CD8 T 細胞
CRH	胎盤
CRHR1	小脳脚
CRIM1	胎盤
CRISP2	精巣間質
CRLF1	脂肪細胞
CRLF2	骨格筋
CRTAC1	肺
CRTAP	脂肪細胞
CRY2	松果体（夜）
CRYAA	腎臓
CRYBA2	脾臓
CRYBA4	上頸神経節
CRYBB1	上頸神経節
CRYBB2	網膜
CRYBB3	上頸神経節
CSAD	胎児脳
CSAG2	慢性骨髓性白血病 K570
CSDC2	心臓
CSF2	結腸直腸腺癌
CSF2RA	BDCA4 樹状細胞
CSF3	平滑筋
CSF3R	全血

【図 18 - 30】

CSN3	唾液腺
CSNK1G3	CD19 B 細胞陰性選択
CSPG4	三叉神経節
CST2	唾液腺
CST4	唾液腺
CST5	唾液腺
CST7	CD56 NK 細胞
CSTF2T	CD105 内皮性
CTAG2	X721 B リンパ芽球
CTBS	全血
CTDSPL	結腸直腸腺癌
CTF1	上頸神経節
CTLA4	上頸神経節
CTNNA3	精巣間質
CTPS2	毛様体神経節
CTSD	肺
CTSG	骨髓
CTSK	子宮体部
CITNBP2NL	CD8 T 細胞
CUBN	腎臓
CUEDC1	BDCA4 樹状細胞
CUL1	精巣間質
CUL7	平滑筋
CXCL1	平滑筋
CXCL3	平滑筋
CXCL5	平滑筋

【図 18 - 3 1】

CXCL6	平滑筋
CXCR3	BDCA4 樹状細胞
CXCR5	CD19 B 細胞陰性選択
CXorf1	松果体（昼）
CXorf40A	副腎皮質
CXorf56	上頸神経節
CXorf57	視床下部
CYB561	前立腺
CYLC1	精巣精細管
CYLD	CD4 T 細胞
CYorf15B	CD4 T 細胞
CYP19A1	胎盤
CYP1A1	肺
CYP1A2	肝臓
CYP20A1	BDCA4 樹状細胞
CYP26A1	胎児脳
CYP27A1	肝臓
CYP27B1	気管支上皮細胞
CYP2A6	肝臓
CYP2A7	肝臓
CYP2B7P1	上頸神経節
CYP2C19	房室結節
CYP2C8	肝臓
CYP2C9	肝臓
CYP2D6	肝臓
CYP2E1	肝臓

【図 18 - 3 2】

CYP2F1	上頸神経節
CYP2W1	皮膚
CYP3A43	肝臓
CYP3A5	小腸
CYP3A7	胎児肝臓
CYP4F11	肝臓
CYP4F2	肝臓
CYP4F8	前立腺
CYP7B1	毛様体神経節
DACT1	胎児脳
DAGLA	扁桃体
DAO	腎臓
DAPK2	房室結節
DAZ1	精巣ライディヒ細胞
DAZL	精巣
DBI	CD71 早期赤血球
DBNDD1	三叉神経節
DBP	甲状腺
DCBLD2	三叉神経節
DCC	精巣精細管
DCHS2	小脳
DCI	肝臓
DCLRE1A	X721 B リンパ芽球
DCP1A	CD4 T 細胞
DCT	網膜
DCUN1D1	CD71 早期赤血球

【図 18 - 3 3】

DCUN1D2	心臓
DCX	胎児脳
DDX10	前骨髄球性白血病 HL61
DDX17	心臓
DDX23	胸腺
DDX25	精巣ライディヒ細胞
DDX28	CD14 単球
DDX31	上頸神経節
DDX43	精巣精細管
DDX5	肝臓
DDX51	BDCA4 樹状細胞
DDX52	結腸直腸腺癌
DECR2	肝臓
DEFA4	骨髄
DEFA5	小腸
DEFA6	小腸
DEFB126	精巣生殖細胞
DEGS1	皮膚
DENND1A	X721 B リンパ芽球
DENND2A	房室結節
DENND3	CD33 骨髄性
DENND4A	松果体（夜）
DEPDC5	Raji パーキットリンパ腫
DES	骨格筋
DGAT1	小腸
DGCR14	精巣間質

【図 18 - 3 4】

DGCR6L	三叉神経節
DGCR8	慢性骨髄性白血病 K571
DGKA	CD4 T 細胞
DGKB	尾状核
DGKE	上頸神経節
DGKG	小脳
DGKQ	上頸神経節
DHDDS	松果体（昼）
DHODH	肝臓
DHRS1	肝臓
DHRS12	肝臓
DHRS2	結腸直腸腺癌
DHRS9	気管
DHTKD1	肝臓
DHX29	CD71 早期赤血球
DHX35	リンパ芽球性白血病 MOLT 12
DHX38	CD56 NK 細胞
DHX57	精巣精細管
DIAPH2	精巣生殖細胞
DIDO1	CD8 T 細胞
DIO2	甲状腺
DIO3	小脳脚
DKFZP434L187	房室結節
DKK2	毛様体神経節
DKK4	脾臓
DLAT	脂肪細胞

【図 18 - 35】

DLEU2	CD71 早期赤血球
DLG3	胎児脳
DLK2	精巣ライディヒ細胞
DLL3	胎児脳
DLX2	胎児脳
DLX4	胎盤
DLX5	胎盤
DMC1	上頸神経節
DMD	嗅球
DMPK	心臓
DMWD	房室結節
DNA2	X721 B リンパ芽球
DNAH17	精巣
DNAH2	房室結節
DNAH9	心筋細胞
DNAH	精巣
DNAI2	精巣
DNAJC1	CD56 NK 細胞
DNAJC9	CD71 早期赤血球
DNAL4	精巣
DNALH	精巣間質
DNASE1L1	CD14 単球
DNASE1L2	扁桃腺
DNASE1L3	BDCA4 樹状細胞
DNASE2B	唾液腺
DND1	精巣

【図 18 - 36】

DNM2	BDCA4 樹状細胞
DNMT3A	上頸神経節
DNMT3B	慢性骨髄性白血病 K572
DNMT3L	肝臓
DOC2B	副腎
DOCK5	上頸神経節
DOCK6	肺
DOK2	CD14 単球
DOK3	上頸神経節
DOK4	胎児脳
DOK5	胎児脳
DOLK	精巣
DOPEY2	骨格筋
DOT1L	上頸神経節
DPAGT1	X721 B リンパ芽球
DPEP3	精巣
DPF3	小脳
DPH2	骨格筋
DPM2	CD71 早期赤血球
DPP4	平滑筋
DPPA4	CD45
DPT	脂肪細胞
DPY19L2P2	リンパ芽球性白血病 MOLT 13
DRD2	尾状核
DSC1	皮膚
DSG1	皮膚

【図 18 - 37】

DTL	CD105 内皮性
DTX2	骨格筋
DTYMK	CD105 内皮性
DUSP10	X721 B リンパ芽球
DUSP26	骨格筋
DUSP4	胎盤
DUSP7	気管支上皮細胞
DVL3	胎盤
DYNC2H1	下垂体
DYRK2	CD8 T 細胞
DYRK4	精巣間質
DYSF	全血
E2F1	CD71 早期赤血球
E2F2	CD71 早期赤血球
E2F4	CD71 早期赤血球
E2F5	Daudi パーキットリンパ腫
E2F8	CD71 早期赤血球
E4F1	CD4 T 細胞
EAF2	CD19 B 細胞陰性選択
EBI3	胎盤
ECHDC1	脂肪細胞
ECHS1	肝臓
ECM1	舌
ECSIT	心臓
EDA	三叉神経節
EDA2R	上頸神経節

【図 18 - 38】

EDC3	精巣
EDIL3	後頭葉
EDN2	上頸神経節
EDN3	網膜
EDNRA	子宮
EFCAB1	上頸神経節
EFHC1	精巣間質
EFHC2	虫垂
EFNA4	前立腺
EFNB1	結腸直腸腺癌
EFNB3	胎児脳
EGF	腎臓
EGFR	胎盤
EGLN1	全血
EIF1AY	CD71 早期赤血球
EIF2AK1	CD71 早期赤血球
EIF2B4	精巣
EIF2C2	CD71 早期赤血球
EIF2C3	下垂体
EIF3K	上頸神経節
EIF4G2	肝臓
EIF5A2	毛様体神経節
ELF3	結腸
ELL2	膵島
ELMO3	CD71 早期赤血球
ELOVL6	脂肪細胞

【図 18 - 39】

ELSPBP1	精巣ライディヒ細胞
ELTD1	平滑筋
EMID1	胎児脳
EMILIN2	上頰神経節
EML1	胎児脳
EMR3	全血
EMX2	子宮
EN1	脂肪細胞
ENDOG	肝臓
ENO3	骨格筋
ENOX1	胎児脳
ENPP1	甲状腺
ENTPD1	X721 B リンパ芽球
ENTPD2	上頰神経節
ENTPD3	尾状核
ENTPD4	平滑筋
ENTPD7	骨髄
EPB41	CD71 早期赤血球
EPB41L4A	三叉神経節
EPHA1	肝臓
EPHA3	胎児脳
EPHA5	胎児脳
EPN2	CD71 早期赤血球
EPN3	視床
EPS15L1	虫垂
EPS8L1	胎盤

【図 18 - 40】

EPS8L3	脾臓
EPX	骨髄
EPYC	胎盤
ERCC1	心臓
ERCC4	上頰神経節
ERCC6	卵巣
ERCC8	子宮体部
EREG	CD46
ERF	毛様体神経節
ERG	CD47
ERICH1	上頰神経節
ERLIN2	甲状腺
ERMAP	CD71 早期赤血球
ERMP1	CD56 NK 細胞
ERN1	肝臓
ERO1LB	脾臓
ESM1	CD105 内皮性
ESR1	子宮
ETFB	肝臓
ETNK1	結腸
ETNK2	肝臓
ETV3	上頰神経節
ETV4	結腸直腸腺癌
EVPL	舌
EXOSC1	三叉神経節
EXOSC2	X721 B リンパ芽球

【図 18 - 41】

EXOSC4	精巣
EXOSC5	X721 B リンパ芽球
EXPH5	胎盤
EXT2	平滑筋
EXTL3	視床下核
EYA3	心筋細胞
EYA4	皮膚
F10	肝臓
F11	脾臓
F12	肝臓
F13B	胎児肝臓
F2R	心筋細胞
F2RL1	結腸
FAAH	松果体（夜）
FABP6	小腸
FABP7	胎児脳
FADS1	脂肪細胞
FAH	肝臓
FAIM	結腸直腸腺癌
FAM105A	BDCA4 樹状細胞
FAM106A	房室結節
FAM108B1	全脳
FAM110B	三叉神経節
FAM118A	CD33 骨髄性
FAM119B	子宮体部
FAM120C	卵巣

【図 18 - 42】

FAM125B	脊髄
FAM127B	甲状腺
FAM135A	虫垂
FAM149A	松果体（昼）
FAM48A	精巣間質
FAM50B	全脳
FAM55D	結腸
FAM5C	扁桃体
FAM63A	全血
FAM86A	下垂体
FAM86B1	骨格筋
FAM86C	前骨髄球性白血病 HL62
FANCE	Daudi パーキットリンパ腫
FANCG	リンパ芽球性白血病 MOLT 14
FARP2	精巣
FARS2	心臓
FAS	全血
FASLG	CD56 NK 細胞
FASTK	心臓
FASTKD2	X721 B リンパ芽球
FAT4	胎児脳
FBLN2	脂肪細胞
FBN2	胎盤
FBP1	肝臓
FBP2	骨格筋
FBXL12	胸腺

