

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-532014

(P2008-532014A)

(43) 公表日 平成20年8月14日(2008.8.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/566 (2006.01)	GO 1 N 33/566 Z N A	4 H O 4 5
GO 1 N 33/564 (2006.01)	GO 1 N 33/564 Z	
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 I O 2	
CO 7 K 16/32 (2006.01)	CO 7 K 16/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 88 頁)

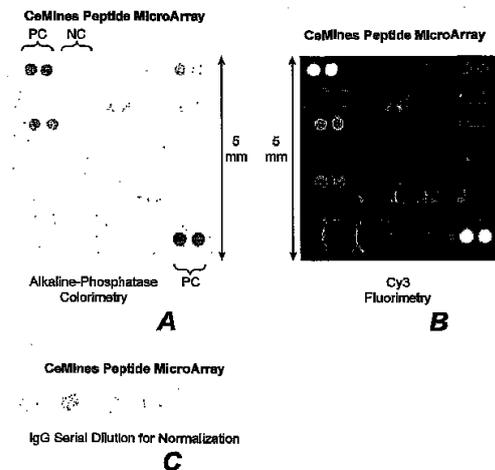
(21) 出願番号	特願2007-557159 (P2007-557159)	(71) 出願人	507282141 セマインズ, インコーポレイティド アメリカ合衆国, コロラド 80403, ゴールデン, マックインタイヤール コート 5802
(86) (22) 出願日	平成18年2月24日 (2006.2.24)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成19年10月2日 (2007.10.2)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/006431	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 国際公開番号	W02006/091734	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開日	平成18年8月31日 (2006.8.31)	(74) 代理人	100134784 弁理士 中村 和美
(31) 優先権主張番号	60/656, 859		
(32) 優先日	平成17年2月24日 (2005.2.24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物試料を分類するための組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は、自己抗体、及びペプチドエピトープによるその検出に関する。本発明はまた、自己抗体パターン及び生物的クラス分けとの相関関係に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料間のクラス分けと相関する自己抗体結合活性を有する一組の有用な (informative) エピトープを同定する方法であって、以下のステップ：

a) 2 以上のクラスの各々について多数の試料における多数のエピトープの自己抗体結合活性を測定し；

b) 当該多数の試料におけるその自己抗体結合活性がクラス分けと相関する程度により、当該エピトープを分類し；及び

c) 当該相関関係が期せずして予想されるよりも強いかなかを決定すること、
を含み、

ここで、期せずして予想されるよりも強く、クラス分けと相関する自己抗体結合活性を有するエピトープは、有用なエピトープであり、それにより一組の有用なエピトープを同定する、前記方法。

【請求項 2】

試料間のクラス分けと相関する自己抗体結合活性を有する有用な一組のエピトープを同定する方法であって、以下のステップ：

a) 2 以上のクラスの各々についての多数の試料における多数のエピトープの自己抗体結合活性を測定し；

b) エピトープ集団を、当該多数の試料と同一のクラスの試料における自己抗体結合活性を有する多数のエピトープから同定し、ここで、当該エピトープ集合は、当該多数の試料とは異なるクラスの試料間のクラス分けと相関する自己抗体結合活性を有する；及び

c) 当該相関関係が期せずして予想されるよりも強いかなかを決定すること、
を含み、

ここで、期せずして予想されるよりも強く、クラス分けに相関する自己抗体結合活性を有するエピトープ集団は、一組の有用なエピトープである、前記方法。

【請求項 3】

多数のペプチドを含む、生物試料の多数のクラス間を識別するためのエピトープマイクロアレイであって、

当該ペプチドの各々は、独立に、多数の特定のクラスから選択される特定のクラスに特徴的な試料において対応するエピトープ結合活性を有し、

これらを合わせると、当該多数のペプチドは、当該多数の特定のクラスのすべてに包括的に特徴的な多数の試料において対応するエピトープ結合活性を有し、

ここで、当該ペプチドの各々の自己抗体結合活性は、独立に、当該多数の特定のクラスのもう 1 つに特徴的な試料よりも、当該多数の特定のクラスの 1 つに特徴的な試料において高い、前記マイクロアレイ。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

癌は、米国では、第二の死因である。慣用的な診断薬及び治療薬における集中的研究にも関わらず、5 年生存率は、過去 25 年で僅かに改善されたに過ぎないより需要のある、効率的な診断薬及び治療薬の開発及び商品化には、用語の複雑さのより良い理解が求められている。

【0002】

観察されたヒト腫瘍への免疫応答に基づいて、血清自己抗体 (「aAB」) が癌の診断に使用できることが示唆されている (Fernandez-Madrid et al., Clin Cancer Res. 5: 139-3-400 (1999))。例えば、特定の血清 aAB の存在は、報告されているところによれば、リスクのある患者の中で肺癌の兆候 (Lubin et al., Nat Med. 1995; 1: 701-2)、及び非-小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の予後 (Blaes et al., Ann Thorac Surg. 2000; 69: 254-8) を予測することができる。しかしながら、特筆すべきは、このような癌研究は、癌の存在又は非存在を決定しない少数のマーカーについて報告されているにすぎず、癌患者の癌-関連

10

20

30

40

50

血清aAB及びその腫瘍-関連抗原の出現に常に焦点が当てられてきた (Vernino et al., Clin. Cancer Res. 10: 7270-5 (2004); Metcalfe et al., Breast Cancer Res. 2: 438-43 (2000); Tan, J. Clin. Invest. 108: 1411-5 (2001); Lubin et al., Nat Med. 1: 701-2 (1995); Torchilin et al., Trends Immunol. 22: 424-7 (2001); Koziol et al., Clin. Cancer Res. 9: 5120-5126, (2003); Zhang et al., Clin. Exp. Immunol. 125: 3-9, (2001)). 更に、任意の個体の腫瘍-関連抗原に特異的な自己抗体が検出される低い頻度は、有用な診断マーカーとしての自己抗体の使用を不可能にしてきた。

【0003】

疾患症状でのaABの多重分析に関する研究は、ほとんど報告されていない。当該分野でのRobinson et al.による先駆的研究が2002年に発表され、様々な生体分子を認識し、全身性紅斑性狼瘡及びリウマチ様関節炎を含む8つの異なったヒト自己免疫疾患に存在する、多数のaABを記載している (Robinson et al., Nat Med. 8: 295-301 (2002))。癌に関する同様の研究は報告されていない。

10

【0004】

現在使用されているaAB検出法のすべては、本質的な利点と弱点を有する。例えば、ELISAによる個々のaABの検出は、容易性を与える。しかしながら、この方法の主な弱点は、他の潜在的に有用な (informative) aABに関してサイレント (silent) であり、そのため、その予測に限定されることである。SEREX分析 (発現cDNAライブラリーの血清分析) は、公知の特異性から、種々のaABの同時識別を可能にする (Gure et al., Cancer Res. 58: 1034-41 (1998))。しかしながら、この方法は、時間と労力を要し、そのため臨床的試験には不向きである。患者血清を用いるウェスタンブロッティングは、タンパク質試料中の可能性のある自己抗原のサイズを迅速に特定するが、使用されるタンパク質試料、及び自己抗体: 抗原複合体の限定された分解により、その情報能力が制限され、自己抗原に関する更なる情報を与えない (Fernandez-Madrid et al., Clin Cancer Res. 5: 1393-400 (1999))。

20

【0005】

結論として、癌、癌のサブクラス、及び疾患のその他の局面に決定的な自己抗体パターンは、記載されていない。更に、癌の診断及び特徴付けに相関する自己抗体及び生物試料中の自己抗体パターンを検出するためのハイ-スループット分析手段は、非常に有益であろう。

30

【発明の開示】

【0006】

本発明は、生物試料中の自己抗体 (aAB) の検出に関し、自己抗体プロファイリングにより決定される、免疫状態の相違を利用して、生理的状态又は表現型 (本明細書ではクラスと称する) を識別し、診断的及び予後の情報を得る。本発明は、抗原-抗体結合を真似るためにペプチドエピトープを使用し、免疫状態の半定量的測定として生物試料中の自己抗体結合活性 (自己抗体プロファイリング) を決定する。診断的及び予後の決定を含む、自己抗体プロファイリング及びクラス予測に役立つ有用なエピトープ集団、並びに特定の疾患クラスの識別に役立つ有用なエピトープ集団を選択する方法を提供する。1つの例では、本明細書で開示されるように、様々な腫瘍状態を有する患者は、診断的関連を有する、血清aABプロファイルの検出可能な差を有する。合成ペプチド群は、癌及び非-癌性試料中の自己抗体結合活性を測定するために使用され、有用なエピトープの垂集団は、特定され、そして癌に関連する免疫状態を特徴付け、高度に正確な癌診断約を提供するために使用される。本明細書に開示されている別の実施例では、肺癌のサブクラスを識別するために役立つ一組の有用なエピトープを提供する。有利なことに、本発明は、自己抗体結合活性パターン認識及び有用なエピトープ集団を使用する。組成物としての多数の自己抗体結合活性の組合せは、単一aABを含む典型的な単一-体バイオマーカーに比べて、正確に癌を特徴付けるより高い可能性を有する。

40

【0007】

様々な癌の診断薬である自己抗体結合活性パターンを検出するために使用することがで

50

きる有用なエピトープ集団に加えて、本発明は、有用なエピトープ集団により検出された自己抗体結合活性パターンに基づいて、疾患の特定のステージ又は腫瘍の組織病理学的表現型を決定するために用いることができる有用なエピトープ集団を提供する。追加的に、本明細書では、有用なエピトープ集団により検出された自己抗体結合活性パターンに基づいて、ある試料を、疾患の兆候が高リスクにある個体由来のものとして分類するために用いることができる、有用なエピトープ集団を提供する。特筆すべきは、遺伝子-アレイとは異なり、本明細書に開示されるaAB-試験のために使用される生物試料は、生検又は時間のかかる試料精製を必要としない。

【0008】

重要なことに、本発明は、エピトープのタンパク質全体又はフラグメントよりもむしろエピトープを自己抗体用のプローブ試料に利用する。本明細書で説明するように、単一タンパク質の異なったフラグメントに対応するエピトープは、異なったクラス由来の試料間でその結合活性の不一致な差を示し得る。結果として、タンパク質又はそのフラグメント（すなわち、多数のエピトープの混合物）を有する自己抗体検出は、クラス分けに関して情報価値がないが、単一タンパク質内の個々のエピトープの使用は、有益性が高いかもしれない。例えば、第一エピトープは、非-癌試料中に特定の頻度で存在するエピトープ結合活性を有することがあり、小細胞肺癌患者由来の試料中の検出可能なエピトープ結合活性を欠くかもしれない。第二エピトープ、これは、同一のタンパク質に対応し、第一エピトープと重複しないが、通常試料及び癌試料の両方で同一の頻度で存在する多数のエピトープ結合活性を有することがある。この場合、第一エピトープは、本明細書で議論するよう