【図 18 - 43】

FBXL15	全脳
FBXL4	CD71 早期赤血球
FBXL6	脾臓
FBXL8	X721 B リンパ芽球
FBXO17	慢性骨髄性白血病 K573
FBXO38	CD8 T細胞
FBXO4	三叉神経節
FBXO46	X721 B リンパ芽球
FCGR2A	全血
FCGR2B	胎盤
FCHO1	Raji パーキットリンパ腫
FCN2	肝臓
FCRL2	CD19 B 細胞陰性選択
FECH	CD71 早期赤血球
FEM1B	精巣間質
FEM1C	小脳
FER1L4	三叉神経節
FETUB	肝臓
FEZF2	扁桃体
FFAR2	全血
FFAR3	側頭葉
FGD1	胎児脳
FGD2	CD33 骨髄性
FGF12	後頭葉
FGF14	小脳
FGF17	帯状皮質

【図 18 - 44】

FGF2	平滑筋
FGF22	卵巣
FGF23	上頸神経節
FGF3	結腸直腸腺癌
FGF4	嗅球
FGF5	上頸神経節
FGF8	上頸神経節
FGF9	小脳脚
FGFR1OP	精巣間質
FGFR4	肝臓
FGL1	胎児肝臓
FGL2	CD14 単球
FHIT	CD4 T細胞
FHL3	骨格筋
FHL5	精巣間質
FILIP1L	子宮
FKBP10	平滑筋
FKBP14	平滑筋
FKBP6	精巣
FKBPL	CD105 内皮性
FKRP	上頸神経節
FLG	皮膚
FLJ20712	側頭葉
FLNC	骨格筋
FLOT2	全血
FLT1	上頸神経節

【図 18 - 45】

FLT4	胎盤
FMO2	肺
FMO3	肝臓
FMO6P	虫垂
FN3K	上頸神経節
FNBP1L	胎児脳
FNDC8	精巣間質
FOLH1	前立腺
FOSL1	結腸直腸腺癌
FOXA1	前立腺
FOXA2	脾臓
FOXB1	上頸神経節
FOXC1	唾液腺
FOXC2	上頸神経節
FOXD3	上頸神経節
FOXD4	淡蒼球
FOXE1	甲状腺
FOXE3	上頸神経節
FO XK2	副腎皮質
FOXL1	肝臓
FOXN1	上頸神経節
FOXN2	虫垂
FOXP3	副腎皮質
FPGS	卵巣
FPGT	松果体 (昼)
FPR2	全血

【図 18 - 46】

FPR3	上頸神経節
FRAT1	全血
FRAT2	全血
FRK	上頸神経節
FRMD8	上頸神経節
FRS2	下垂体
FRS3	精巣
FRZB	網膜
FSHB	下垂体
FSHR	上頸神経節
FST	気管支上皮細胞
FSTL3	胎盤
FSTL4	虫垂
FTCD	肝臓
FTSJ1	気管支上皮細胞
FXC1	上頸神経節
FXN	CD105 内皮性
FXYD2	腎臓
FYCO1	舌
FZD4	脂肪細胞
FZD5	結腸
FZD7	小脳
FZD8	上頸神経節
FZD9	虫垂
FZR1	CD71 早期赤血球
G6PC	肝臓

【図 18 - 47】

G6PC2	上頰神経節
GAB1	上頰神経節
GABRA4	尾状核
GABRA5	扁桃体
GABRB2	皮膚
GABRE	胎盤
GABRG3	視床下核
GABRP	扁桃腺
GABRQ	骨格筋
GAD2	尾状核
GADD45G	胎盤
GADD45GIP1	心臓
GAL3ST1	脊髄
GALK1	肝臓
GALK2	慢性骨髄性白血病 K574
GALNS	CD33 骨髄性
GALNT12	結腸
GALNT14	腎臓
GALNT4	CD71 早期赤血球
GALNT6	CD71 早期赤血球
GALNT8	三叉神経節
GALR2	上頰神経節
GALT	肝臓
GAMT	肝臓
GAPDHS	精巣間質
GAPVD1	CD71 早期赤血球

【図 18 - 48】

GARNL3	虫垂
GAST	小脳
GATA4	心臓
GATAD1	慢性骨髄性白血病 K575
GATC	上頰神経節
GBA	胎盤
GBX1	骨髄
GCAT	肝臓
GCDH	肝臓
GCGR	肝臓
GCHFR	肝臓
GCKR	肝臓
GCLC	CD71 早期赤血球
GCLM	CD71 早期赤血球
GCM1	胎盤
GCM2	骨格筋
GCNT1	CD19 B 細胞陰性選択
GCNT2	CD71 早期赤血球
GDAP1L1	胎児脳
GDF11	網膜
GDF15	胎盤
GDF2	視床下核
GDF5	胎児肝臓
GDF9	精巣ライディヒ細胞
GDPD3	結腸
GEM	子宮体部

【図 18 - 49】

GEMIN4	精巣間質
GEMIN8	骨格筋
GFOD2	上頰神経節
GFRA3	肝臓
GFRA4	脳橋
GGTLC1	肺
GH2	胎盤
GHRHR	下垂体
GHSR	上頰神経節
GIF	上頰神経節
GIMAP4	全血
GIN54	X721 B リンパ芽球
GIP	小腸
GIPC2	小腸
GJA3	上頰神経節
GJA4	肺
GJA5	上頰神経節
GJA8	骨格筋
GJB1	肝臓
GJB3	気管支上皮細胞
GJB5	気管支上皮細胞
GJC1	上頰神経節
GJC2	脊髄
GK	全血
GK2	精巣間質
GK3P	精巣生殖細胞

【図 18 - 50】

GKN1	小腸
GLE1	精巣間質
GLI1	房室結節
GLMN	骨格筋
GLP2R	上頰神経節
GLRA1	上頰神経節
GLRA2	子宮体部
GLS2	肝臓
GLT8D2	平滑筋
GLTP	扁桃腺
GLTPD1	心臓
GMDS	結腸
GMEB1	CD56 NK 細胞
GML	三叉神経節
GNA13	BDCa4 樹状細胞
GNA14	上頰神経節
GNAT1	網膜
GNAZ	胎児脳
GNB1L	慢性骨髄性白血病 K576
GNG4	上頰神経節
GNLY	CD56 NK 細胞
GNRHR	下垂体
GOLT1B	平滑筋
GON4L	慢性骨髄性白血病 K577
GP5	三叉神経節
GP6	上頰神経節

【図 18 - 5 1】

GP9	全血
GPATCH1	CD8 T細胞
GPATCH2	精巣精細管
GPATCH3	CD14 単球
GPATCH4	房室結節
GPATCH8	CD56 NK 細胞
GPC4	下垂体
GPC5	松果体（昼）
GPD1	脂肪細胞
GPI	CD71 早期赤血球
GPKOW	CD71 早期赤血球
GPR124	網膜
GPR137	精巣
GPR143	網膜
GPR153	胎児脳
GPR157	淡蒼球
GPR161	子宮
GPR17	全脳
GPR172B	胎盤
GPR176	平滑筋
GPR18	CD19 B 細胞陰性選択
GPR182	上頸神経節
GPR20	三叉神経節
GPR21	淡蒼球
GPR31	上頸神経節
GPR32	上頸神経節

【図 18 - 5 2】

GPR35	脾臓
GPR37L1	扁桃体
GPR39	上頸神経節
GPR4	肺
GPR44	胸腺
GPR50	上頸神経節
GPR52	上頸神経節
GPR6	尾状核
GPR64	精巣ライディヒ細胞
GPR65	CD56 NK 細胞
GPR68	骨格筋
GPR87	気管支上皮細胞
GPR98	延髄
GPRIN2	上頸神経節
GPT	肝臓
GPX5	精巣ライディヒ細胞
GRAMD1C	虫垂
GRB7	肝臓
GREM1	平滑筋
GRID2	上頸神経節
GRIK3	上頸神経節
GRIK4	嗅球
GRIN2A	視床下核
GRIN2B	骨格筋
GRIN2C	甲状腺
GRIN2D	上頸神経節

【図 18 - 5 3】

GRIP1	上頸神経節
GRIP2	CD48
GRK1	上頸神経節
GRK4	精巣
GRM1	小脳
GRM2	心臓
GRM4	小脳脚
GRRP1	淡蒼球
GRTP1	上頸神経節
GSR	X721 B リンパ芽球
GSTCD	房室結節
GSTM1	肝臓
GSTM2	肝臓
GSTM4	小腸
GSTT2	全脳
GSTTP1	精巣間質
GSTZ1	肝臓
GTF2IRD1	結腸直腸腺癌
GTF3C5	心臓
GTPBP1	CD71 早期赤血球
GUCY1A2	上頸神経節
GUCY1B2	上頸神経節
GUCY2C	結腸
GUCY2D	BDCA4 樹状細胞
GUF1	上頸神経節
GULP1	胎盤

【図 18 - 5 4】

GYG2	脂肪細胞
GYPE	CD71 早期赤血球
GYS1	心臓
GZMK	CD8 T 細胞
H2AFB1	精巣
HAAO	肝臓
HAL	胎児肝臓
HAMP	肝臓
HAO1	肝臓
HAO2	腎臓
HAPLN1	心筋細胞
HAPLN2	脊髄
HAS2	骨格筋
HBE1	慢性骨髄性白血病 K578
HBQ1	CD71 早期赤血球
HBS1L	CD71 早期赤血球
HBXIP	腎臓
HCCS	CD71 早期赤血球
HCFC2	精巣間質
HCG4	上頸神経節
HCG9	肝臓
HCN4	精巣ライディヒ細胞
HCRT	視床下部
HCRTR1	骨髄
HCRTR2	房室結節
HDAC11	精巣

【図 18 - 55】

HDGF	CD71 早期赤血球
HEATR6	房室結節
HECTD3	CD71 早期赤血球
HECW1	房室結節
HEPH	慢性骨髓性白血病 K579
HEXIM1	CD71 早期赤血球
HEY2	網膜
HGC6.3	骨格筋
HGF	平滑筋
HGFAC	肝臓
HHAT	BDCA4 樹状細胞
HHIPL2	精巢間質
HHLA1	副腎
HHLA3	肝臓
HIC1	上頸神経節
HIC2	慢性骨髓性白血病 K580
HIF3A	上頸神経節
HIGD1B	肺
HIP1R	CD19 B 細胞陰性選択
HIPK3	CD33 骨髓性
HIST1H1E	慢性骨髓性白血病 K581
HIST1H1T	後根神経節
HIST1H2AB	CD19 B 細胞陰性選択
HIST1H2BC	慢性骨髓性白血病 K582
HIST1H2BG	CD8 T 細胞
HIST1H2BJ	毛様体神経節

【図 18 - 56】

HIST1H2BM	上頸神経節
HIST1H2BN	小腸
HIST1H3F	子宮体部
HIST1H3I	心筋細胞
HIST1H3J	房室結節
HIST1H4A	CD71 早期赤血球
HIST1H4E	上頸神経節
HIST1H4G	骨格筋
HIST3H2A	慢性骨髓性白血病 K583
HIVEP2	胎児脳
HKDC1	松果体（夜）
HLA-DOB	CD19 B 細胞陰性選択
HLCS	甲状腺
HMBS	CD71 早期赤血球
HMGA2	気管支上皮細胞
HMGB3	胎盤
HMGCL	肝臓
HMGCS2	肝臓
HMHBI	骨格筋
HNFG4G	卵巣
HNRP2B1	肝臓
HOOK1	精巢間質
HOOK2	甲状腺
HOXA1	慢性骨髓性白血病 K584
HOXA10	子宮
HOXA3	上頸神経節