10

20

【0009】

本明細書に開示されている診断的及び予後的方法の別の重要な局面は、特に、通常試料に存在し、疾患試料では減少するエピトープ結合活性を含む、様々な区分の自己抗体を考慮することである。すなわち、本方法は、疾患-関連自己抗原の発現に反応して疾患症状において現れる自己抗体に単に焦点を当てるものではない。むしろ、本発明は、様々なエピトープを利用し、それらの多くは、特定の頻度での通常試料中の高レベルのエピトープ結合活性を検出し、疾患症状に対応する試料中の、低い又は検出不可能なレベルのエピトープ結合活性を明らかにする。このようなエピトープと結合することができる自己抗体が疾患試料中で頻繁に検出できないという事実にもかかわらず、これらのエピトープは、クラス分けに関して情報を与え、本明細書に開示されている診断及び予後の方法に有用である。

30

【0010】

従って、1つの局面では、本発明は、一組の有用なエピトープを識別する方法を提供し、一組のエピトープの自己抗体結合活性は試料間のクラス分けと相関する。本方法は、試料中のその自己抗体結合活性がクラス分けと相関する程度によりエピトープを分類し、そして、当該相関関係が期せずして予想されるよりも強いが否かを決定すること、を含む。自己抗体結合活性が期せずして予想されるよりも強いクラス分けに相関するためのエピトープは、有用なエピトープである。一組の有用なエピトープは、同定される。1つの実施態様では、クラス分けは、公知のクラス間で決定される。好ましくは、クラス分けは、疾患クラスと非-疾患クラスとを識別するものであり、より好ましくは、癌クラスと通常クラスとを識別する。別の好ましい実施態様では、クラス分けは、高リスククラスと非-疾患クラスとを、より好ましくは高リスク癌クラスと非-癌クラスとを識別する。公知のクラスは、化学療法にうまく反応する個体クラスでも、又は化学療法にうまく反応しない個体クラスでもよい。

40

【0011】

別の実施態様では、公知のクラス分けは、疾患のクラス分けであり、好ましくは癌のクラス分けであり、更により好ましくは肺癌クラス分け、乳癌クラス分け、胃腸癌クラス分け、又は前立腺癌クラス分けである。1つの実施態様では、公知のクラス分けは、SCLCク

50

ラスとNSCLCクラスとの間の肺癌クラス分けである。

【 0 0 1 2 】

試料中のその自己抗体結合活性がクラス分けと相関する程度によってエピトープを分類することは、第一クラスでは均一に高く、第二クラスでは均一に低い自己抗体結合活性である、理想化された自己抗体結合活性パターンを特定し、そして、等価なランダムパターンに比べて、自己抗体結合活性が理想化パターンに類似しているための高密度のエピトープが存在するか否かを決定することを含む、近接性分析（例えば、シグナルを、ノイズルーチン、ピアソン相関ルーチン又はユークリッド距離ルーチンに用いること）により実行することができる。シグナル対ノイズルーチンは、下記式：

【 0 0 1 3 】

【 数 1 】

$$P(g,c)=(\mu_1(g)-\mu_2(g))/(\sigma_1(g)+\sigma_2(g))$$

【 0 0 1 4 】

[式中、

gは、エピトープの自己抗体結合活性値であり；

cは、クラス分けであり； $\mu_1(g)$ は、第一クラスについてのgの自己抗体結合活性値の平均であり；

$\mu_2(g)$ は、第二クラスのgの自己抗体結合活性値の平均であり；

$\sigma_1(g)$ は、第一クラスの標準偏差であり；及び

$\sigma_2(g)$ は、第二クラスの標準偏差である。]

で表される。

【 0 0 1 5 】

1つの実施態様では、ノイズルーチンに対するシグナルは、近接性分析を用いずに、癌の分類のための、有用なエピトープについての重み付き多数決を決定するために使用される。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の局面では、重み付き多数決方式を用いてつくられたモデルに従って、クラスの内1つについて、1以上の有用なエピトープ（例えば、20、50、100、150超）の重み付き多数決を決定し、ここで、各多数決（vote）の大きさは、所与のエピトープの試料の自己抗体結合活性、及び所与のエピトープの自己抗体結合活性とクラス分けとの相関度に依拠する；並びに、多数決を合計して勝利（winning）クラスを決定すること、を含む、公知の又は推定上のクラスに試料を帰属する方法である。重み付き多数決方式は下記式：

【 0 0 1 7 】

【 数 2 】

$$V_g = a_g (x_g - b_g)$$

【 0 0 1 8 】

[式中、

V_g は、エピトープgの重み付き多数決であり；

a_g は、エピトープの自己抗体結合活性とクラス分けとの相関関係であり、本明細書でP(g,c)と定義される；

10

20

30

40

50

$b_g = (\mu_1(g) + \mu_2(g)) / 2$ 、これは、第一クラスと第二クラスにおけるエピトープの平均 \log_{10} 自己抗体結合活性値の平均であり、

x_g は、試験される試料におけるエピトープの \log_{10} 自己抗体結合活性値であり；

正のV値は、第一クラスの多数決を示し、負のV値は、第一クラスの負の値を示す（第二クラスの多数決）。]

で表される。予測強度も決定することができる。ここで、予測強度が特定の閾値、例えば 0.3 よりも大きい場合に、試料を勝利クラスに帰属する。予測強度は下記式：

【 0 0 1 9 】

【 数 3 】

$$(V_{win} - V_{lose}) / (V_{win} + V_{lose})$$

10

【 0 0 2 0 】

[式中、 V_{win} 及び V_{lose} は、勝利クラス及び負け (losing) クラスの総多数決である。] により決定される。

【 0 0 2 1 】

本発明はまた、1以上の有用なエピトープ用のクラスの内1つの重み付き多数決を決定すること、ここで、各多数決の大きさは、エピトープの試料の自己抗体結合活性、及びエピトープの自己抗体結合活性とクラス分けとの相関度に依拠する、を含む、試料の分類において使用される、有用なエピトープの重み付き多数決を決定する方法を包含する。多数決は、勝利クラスを決定するために合計することができる。

20

【 0 0 2 2 】

本発明の更に別の実施態様は、推定上のクラスをつくるために自己抗体結合活性により試料を集団化し；そして推定上のクラスに基づくクラス予測を行うことにより、推定上のクラスが有効であるか否かを決定し；及びクラス予測が高い予測強度を有するか否かを評価すること、を含む、2以上の試料から多数の分類を確認する方法である。試料の集合化は、例えば、自己組織化マップに従って行うことができる。自己組織化マップは、多数のノード、Nからつくられ、マップは、競争的学習ルーチンに従うベクトルを集団化する。競争的学習ルーチンは、下記式：

30

【 0 0 2 3 】

【 数 4 】

$$f_{i+1}(N) = f_i(N) + \tau (d(N, N_p), i) (P - f_i(N))$$

【 0 0 2 4 】

[式中、

i = 繰り返し数；

N = 自己組織化マップのノード；

= 学習速度；

P = 対象ワーキングベクトル；

d = 距離；

N_p = P に最も近くマッピングされるノード；及び

$f_i(N)$ は i での N の位置である。]

で表される。推定上のクラスが重み付き多数決方式をつくるための有効なステップか否かを決定することは、本明細書に記載されるように行うことができ、クラス予測は試料で行うことができる。

40

50

【 0 0 2 5 】

本発明はまた、少なくとも1つのエピトープについての自己抗体結合活性について試料を評価し；そして、重み付き多数決方式でつくられたモデルを用いて、モデルの自己抗体結合活性に関して、試料の自己抗体結合活性の関数として試料を分類すること、を含む、個体から得られた試料をクラスに分類する方法に関する。

【 0 0 2 6 】

本発明はまた、個体から得られた試料を分類するための、例えば、コンピュータ装置における使用のための、方法に関する。本方法は、重み付き多数決方式によりつくられたモデルを提供し；少なくとも1つのエピトープの自己抗体結合活性について試料を評価して、それによって、各エピトープの自己抗体結合活性値を得；重み付き多数決方式を用いつくられたモデルを用いて、試料の自己抗体結合活性をモデルと比較することを含む試料の分類をし、それによって分類を得；及び分類の出力表示を提供すること、を含む。重み付き多数決方式のルーチン及び近接性分析を本明細書に記載する。本方法は、試料の一連の自己抗体結合活性値を示すベクトルを用いて実行することができる。ベクトルは、コンピュータ装置により提供され、次いで上記のステップに供される。本方法は、モデルの相互検証を更に含む。モデルの相互検証は、モデルをつくるために使用される試料を除き又は保留し；重み付き多数決ルーチンを用いて、除いた試料なしで分類するための相互検証モデルをつくり；相互検証モデルを用いて、除いた試料の自己抗体結合活性値を、相互検証モデルの自己抗体結合活性値と比較することにより、除いた試料を勝利クラスに分類し；及び、除いた試料の相互検証モデル分類に基づいて、除いた試料の勝利クラスの予測強度を決定すること、を含む。本方法は、取るに足らない変化を示す試料中の自己抗体結合活性値を除き；ベクトルの自己抗体結合活性を標準化し；及び/又は当該値を設計し直すことを更に含むことができる。本方法は、集団（例えば、形成されたワーキングクラスタ）を示す出力を提供することを更に含む。

【 0 0 2 7 】

本発明はまた、試験される少なくとも1つの試料が分類される、少なくとも1つの従来知られていないクラス（例えば、癌クラス）を確認する方法であって、試料が個体から得られる、前記方法を包含する。本方法は、2つ以上の試料由来の多数のエピトープの自己抗体結合活性値を得；試料の各々のベクターを形成し、ここで、各ベクトルは、対応する試料中の自己抗体結合活性を示す一連の自己抗体結合活性値である；及び、クラスタリングルーチンを用い；同様の自己抗体結合活性を示すベクターと一緒に集団化されて（例えば、自己組織化マップを用いて）、ワーキングクラスタを形成するように、試料のベクトルをグループ化すること、ここで、ワーキングクラスタは少なくとも1つの従来知られていないクラスを特定する、を含む。従来知られていないクラスは、本明細書に記載の重み付き多数決方式のための方法を用いて確認される。自己組織化マップは、多数のノード、Nから形成され、競争的学習ルーチンに従うベクトルを集団化する。競争的学習ルーチンは、下記式：

【 0 0 2 8 】

【 数 5 】

$$f_{i+1}(N) = f_i(N) + \alpha(d(N, N_p), i)(P - f_i(N))$$

【 0 0 2 9 】

[式中、

i = 繰り返し数；

N = 自己組織化マップのノード；

= 学習速度；

P = 対象ワーキングベクトル；

10

20

30

40

50

d= 距離 ;

$N_p = P$ に最も近くマッピングされるノード ; 及び

$f_i(N)$ は i での N の位置である。]

で表される。

【0030】

本発明はまた、特定のクラス予測に役立つ有用なエピトープの数を増加させる方法を提供する。本方法は、エピトープの自己抗体結合活性とクラス分けとの相関関係を決定し、エピトープが有用なエピトープであるか否かを決定することを、を含む。1つの実施態様では、本発明は、ノイズルーチンに対するシグナルの使用を含む、エピトープが有用なものであると決定される場合、すなわち、有意な予測を有する場合には、他の有用なエピトープと組み合わせることができ、クラス予測のために、本明細書に記載の重み付き多数決方式モデルに従って使用することができる。

10

【0031】

1つの実施態様では、第一クラスの試料についての2以上のエピトープの平均抗体結合活性 (\pm SEM) を、第二クラスの試料についての2以上のエピトープの平均抗体結合活性 (\pm SEM) と比較する。両側スチューデント t -検定を用いる近接性分析は、有用なエピトープを同定するために行う。

【0032】

1つの実施態様では、本発明は、試料間のクラス分けと相関する自己抗体結合活性を有する一組の有用なエピトープを識別する方法であって、以下のステップ :

20

(a) 2以上のクラスの各々の多数の試料における多数のエピトープの自己抗体結合活性を決定し ;

(b) エピトープの集団と、多数の試料由来の同一のクラスの試料中における自己抗体結合活性を有する多数のエピトープとを識別し、ここで、エピトープの集団は、多数の試料由来の様々なクラスの試料間のクラス分けに相関する自己抗体結合活性を有する ; 及び

(c) 相関関係が期せずして予想されるよりも強いかなかを決定すること ;

ここで、期せずして予想されるよりも強いクラス分けと相関する自己抗体結合活性を有するエピトープの集団は、一組の有用なエピトープである、を含む、前記方法を提供する。

【0033】

30

好ましい実施態様では、パターン認識アルゴリズムは、2以上のクラスの各々のための多数の試料における多数のエピトープの自己抗体結合活性を用いて、一組の有用なエピトープを識別するために使用される。パターン認識アルゴリズムは、試料間のクラスを識別するために使用することができる自己抗体結合活性の集団を認識する。好ましい実施態様では、パターン認識アルゴリズムは、得られたパターンを確認するために使用される。好ましい実施態様では、神経回路網パターン認識アルゴリズムが使用される。別の好ましい実施態様では、サポートベクタマシンアルゴリズムがパターン認識のために使用される。小数の試料が使用されるとき、サポートベクタマシンアルゴリズムが好ましく使用される。トレーニングは、例えば、識別されることになる任意のクラス由来の試料、例えば癌試料又は対照試料、を使用することができる。

40

【0034】

本発明はまた、試料をクラスに分類するためのコンピュータ装置に関する。ここで、試料は個体から得られ、当該装置は以下 : 試料の自己抗体結合活性値のソース ; ソースからの自己抗体結合活性値を受けように連結された、デジタルプロセッサによって実行されるプロセッサルーチン、ここで、構成されたモデルに対する試料の自己抗体結合活性値を、重み付き多数決方式又はパターン認識アルゴリズム及びトレーニング試料と比較することにより、プロセッサルーチンは、試料の分類を決定する ; 並びに、試料の分類の指標を提供するための、デジタルプロセッサに連結されたアウトプットアセンブリ、を含む。モデルは、本明細書に記載の重み付き多数決方式、又は本明細書に記載のパターン認識アルゴリズム及びトレーニング試料を用いて構成される。アウトプットアセンブリは、分類の

50

表示を含む。

【0035】

更に別の実施態様では、試験される少なくとも1つの試料を分類するためのモデルを構築するためのコンピュータ装置である。ここで、当該装置は、2以上のクラスに属する2以上の試料由来の自己抗体結合活性値のベクトルソース、ここで、当該ベクトルは、試料の一連の自己抗体結合活性値である；及び、ソース由来のベクトルの自己抗体結合活性値を受けるとして連結された、デジタルプロセッサにより実行されるプロセッサルーチン、ここで、当該プロセッサルーチンは、自己抗体結合活性値に基づいて試料を分類し、かつ重み付き多数決方式を利用して関連エピトープの一部分を有するモデルを構築するための、関連するエピトープを決定する、を含む。装置は、取るに足らない変化を示す試料における自己抗体結合活性値を除去するための、ソースとプロセッサルーチンとを連結した、フィルタ；及び、自己抗体結合活性値を標準化するための、フィルタに連結された正規化群、を更に含むことができる。アウトプットアセンブリは、グラフ表示でよい。

10

【0036】

本発明はまた、試験される少なくとも1つの試料を分類するためのモデルを構築するためのコンピュータ装置を含む。ここで、当該モデルは、パターン認識アルゴリズム及びトレーニング試料の使用により構築される自己抗体結合活性パターンに基づく。

【0037】

本発明はまた、試料をクラスに分類するための機械可読コンピュータアセンブリを含む。ここで、当該試料は個体から得られ、当該コンピュータアセンブリは、試料の自己抗体結合活性値のソース；ソース由来の自己抗体結合活性値を受けるとして連結された、デジタルプロセッサにより実行されるプロセッサルーチン、ここで、当該プロセッサルーチンは、構成されるモデルに対する試料の自己抗体結合活性値を、重み付き多数決方式を比較することにより、試料の分類を決定する；及び、試料の分類の指標を提供するための、デジタルプロセッサに連結された、アウトプットアセンブリ、を含む。本発明はまた、試験される少なくとも1つの試料を分類するためのモデルを構築するための、機械可読コンピュータアセンブリを含む。ここで、当該コンピュータアセンブリは、2以上のクラスに属する2以上の試料由来の自己抗体結合活性値のベクトルソース、当該ベクトルは、試料の一連の自己抗体結合活性値である；及び、ソース由来のベクトルの自己抗体結合活性値を受けるとして連結された、デジタルプロセッサにより実行されるプロセッサルーチン、ここで、当該プロセッサルーチンは、試料を分類し、かつ重み付き多数決方式を利用して関連エピトープの一部分を有するモデルを構築するための、関連するエピトープを決定する、を含む。

20

30

【0038】

本発明はまた、デジタルプロセッサにより実行されるプロセッサルーチンを含む、試料をクラスに分類するための機械可読コンピュータアセンブリを含む。ここで、当該プロセッサルーチンは、パターン認識アルゴリズム及びトレーニング試料の使用により構築された自己抗体結合活性パターンに基づいて、試料の自己抗体結合活性とモデルとを比較することにより、試料の分類を決定する。

【0039】

1つの実施態様では、本発明は、疾患を有する個体のための治療プランを決定する方法であって、以下：個体から試料を得；少なくとも1つのエピトープについての試料の自己抗体結合活性を評価し；重み付き多数決方式を用いて構築されたコンピュータモデルを使用し；モデル試料に関する自己抗体結合活性の関数として試料を疾患クラスに分類し；及び、疾患クラスを使用して、治療プランを決定すること、を含む、前記方法を含む。別の適用は、個体由来の試料が得られるその個体の診断法又は個体の診断を助ける方法であって、以下：少なくとも1つのエピトープのための自己抗体結合活性用試料を評価し；及び重み付き多数決方式を用いて構築されたコンピュータモデルを用いて、試料を、モデルの自己抗体結合活性について試料の自己抗体結合活性を評価することを含む疾患クラスに分類し；及び、個体を診断する又は個体の診断を助けること、を含む、前記方法である。本

40

50

発明は、疾患クラスを治療するためにデザインされた薬物の有効性を決定する方法であって、個体を薬物に供し、以下：薬物に供した個体由来の試料を得；少なくとも1つのエピトープについて自己抗体結合活性用の試料を評価し；及び、重み付き多数決方式を用いて構築されたモデルを用いて、モデルの自己抗体結合活性と比較して試料の自己抗体結合活性を評価することを含む、試料を疾患クラスに分類すること、を含む、前記方法を含む。更に別の適用は、個体由来の試料を得；少なくとも1つのエピトープについて自己抗体結合活性用の試料を評価し；及び、重み付き多数決方式を用いて構築されたモデルを用いて、モデルの自己抗体結合活性と比較して試料の自己抗体結合活性を評価することを含む、試料を疾患クラスに分類すること、を含む、個体が表現型クラスに属するか否かを決定する方法である。

10

【0040】

別の実施態様では、治療プランを決定する方法が、パターン認識アルゴリズム及びトレーニング試料の使用により構築された自己抗体結合活性パターンに基づいて、コンピュータモデルを用いて2以上のエピトープについて患者試料の自己抗体結合活性を評価することを含む。

【0041】

1つの局面では、本発明は、乳癌診断のために一組の有用なエピトープを提供する。好ましい実施態様では、本発明は、図2に開示されているものからなる群より選ばれる、1~27、より好ましくは2~27、より好ましくは5~27、より好ましくは10~27、より好ましくは15~27、より好ましくは20~27、より好ましくは25~27の、有用なエピトープを含む、エピトープが乳癌のために有益である、一組の有用なエピトープを提供する。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図2に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図2に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図2に開示されているものから本質的になる。

20

【0042】

別の好ましい実施態様では、本発明は、一組の有用なエピトープであって、表2に開示されているものからなる群より選ばれる、1~51、より好ましくは2~51、より好ましくは5~51、より好ましくは10~51、より好ましくは15~51、より好ましくは20~51、より好ましくは25~51、より好ましくは30~51、より好ましくは35~51、より好ましくは40~51、より好ましくは45~51の、有用なエピトープを含む、エピトープが肺癌、特にNSCLCのために有益である、一組の有用なエピトープを提供する。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表2に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表2に開示されているものから本質的になる。

30

【0043】

1つの局面では、本発明は、NSCLCとSCLCとを識別するために一組の有用なエピトープを提供する。好ましい実施態様では、本発明は、図3に開示されているものからなる群より選ばれる、1~28、より好ましくは2~28、より好ましくは5~28、より好ましくは10~28、より好ましくは15~28、より好ましくは20~28、より好ましくは25~28の、有用なエピトープを含む、エピトープが肺癌、特にNSCLCとSCLCとを識別するために有益である、一組の有用なエピトープを提供する。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図3に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図3に開示されているものから本質的になる。

40

【0044】

1つの局面では、本発明は、NSCLCとSCLCとを識別するために一組の有用なエピトープを提供する。好ましい実施態様では、本発明は、表2に開示されているものからなる群より選ばれる、1~51、より好ましくは2~51、より好ましくは5~51、より好ましくは10~51、より好ましくは15~51、より好ましくは20~51、より好ましくは25~51、より好ましくは30~51、より好ましくは35~51、より好ましくは40~51、より好ましくは45~51の、有用なエピトープを含む、エピトープがNSCLCとSCLCとを識別するために有益である、一

50

組の有用なエピトープを提供する。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表2に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表2に開示されているものから本質的になる。

【0045】

別の好ましい実施態様では、本発明は、表11に開示されているものからなる群より選ばれる、1~25、より好ましくは2~25、より好ましくは5~25、より好ましくは10~25、より好ましくは15~25、より好ましくは20~25の、有用なエピトープを含む、エピトープが肺癌、特にNSCLCの診断に有益である、一組の有用なエピトープを提供する。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表11に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表11に開示されているものから本質的になる。