【図 18 - 57】

HOXA6	腎臓
HOXA7	副腎皮質
HOXA9	結腸直腸腺癌
HOXB1	帯状皮質
HOXB13	前立腺
HOXB5	結腸直腸腺癌
HOXB6	結腸直腸腺癌
HOXB7	結腸直腸腺癌
HOXB8	上頸神経節
HOXC11	上頸神経節
HOXC5	肝臓
HOXC8	骨格筋
HOXD1	三叉神経節
HOXD10	子宮
HOXD11	虫垂
HOXD12	骨格筋
HOXD3	子宮
HOXD4	子宮
HOXD9	子宮
HP	肝臓
HPGD	胎盤
HPN	肝臓
HPR	肝臓
HPS1	CD71 早期赤血球
HPS4	CD105 内皮性
HR	松果体（昼）

【図 18 - 58】

HRC	心臓
HRG	肝臓
HRK	CD19 B 細胞陰性選択
HS1BP3	CD14 単球
HS3ST1	卵巣
HS3ST3B1	心臓
HS6ST1	上頸神経節
HSD11B1	肝臓
HSD17B1	胎盤
HSD17B2	胎盤
HSD17B6	肝臓
HSD17B8	肝臓
HSD3B1	胎盤
HSF1	心臓
HSFX1	心筋細胞
HSP90AA1	心臓
HSPA1L	精巢間質
HSPA4L	精巢間質
HSPA6	全血
HSPB2	心臓
HSPB3	心臓
HSPC159	上頸神経節
HTN1	唾液腺
HTR1A	肝臓
HTR1B	心臓
HTR1D	骨格筋

【図 18 - 59】

HTR1E	松果体（夜）
HTR1F	虫垂
HTR2A	前前頭皮質
HTR2C	尾状核
HTR3A	後根神経節
HTR3B	皮膚
HTR5A	骨格筋
HTR7	心筋細胞
HTRA2	CD71 早期赤血球
HUS1	上頸神経節
HYAL2	肺
HYAL4	上頸神経節
ICAM4	CD71 早期赤血球
ICAM5	扁桃体
ICOSLG	骨格筋
IDE	精巢生殖細胞
IDH3G	心臓
IER3IP1	平滑筋
IFI44	CD33 骨髄性
IFTT1	全血
IFTT2	全血
IFTT5	全血
IFNA21	精巢精細管
IFNA4	後根神経節
IFNA5	上頸神経節
IFNA6	上頸神経節

【図 18 - 60】

IFNARI	上頸神経節
IFNG	CD56 NK 細胞
IFNW1	卵巣
IFT140	甲状腺
IFT52	CD71 早期赤血球
IFT81	精巣ライディヒ細胞
IGF1R	前立腺
IGF2AS	視床下核
IGFALS	肝臓
IGLL1	CD49
IGLV6-57	リンパ節
IHH	心臓
IKZF3	CD8 T 細胞
IKZF5	CD8 T 細胞
IL10	房室結節
IL11	平滑筋
IL11RA	CD4 T 細胞
IL12A	子宮体部
IL12RB2	CD56 NK 細胞
IL13	精巣間質
IL13RA2	精巣間質
IL15	松果体（夜）
IL17B	嗅球
IL17RA	CD33 骨髄性
IL17RB	腎臓
IL18RAP	CD56 NK 細胞

【図 18 - 61】

IL19	気管
IL1B	平滑筋
IL1F6	上頸神経節
IL1F7	骨格筋
IL1F9	上頸神経節
IL1RAPL1	前前頭皮質
IL1RAPL2	上頸神経節
IL1RL1	胎盤
IL2	心臓
IL20RA	毛様体神経節
IL21	上頸神経節
IL22	上頸神経節
IL24	平滑筋
IL25	脳橋
IL2RA	上頸神経節
IL2RB	CD56 NK 細胞
IL3RA	BDCA4 樹状細胞
IL4	房室結節
IL4R	CD19 B 細胞陰性選択
IL5	房室結節
IL5RA	毛様体神経節
IL9	前骨髄球性白血病 HL63
IL9R	精巣間質
ILVBL	心臓
IMPG1	網膜
INCENP	リンパ芽球性白血病 MOLT 15

【図 18 - 62】

INE1	房室結節
ING1	CD19 B 細胞陰性選択
INHA	精巣生殖細胞
INHBA	胎盤
INHBE	肝臓
INPP5B	X721 B リンパ芽球
INSIG2	X721 B リンパ芽球
INSL4	胎盤
INSL6	上頸神経節
INSRR	上頸神経節
INTS12	BDCA4 樹状細胞
INTS5	肝臓
IPO8	CD4 T 細胞
IQCB1	Daudi バークットリンパ腫
IRF2	全血
IRF6	気管支上皮細胞
IRS4	骨格筋
IRX4	皮膚
IRX5	肺
ISCA1	CD71 早期赤血球
ISL1	膵島
ISOC2	肝臓
ISYNA1	精巣生殖細胞
ITCH	精巣間質
ITFG2	CD4 T 細胞
ITGA2	気管支上皮細胞

【図 18 - 63】

ITGA3	気管支上皮細胞
ITGA9	精巣精細管
ITGB1BP3	心臓
ITGB5	結腸直腸腺癌
ITGB6	気管支上皮細胞
ITGB8	虫垂
ITGBL1	脂肪細胞
ITIH4	肝臓
ITIH5	胎盤
ITM2B	X721 B リンパ芽球
ITPKA	全脳
ITSN1	CD71 早期赤血球
IVL	舌
JAKMIP2	前前頭皮質
JMJD5	肝臓
JPH2	上頰神経節
KAL1	脊髄
KAZALD1	骨格筋
KCNA1	上頰神経節
KCNA10	骨格筋
KCNA2	骨格筋
KCNA3	後根神経節
KCNA4	上頰神経節
KCNAB1	尾状核
KCNAB3	視床下核
KCNB2	三叉神経節

【図 18 - 64】

KCNC3	Daudi バークットリンパ腫
KCND1	甲状腺
KCND2	小脳脚
KCNE1	脾臓
KCNE1L	上頰神経節
KCNE4	子宮体部
KCNG1	CD19 B 細胞陰性選択
KCNG2	上頰神経節
KCNH1	虫垂
KCNH2	CD105 内皮性
KCNH4	上頰神経節
KCNJ1	腎臓
KCNJ10	後頭葉
KCNJ13	上頰神経節
KCNJ14	虫垂
KCNJ2	全血
KCNJ3	上頰神経節
KCNJ6	帯状皮質
KCNJ9	小脳
KCNK10	BDCA4 樹状細胞
KCNK12	嗅球
KCNK2	房室結節
KCNK7	上頰神経節
KCNMA1	子宮
KCNMB3	精巣間質
KCNN2	副腎

【図 18 - 65】

KCNN4	CD71 早期赤血球
KCNS3	肺
KCNV2	網膜
KCTD14	副腎
KCTD15	腎臓
KCTD17	松果体（昼）
KCTD20	CD71 早期赤血球
KCTD5	BDCA4 樹状細胞
KCTD7	松果体（夜）
KDELC1	心筋細胞
KDELR3	平滑筋
KDSR	嗅球
KIAA0040	CD19 B 細胞陰性選択
KIAA0087	三叉神経節
KIAA0090	胎盤
KIAA0100	BDCA4 樹状細胞
KIAA0141	上頰神経節
KIAA0196	CD14 単球
KIAA0319	胎児脳
KIAA0556	松果体（昼）
KIAA0586	精巣間質
KIAA1024	副腎皮質
KIAA1199	平滑筋
KIAA1310	子宮体部
KIAA1324	前立腺
KIAA1539	CD71 早期赤血球

【図 18 - 66】

KIAA1609	気管支上皮細胞
KIAA1751	上頰神経節
KIF17	帯状皮質
KIF18A	X721 B リンパ芽球
KIF18B	リンパ芽球性白血病 MOLT 16
KIF21B	胎児脳
KIF22	CD71 早期赤血球
KIF25	上頰神経節
KIF26B	毛様体神経節
KIF5A	全脳
KIFC1	CD71 早期赤血球
KIR2DL2	CD56 NK 細胞
KIR2DL3	CD56 NK 細胞
KIR2DL4	CD56 NK 細胞
KIR2DS4	CD56 NK 細胞
KIR3DL1	CD56 NK 細胞
KIR3DL2	CD56 NK 細胞
KIRREL	上頰神経節
KISS1	胎盤
KL	腎臓
KLF12	CD8 T 細胞
KLF15	肝臓
KLF3	CD71 早期赤血球
KLF8	脊髄
KLHDC4	CD56 NK 細胞
KLHL11	側頭葉

【図 18 - 67】

KLHL12	精巣間質
KLHL18	CD105 内皮性
KLHL21	心臓
KLHL25	房室結節
KLHL26	全脳
KLHL29	子宮体部
KLHL3	小脳
KLHL4	胎児脳
KLK10	舌
KLK12	舌
KLK13	舌
KLK14	房室結節
KLK15	脾臓
KLK2	前立腺
KLK3	前立腺
KLK5	精巣間質
KLK7	脾臓
KLK8	舌
KLRC3	CD56 NK 細胞
KLRF1	CD56 NK 細胞
KLRK1	CD8 T 細胞
KNTC1	リンパ芽球性白血病 MOLT 17
KPNA4	X721 B リンパ芽球
KPTN	小脳
KRT1	皮膚
KRT10	皮膚

【図 18 - 68】

KRT12	肝臓
KRT17	舌
KRT2	皮膚
KRT23	結腸直腸腺癌
KRT3	上頰神経節
KRT33A	上頰神経節
KRT34	皮膚
KRT36	上頰神経節
KRT38	房室結節
KRT6B	舌
KRT84	上頰神経節
KRT86	胎盤
KRT9	上頰神経節
KRTAP1-1	上頰神経節
KRTAP1-3	毛様体神経節
KRTAP4-7	上頰神経節
KRTAP5-9	上頰神経節
LITD1	後根神経節
L2HGDH	上頰神経節
LACTB2	小腸
LAD1	気管支上皮細胞
LAIR1	BDCa4 樹状細胞
LAIR2	CD56 NK 細胞
LALBA	卵巣
LAMA2	脂肪細胞
LAMA3	気管支上皮細胞

【図 18 - 69】

LAMA4	平滑筋
LAMA5	結腸直腸腺癌
LAMB3	気管支上皮細胞
LAMC2	気管支上皮細胞
LANCL2	精巣
LAT	CD4 T 細胞
LAX1	CD4 T 細胞
LCAT	肝臓
LCMT2	CD105 内皮性
LCT	三叉神経節
LDB1	CD105 内皮性
LDB3	骨格筋
LDHAL6B	精巣
LDHB	肝臓
LDLR	副腎皮質
LECT1	CD105 内皮性
LEF1	胸腺
LEFTY1	結腸
LEFTY2	子宮体部
LENEP	唾液腺
LEP	胎盤
LETM1	胸腺
LFNG	肝臓
LGALS13	胎盤
LGALS14	胎盤
LGR4	結腸

【図 18 - 70】

LHB	下垂体
LHCGR	上頰神経節
LHX2	胎児脳
LHX5	上頰神経節
LHX6	胎児脳
LIG3	リンパ芽球性白血病 MOLT 18
LILRB4	BDCa4 樹状細胞
LILRB5	骨格筋
LIM2	CD56 NK 細胞
LIMS2	子宮
LIPF	小腸
LIPG	甲状腺
LIPT1	CD8 T 細胞
LMCD1	骨格筋
LMF1	肝臓
LMO1	網膜
LMTK2	上頰神経節
LMX1B	上頰神経節
LOC1720	上頰神経節
LOC388796	Raji パーキットリンパ腫
LOC390561	子宮体部
LOC390940	上頰神経節
LOC399904	側頭葉
LOC441204	虫垂
LOC442421	上頰神経節
LOC51145	虫垂