10

【0046】

1つの局面では、本発明はまた、特定のクラス分けのための一組の有用なエピトープを識別するために有用であるペプチド群を提供する。1つの実施態様では、ペプチド群は、表1に開示されているペプチドの群から選ばれる、1~1448、より好ましくは2~1448、より好ましくは5~1448、より好ましくは10~1448、より好ましくは25~1448、より好ましくは50~1448、より好ましくは100~1448、より好ましくは250~1448、より好ましくは500~1448、より好ましくは750~1448、より好ましくは1000~1448、より好ましくは1250~1448ペプチド、及び/又は、表10に開示されているペプチドの群から選ばれる、1~31、より好ましくは2~31、より好ましくは5~31、より好ましくは10~31、より好ましくは15~31、より好ましくは20~31、より好ましくは25~31ペプチド、及び/又は、表9に開示されているペプチドの群から選ばれる、1~83、より好ましくは2~83、より好ましくは5~83、より好ましくは10~83、より好ましくは15~83、より好ましくは20~83、より好ましくは25~83、より好ましくは50~83、より好ましくは75~83ペプチド、及び/又は、表8に開示されているペプチドの群から選ばれる、1~42、より好ましくは2~42、より好ましくは5~42、より好ましくは10~42、より好ましくは15~42、より好ましくは20~42、より好ましくは25~42、より好ましくは30~42、より好ましくは35~42ペプチド、及び/又は表7に開示されているペプチドの群から選ばれる、1~52、より好ましくは2~52、より好ましくは5~52、より好ましくは10~52、より好ましくは15~52、より好ましくは20~52、より好ましくは25~52、より好ましくは30~52、より好ましくは35~52、より好ましくは40~52、より好ましくは45~52ペプチドを含む。

20

30

【0047】

1つの局面では、本発明は、生物試料の多数のクラス間を識別するためのエピトープマイクロアレイを提供する。ここで、当該マイクロアレイは多数のペプチドを含み、各ペプチドは独立に、多数の特定のクラスから選択される特定のクラスに特徴的な試料において、対応するエピトープ結合活性を有し；総合すると、多数のペプチドは多数の特定のクラスのすべてに包括的に特徴的である多数の試料において、対応するエピトープ結合活性を有し；各ペプチドの自己抗体結合活性は独立して、多数の特定のクラスの内他の1つに特徴的な試料よりも、多数の特定のクラスの内1つに特徴的な試料では高い。

40

【0048】

好ましい実施態様では、本発明は、生物試料について第一クラスと第二クラスとを識別するためのエピトープマイクロアレイを提供する。エピトープマイクロアレイは、多数のペプチドを含み、各ペプチドは、独立して、第一クラスに特徴的な試料又は第二クラスに特徴的な試料において対応するエピトープ結合活性を有し；総合すれば、多数のペプチドは、第一クラス及び第二クラスに包括的に特徴的である試料において対応するエピトープ結合活性を有し；各ペプチドの自己抗体結合活性は独立して、他のクラスに特徴的な試料におけるその自己抗体結合活性に比較して、第一クラス又は第二クラスのいずれかに特徴的な試料において高い。

【0049】

好ましい識別可能なクラスは、非-疾患クラスと疾患クラス、より好ましくは非-癌クラ

50

スと癌クラスを含み、後者は、好ましくは肺癌、乳癌、胃腸癌又は前立腺癌である。他の好ましい識別可能なクラスは、高リスクのクラスと非-疾患クラスであり、好ましくは高リスクの癌クラスと非-癌クラスである。他の好ましい識別可能なクラスは、識別可能な癌クラス、例えば識別可能な肺癌クラス、例えばNSCLCとSCLCである。他の好ましい識別可能な癌クラスは、転移性癌と非-転移性癌のクラスである。

【0050】

好ましい実施態様では、エピトープマイクロアレイの2以上のペプチドは、単一タンパク質の異なった部位、好ましくは単一タンパク質の非-重複部位に対応する。

【0051】

別の好ましい実施態様では、本発明は、肺癌、特にNSCLCの診断に有用なエピトープマイクロアレイを提供する。ここで、当該アレイは、表11に開示されているものからなる群より選ばれる、1-25、より好ましくは2~25、より好ましくは5~25、より好ましくは10~25、より好ましくは15~25、より好ましくは20~25の、有用なエピトープを含む。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表11に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表11に開示されているものから本質的になる。

10

【0052】

別の好ましい実施態様では、本発明は、肺癌、特にNSCLCの診断に有用なエピトープマイクロアレイを提供する。ここで、当該アレイは、表2に開示されているものからなる群より選ばれる、1~51、より好ましくは2~51、より好ましくは5~51、より好ましくは10~51、より好ましくは15~51、より好ましくは20~51、より好ましくは25~51、より好ましくは30~51、より好ましくは35~51、より好ましくは40~51、より好ましくは45~51の、有用なエピトープを含む。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表2に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表2に開示されているものから本質的になる。

20

【0053】

別の好ましい実施態様では、本発明は、乳癌の診断に有用なエピトープマイクロアレイを提供する。ここで、当該アレイは、図2に開示されているものからなる群より選ばれる、1~27、より好ましくは2~27、より好ましくは5~27、より好ましくは10~27、より好ましくは15~27、より好ましくは20~27、より好ましくは25~27の、有用なエピトープを含む。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図2に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図2に開示されているものから本質的になる。

30

【0054】

別の好ましい実施態様では、本発明は、NSCLCとSCLCとを識別するために有用なエピトープマイクロアレイを提供する。ここで、当該アレイは、表2に開示されているものからなる群より選ばれる、1~51、より好ましくは2~51、より好ましくは5~51、より好ましくは10~51、より好ましくは15~51、より好ましくは20~51、より好ましくは25~51、より好ましくは30~51、より好ましくは35~51、より好ましくは40~51、より好ましくは45~51の、有用なエピトープを含む。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表2に開示されている有用なものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、表2に開示されているものから本質的になる。

40

【0055】

別の好ましい実施態様では、本発明は、NSCLCとSCLCとを識別するために有用なエピトープマイクロアレイを提供する。当該アレイは、図3に開示されているものからなる群より選ばれる、1~28、より好ましくは2~28、より好ましくは5~28、より好ましくは10~28、より好ましくは15~28、より好ましくは20~28、より好ましくは25~28の、有用なエピトープを含む。好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図3に開示されているものを含む。別の好ましい実施態様では、一組の有用なエピトープは、図3に開示されているものから本質的になる。

50

【 0 0 5 6 】

好ましい実施態様では、本発明は、特定のクラス分けのための有用なエピトープを識別するために有用なエピトープマイクロアレイを提供する。エピトープマイクロアレイは、表 1 に開示されているペプチドの群より選ばれる、1~1448、より好ましくは2~1448、より好ましくは5~1448、より好ましくは10~1448、より好ましくは25~1448、より好ましくは50~1448、より好ましくは100~1448、より好ましくは250~1448、より好ましくは500~1448、より好ましくは750~1448、より好ましくは1000~1448、より好ましくは1250~1448のペプチド、及び/又は表10に開示されているペプチド群の群より選ばれる、1~31、より好ましくは2~31、より好ましくは5~31、より好ましくは10~31、より好ましくは15~31、より好ましくは20~31、より好ましくは25~31のペプチド、及び/又は表 9 に開示されているペプチド群の群より選ばれる、1~83、より好ましくは2~83、より好ましくは5~83、より好ましくは10~83、より好ましくは15~83、より好ましくは20~83、より好ましくは25~83、より好ましくは50~83、より好ましくは75~83のペプチド、及び/又は表 8 に開示されているペプチドの群より選ばれる、1-42、より好ましくは2~42、より好ましくは5~42、より好ましくは10~42、より好ましくは15~42、より好ましくは20~42、より好ましくは25~42、より好ましくは30~42、より好ましくは35~42のペプチド、及び/又は表 7 に開示されているペプチドの群より選ばれる、1~52、より好ましくは2~52、より好ましくは5~52、より好ましくは10~52、より好ましくは15~52、より好ましくは20~52、より好ましくは25~52、より好ましくは30~52、より好ましくは35~52、より好ましくは40~52、より好ましくは45~52のペプチドを含む。

10

20

【 0 0 5 7 】

1つの実施態様では、本発明は、本明細書に開示されている方法を用いて選択されるクラス分けのための一組の有用なエピトープを含む、2以上のクラス間を識別するために有用な、よって、試料の分類を予測するために有用なエピトープマイクロアレイを提供する。

【 0 0 5 8 】

詳細な説明

「自己抗体結合活性」及び「自己抗体結合活性値」は、所与のエピトープと所与の試料中の自己抗体との結合相関関係の指標を称し、これは、試料中のエピトープ-結合自己抗体の量を反映する半定量的な指標である。本明細書で用いる「試料の」、「試料中の」、「試料を用いて」、又は「試料のための」の自己抗体結合活性は、所与のエピトープと所与の試料中の自己抗体との結合相関関係の指標を称する。

30

【 0 0 5 9 】

本明細書で用いる「エピトープ結合活性」は、試料中のエピトープ-結合自己抗体を称する。特定のエピトープの「対応するエピトープ結合活性」は、特定のエピトープと特異的に結合する自己抗体である。

【 0 0 6 0 】

「自己抗体」(「aAB」)は、それらを産生する同一の体の成分と特異的に結合する。改変血清自己抗体組成物は、乳癌を含む多数の様々な癌 (Metcalfe et al., *Breast Cancer Res.* 2:438-43 (2000)) and lung cancer (Lubin et al., *Nat Med.* 1: 701-2 (1995); Blaes et al., *Ann Thorac Surg.* 69: 254-8 (2000); Gure et al., *Cancer Res.* 58: 1034-41 (1998))、及び紅斑性狼瘡、シェーグレン症、強皮症、皮膚性/多発性筋炎、I型糖尿病、腫瘍随伴性天疱瘡、炎症性腸疾患及び甲状腺内分泌障害を含む他の様々な疾患において注目されてきた (Schwarz, *Autoimmunity and Autoimmune Disease*, In: *Fundamental Immunology*, 3rd ed. (Ed. Paul WE) pp. 1033-99 Raven Press, New York, 1993参照)。

40

【 0 0 6 1 】

本明細書に開示されている方法は、一般的に、2つの分野：クラス予測及びクラス発見に関する。クラス予測は、現在の状態、素因又は更に結果を反映するかもしれない定義されたクラスへの、特定の試料の帰属を称する。クラス発見は、1以上の従来認識されてい

50

ない生物的クラスを定義することを称する。

【0062】

1つの局面では、本発明は、自己抗体結合活性が試料間のクラス分けと関連するような、一組の有用なエピトープを特定することを含む、試料の分類を予測し又は決定することに関する。1つの実施態様では、本方法は、試料の全てに関する自己抗体結合がクラス分けと関連する程度により、エピトープを分類すること、及び次いで、相関関係が期せずして予想したよりも強いか否か（すなわち、統計的に有意である）を決定すること、を含む。自己抗体結合活性のクラス分けとの相関関係が、統計的に有意である場合には、当該エピトープは、「有用な」又は「関連する」エピトープと考えられる。

【0063】

遺伝子発現プロファイリングに基づく関連する分類法は、先に記載されている。本明細書に参照としてその全体が明確に引用されている、米国特許第6,647,341号明細書を参照。特に、本発明は、本分類スキーム及び方法が、遺伝子発現の指標を含まない点で、Golub et al.の開示とは異なる。むしろ、本方法は、ペプチドエピトープに関する生物試料中の自己抗体結合に基づく、免疫状態の指標を含む。本発明は、有用なエピトープの好適な群を考えると、試料の自己抗体結合活性により証明される免疫状態が、生物的クラス分けの点で有用性が高い、ことの発見に端を発する。

【0064】

一組の有用なエピトープが一度特定されると、各々の有用なエピトープにより提供される情報に付与される重み付きが決定される。各多数決は、自己抗体結合活性の新規な試料のレベルが、特定のクラス由来のトレーニング試料中の自己抗体結合活性の典型的なレベルとどのくらい類似しているかの指標である。自己抗体結合活性がクラス分けとより強く関連すればするほど、エピトープが提供する情報に重み付きはより多く付与される。すなわち、特定のエピトープへの自己抗体結合がクラス分けに強く関連する場合には、エピトープは、試料が属するクラスを決定する点で、相当の重み付きを有するだろう。逆に、特定のエピトープへの自己抗体結合が、クラス分けと弱く関連するに過ぎない場合には、エピトープは、試料が属するクラスを決定する点で、ほとんど重み付きを有さないだろう。一組の有用なエピトープから使用される各々の有用なエピトープは、重み付きを割り当てられる。一組の有用なエピトープ全体を使用する必要はない；必要ならば、有用なエピトープ全ての亜集団を使用することができる。このプロセスを用いて、重み付き多数決方式は決定することができ、クラス分けのための予測又はモデルは、一組の有用なエピトープから創製することができる。

【0065】

本発明の更なる局面は、有用なエピトープのための試料の自己抗体結合活性を評価することにより、公知の又は推定上のクラス（すなわち、クラス予測）に生物試料を帰属させることを含む。各々の有用なエピトープについて、1又は他のクラスの多数決は、試料の自己抗体結合活性に基づいて決定される。次いで、各多数決は、上記の重み付き多数決方式に従って重み付きされ、重み付き多数決は、試料について勝利クラスを決定するために合計される。勝利クラスは、最大の多数決が投じられるクラスであると定義される。場合により、勝利クラスの予測強度（PS）も決定することができる。予測強度は、0~1の範囲の勝利クラスの勝利限界である。1つの実施態様では、PSがある閾値（例えば、0.3）を超える場合にのみ、試料を勝利クラスに帰属することができる；そうでない場合には、評価は変わりやすいと考えられる。

【0066】

別の実施態様では、パターン認識アルゴリズムは、特定のクラス特徴的なトレーニング試料を用いて使用される。用いられる試料の特定のクラスは、その間で識別されるものの任意の1つでよい。例えば、癌クラスに特徴的な試料、又は非-癌クラスに特徴的な試料は、癌試料と非-癌試料とを識別するために有用なモデルをつくるために、パターン認識アルゴリズムを用いて使用することができる。

【0067】

10

20

30

40

50

1つの実施態様では、サポートベクタマシンアルゴリズムが使用される。別の実施態様では、神経回路網アルゴリズムが使用される。好ましくは、少数のトレーニング試料が使用される場合、サポートベクタマシンアルゴリズムが使用される。

【0068】

本発明の別の実施態様は、推定上のクラスを得るために（すなわち、クラス発見）、自己抗体結合活性に基づいて試料を集団化することにより、試料由来の2以上のクラスを発見し又は確認する方法に関する。推定上のクラスは、上記のように、クラス予測ステップを実行することにより評価される。好ましい実施態様では、本方法の1以上のステップは、好適なプロセッシング手段、例えばコンピュータを用いて行われる。

【0069】

1つの実施態様では、本発明の方法は、特定の疾患クラス又は特定の疾患クラス内のサブクラスに関して、試料を分類するために使用される。本発明は、癌、自己免疫疾患、感染症、神経変性疾患等に限定されない、任意の疾患、症状又は症候について実質的に試料を分類する点で、有用である。すなわち、本発明は、試料が、特定の疾患クラス（例えば、非-癌に対して、肺癌の兆候の高リスクに対して、現存する肺癌）に属するか（又はそれに分類されるか）否か、及び/又は特定の疾患（例えば、非-小細胞肺癌（「NSCLC」）クラスに対して、小細胞肺癌（「SCLC」）クラス）内のあるクラスに属するか否かを決定するために使用することができる。

【0070】

本明細書で用いる用語「クラス」及び「サブクラス」は、1以上の特徴を共有する群を意味するものとする。例えば、疾患クラスは、広範（例えば、増殖性疾患）でも、中度（例えば、癌）でも又は狭く（例えば、肺癌）でもよい。用語「サブクラス」は、クラスを更に特定又は識別することを意図する。例えば、肺癌のクラスにおいて、NSCLC及びSCLCは、サブクラスの例である；しかしながら、NSCLC及びSCLCは、その中のクラスであり、そしてクラスそのものであるとも考えられる。これらの用語は、群のメンバーの数の点から、任意の特定の制限をするものではない。むしろ、生物識別をするときに、群の種々の集合及び亜集合を組織化する構築するのを補助するに過ぎない。

【0071】

本発明は、実質的に任意のクラス又は反応に関して試料間のクラス又はサブクラスを特定するために使用することができる。当該クラス又は反応に関して所与の試料を分類するために使用することができる。1つの実施態様では、クラス又はサブクラスは従来知られている。例えば、本発明は、自己抗体結合活性に基づいて、“ウイルス性（例えば、HIV、ヒト乳頭腫ウイルス、髄膜炎）又は細菌性（例えば、クラミジア、ブドウ球菌、連鎖球菌）感染症により感受性である個体からの試料”対“このような感染症にほとんど感受性でない個体からの試料”を分類するために使用することができる。本発明は、癌、肥満症、糖尿病、高血圧、化学療法への反応等を含むがこれらに限定されない、任意の表現型又は生理学的型に基づいて、試料を分類するために使用することができる。本発明は、従来知られていない生物的クラスを特定するために更に使用することができる。

【0072】

具体的な実施態様では、クラス予測は、研究されている疾患の型又はクラスを有する公知の個体由来の試料、及び疾患を有さない又は疾患の異なった型もしくはクラスを有する個体由来の試料を用いて実行される。このことは、表現型の完全な範囲に渡って自己抗体結合活性パターンを評価する能力を提供する。本明細書に記載の方法を用いて、分類モデルは、これらの試料由来の自己抗体結合活性により構築される。

【0073】

1つの実施態様では、このモデルは、試料における自己抗体結合活性が予測されるクラス分けと相関するような、有用な又は関連するエピトープの集合を特定することにより創製される。例えば、エピトープは、その自己抗体結合活性がクラス分けと相関する程度により分類され、このデータは、観察された相関関係が、予想されるよりも期せずして強い（例えば、統計的に有意である）否かを決定するために評価される。特定のエピトープ

10

20

30

40

50

の相関関係が統計的に有意である場合には、エピトープは、有用なエピトープであると考えられる。相関関係が統計的に有意でなければ、エピトープは、有用なエピトープであるとは考えられない。

【0074】

自己抗体結合活性とクラス分けとの相関関係の程度は、多数の方法を用いて評価することができる。好ましい実施態様では、各エピトープは、自己抗体結合活性ベクトル $v(g) = (a_1, a_2, \dots, a_n)$ (式中、 a_i は、試料の初期集団(複数)の i 番目の試料中のエピトープの自己抗体結合活性 g を示す) により表される。クラス分けは、理想化された自己抗体結合活性パターン $c = (c_1, c_2, \dots, c_n)$ (式中、 i 番目の試料がクラス 1 又はクラス 2 に属するか否かに従い、 $c_i = +1$ 又は 0 である。) により表される。エピトープとクラス分けとの相関関係は、様々な方法において測定することができる。例えば、このような方法は、ピアソン相関 $r(g, c)$ 、又は標準化されたベクトル(ここで、ベクトル g^* 及び c^* は、平均 0 及び標準偏差 1 を有するように標準化されている)間のユークリッド距離 $d(g^*, c^*)$ を含む。

10

【0075】

好ましい実施態様では、相関関係は、予測としてエピトープを用いて、「シグナル対ノイズ」比を強調する相関関係の指標を用いて評価される。本実施態様では、 $(\mu_1(g), \sigma_1(g))$ 及び $(\mu_2(g), \sigma_2(g))$ は、各々、クラス 1 及びクラス 2 における試料についてのエピトープの自己抗体結合活性 g の \log_{10} の平均及び標準偏差を称する。 $P(g, c) = (\mu_1(g) - \mu_2(g)) / (\sigma_1(g) + \sigma_2(g))$ は、クラス内の標準偏差に対するクラス間の差を反映する。 $|P(g, c)|$ の大きな値は、自己抗体結合活性とクラス分けとの強い相関関係を示すが、 $|P(g, c)|$ の小さな値は、自己抗体結合活性とクラス分けとの弱い相関関係を示す。正又は負である $P(g, c)$ の符号は、各々、クラス 1 又はクラス 2 において、より大きな自己抗体結合活性を有する g に相当する。 $P(g, c)$ は、標準的なピアソン相関係数とは異なり、 $[-1, +1]$ の範囲に制限されない、ことに留意されたい。 $N_1(c, r)$ が、 $P(g, c) > r$ のような遺伝子集合を意味し、 $N_2(c, r)$ が、 $P(g, c) < r$ のような一組のエピトープを意味する場合には、 $N_1(c, r)$ 及び $N_2(c, r)$ は、クラス 1 及びクラス 2 の周囲の半径 r の近接性である。近接性内の並はずれた多数のエピトープは、多くのエピトープが、クラスベクトルに密接に相関する自己抗体結合活性パターンを有する、ことを示す。

20

【0076】

観察された相関関係が期せずして予想されるよりも強いかなかの評価は、最も好ましくは、「隣接性分析」を用いて実行される。本方法では、1つのクラスにおいて一様に高く、他のクラスに一様に低い、自己抗体結合活性相当する理想化されたパターンが定義され、当該方法は、等価なランダムパターンよりもむしろ理想化されたパターンの「近接の」又は「近接性にある」、すなわちこのパターンにより類似している、著しく高い密度の自己抗体結合活性が存在するか否かを試験する。近接性自己抗体結合活性の密度が予想されるよりも統計的に有意に高いかなかの決定は、統計的に有意な差を決定する公知の方法を用いて実行することができる。1つの好ましい方法は、近接性(近接)の自己抗体結合活性の数を、座標 c を並べ替えることにより得られる、ランダムクラス分けに対応する理想化されたパターンの周囲の類似の近接性における自己抗体結合活性の数と比較する、並べ替え検定である。