【図 18 - 7 1】

LOC93432	卵巣
LOH3CR2A	虫垂
LOR	皮膚
LPAL2	子宮体部
LPAR3	精巢生殖細胞
LPIN2	CD71 早期赤血球
LRAT	脳橋
LRCH3	CD8 T細胞
LRDD	脾臓
LRFN3	上頸神経節
LRFN4	胎児脳
LRIT1	上頸神経節
LRP1B	扁桃体
LRP2	甲状腺
LRP5L	上頸神経節
LRRC16A	精巢生殖細胞
LRRC17	平滑筋
LRRC2	甲状腺
LRRC20	骨格筋
LRRC3	骨格筋
LRRC31	結腸
LRRC32	肺
LRRC36	精巣間質
LRRC37A4	小脳
LRRK1	Daudi パーキットリンパ腫
LST1	全血

【図 18 - 7 2】

LST-3TM12	胎児肝臓
LTB4R	CD33 骨髓性
LTB4R2	側頭葉
LTBP4	甲状腺
LTC4S	肺
LTK	BDCA4 樹状細胞
LUC7L	全血
LY6D	舌
LY6E	肺
LY6G5C	CD71 早期赤血球
LY6G6D	脾臓
LY6G6E	卵巣
LY6H	扁桃体
LY96	全血
LYL1	CD71 早期赤血球
LYPD1	平滑筋
LYST	全血
LYVE1	胎児肺
LYZL6	精巣間質
LZTFL1	リンパ芽球性白血病 MOLT 19
LZTS1	骨格筋
MACROD1	心臓
MAF	小腸
MAFF	胎盤
MAFK	上頸神経節
MAGEA1	X721 B リンパ芽球

【図 18 - 7 3】

MAGEA2	慢性骨髓性白血病 K585
MAGEA5	X721 B リンパ芽球
MAGEA8	胎盤
MAGEB1	精巢生殖細胞
MAGEC1	慢性骨髓性白血病 K586
MAGEC2	骨格筋
MAGED4	胎児脳
MAGEL2	視床下部
MAGI1	淡蒼球
MAGIX	上頸神経節
MAGOHB	CD105 内皮性
MALL	小腸
MAML3	卵巣
MAMLD1	精巢生殖細胞
MAN1A2	胎盤
MANIC1	胎盤
MAN2C1	CD8 T細胞
MAP2K3	CD71 早期赤血球
MAP2K5	淡蒼球
MAP2K7	房室結節
MAP3K12	小脳
MAP3K14	CD19 B細胞陰性選択
MAP3K6	肺
MAP4K2	X721 B リンパ芽球
MAPK4	骨格筋
MAPK7	CD56 NK細胞

【図 18 - 7 4】

MAPKAP1	X721 B リンパ芽球
MAPKAPK3	心臓
MARK2	淡蒼球
MARK3	CD71 早期赤血球
MAS1	虫垂
MASP1	心臓
MASP2	肝臓
MAST1	胎児脳
MATK	CD56 NK細胞
MATN1	気管
MATN4	Raji パーキットリンパ腫
MBNL3	CD71 早期赤血球
MBTPS1	松果体（夜）
MBTPS2	後根神経節
MC2R	副腎皮質
MC3R	上頸神経節
MC4R	上頸神経節
MCCC2	X721 B リンパ芽球
MCF2	松果体（昼）
MCM10	CD105 内皮性
MCM9	CD19 B細胞陰性選択
MCOLN3	副腎皮質
MCPH1	胸腺
MCTP1	尾状核
MCTP2	全血
ME1	脂肪細胞

【図 18 - 7 5】

MECR	心臓
MED1	胸腺
MED15	CD8 T細胞
MED22	CD19 B細胞陰性選択
MED31	小脳
MED7	精巣間質
MEGF6	肺
MEGF8	骨格筋
MEOX2	胎児肺
MEP1B	小腸
MET	気管支上皮細胞
METTL4	CD8 T細胞
METTL8	CD19 B細胞陰性選択
MEX3D	視床下核
MFAP5	脂肪細胞
MF12	子宮体部
MFN1	Raji パーキットリンパ腫
MFSD7	卵巣
MGA	CD8 T細胞
MGAT4A	CD8 T細胞
MGAT5	側頭葉
MGC29506	胸腺
MGC4294	上頸神経節
MGC5590	心筋細胞
MGMT	肝臓
MGST3	Daudi パーキットリンパ腫

【図 18 - 7 6】

MLA2	上頸神経節
MLA3	BDCA4 樹状細胞
MICALL2	結腸直腸腺癌
MIER2	肺
MIPEP	腎臓
MITF	子宮
MKS1	上頸神経節
MLANA	網膜
MLF1	精巣間質
MLH3	全血
MLL2	肝臓
MLLT1	上頸神経節
MLLT10	後根神経節
MLLT3	CD8 T細胞
MLN	肝臓
MLNR	上頸神経節
MMACHC	肝臓
MME	脂肪細胞
MMP10	子宮体部
MMP11	胎盤
MMP12	扁桃腺
MMP15	甲状腺
MMP24	小脳脚
MMP26	骨格筋
MMP28	肺
MMP3	平滑筋

【図 18 - 7 7】

MIMP8	骨髄
MIMP9	骨髄
MN1	胎児脳
MNDA	全血
MOBKL3	副腎皮質
MOCOS	副腎
MOCS3	房室結節
MOGAT2	肝臓
MON1B	前立腺
MORC4	胎盤
MORF4L2	心臓
MORN1	帯状皮質
MOS	上頸神経節
MOSC2	腎臓
MOSPD2	CD33 骨髄性
MPL	骨格筋
MPP3	小脳
MPP5	胎盤
MPP6	精巣生殖細胞
MPPED1	胎児脳
MPPED2	甲状腺
MPZL1	平滑筋
MPZL2	結腸直腸腺癌
MIRAS	心臓
MREG	松果体 (鼠)
MRPL17	X721 B リンパ芽球

【図 18 - 7 8】

MRPL46	X721 B リンパ芽球
MRPS18A	心臓
MRPS18C	房室結節
MRS2	X721 B リンパ芽球
MRT04	前骨髄球性白血病 HL64
MS4A12	結腸
MS4A2	毛様体神経節
MS4A4A	胎盤
MS4A5	精巣間質
MSC	X721 B リンパ芽球
MSH4	子宮体部
MSLN	肺
MSRA	腎臓
MST1	肝臓
MST1R	結腸直腸腺癌
MSX1	結腸直腸腺癌
MT4	Raji パーキットリンパ腫
MTFRFD1	CD105 内皮性
MTFRFD2	CD8 T細胞
MTF1	CD33 骨髄性
MTHFSD	精巣
MTMR10	CD71 早期赤血球
MTMR12	CD71 早期赤血球
MTMR3	CD71 早期赤血球
MTMR4	胎盤
MTMR7	上頸神経節

【図 18 - 79】

MTMR8	骨格筋
MTNR1A	上頸神経節
MTNR1B	上頸神経節
MTTP	小腸
MUC1	肺
MUC13	脾臓
MUC16	気管
MUC2	結腸
MUC5B	気管
MUM1	精巣
MUSK	骨格筋
MUTYH	リンパ芽球性白血病 MOLT 20
MVD	脂肪細胞
MXD1	全血
MYBPC1	骨格筋
MYBPC3	心臓
MYBPH	上頸神経節
MYCN	胎児脳
MYCT1	三叉神経節
MYF5	上頸神経節
MYF6	骨格筋
MYH1	骨格筋
MYH13	骨格筋
MYH15	虫垂
MYH7B	上頸神経節
MYL7	心臓

【図 18 - 80】

MYNN	三叉神経節
MYO16	胎児脳
MYO1A	小腸
MYO1B	気管支上皮細胞
MYO5A	上頸神経節
MYO5C	唾液腺
MYO7B	肝臓
MYOC	網膜
MYST2	精巣
MYT1	松果体（夜）
N4BP1	全血
N6AMT1	三叉神経節
NAALAD2	下垂体
NAALADL1	肝臓
NAB2	小脳
NAPG	上頸神経節
NARF	CD71 早期赤血球
NAT1	結腸
NAT2	結腸
NAT8	腎臓
NAT8B	腎臓
NAV2	胎児脳
NAV3	胎児脳
NBEA	胎児脳
NBEAL2	Raji パーキットリンパ腫
NCAM2	上頸神経節

【図 18 - 81】

NCAPG2	CD71 早期赤血球
NCBP1	X721 B リンパ芽球
NCLN	BDCA4 樹状細胞
NCOA2	全血
NCR1	CD56 NK 細胞
NCR2	Raji パーキットリンパ腫
NCR3	CD56 NK 細胞
NDP	扁桃体
NDUFA4L2	脾臓
NDUFB2	心臓
NDUFB7	心臓
NECAB2	尾状核
NEIL3	リンパ芽球性白血病 MOLT 21
NEK11	子宮体部
NEK3	脾臓
NEK4	精巣生殖細胞
NELF	結腸直腸腺癌
NELL1	全脳
NES	嗅球
NETO2	胎児脳
NEU3	房室結節
NEUROD6	胎児脳
NEUROG3	上頸神経節
NFATC1	CD19 B 細胞陰性選択
NFATC3	胸腺
NFE2	CD71 早期赤血球

【図 18 - 82】

NFE2L3	結腸直腸腺癌
NFKB2	Raji パーキットリンパ腫
NFKB1B	精巣
NFKBIL2	房室結節
NFX1	BDCA4 樹状細胞
NFYA	心筋細胞
NGB	CD71 早期赤血球
NGF	毛様体神経節
NGFR	結腸直腸腺癌
NHLH2	視床下部
NINJ1	全血
NIPSNAP3B	上頸神経節
NKAIN1	胎児脳
NKX2-2	脊髄
NKX2-5	心臓
NKX2-8	上頸神経節
NKX3-2	結腸
NKX6-1	骨格筋
NLE1	Raji パーキットリンパ腫
NMBR	上頸神経節
NMD3	気管支上皮細胞
NME5	精巣間質
NMU	慢性骨髄性白血病 K587
NMUR1	CD56 NK 細胞
NOC2L	Raji パーキットリンパ腫
NOC3L	X721 B リンパ芽球

【図 18 - 83】

NOC4L	精巣
NOL10	上頸神経節
NOL3	心臓
NOS1	子宮体部
NOS3	胎盤
NOTCH1	リンパ芽球性白血病 MOLT 22
NOX1	結腸
NOX3	CD105 内皮性
NOX4	腎臓
NPAS2	平滑筋
NPAT	CD8 T細胞
NPC1L1	胎児肝臓
NPFFR1	視床下核
NPHP4	CD50
NPHS2	腎臓
NPM3	気管支上皮細胞
NPPA	心臓
NPPB	心臓
NPPC	上頸神経節
NPTXR	骨格筋
NPY	前立腺
NPY1R	胎児脳
NPY2R	上頸神経節
NQO2	腎臓
NR0B2	肝臓
NR1D1	松果体 (昼)

【図 18 - 84】

NR1H2	肺
NR1H4	胎児肝臓
NR1I3	肝臓
NR2C1	上頸神経節
NR2C2	精巣ライディヒ細胞
NR2E1	扁桃体
NR2E3	網膜
NR4A1	副腎皮質
NR4A2	副腎皮質
NR4A3	副腎皮質
NR5A1	淡蒼球
NR6A1	精巣
NRAP	心臓
NRAS	BDCA4 樹状細胞
NRBF2	全血
NRG2	上頸神経節
NRIP2	嗅球
NRL	網膜
NRP2	骨格筋
NR1N	上頸神経節
NRXN3	小脳脚
NSUN3	CD71 早期赤血球
NSUN6	CD4 T細胞
NT5DC3	胎児脳
NT5M	CD71 早期赤血球
NTAN1	CD71 早期赤血球

【図 18 - 85】

NTHL1	肝臓
NTN1	上頸神経節
NTNG1	子宮体部
NTSR1	結腸直腸腺癌
NUDT1	CD71 早期赤血球
NUDT15	結腸直腸腺癌
NUDT18	CD19 B細胞陰性選択
NUDT4	CD71 早期赤血球
NUDT6	リンパ芽球性白血病 MOLT 23
NUDT7	上頸神経節
NUFIP1	CD105 内皮性
NUMB	全血
NUP155	精巣間質
NUPL1	胎児脳
NUPL2	結腸直腸腺癌
NXPH3	小脳
OAS1	CD14 単球
OAS2	Daudi パーキットリンパ腫
OAS3	CD33 骨髄性
OASL	全血
OAZ3	精巣間質
OBFC2A	子宮体部
OBSCN	側頭葉
OCEL1	CD14 単球
OCLM	上頸神経節
OCLN	骨格筋

【図 18 - 86】

ODF1	精巣間質
ODZ4	胎児脳
OGFRL1	全血
OLAH	胎盤
OLFM4	小腸
OLFML3	脂肪細胞
OLR1	胎盤
OMD	上頸神経節
OMP	上頸神経節
ONECUT1	肝臓
OPA3	結腸直腸腺癌
OPLAH	心臓
OPN1LW	網膜
OPN1SW	上頸神経節
OPRD1	視床
OPRL1	Raji パーキットリンパ腫
OR10C1	上頸神経節
OR10H1	三叉神経節
OR10H3	脳橋
OR10J1	上頸神経節
OR11A1	上頸神経節
OR1A1	上頸神経節
OR2B2	上頸神経節
OR2B6	上頸神経節
OR2C1	上頸神経節
OR2H1	骨格筋

【図 18 - 87】

OR2J3	上頸神経節
OR2S2	子宮体部
OR2W1	上頸神経節
OR3A2	上頸神経節
OR52A1	精巣精細管
OR5I1	Raji パーキットリンパ腫
OR6A2	上頸神経節
OR7A5	虫垂
OR7C1	精巣精細管
OR7E19P	上頸神経節
ORA12	CD19 B 細胞陰性選択
ORM1	肝臓
OSBP2	CD71 早期赤血球
OSBPL10	CD19 B 細胞陰性選択
OSBPL3	結腸直腸腺癌
OSBPL7	扁桃腺
OSGEPL1	CD4 T 細胞
OSM	CD71 早期赤血球
OSR2	子宮
OTUD3	前前頭皮質
OTUD7B	心臓
OXCT2	精巣間質
OXSM	X721 B リンパ芽球
OXT	視床下部
P2RX2	上頸神経節
P2RX3	CD71 早期赤血球

【図 18 - 88】

P2RX6	骨格筋
P2RY10	CD19 B 細胞陰性選択
P2RY2	気管支上皮細胞
P2RY4	上頸神経節
PADI3	脳橋
PAEP	子宮
PAFAH2	胸腺
PAGE1	X721 B リンパ芽球
PAKIIP1	前立腺
PAK7	胎児脳
PALB2	X721 B リンパ芽球
PALMD	胎児肝臓
PANK4	Raji パーキットリンパ腫
PANX1	気管支上皮細胞
PAPOLG	胎児脳
PAPPA2	胎盤
PAQR3	精巣生殖細胞
PARD3	気管支上皮細胞
PARG	上頸神経節
PARN	X721 B リンパ芽球
PARP11	虫垂
PARP16	房室結節
PARP3	X721 B リンパ芽球
PART1	前立腺
PAWR	子宮
PAX1	胸腺

【図 18 - 89】

PAX2	腎臓
PAX4	上頸神経節
PAX7	房室結節
PCCA	結腸
PCDH1	胎盤
PCDH11X	胎児脳
PCDH17	精巣間質
PCDH7	前前頭皮質
PCDHB1	上頸神経節
PCDHB11	子宮体部
PCDHB13	脾臓
PCDHB3	精巣
PCDHB6	上頸神経節
PCK2	肝臓
PCNP	肝臓
PCNT	骨格筋
PCNX	CD8 T 細胞
PCNXL2	前前頭皮質
PCOLCE	肝臓
PCOLCE2	脂肪細胞
PCSK1	脾臓
PCYOX1	脂肪細胞
PCYT1A	精巣
PDC	網膜
PDCD1	脳橋
PDCD1LG2	上頸神経節

【図 18 - 90】

PDE10A	尾状核
PDE1B	尾状核
PDE1C	松果体（夜）
PDE3B	CD8 T 細胞
PDE6A	網膜
PDE6G	網膜
PDE7B	三叉神経節
PDE9A	前立腺
PDGFRL	胎児甲状腺
PDHA2	精巣間質
PDIA2	脾臓
PDK3	X721 B リンパ芽球
PDLIM3	骨格筋
PDLIM4	結腸直腸腺癌
PDPN	胎盤
PDPR	上頸神経節
PDSS1	リンパ芽球性白血病 MOLT 24
PDX1	心臓
PDXP	CD14 単球
PDZD3	上頸神経節
PDZK1IP1	腎臓
PDZRN4	房室結節
PECR	肝臓
PEPD	腎臓
PER3	網膜
PET112L	心臓

【図 18 - 9 1】

PEX11A	前立腺
PEX13	精巣間質
PEX19	脂肪細胞
PEX3	X721 B リンパ芽球
PEX5L	上頸神経節
PF4	全血
PF4V1	全血
PFKFB1	肝臓
PFKFB2	脾臓
PFKFB3	骨格筋
PGA3	小腸
PGAM1	CD71 早期赤血球
PGAP1	副腎皮質
PGGT1B	毛様体神経節
PGK2	精巣間質
PGLYRP4	上頸神経節
PGM3	平滑筋
PGPEP1	腎臓
PGR	子宮
PHACTR4	X721 B リンパ芽球
PHC1	精巣生殖細胞
PHEx	BDCA4 樹状細胞
PHF7	精巣間質
PHKG1	上頸神経節
PHKG2	精巣
PHLDA2	胎盤

【図 18 - 9 2】

PHOX2A	子宮体部
PII5	精巣ライディヒ細胞
PI3	扁桃腺
PI4K2A	CD71 早期赤血球
PIAS2	精巣間質
PIAS3	松果体（昼）
PIAS4	全脳
PIBF1	精巣間質
PICK1	小脳脚
PIGB	X721 B リンパ芽球
PIGL	結腸直腸腺癌
PIGR	気管
PIGV	精巣
PIGZ	脾臓
PIK3C2B	胸腺
PIK3CA	CD8 T細胞
PIK3R2	胎児脳
PIK3R5	CD56 NK 細胞
PIP5K1B	CD71 早期赤血球
PIPOX	肝臓
PIR	気管支上皮細胞
PITPNM3	上頸神経節
PITX1	舌
PITX2	網膜
PITX3	副腎
PKD2	子宮

【図 18 - 9 3】

PKDREJ	CD14 単球
PKLR	肝臓
PKMYT1	CD71 早期赤血球
PKP2	結腸
PLA1A	X721 B リンパ芽球
PLA2G12A	CD105 内皮性
PLA2G2E	上頸神経節
PLA2G2F	三叉神経節
PLA2G3	骨格筋
PLA2G4A	平滑筋
PLA2G7	CD14 単球
PLAA	X721 B リンパ芽球
PLAC1	胎盤
PLAC4	胎盤
PLAG1	三叉神経節
PLAGL2	精巣
PLCB2	CD14 単球
PLCB3	小腸
PLCB4	視床
PLCXD1	X721 B リンパ芽球
PLD1	X721 B リンパ芽球
PLEK2	気管支上皮細胞
PLEKHA2	上頸神経節
PLEKHA6	胎盤
PLEKHA8	CD56 NK 細胞
PLEKHF2	CD19 B 細胞陰性選択

【図 18 - 9 4】

PLEKHH3	上頸神経節
PLK1	X721 B リンパ芽球
PLK3	CD33 骨髄性
PLK4	CD71 早期赤血球
PLN	子宮
PLOD2	平滑筋
PLS1	結腸
PLSCR2	精巣間質
PLUNC	気管
PLXNA1	胎児脳
PLXNC1	全血
PMCH	視床下部
PMCHL1	視床下部
PMEPA1	前立腺
PNMT	副腎皮質
PNPLA2	脂肪細胞
PNPLA3	房室結節
PNPLA4	気管支上皮細胞
POF1B	皮膚
POFUT2	平滑筋
POLE2	リンパ芽球性白血病 MOLT 25
POLL	CD71 早期赤血球
POLM	CD19 B 細胞陰性選択
POLQ	Daudi バークットリンパ腫
POLRIC	前骨髄球性白血病 HL65
POLR2D	精巣

【図 18 - 95】

POLR2J	三叉神経節
POLR3B	X721 B リンパ芽球
POLR3C	CD71 早期赤血球
POLR3D	X721 B リンパ芽球
POLR3G	前骨髄球性白血病 HL66
POLRMT	精巣
POM121L2	上頸神経節
POMC	下垂体
POMGNT1	心臓
POMT1	精巣
POMZP3	精巣生殖細胞
PON3	肝臓
POP1	後根神経節
POPDC2	心臓
POSTN	心筋細胞
POU2F3	三叉神経節
POU3F3	上頸神経節
POU3F4	毛様体神経節
POU4F2	上頸神経節
POU5F1	下垂体
POU5F1P3	子宮体部
POU5F1P4	毛様体神経節
PP14571	胎盤
PPA1	心臓
PPARD	胎盤
PPARG	脂肪細胞

【図 18 - 96】

PPARGC1A	唾液腺
PPAT	X721 B リンパ芽球
PPBPL2	上頸神経節
PPCDC	X721 B リンパ芽球
PPEF2	網膜
PPF1A2	松果体 (昼)
PPFIBP1	結腸直腸腺癌
PPIL2	慢性骨髄性白血病 K588
PPIL6	肝臓
PPM1D	CD51
PPM1H	小脳
PPOX	CD71 早期赤血球
PPP1R12B	子宮
PPP1R13B	甲状腺
PPP1R3D	全血
PPP2R2D	全脳
PPP3R1	全血
PPF5C	X721 B リンパ芽球
PPRC1	CD105 内皮性
PPT2	嗅球
PPY	膵島
PPY2	上頸神経節
PQLC2	骨格筋
PRAME	慢性骨髄性白血病 K589
PRDMI	上頸神経節
PRDMI1	CD52

【図 18 - 97】

PRDM12	心筋細胞
PRDM13	上頸神経節
PRDM16	上頸神経節
PRDM5	骨格筋
PRDM8	上頸神経節
PREP	X721 B リンパ芽球
PRF1	CD56 NK 細胞
PRG3	骨髄
PRICKLE3	X721 B リンパ芽球
PRKAA1	精巣間質
PRKAB1	CD71 早期赤血球
PRKAB2	後根神経節
PRKCG	上頸神経節
PRKCH	CD56 NK 細胞
PRKRIP1	結腸直腸腺癌
PRKY	CD4 T 細胞
PRL	下垂体
PRLH	三叉神経節
PRM2	精巣ライディヒ細胞
PRMT3	前骨髄球性白血病 HL67
PRMT7	BDCA4 樹状細胞
PRND	精巣生殖細胞
PRO1768	三叉神経節
PRO2012	虫垂
PROC	肝臓
PROCR	胎盤

【図 18 - 98】

PROL1	唾液腺
PROP1	三叉神経節
PROZ	上頸神経節
PRPS2	卵巣
PRR3	リンパ芽球性白血病 MOLT 26
PRR5	CD71 早期赤血球
PRR7	X721 B リンパ芽球
PRRC1	BDCA4 樹状細胞
PRRG1	脊髄
PRRG2	頭頂葉
PRRG3	唾液腺
PRRX1	脂肪細胞
PRSS12	上頸神経節
PRSS16	胸腺
PRSS21	精巣
PRSS8	胎盤
PSCA	前立腺
PSD	視床下核
PSG1	胎盤
PSG11	胎盤
PSG2	胎盤
PSG3	胎盤
PSG4	胎盤
PSG5	胎盤
PSG6	胎盤
PSG7	胎盤