30

40

【0077】

評価された試料は、エピトープ-結合自己抗体を含むことができる任意の試料でよい。好ましい試料は、個体からの血清試料である。滑液又は脳脊髄液の試料も好ましい。本明細書に記載の方法を用いて、多数のエピトープの自己抗体結合活性は、同時に測定することができる。多数の自己抗体結合活性(自己抗体プロファイリング)の評価は、試料を分類するのに役立つより高い自己抗体結合活性が存在するので、試料のより正確な評価を提供する。

【0078】

自己抗体結合活性は、例えば、試料を好適なエピトープマイクロアレイと接触させ、そ

50

してマイクロアレイ上のエピトープに対する試料中の自己抗体の結合度を決定することにより得られる。試料の自己抗体結合活性が得られると、その活性は、モデルと比較されるか又は評価され、次いで、試料は分類される。試料の評価は、試料が試験される特定のクラスに属するべきか否かを決定する。

【 0 0 7 9 】

測定又は評価される自己抗体結合活性は、自己抗体結合活性レベルを測定することができる装置から得られた多数の値である。自己抗体結合活性値は、本明細書に記載されている、所与のエピトープについて検出された自己抗体結合の量を意味する。当該値は、装置からの生の値、又は、場合により、設計し直され、フィルタされ及び/又は標準化される値である。かかるデータは、例えば、蛍光分析-系又は比色分析の自己抗体検出法を用いて、エピトープマイクロアレイプラットフォームから得られる。

10

【 0 0 8 0 】

データは、場合により、以下：設計し直されたデータ、フィルタされたデータ及び標準化されたデータの組合せを用いて、作成することができる。自己抗体結合活性値は、実験又は条件の変数を説明するために、又はアレイ密度全体における些細な差を調整するために、設計し直すことができる。このような変数は、検索者が選択する実験的デザインに依拠する。データの作製は、時には、自己抗体結合活性値を集合化に供する前の値をフィルタし及び/又は標準化することを含む。

【 0 0 8 1 】

自己抗体結合活性値のフィルタリングは、自己抗体結合活性が、試料に何の変化も示さないか又は取るに足らない変化を示す、任意のベクトルを削除することを含む。エピトープの自己抗体結合活性がフィルタされると、残っているエピトープ/自己抗体結合活性の亜集団は、本明細書では「ワーキングベクトル」と称される。

20

【 0 0 8 2 】

本発明は、自己抗体結合活性値のレベルを標準化することを含むこともできる。自己抗体結合活性値の標準化は、必ずしも必要ではなく、自己抗体結合活性とクラス分けとの相関関係を決定するために使用される形式又はアルゴリズムに依拠する。自己抗体結合活性の絶対レベルは、自己抗体結合活性が特定のクラスについて有する相関度ほど、重要ではない。標準化は、下記式：

【 0 0 8 3 】

30

【 数 6 】

$$NV=(ABV-AABV)/SDV$$

【 0 0 8 4 】

[式中、

NWは、標準値であり；

ABVは、試料の自己抗体結合活性値であり；

40

AABVは、試料の平均自己抗体結合活性値であり；及び

SDVは、自己抗体結合活性値の標準偏差である。]

を用いて起こる。

【 0 0 8 5 】

自己抗体結合活性値が作成されると、データは分類され、又は分類のモデルを構築するために使用される。分類に関連するエピトープが先ず決定される。用語「関連するエピトープ」は、自己抗体結合活性がクラス分けと相関するそのエピトープを称する。分類と関連するエピトープも、本明細書では、「有用なエピトープ」と称される。自己抗体結合活性とクラス分けとの相関関係は、様々な方法を用いて決定することができる；例えば、近接性分析が使用できる。近接性分析は、並べ替え検定を行い、そしてランダムクラス分け

50

の近接性と比較して、クラス分けの近接性の遺伝子数の見込みを決定することを含む。近接性のサイズ又は半径は、距離メートルを用いて決定される。例えば、近接性分析は、ピアソン係数、ユークリッド係数、又はシグナル対ノイズ係数を採用することができる。関連するエピトープは、例えば、1つのクラスでは一様に高く、他のクラス（複数）では一様に低い自己抗体結合活性に相当する、理想化された自己抗体結合活性パターンを定義する、近接性分析を用いることにより決定される。1つのクラスにおける自己抗体結合活性のレベルを他のクラスと比較すると、自己抗体結合活性の相違が存在する。かかるエピトープは、その自己抗体結合活性に基づいて、試料を評価し、分類するための優れた表示である。1つの実施態様では、近接性分析は、下記式：

【0086】

【数7】

$$P(g,c)=(\mu_1(g)-\mu_2(g))/(\sigma_1(g)+\sigma_2(g))$$

【0087】

[式中、

gは、所与のエピトープの自己抗体結合活性値であり；

cは、クラス分けであり；

$\mu_1(g)$ は、第一クラスについてgの自己抗体結合活性の平均であり；

$\mu_2(g)$ は、第二クラスについてgの自己抗体結合活性の平均であり；

$\sigma_1(g)$ は、第一クラスについてgの標準偏差であり；及び

$\sigma_2(g)$ は、第二クラスについての標準偏差である。]

のシグナル対ノイズルーチンを利用する。本発明は、2つのクラスのうちの1つに試料を分類し、又は多数（複数）のクラスのうちの1つに試料を分類することを含む。

【0088】

特に関連するエピトープは、試料を分類するために最も好適であるエピトープである。関連するエピトープを決定するステップは、クラスの出現に潜在的に関連する免疫原性タンパク質、例えば、病原に関連するタンパク質を特定するために使用することができる抗体を単離する手段も提供する。従って、本発明の方法は、エピトープ結合自己抗体に特異的に結合し、試験されるクラス（例えば、疾患）及び本方法により決定される薬物そのものに関連する、免疫原性タンパク質に基づいて、薬物標的（複数）を決定することにも関する。

【0089】

エピトープを分類するための次のステップは、試験されるべき試料を分類するために使用することができるモデル又は予測を作製し又は構築することを含む。本明細書で「最初のデータセット」と称される、分類が既に確認されている試料を用いてモデルを構築する。モデルが構築されると、試験されるべき試料は、そのモデルについて評価される（例えば、モデルの自己抗体結合活性に関して、試料の相対的自己抗体結合活性の関数として分類される）。

【0090】

上記で決定された、関連するエピトープの一部は、モデルを構築するために選択することができる。エピトープのすべてを使用する必要はない。モデルを構築するために使用される関連するエピトープの数は、当業者により決定することができる。例えば、クラス分けに対して自己抗体結合活性の高い相関関係を証明する1000エピトープのうちで、これらのエピトープの25、50、75又は100以上がモデルを構築するために使用できる。

【0091】

モデル又は予測は、「重み付き多数決方式」又は「重み付き多数決ルーチン」を用いて構築される。重み付き多数決方式は、これらの有用なエピトープに、クラスの1つについ

10

20

30

40

50

ての重み付き多数決を投じさせる (cast)。多数決の大きさは、自己抗体結合活性レベル、及び自己抗体結合活性とクラス分けとの相関度の両方に依拠する。1つのクラスからの自己抗体結合活性と次のクラスからの自己抗体結合活性との相違又は差が大きくなればなるほど、エピトープが投じる (cast) 多数決は大きくなる。より大きな差を有するエピトープは、クラス分けのより優れた表示であり、そのため、より大きな多数決を投じる。

【0092】

モデルは、下記式：

【0093】

【数8】

$$V_g = a_g (x_g - b_g)$$

【0094】

[式中、

V_g は、エピトープgの重み付き多数決であり；

A_g は、エピトープの自己抗体結合活性とクラス分けとの相関関係であり、本明細書でP(g, c)と定義される；

$b_g = (\mu_1(g) + \mu_2(g))/2$ 、これは、第一クラス及び第二クラスにおける平均log10自己抗体結合活性値であり；及び

x_g は、試験される試料におけるlog10自己抗体結合活性値である。]

の重み付き多数決ルーチンに従って構築される。正の重み付き多数決は、第一クラスにおける新規な試料の構成員についての多数決であり、負の重み付き多数決は、第二クラスにおける新規な試料の構成員についての多数決である。第一クラス用の総多数決 V_1 は、有用なエピトープを超える正の多数決の絶対値を合計することにより得られるが、第二クラス用の総多数決 V_2 は、負の多数決の絶対値を合計することにより得られる。

【0095】

モデルが試験される試料を分類する信頼度を決定するために、予測強度も測定することができる。予測強度は、試料の分類の信頼度を伝え、試料が分類できないときに評価する。試料が試験される例も存在するが、特定のクラスに属さない。このことは、所定の閾値未滿を記録する試料が分類できる試料でない(例えば、「ノーコール」)、という閾値を利用することによりなされる。例えば、試料が2つの肺癌クラスのうちの1つに属するかどうかを決定するために、モデルが構築されるが、肺癌を有さない個体から試料が採取される場合には、試料は、「ノーコール」ということになり、分類できないだろう。予測強度閾値は、偽陽性分類の値対「ノーコール」を含むがこれに限定されない、公知の因子に基づいて当業者により決定することができる。

【0096】

モデルが構築されると、モデルの有効性は、当該分野で公知の方法を用いて試験することができる。モデルの有効性を試験するための1つの方法は、データセットの相互検証による。相互検証を実行するために、上記のように、試料の1つが削除され、削除された試料なしで、モデルが構築され、「相互検証モデル」を形成する。次いで、削除された試料は、本明細書に記載の、モデルに従って分類される。このプロセスは、最初のデータセットの試料全てについて行われ、エラー率が決定される。次いで、モデルの正確度が評価される。このモデルは、公知のクラスについて高い正確性で試験される試料を分類するはずであり、又はクラスは、予め確認されているかもしくはクラス発見により構築されている。モデルを確認する別の方法は、独立したデータセットにモデルを適用することである。公知の又はこれから開発される、他の標準的な生物的又は医学的研究方法は、クラス発見又はクラス予測を確認するために使用することができる。

【0097】

10

20

30

40

50

本発明はまた、特定のクラス分けのために有用な、有用なエピトープの数を増加させる方法を提供する。本方法は、エピトープの自己抗体結合活性とクラス分けとの相関関係を決定し、エピトープが有用なエピトープであるかどうかを決定することを含む。1つの実施態様では、本方法は、シグナル対ノイズルーチンの使用を含む。エピトープが有用であると決定される場合、すなわち有意な予測を有する場合には、当該エピトープは、他の有用なエピトープと組み合わせることができ、クラス予測のために本明細書に記載されている重み付け多数決方式に従って使用することができる。

【0098】

本発明はまた、エピトープが特定の生物学的クラス分けに有用であるか否かを決定するための代替的手段を提供する。例えば、1つの実施態様では、第一クラスの試料についての2以上のエピトープの平均抗体結合活性(±SEM)を、第二クラスの試料についての2以上のエピトープの平均抗体結合活性(±SEM)と比較し、有用なエピトープを特定するために両側スチューデントt-検定を行う。