【図 18 - 99】

PSG9	胎盤
PSKH1	精巣
PSMB4	上頰神経節
PSMD5	慢性骨髄性白血病 K590
PSPH	Raji パーキットリンパ腫
PSPN	三叉神経節
PSTPIP2	骨髄
PTCH2	胎児脳
PTDSS2	Raji パーキットリンパ腫
PTER	腎臓
PTGDR	CD56 NK 細胞
PTGER2	CD56 NK 細胞
PTGES2	X721 B リンパ芽球
PTGES3	上頰神経節
PTGFR	子宮
PTGIR	CD14 単球
PTGS1	平滑筋
PTGS2	平滑筋
PTH2R	上頰神経節
PTHLH	気管支上皮細胞
PTK7	BDCa4 樹状細胞
PTPLA	CD53
PTPN1	CD19 B 細胞陰性選択
PTPN21	精巣
PTPN3	視床
PTPN9	虫垂

【図 18 - 100】

PTPRG	脂肪細胞
PTPRH	脾臓
PTPRS	BDCa4 樹状細胞
PURG	骨格筋
PUS3	骨格筋
PUS7L	上頰神経節
PVALB	小脳
PVRL3	胎盤
PXDN	平滑筋
PXMP2	肝臓
PXMP4	肺
PYGM	骨格筋
PYGO1	骨格筋
PYHIN1	上頰神経節
PYY	結腸
PZP	皮膚
QPRT	肝臓
QRSL1	CD19 B 細胞陰性選択
QTRT1	甲状腺
RAB11B	甲状腺
RAB11FIP3	腎臓
RAB17	肝臓
RAB23	子宮
RAB25	舌
RAB30	肝臓
RAB33A	全脳

【図 18 - 101】

RAB38	気管支上皮細胞
RAB3D	房室結節
RAB40A	後根神経節
RAB40C	上頰神経節
RAB4B	BDCa4 樹状細胞
RABL2A	胎児脳
RAC3	全脳
RAD51L1	上頰神経節
RAD52	Raji パーキットリンパ腫
RAD9A	CD105 内皮性
RAG1	胸腺
RALGPS1	胎児脳
RAMP1	子宮
RAMP2	肺
RAMP3	肺
RANBP10	CD71 早期赤血球
RANBP17	結腸直腸腺癌
RAP2C	子宮
RAPGEF1	子宮体部
RAPGEF4	扁桃体
RAPGEFL1	全脳
RAFSN	骨格筋
RARA	全血
RARB	上頰神経節
RARS2	子宮体部
RASA1	胎盤

【図 18 - 102】

RASA2	CD8 T 細胞
RASA3	CD56 NK 細胞
RASAL1	Raji パーキットリンパ腫
RASGRF1	小脳
RASGRP3	CD19 B 細胞陰性選択
RASSF7	脾臓
RASSF8	精巣間質
RASSF9	虫垂
RAVER2	毛様体神経節
RAX	小脳脚
RBBP5	CD14 単球
RBM19	上頰神経節
RBM4B	胎児脳
RBM7	全血
RBMV1A1	精巣
RBP4	肝臓
RBPJL	脾臓
RBX1	CD71 早期赤血球
RC3H2	BDCa4 樹状細胞
RCAN3	前立腺
RCBTB2	リンパ芽球性白血病 MOLT 27
RCN3	平滑筋
RDH11	前立腺
RDH16	肝臓
RDH8	網膜
RECQL4	CD105 内皮性

【図 18 - 103】

RECQL5	骨格筋
RELB	Raji パーキットリンパ腫
REN	卵巣
RENB	腎臓
REGL	子宮
RETSAT	脂肪細胞
REV3L	子宮
REXO4	CD19 B 細胞陰性選択
RFC1	リンパ芽球性白血病 MOLT 28
RFC2	X721 B リンパ芽球
RFNG	肝臓
RFPL3	上頰神経節
RFWD3	CD105 内皮性
RFX1	上頰神経節
RFX3	三叉神経節
RFXAP	下垂体
RGN	副腎
RGPD5	精巣間質
RGR	網膜
RGS14	尾状核
RGS17	膵島
RGS3	心臓
RGS6	松果体 (夜)
RGS9	尾状核
RHAG	CD71 早期赤血球
RHBDF1	嗅球

【図 18 - 104】

RHBDL1	Raji パーキットリンパ腫
RHBG	房室結節
RHCE	CD71 早期赤血球
RHD	CD71 早期赤血球
RHO	網膜
RHOBTB1	胎盤
RHOBTB2	肺
RHOD	気管支上皮細胞
RIBC2	精巣間質
RIC3	帯状皮質
RIC8B	尾状核
RIN3	CD14 単球
RINT1	上頰神経節
RIOK2	平滑筋
RIT1	全血
RIT2	胎児脳
RLBP1	網膜
RLN1	前立腺
RLN2	上頰神経節
RM11	X721 B リンパ芽球
RMND1	三叉神経節
RMND5A	CD71 早期赤血球
RMND5B	精巣
RNASE3	骨髄
RNASEH2B	リンパ芽球性白血病 MOLT 29
RNASEL	全血

【図 18 - 105】

RNF10	CD71 早期赤血球
RNF121	視床下核
RNF123	CD71 早期赤血球
RNF125	CD8 T 細胞
RNF14	CD71 早期赤血球
RNF141	精巣間質
RNF17	精巣間質
RNF170	甲状腺
RNF185	上頰神経節
RNF19A	CD71 早期赤血球
RNF32	精巣間質
RNF40	CD71 早期赤血球
RNFT1	精巣ライディヒ細胞
RNMTL1	精巣
ROBO1	胎児脳
ROPN1	精巣間質
ROR1	脂肪細胞
RORB	上頰神経節
RORC	肝臓
RP2	全血
RPA4	上頰神経節
RPAIN	Daudi パーキットリンパ腫
RPE	前骨髄球性白血病 HL68
RPE65	網膜
RPGRIP1	精巣間質
RPGRIP1L	上頰神経節

【図 18 - 106】

RPH3AL	膵島
RPL10L	精巣
RPL3L	骨格筋
RPP38	精巣生殖細胞
RPRM	胎児脳
RPS6KA4	脳橋
RPS6KA6	虫垂
RPS6KB1	CD4 T 細胞
RPS6KC1	精巣間質
RRAD	骨格筋
RRAGB	上頰神経節
RRH	網膜
RRN3	CD56 NK 細胞
RRP12	CD33 骨髄性
RRP9	X721 B リンパ芽球
RS1	網膜
RSAD2	CD71 早期赤血球
RSF1	子宮
RTDR1	精巣
RTN2	骨格筋
RUNX1T1	胎児脳
RUNX2	脳橋
RWDD2A	精巣生殖細胞
RXFP3	上頰神経節
RYR2	前前頭皮質
S100A12	骨髄

【図 18 - 107】

S100A2	気管支上皮細胞
S100A3	結腸直腸腺癌
S100A5	肝臓
S100G	子宮体部
S1PR5	CD56 NK 細胞
SAA1	唾液腺
SAA3P	皮膚
SAA4	肝臓
SAC3D1	精巣
SAG	網膜
SAMHD1	CD33 骨髄性
SAMSN1	慢性骨髄性白血病 K591
SAR1B	小腸
SARDH	肝臓
SATB2	胎児脳
SBN01	虫垂
SCAMP3	房室結節
SCAND2	上頰神経節
SCAPER	胎児脳
SCARA3	子宮体部
SCGB1D2	皮膚
SCGB2A2	皮膚
SCGN	膵島
SCIN	三叉神経節
SCLY	肝臓
SCN3A	胎児脳

【図 18 - 108】

SCN4A	骨格筋
SCN5A	心臓
SCN8A	上頰神経節
SCNN1B	肺
SCNN1D	上頰神経節
SCO2	CD33 骨髄性
SCRIB	心臓
SCRT1	上頰神経節
SCT	BDCA4 樹状細胞
SCUBE3	上頰神経節
SCYL2	BDCA4 樹状細胞
SCYL3	BDCA4 樹状細胞
SDCCAG3	Raji パーキットリンパ腫
SDF2	全血
SDPR	胎児肺
SDS	肝臓
SEC14L3	三叉神経節
SEC14L4	CD71 早期赤血球
SEC22B	胎盤
SECTM1	全血
SEL1L	膵臓
SELE	網膜
SELP	全血
SEMA3A	虫垂
SEMA3B	胎盤
SEMA3D	三叉神経節

【図 18 - 109】

SEMA4G	胎児肝臓
SEMA5A	嗅球
SEMA7A	上頰神経節
SEMG1	前立腺
SEMG2	前立腺
SENP2	精巣間質
SEPHS1	リンパ芽球性白血病 MOLT 30
SERPINA10	肝臓
SERPINA7	胎児肝臓
SERPINB13	舌
SERPINB3	気管
SERPINB4	上頰神経節
SERPINB8	CD33 骨髄性
SERPINE1	心筋細胞
SERPINF2	肝臓
SETD4	精巣
SETD8	CD71 早期赤血球
SETMAR	房室結節
SF3A3	慢性骨髄性白血病 K592
SFMBT1	精巣生殖細胞
SFRP5	網膜
SFTP2	肺
SFTP2	肺
SGCA	心臓
SGCB	嗅球
SGPL1	結腸直腸腺癌

【図 18 - 110】

SGPP1	胎盤
SGTA	心臓
SH2D1A	リンパ芽球性白血病 MOLT 31
SH2D3C	胸腺
SH3BGR	骨格筋
SH3TC1	胸腺
SH3TC2	胎盤
SHANK1	CD56 NK 細胞
SHC2	膵島
SHC3	前前頭皮質
SHH	上頰神経節
SHOX2	視床
SHQ1	リンパ芽球性白血病 MOLT 32
SHROOM2	松果体（夜）
SI	小腸
SIAH1	胎盤
SIAH2	CD71 早期赤血球
SIGLEC1	リンパ節
SIGLEC5	上頰神経節
SIGLEC6	胎盤
SILV	網膜
SIM1	上頰神経節
SIM2	骨格筋
SIRPB1	全血
SIRT1	CD19 B 細胞陰性選択
SIRT4	上頰神経節

【図 18 - 1 1 1】

SIRT5	心臓
SIRT7	CD33 骨髄性
SIX1	下垂体
SIX2	下垂体
SIX3	網膜
SIX5	上頸神経節
SKAP1	CD8 T細胞
SLAMF1	X721 B リンパ芽球
SLC10A1	肝臓
SLC10A2	小腸
SLC12A1	腎臓
SLC12A2	気管
SLC12A6	精巣間質
SLC12A9	CD14 単球
SLC13A2	腎臓
SLC13A3	腎臓
SLC13A4	松果体 (夜)
SLC14A1	CD71 早期赤血球
SLC15A1	上頸神経節
SLC16A10	上頸神経節
SLC16A4	胎盤
SLC16A8	網膜
SLC17A1	上頸神経節
SLC17A3	腎臓
SLC17A4	上頸神経節
SLC17A5	胎盤

【図 18 - 1 1 2】

SLC18A1	骨格筋
SLC18A2	子宮
SLC19A2	副腎皮質
SLC19A3	胎盤
SLC1A5	結腸直腸腺癌
SLC1A6	小脳
SLC1A7	三叉神経節
SLC20A2	甲状腺
SLC22A1	肝臓
SLC22A13	上頸神経節
SLC22A18AS	Raji パーキットリンパ腫
SLC22A2	腎臓
SLC22A3	前立腺
SLC22A4	CD71 早期赤血球
SLC22A6	腎臓
SLC22A7	肝臓
SLC22A8	腎臓
SLC24A1	網膜
SLC24A2	毛様体神経節
SLC24A6	副腎
SLC25A10	肝臓
SLC25A11	心臓
SLC25A17	X721 B リンパ芽球
SLC25A21	慢性骨髄性白血病 K593
SLC25A28	BDCA4 樹状細胞
SLC25A31	精巣