10

【0099】

本発明の局面はまた、これまで知られていないクラスを確認し又は発見すること、あるいはこれまで仮定されていたクラスを確認する(validate)ことを含む。このプロセスは、本明細書では、「クラス発見」と称する。本発明のこの実施態様は、これまで知られていないクラス(複数)を決定すること、及びクラス決定を確認する(例えば、クラス決定が正確であることを検証することを含む)。

【0100】

これまで知られていない又は認識されてないクラスを確認するために、あるいは他の発見に基づいて提案されているクラスを確認する(validate)ために、自己抗体結合活性に基づいて試料をグループ化し又は集団化する。ある試料の自己抗体結合活性パターン(すなわち、aABプロファイル)と、類似の自己抗体結合活性パターンを有する試料の自己抗体結合活性パターンとを、グループ化し又は一緒に集団化する。試料の群又は集団は、クラスを特定する。このクラスタリング法は、自己抗体結合活性パターンに基づいてクラスが異なる任意のクラスを特定するために適用することができる。

20

【0101】

これまで知られていなかったクラスの決定は、クラスタリングルーチンを用いて本発明の方法により行われる。本発明は、これまで知られていないクラスを確認するための数種類のクラスタリングルーチン、例えば、Bayesianクラスタリング、k-手段クラスタリング、階層的クラスタリング及び自己組織化マップ(SOM)クラスタリングを利用することができる。

30

【0102】

自己抗体結合活性値が作製されると、データは集団化されるか又はグループ化される。本発明の1つの特定の局面は、自己抗体結合活性パターンを集団化するための、SOM、競争的学習ルーチンを利用して、クラスを確認する。SOMは、「関連」集団又はクラスを定義する傾向がある近接性ノードにより、データに構造を強いる。

【0103】

SOMは、「ノード」の幾何学を先ず選択することにより構築される。好ましくは、2次元グリッド(例えば、3x2グリッド)が使用されるが、他の幾何学も使用できる。ノードは、k-次元空間に先ずランダムにマップされ、次いで対話形式で調整される。各反復は、ベクトルをランダムに選択し、当該ベクトルの方向にノードを移動することを含む。最接近ノードが最も移動し、一方、他のノードは、初期幾何学における最接近ノードからの距離に依拠して少し、移動する。この形式において、最初の幾何学における近接点は、k-次元空間の接近点にマップされる傾向がある。プロセスは、いくつもの(例えば、20,000~50,000)の反復を続ける。

40

【0104】

SOMにおけるノード数は、データに従って変化し得る。例えば、ユーザーは、より多くの集団を得るためにノード数を増加させることができる。集団の適切な数は、試料の特定

50

の集団のより良くかつより区別可能な表示を可能にする。グリッドサイズは、ノード数に対応する。例えば、3×2グリッドは6ノードを含み。4×5は20ノードを含む。SOMアルゴリズムが自己抗体結合活性データに基づいて試料に適用されるので、ノードは、いくつもの反復において試料集団に向かって移動する。ノード数は、集団数に直接関連する。そのため、ノード数の増加は、集団数の増加を生じる。わずかな数のノードは、区別可能なパターンを作成できない。追加の集団は、自己抗体結合活性の区別可能な、堅固な集団を生じる。この点を超える更に多くの集団の追加は、基本的に新しいパターンを生じない。例えば、3×2、4×5及び/又は6×7グリッドを選択し、最も好適なグリッドサイズを決定するためのアウトプットを試験することができる。

【0105】

自己抗体結合活性ベクトルに従う試料を集団化することができる様々なSOMアルゴリズムが存在する。本発明は、任意のSOMルーチン（例えば、自己抗体結合活性パターンを集団化する競争的学習ルーチン）を利用し、好ましくは、以下：

【0106】

【数9】

$$f_{i+1}(N) = f_i(N) + \alpha(d(N, N_p, i)(P - f_i(N)))$$

【0107】

[式中、

i = 繰り返し数；

N = 自己組織化マップのノード；

= 学習速度；

P = 対象ワーキングベクトル；

d = 距離；

N_p = Pに最も近くマッピングされるノード；及び

f_i(N)はiでのNの位置である。]

のSOMルーチンを使用する。

【0108】

試料がクラスタリングルーチンを用いてクラスにグループ化されると、推定上のクラスが確認される。試料の分類ステップ（例えば、クラス予測）は、クラスを検証するために使用することができる。本明細書に記載されている、重み付き多数決方式に基づくモデルは、クラス発見が行われる同一の試料からの自己抗体結合活性データを用いて構築される。クラスが好適に決定され又は確認されているときには、かかるモデルは、（例えば、相互検証により及び別個の試料を分類することにより）うまく機能するだろう。新しく発見されたクラスが好適に決定されていない場合には、モデルはうまく機能しないだろう（例えば、ほとんどのクラスにより予測されるよりもうまくは機能しないだろう）。選ばれたクラス発見法によって発見されたクラスのペアのすべてを比較することができる。各ペア、C1、C2について、Sは、C1又はC2のいずれかの試料集合である。クラス構成員（C1又はC2のいずれか）は、本明細書に記の相互検証法により、Sにおける各試料について予測される。クラス分けをどのくらい予測できるかの指標である、平均PS（|S|予測における）は、所与のデータから得られる。低平均PS値（例えば、0.3近く）は、見せ掛けのクラス分け、又は真の区別を支持する不十分なデータ量のいずれかを示す。高平均PS値（例えば、0.8）は、強く、予測可能なクラス分けを示す。

【0109】

上記のクラス発見法は、任意の疾患、例えば癌、の基本的なサブタイプを特定するために使用することができる。クラス発見法は、癌の区別可能なタイプに影響を及ぼす基本的免疫機構を研究するために使用することもできる。例えば、様々な癌（例えば、乳癌及び

10

20

30

40

50

前立腺癌)を単一データセットに合体させ、エピトープ結合活性に基づく試料を集団化することができる。更に、好ましい実施態様では、本明細書に記載のクラス予測は、本明細書に記載の好適なエピトープマイクロアレイと共に、臨床的状況に適合される。

【0110】

試料の分類は、多数のエピトープの自己抗体結合活性の分析又は評価に基づいて、試料が属する分類についての医療サービス提供者情報を付与する。この方法は、典型的な試験について行われる1又は2のマーカーを分析することとは対照的に、多数の自己抗体結合活性又はマーカーが分析されるため、典型的な試験よりもより正確な評価を提供する。本発明により提供される情報は、単独で又は他の試験結果と組み合わせ、個体の診断における医療サービス提供者を助ける。

10

【0111】

また、本発明は、治療計画を決定するための方法を提供する。医療提供者が、その試料及び個体がいずれの疾患に属するかを分かると、医療提供者は、個体の十分な治療計画を決定することができる。様々な疾患クラスは、通常、異なった治療を必要とする。個体の疾患クラスを正確に診断し及び理解することは、より良い、より成功的な治療及び診断を可能にする。

【0112】

本発明の他の適用は、特定の薬物又はレジメでの成功的治療を有するらしいクラスを確認し、特定の薬物又はレジメでの成功的治療を有するらしい人を分類することを含む。薬物の効力を決定することに興味を有する人は、本発明の方法を利用することができる。試験される薬物又は治療の試験中に、疾患を有する個体は、薬物又は治療にうまく反応することがあり、中には反応しない個体もある。試料は、試験される薬物に供される個体、及び治療に所定の反応を有する個体から得られる。モデルは、本明細書に記載の重み付き多数決方式を用いて、関連するエピトープの一部から構築することができる。次いで、試験される試料はモデルに対して評価し、治療が成功的であるか又は失敗であるかに基づいて分類することができる。薬物を試験する会社は、薬物が最も有用である個体のクラスに関するより正確な情報を提供することができる。この情報はまた、個体の最善の治療計画を決定する点で、医療サービス提供者を補助する。

20

【0113】

本発明の別の適用は、特定の疾患又は症状が個体に現れる可能性を決定するための、個体からの試料の分類である。例えば、心臓病又は高血圧に罹患する可能性の高い人は、これらの疾患にほとんど罹患しそうでない人とは異なった自己抗体結合活性プロファイルを有し得る。本明細書に記載の方法を用いて、モデルは、重み付き多数決方式を用いて、心臓病又は高血圧を有する個体、及び有さない個体から構築することができる。モデルが構築されると、個体由来の試料を試験し、試料がいずれかのクラスに属するかを決定するために当該モデルについて評価することができる。疾患を有する個体のクラスに属する個体は、予防的手段(例えば、運動、アスピリン等)を講じることができる。心臓病及び高血圧は、分類することができる疾患の例であるが、本発明は、癌の素因を含む、実質的に任意の疾患の試料を分類するために使用することができる。

30

【0114】

疾患の素因を特定し及び予測するための好ましい実施態様は、特定の疾患症状を有さないがそのリスクが高い個体からの試料を用いて、本明細書に記載の方法を用いて重み付き多数決方式を構築することを含む。かかる個体の例は、肺癌を示さない長期間、高頻度での喫煙者、又は家系が家族に特有の疾患の発症を予測するような家族であるが、この疾患を示したことがない個体であろう。モデルが構築されると、個体由来の試料を試験し、試料がいずれのクラスに属するかを決定するために、モデルについて評価することができる。疾患に罹患しやすい個体のクラスに属する個体は、予防的手段(例えば、運動、アスピリン、喫煙の中止等)を講じることができる。

40

【0115】

より一般的には、クラス予測は、様々な設定において有用であることがある。第一に、

50

クラス予測は、腫瘍細胞の起源、段階又は等級を反映する、公知の病原分類のため構築することができる。かかる予測は、診断的確認を提供し、又は異常なケースを明確にすることができる。第二に、クラス予測の技術は、将来の臨床的結果、例えば薬物反応又は生存、に関連する区別に適用することができる。

【0116】

エピトープマイクロアレイ

1つの局面では、本発明は、アレイに固定された自己抗体-結合ペプチド(エピトープ)の位置的にアドレス可能なアレイである、エピトープマイクロアレイを提供する。当該アレイは、2~無数のエピトープ、より好ましくは10~1,500、より好ましくは20~1000、より好ましくは50~500エピトープを含む。使用されるエピトープは、他の長さのエピトープも使用できるが、好ましくは、約3~約20、より好ましくは約15アミノ酸長である。結合剤、好ましくは、試料中に存在する自己抗体に特異的に結合する第二抗体は、アレイのエピトープに特異的に結合された自己抗体の存在を検出するために使用される。検出剤は、好ましくは、エピトープアレイでインキュベーションする前に、検出可能な標識で標識される(例えば、³²P、比色分析用インジケーター又は蛍光標識)。

10

【0117】

自己抗体検出及びエピトープマイクロアレイのために使用されるエピトープの選択は、所望のクラス分けに依拠することがある。代替的には、ランダムペプチド集団を使用することができ、当該集団内の有用なエピトープは、本明細書に開示されている方法を用いて特定することができる。