【図 18 - 1 1 3】

SLC25A37	骨髄
SLC25A38	CD71 早期赤血球
SLC25A4	骨格筋
SLC25A42	上頸神経節
SLC26A2	結腸
SLC26A3	結腸
SLC26A4	甲状腺
SLC26A6	リンパ芽球性白血病 MOLT 33
SLC27A2	腎臓
SLC27A5	肝臓
SLC27A6	嗅球
SLC28A3	脳橋
SLC29A1	CD71 早期赤血球
SLC2A11	松果体 (昼)
SLC2A14	結腸直腸腺癌
SLC2A2	胎児肝臓
SLC2A6	CD14 単球
SLC30A10	胎児肝臓
SLC31A1	CD105 内皮性
SLC33A1	BDCA4 樹状細胞
SLC34A1	腎臓
SLC35A3	結腸
SLC35C1	結腸直腸腺癌
SLC35E3	前立腺
SLC37A1	X721 B リンパ芽球
SLC37A4	肝臓

【図 18 - 1 1 4】

SLC38A3	肝臓
SLC38A4	胎児肝臓
SLC38A6	CD105 内皮性
SLC38A7	前前頭皮質
SLC39A7	前立腺
SLC3A1	腎臓
SLC41A3	精巣
SLC45A2	網膜
SLC47A1	副腎皮質
SLC4A1	CD71 早期赤血球
SLC4A3	心臓
SLC5A1	小腸
SLC5A2	腎臓
SLC5A4	上頸神経節
SLC5A5	甲状腺
SLC5A6	胎盤
SLC6A11	骨格筋
SLC6A12	腎臓
SLC6A14	胎児肺
SLC6A15	気管支上皮細胞
SLC6A20	三叉神経節
SLC6A4	松果体 (夜)
SLC6A7	上頸神経節
SLC6A9	CD71 早期赤血球
SLC9A1	胎盤
SLC9A3	上頸神経節

【図 18 - 115】

SLC9A5	前前頭皮質
SLC9A8	CD33 骨髄性
SLCO2B1	肝臓
SLCO4C1	毛様体神経節
SLCO5A1	X721 B リンパ芽球
SLFN12	CD33 骨髄性
SLIT1	リンパ芽球性白血病 MOLT 34
SLIT3	脂肪細胞
SLITRK3	視床下核
SLMO1	上頸神経節
SLURP1	舌
SMC2	リンパ芽球性白血病 MOLT 35
SMCHD1	全血
SMCP	精巣間質
SMG6	虫垂
SMR3A	唾液腺
SMR3B	唾液腺
SMURF1	精巣
SMYD3	慢性骨髄性白血病 K594
SMYD5	脾臓
SNAPC1	精巣間質
SNAPC4	精巣
SNCAIP	子宮体部
SNIP1	淡蒼球
SNX1	胎児甲状腺
SNX16	三叉神経節

【図 18 - 116】

SNX19	上頸神経節
SNX2	CD19 B 細胞陰性選択
SNX24	脊髄
SOAT1	副腎
SOAT2	胎児肝臓
SOCS1	Raji パーキットリンパ腫
SOCS2	慢性骨髄性白血病 K595
SOCS6	結腸
SOD3	甲状腺
SOHLH2	X721 B リンパ芽球
SOS1	脂肪細胞
SOSTDC1	網膜
SOX1	上頸神経節
SOX11	胎児脳
SOX12	胎児脳
SOX18	上頸神経節
SOX5	精巣間質
SP140	CD19 B 細胞陰性選択
SPA17	精巣間質
SPAG1	虫垂
SPAG11B	精巣ライディヒ細胞
SPAG6	精巣
SPANXB1	精巣精細管
SPAST	胎児脳
SPATA2	精巣
SPATA5L1	前骨髄球性白血病 HL69

【図 18 - 117】

SPATA6	精巣間質
SPC25	慢性骨髄性白血病 K596
SPCS3	BDCA4 樹状細胞
SPDEF	前立腺
SPEG	子宮
SPIB	Raji パーキットリンパ腫
SPINT3	精巣生殖細胞
SPO11	三叉神経節
SPPL2B	CD54
SPR	肝臓
SPRED2	胸腺
SRD5A1	胎児脳
SRD5A2	肝臓
SREBF1	副腎皮質
SRF	CD71 早期赤血球
SRR	上頸神経節
SSH3	気管支上皮細胞
SSR3	前立腺
SSSCA1	CD105 内皮性
SST	脾臓
SSTR1	房室結節
SSTR4	毛様体神経節
SSTR5	視床下核
SSX2	上頸神経節
SSX5	肝臓
ST3GAL1	CD8 T 細胞

【図 18 - 118】

ST6GALNAC4	CD71 早期赤血球
ST7	X721 B リンパ芽球
ST7L	卵巣
ST8SIA2	上頸神経節
ST8SIA4	全血
ST8SIA5	副腎
STAB2	リンパ節
STAC	毛様体神経節
STAG3L4	虫垂
STAM2	精巣間質
STARD13	X721 B リンパ芽球
STARD5	子宮体部
STAT2	BDCA4 樹状細胞
STAT5A	リンパ芽球性白血病 MOLT 36
STBD1	脾臓
STC1	平滑筋
STEAP1	前立腺
STEAP3	CD71 早期赤血球
STIL	三叉神経節
STK11	CD71 早期赤血球
STK16	X721 B リンパ芽球
STMN3	扁桃体
STON1	子宮
STRN	毛様体神経節
STRN3	子宮
STS	胎盤

【図 18 - 119】

STX17	上頰神経節
STX2	CD8 T細胞
STX3	全血
STX6	全血
STYK1	三叉神経節
SUCLG1	腎臓
SULT1A3	毛様体神経節
SULT2A1	副腎
SULT2B1	舌
SUOX	肝臓
SUPT3H	精巣精細管
SUPV3L1	前骨髄球性白血病 HL70
SURF2	精巣生殖細胞
SUV39H1	CD71 早期赤血球
SVEP1	胎盤
SYCP1	精巣間質
SYCP2	精巣ライディヒ細胞
SYDE1	胎盤
SYF2	骨格筋
SYN3	骨格筋
SYNGR4	精巣
SYNPO2L	心臓
SYP	松果体（夜）
SYT12	三叉神経節
T	X721 B リンパ芽球
TAAR3	上頰神経節

【図 18 - 120】

TAAR5	上頰神経節
TAC1	尾状核
TAC3	胎盤
TACR3	脾臓
TAF4	リンパ芽球性白血病 MOLT 37
TAF5L	CD71 早期赤血球
TAF7L	精巣生殖細胞
TAL1	CD71 早期赤血球
TANC2	上頰神経節
TAP2	CD56 NK 細胞
TARBP1	CD55
TAS2R1	淡蒼球
TAS2R14	上頰神経節
TAS2R7	上頰神経節
TAS2R9	視床下核
TASP1	上頰神経節
TAT	肝臓
TBC1D12	脊髄
TBC1D13	腎臓
TBC1D16	脂肪細胞
TBC1D22A	CD19 B 細胞陰性選択
TBC1D22B	CD71 早期赤血球
TBC1D29	後根神経節
TBC1D8B	下垂体
TBCA	上頰神経節
TBCD	リンパ芽球性白血病 MOLT 38

【図 18 - 121】

TBCE	CD56
TBL1Y	上頰神経節
TBL2	精巣
TBP	精巣間質
TBRG4	Raji パーキットリンパ腫
TBX10	骨格筋
TBX19	下垂体
TBX21	CD56 NK 細胞
TBX3	副腎
TBX4	側頭葉
TBX5	上頰神経節
TCHH	胎盤
TCL1B	房室結節
TCL6	心筋細胞
TCN2	腎臓
TCP11	精巣間質
TDP1	精巣間質
TEAD3	胎盤
TEAD4	結腸直腸腺癌
TEC	肝臓
TECTA	上頰神経節
TESK2	CD19 B 細胞陰性選択
TEX13B	骨格筋
TEX14	精巣精細管
TEX15	精巣精細管
TEX28	精巣

【図 18 - 122】

TFAP2A	胎盤
TFAP2B	骨格筋
TFAP2C	胎盤
TFB1M	前骨髄球性白血病 HL71
TFB2M	慢性骨髄性白血病 K597
TFCP2L1	唾液腺
TFDP1	CD71 早期赤血球
TFDP3	上頰神経節
TFEC	CD33 骨髄性
TFF3	脾臓
TFR2	肝臓
TGDS	脾臓
TGFB1H1	子宮
TGM2	胎盤
TGM3	舌
TGM4	前立腺
TGM5	肝臓
TGS1	CD105 内皮性
THADA	CD4 T 細胞
THAP10	全脳
THAP3	Raji パーキットリンパ腫
THBS3	精巣
THG1L	CD105 内皮性
THNSL2	肝臓
THRB	上頰神経節
THSD1	脾臓

【図 18 - 1 2 3】

THSD4	上頰神経節
THSD7A	胎盤
THUMPD2	リンパ芽球性白血病 MOLT 39
TIMM22	全脳
TIMM50	皮膚
TIMM8B	心臓
TIMP2	胎盤
TLE3	全血
TLE6	CD71 早期赤血球
TLL1	上頰神経節
TLL2	心臓
TLR3	精巣間質
TLR7	BDCA4 樹状細胞
TLX3	心筋細胞
TM4SF20	小腸
TM4SF5	肝臓
TM7SF2	副腎
TMCC1	脾臓
TMCC2	CD71 早期赤血球
TMC03	平滑筋
TMEM104	皮膚
TMEM111	CD71 早期赤血球
TMEM110	肝臓
TMEM121	CD14 単球
TMEM135	脂肪細胞
TMEM140	全血

【図 18 - 1 2 4】

TMEM149	BDCA4 樹状細胞
TMEM159	心臓
TMEM186	X721 B リンパ芽球
TMEM187	肺
TMEM119	上頰神経節
TMEM2	胎盤
TMEM209	上頰神経節
TMEM39A	下垂体
TMEM45A	皮膚
TMEM48	X721 B リンパ芽球
TMEM53	肝臓
TMEM57	CD71 早期赤血球
TMEM62	帯状皮質
TMEM63A	CD4 T細胞
TMEM70	骨格筋
TMLHE	上頰神経節
TMPRSS2	前立腺
TMPRSS3	小腸
TMPRSS5	嗅球
TMPRSS6	肝臓
TNFAIP6	平滑筋
TNFRSF10C	全血
TNFRSF10D	心筋細胞
TNFRSF11A	虫垂
TNFRSF11B	甲状腺
TNFRSF14	Raji パーキットリンパ腫

【図 18 - 1 2 5】

TNFRSF25	CD4 T細胞
TNFRSF4	リンパ節
TNFRSF8	X721 B リンパ芽球
TNFRSF9	毛様体神経節
TNFSF11	リンパ節
TNFSF14	X721 B リンパ芽球
TNFSF8	CD4 T細胞
TNFSF9	前骨髄球性白血病 HL72
TNIP2	Raji パーキットリンパ腫
TNN	松果体（夜）
TNNI1	骨格筋
TNNI3	心臓
TNNI3K	上頰神経節
TNNT1	骨格筋
TNNT2	心臓
TNP1	精巣間質
TNP2	精巣間質
TNR	骨格筋
TNS4	結腸直腸腺癌
TNXA	副腎皮質
TNXB	副腎皮質
TOMHL1	気管支上皮細胞
TOMM22	X721 B リンパ芽球
TOP3B	慢性骨髄性白血病 K598
TOX3	結腸
TOX4	上頰神経節

【図 18 - 1 2 6】

TP53BP1	松果体（夜）
TP73	骨格筋
TPPP3	胎盤
TPSAB1	肺
TRABD	BDCA4 樹状細胞
TRADD	CD4 T細胞
TRAF1	X721 B リンパ芽球
TRAF2	Raji パーキットリンパ腫
TRAF3IP2	気管支上皮細胞
TRAF6	慢性骨髄性白血病 K599
TRAK1	CD19 B細胞陰性選択
TRAK2	CD71 早期赤血球
TRDMT1	上頰神経節
TRDN	舌
TREH	腎臓
TREML2	胎盤
TRH	視床下部
TRIM10	CD71 早期赤血球
TRIM13	精巣間質
TRIM15	脾臓
TRIM17	毛様体神経節
TRIM21	全血
TRIM23	扁桃体
TRIM25	胎盤
TRIM29	舌
TRIM31	骨格筋

【図 18 - 127】

TRIM32	小脳
TRIM36	扁桃体
TRIM46	CD71 早期赤血球
TRIM68	CD56 NK 細胞
TRIO	胎児脳
TRIP10	骨格筋
TRIP11	精巣間質
TRMT12	CD105 内皮性
TRMU	CD8 T 細胞
TRPA1	上頸神経節
TRPC5	上頸神経節
TRPM1	網膜
TRPM2	BDCA4 樹状細胞
TRPM8	骨格筋
TRPV4	上頸神経節
TRRAP	リンパ芽球性白血病 MOLT 40
TSGA10	精巣間質
TSHB	下垂体
TSKS	精巣間質
TSPAN1	気管
TSPAN15	嗅球
TSPAN32	CD8 T 細胞
TSPAN5	CD71 早期赤血球
TSPAN9	心臓
TSSC4	心臓
TSTA3	CD105 内皮性

【図 18 - 128】

TTC15	精巣間質
TTC22	上頸神経節
TTC23	Raji パーキットリンパ腫
TTC27	慢性骨髄性白血病 K600
TTC28	胎児脳
TTC9	胎児脳
TTLL12	CD105 内皮性
TTLL4	精巣
TTLL5	精巣間質
TPPA	房室結節
TTY9A	上頸神経節
TUBA4B	Raji パーキットリンパ腫
TUBA8	上頸神経節
TUBAL3	小腸
TUBB4Q	骨格筋
TUBD1	上頸神経節
TUFM	上頸神経節
TUFT1	皮膚
TWSG1	平滑筋
TYR	網膜
TYRP1	網膜
U2AF1	上頸神経節
UAPIL1	X721 B リンパ芽球
UBA1	上頸神経節
UBE2D1	全血
UBE2D4	肝臓

【図 18 - 129】

UBFD1	CD105 内皮性
UBQLN3	精巣間質
UCN	松果体（夜）
UCP1	胎児甲状腺
UFC1	三叉神経節
UGT2A1	房室結節
UGT2B15	肝臓
UGT2B17	虫垂
ULBP1	小脳
ULBP2	気管支上皮細胞
UMOD	腎臓
UNC119	Raji パーキットリンパ腫
UNC5C	上頸神経節
UNC93A	胎児肝臓
UNC93B1	BDCA4 樹状細胞
UPB1	肝臓
UPF1	前立腺
UPK1A	前立腺
UPK1B	気管
UPK3A	前立腺
UPK3B	肺
UPP1	気管支上皮細胞
UQCC	Raji パーキットリンパ腫
UQCRC1	心臓
UQCRFS1	上頸神経節
URM1	心臓

【図 18 - 130】

UROD	CD71 早期赤血球
USH2A	松果体（昼）
USP10	全血
USP12	CD71 早期赤血球
USP13	骨格筋
USP18	X721 B リンパ芽球
USP19	三叉神経節
USP2	精巣生殖細胞
USP27X	上頸神経節
USP29	上頸神経節
USP32	精巣間質
USP6NL	房室結節
UTRN	精巣間質
UTS2	CD56 NK 細胞
UTY	毛様体神経節
UVRAG	CD19 B 細胞陰性選択
VAC14	骨格筋
VARS	X721 B リンパ芽球
VASH1	松果体（夜）
VASH2	胎児脳
VASP	全血
VAV2	CD19 B 細胞陰性選択
VAV3	胎盤
VAX2	上頸神経節
VCPIP1	CD33 骨髄性
VENTX	CD33 骨髄性

【図 18 - 131】

VGF	脾島
VGLL1	胎盤
VGLL3	胎盤
VILL	結腸
VIPR1	肺
VLDLR	脾島
VNN2	全血
VNN3	CD33 骨髄性
VPRBP	精巣間質
VPREB1	CD57
VPS13B	CD8 T 細胞
VPS33B	精巣
VPS45	松果体（昼）（pineal day）
VPS53	皮膚
VSIG4	肺
VSX1	上頰神経節
VTGN1	気管
WARS2	X721 B リンパ芽球
WASL	結腸
WDR18	X721 B リンパ芽球
WDR25	肺
WDR43	Daudi パーキットリンパ腫
WDR55	CD4 T 細胞
WDR5B	上頰神経節
WDR60	精巣間質
WDR67	CD56 NK 細胞

【図 18 - 132】

WDR70	BDCA4 樹状細胞
WDR78	精巣精細管
WDR8	Raji パーキットリンパ腫
WDR91	X721 B リンパ芽球
WHSC1L1	卵巣
WHSC2	Raji パーキットリンパ腫
WIP11	CD71 早期赤血球
WISP1	子宮体部
WISP3	上頰神経節
WNT11	子宮体部
WNT2B	網膜
WNT3	上頰神経節
WNT4	脾島
WNT5A	結腸直腸腺癌
WNT5B	前立腺
WNT6	結腸直腸腺癌
WNT7A	気管支上皮細胞
WNT7B	骨格筋
WNT8B	皮膚
WRNIP1	三叉神経節
WT1	子宮
WWC3	CD19 B 細胞陰性選択
XCL1	CD56 NK 細胞
XK	CD71 早期赤血球
XPNPEP2	腎臓
XPO4	松果体（昼）

【図 18 - 133】

XPO6	全血
XPO7	CD71 早期赤血球
XRCC3	結腸直腸腺癌
YAF2	骨格筋
YBX2	精巣
YIF1A	肝臓
YIPF6	CD71 早期赤血球
YWHAQ	骨格筋
YY2	子宮体部
ZAK	後根神経節
ZAP70	CD56 NK 細胞
ZBED4	後根神経節
ZBTB10	上頰神経節
ZBTB17	Raji パーキットリンパ腫
ZBTB24	皮膚
ZBTB3	上頰神経節
ZBTB33	上頰神経節
ZBTB40	CD4 T 細胞
ZBTB43	CD33 骨髄性
ZBTB5	CD19 B 細胞陰性選択
ZBTB6	上頰神経節
ZBTB7B	卵巣
ZC3H12A	平滑筋
ZC3H14	精巣間質
ZCCHC2	唾液腺
ZCWPW1	精巣生殖細胞

【図 18 - 134】

ZDHHC13	X721 B リンパ芽球
ZDHHC14	Raji パーキットリンパ腫
ZDHHC18	全血
ZDHHC3	精巣間質
ZER1	CD71 早期赤血球
ZFHX4	平滑筋
ZFP2	上頰神経節
ZFP30	毛様体神経節
ZFPM2	小脳
ZFR2	三叉神経節
ZFYVE9	帯状皮質
ZG16	結腸
ZGPAT	肝臓
ZIC3	小脳
ZKSCAN1	脾臓
ZKSCAN5	CD19 B 細胞陰性選択
ZMAT5	肝臓
ZMYM1	上頰神経節
ZMYND10	精巣
ZNF124	子宮体部
ZNF132	皮膚
ZNF133	CD58
ZNF135	CD59
ZNF136	CD8 T 細胞
ZNF14	三叉神経節
ZNF140	上頰神経節

【図 18 - 135】

ZNF157	三叉神経節
ZNF167	虫垂
ZNF175	慢性骨髄性白血病 K601
ZNF177	精巣精細管
ZNF185	舌
ZNF193	卵巣
ZNF200	全血
ZNF208	肝臓
ZNF214	上頤神経節
ZNF215	後根神経節
ZNF223	毛様体神経節
ZNF224	CD8 T細胞
ZNF226	松果体（夜）
ZNF23	CD71 早期赤血球
ZNF235	上頤神経節
ZNF239	精巣精細管
ZNF250	皮膚
ZNF253	上頤神経節
ZNF259	精巣
ZNF264	CD4 T細胞
ZNF267	全血
ZNF273	皮膚
ZNF274	CD19 B 細胞陰性選択
ZNF280B	精巣間質
ZNF286A	上頤神経節
ZNF304	上頤神経節

【図 18 - 136】

ZNF318	X721 B リンパ芽球
ZNF323	上頤神経節
ZNF324	胸腺
ZNF331	副腎皮質
ZNF34	胎児甲状腺
ZNF343	毛様体神経節
ZNF345	上頤神経節
ZNF362	房室結節
ZNF385D	上頤神経節
ZNF391	精巣間質
ZNF415	精巣間質
ZNF430	CD8 T細胞
ZNF434	淡蒼球
ZNF443	三叉神経節
ZNF446	上頤神経節
ZNF45	CD60
ZNF451	CD71 早期赤血球
ZNF460	三叉神経節
ZNF467	全血
ZNF468	CD56 NK 細胞
ZNF471	骨格筋
ZNF484	房室結節
ZNF507	胎児肝臓
ZNF510	虫垂
ZNF516	子宮
ZNF550	側頭葉

【図 18 - 137】

ZNF556	毛様体神経節
ZNF557	毛様体神経節
ZNF587	上頤神経節
ZNF589	上頤神経節
ZNF606	胎児脳
ZNF672	CD71 早期赤血球
ZNF696	三叉神経節
ZNF7	骨格筋
ZNF711	精巣生殖細胞
ZNF717	虫垂
ZNF74	後根神経節
ZNF770	骨格筋
ZNF771	房室結節
ZNF780A	上頤神経節
ZNF79	リンパ芽球性白血病 MOLT 41
ZNF8	上頤神経節
ZNF80	三叉神経節
ZNF804A	Daudi バークットリンパ腫
ZNF821	精巣間質
ZNHIT2	精巣
ZP2	小脳
ZPBP	精巣間質
ZSCAN16	CD19 B 細胞陰性選択
ZSCAN2	骨格筋
ZSWIM1	毛様体神経節
ZW10	上頤神経節

【図 18 - 138】

ZXDB	毛様体神経節
ZZZ3	CD61

フロントページの続き

- (72)発明者 クエイク, スティーブン アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94305, スタンフォード, アルバード ロー 636
- (72)発明者 ファン, ヘイ-ムン クリスティーナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94538, フリーモント, インパティエンス コモン 5664
- (72)発明者 パン, ウェンイン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94305, スタンフォード, エアシア ファーム レーン 235, アpartment 201エー

審査官 松岡 徹

- (56)参考文献 国際公開第2011/156734(WO, A1)
国際公開第2012/012693(WO, A1)
特表2010-536372(JP, A)
SIEGEL, Sue Rutherford et al., Circulating microRNAs involved in multiple sclerosis, Molecular Biology Reports, 2012年 5月, Vol.39, No.5, Pages 6219-6225
REDELL, John B. et al., Human Traumatic Brain Injury Alters Plasma microRNA Levels, Journal of Neurotrauma, 2010年12月, Vol.27, Pages 2147-2156
LI, Xiaoli et al., Circulatory miR-34a as an RNA-based, noninvasive biomarker for brain aging, AGING, 2011年10月, Vol.3, No.10, Pages 985-1002

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12Q