20

【0118】

好ましい実施態様では、本発明は、癌の診断に有用なエピトープマイクロアレイを提供し、かかるマイクロアレイ上に存在するペプチドは、以下のスキームに基づいて設計された集団から選択される。当該集団のエピトープの第一グループは、胎児性組織中に現れ、そして成人組織中での異常な発現が体液性免疫反応を誘発することができる、タンパク質に相当する。これらは、胎児性発達において活性である転写因子(TF)を含み、また免疫反応を誘起し、同時に腫瘍細胞中に発現する。例えば、SOX-ファミリー転写因子のメンバーに対するaAbは、小細胞肺癌(SLCL)患者の血清中で特定されている(Gure et al., 前掲)。SOX-ファミリーTFのメンバーは、発達中の神経系において一般的に発現され、その発現は、通常の肺上皮組織中では報告されていない(Gure et al., 前掲)。更に、胎児性神経系において役割を担う基本的なヘリックス-ループ-ヘリックス(bHLH)ファミリーTFのメンバーの発現は、NSCLC及びSCLCにおいて記録されている(Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA, (1997) 94: 5355-60)。

30

【0119】

加えて、癌診断エピトープマイクロアレイは、好ましくは、先に公表されたB-細胞エピトープ、及び主要組織適合性複合体クラスIIの様々なアイソフォームと結合すると予測されるエピトープを組み込む。公然と入手できるMHC II結合アルゴリズム、例えばProPred及びRankPeptを使用することができる。エピトープ設計における特別な注意は、自己抗体が癌に関連しているタンパク質に向けられる。これらは、p53、及びSOX、FOX、IMP、ELAV/HU及び他のファミリーの様々なメンバーを含む(Tan, J Clin Invest, (2001) 108: 1411-5)。また、好ましくは、T-免疫原性とB-免疫原性との重複が先の研究から推論され得るので、癌診断マイクロアレイ上の、T-細胞反応を引き起こすことが知られているエピトープも含まれる(Scanlan et al., Cancer Immun, (2001) 1: 4; Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA, (1998) 95: 6919-23)。公知のT-細胞エピトープの卓越した集合は、Cancer Immunityデータベースに存在する。従って、非常に好ましい癌診断エピトープマイクロアレイは、先に特定された免疫原性配列を、上記の胎児性因子エピトープ設計と組み合わせる。ペプチドを合成し、公知の方法を用いてマイクロアレイ上にプリントすることができる。例えば、Robinson et al., 前掲を参照。

40

【0120】

乳癌の診断のための好ましい有用なエピトープは、図2に開示されているものを含む。

50

【0121】

NSCLとSCLCとを識別するための好ましい有用なエピトープは、図3、7及び13に開示されているものを含む。

【0122】

NSCLの診断のための好ましい有用なエピトープは、図7及び13に開示されているものを含む。

【0123】

クラス分けを予測するための好ましい有用なエピトープを選択することから得られる好ましいエピトープは、図6、7、9、10、11、12及び13に開示されているものを含む。

【0124】

1つの局面では、本発明は、生物学的試料について多数のクラス間を識別するためのエピトープマイクロアレイを提供する。ここで、当該マイクロアレイは、多数のペプチドを含み、各ペプチドは、多数の特定のクラスから選択される特定のクラスに特徴的な試料において対応するエピトープ結合活性を有し；総合すれば、多数のペプチドは、多数の特定のクラスの全てに包括的に特徴的である多数の試料において対応するエピトープ結合活性を有し；各ペプチドの自己抗体結合活性は、独立して、多数の特定のクラスのうちのもう1つに特徴的な試料よりも、多数の特定のクラスのうちの1つに特徴的な試料において高い。

【0125】

好ましい実施態様では、本発明は、生物学的試料について第一クラスと第二クラスとを識別するためのエピトープマイクロアレイを提供する。エピトープマイクロアレイは、多数のペプチドを含み、ここで、各ペプチドは、独立して、第一クラスに特徴的な試料において又は第二クラスに特徴的な試料において対応するエピトープ結合活性を有し；総合すれば、多数のペプチドは、第一及び第二クラスに包括的に特徴的な試料において対応するエピトープ結合活性を有し；各ペプチドの自己抗体結合活性は、独立して、他のクラスに特徴的な試料における自己抗体結合活性に比べて、第一クラス又は第二クラスのいずれかに特徴的な試料において高い。

【0126】

1つの実施態様では、本発明は、多数のペプチドを含むエピトープマイクロアレイを提供する。ここで、各ペプチドは、第一試料又は第二試料における対応する自己抗体結合活性を有し；各ペプチドの自己抗体結合活性は、第二試料に比べて、第一試料では高いか又は低く；第一試料及び第二試料は識別可能なクラスに対応する。

【0127】

好ましい実施態様では、エピトープマイクロアレイの少なくとも第一ペプチドは、第二クラスに対応する第二試料での自己抗体結合活性に比べて、第一クラスに対応する第一試料ではより高い自己抗体結合活性を有し；マイクロアレイの少なくとも第二ペプチドは、第一クラスに対応する第一試料での自己抗体結合活性に比べて、第二クラスに対応する第二試料ではより高い自己抗体結合活性を有する。

【0128】

任意の特定のエピトープの自己抗体結合活性が検出される頻度は低いかもしれず、特定のクラスに特徴的な試料における特定のエピトープ-結合自己抗体の可能性は低いかもしれないが、エピトープマイクロアレイ上に含まれる各ペプチドは、クラス分けと相関する自己抗体結合活性を示す。それでもなお、かかるエピトープは、本明細書に開示されているように、組み合わせで使用するとき、診断に有用である。

【0129】

好ましい識別可能なクラスは、非-疾患クラスと疾患クラス、より好ましくは非-癌クラスと癌クラスを含み、後者は好ましくは肺癌、乳癌、胃腸癌又は前立腺癌である。他の好ましい識別可能なクラスは、高リスククラスと非-癌クラスであり、好ましくは高リスク癌と非-癌クラスである。他の好ましい識別可能なクラスは、識別可能な癌クラス、例えば識別可能な肺癌クラス、例えばNSCLCとSCLCである。他の好ましい識別可能な癌クラス

10

20

30

40

50

は、転移性癌クラスと非-転移性癌クラスである。

【0130】

好ましい実施態様では、エピトープマイクロアレイの2以上のペプチドは、単一タンパク質の識別可能な部位、好ましくは単一タンパク質の非-重複部位に対応する。

【0131】

本明細書に開示されている、単一タンパク質の種々の断片に対応するエピトープは、種々のクラスからの試料間のその結合活性において、相容れない差異を示すことがある。理論に拘束されるものではないが、同一のタンパク質に対応するエピトープ間の自己抗体結合活性のこの不一致は、一部には、クラス分けに寄与する、タンパク質改変及び次のエピトープ改変に起因し得る。支持として、胎児性転写因子をコードするmRNAを含む非常に多くのmRNAのスプライス変異体が、様々な癌において特定されている。

10

【0132】

1つの実施態様では、アレイの1以上のペプチドは、第一クラスでは特定の遺伝子の転写に関して存在するか又は優勢であるが、第二クラスでは存在しないか又はわずかであり、代わりにスプライスされたmRNAのタンパク質産物と特異的に結合する自己抗体に指向している。

【0133】

本明細書に記載のエピトープマイクロアレイの少なくとも第一ペプチドは、第二クラスに相当する第二試料についての自己抗体結合活性に比べて、第一クラスに相当する第一試料について高い自己抗体結合活性を有し、エピトープマイクロアレイの少なくとも第二ペプチドは、第一クラスに相当する第一試料についての自己抗体結合活性に比べて、第二クラスに相当する第二試料について高い自己抗体結合活性を有する。従って、2つの識別可能なクラス間では、各々のクラスでより高い自己抗体結合活性が、本明細書の好ましいマイクロアレイを用いて検出できる。癌診断に関しては、好ましい癌診断マイクロアレイは、癌試料よりも非-癌試料においてより高い自己抗体結合活性を検出することができるエピトープ、及び非-癌試料よりも癌試料においてより高い自己抗体結合活性を検出することができるエピトープを含み、後者は、癌を有する個体における腫瘍-関連抗原の出現に潜在的に起因する。

20

【0134】

アレイ-結合エピトープへの自己抗体の結合、及び固定化された自己抗体への検出剤の結合が起こると、アレイは、結合パターンを検出することができるスキャナに挿入される。自己抗体結合データは、アレイに結合された検出剤の標識群から放される光として、収集することができる。アレイ上の各エピトープの位置は知られているので、特定の自己抗体結合活性が決定される。スキャナにより検出される光量は、本発明が適用し利用する生データとなる。エピトープアレイは、生の自己抗体結合活性データを得る1つの例に過ぎない。当該分野で公知の自己抗体結合活性を決定するための他の方法（例えば、ELISA、ファージディスプレイ等）、又はこれから開発される自己抗体結合活性を決定するための他の方法は、本発明を用いて使用することができる。

30

【0135】

ペプチドエピトープ及びマイクロアレイ作製

40

本明細書に記載のペプチドは、修飾ペプチド、例えばリン酸ペプチドを含む。ペプチドは、当業者により理解されるように、多数の起源の任意から得られる。例えば、ランダムペプチドは、当該分野で公知の発現系により作製することができる。ペプチドは、広範囲のタンパク質断片化により作製することができる。好ましくは、ペプチドは、当該分野で周知の方法に従って合成される。例えば、Methods in Enzymology, Volume 289: Solid-Phase Peptide Synthesis, J. Abelson et al., Academic Press, 第1版, November 15, 1997, ISBN 0121821900を参照。好ましい実施態様では、Perkin-Elmer Applied Biosystems 433Aペプチドシンセサイザーが、ペプチドを合成するために使用され、修飾ペプチドの合成を可能にする。

【0136】

50

エピトープマイクロアレイは、当該分野で周知の方法に従って作製することができる。例えば、Protein Microarray Technology, D. Kambhampati (著), John Wiley & Sons, March 5, 2004, ISBN 3527305971; Protein Microarrays, M. Schena, Jones & Bartlett Publishers, July, 2004, ISBN 0763731277; 及びProtein Arrays: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology), E. Fung, Humana Press, April 1, 2004, ISBN 158829255を参照。好ましい実施態様では、Perkin Elmer製の非接触型ピエゾ式スポッティングシステムが製造者の仕様書に従って使用される。

【0137】

試料起源及び取扱い

試料は、自己抗体を含む任意の試料でよい。好ましい試料は、血液、血漿、脳脊髄液及び滑液を含む。

10

【0138】

血液は、静脈穿刺により各個体から回収することができる。血清又は血漿を調製するために0.1~0.5 mlを使用すればよい。血清は、採血直後に調製すればよい。170 x gで5分間遠心して血清を除いた後、4時間室温で試験管を静置すればよい。血清はアリコートし、-20 で保存すればよい。血漿は、EDTA (5 mMの終濃度)を血液試料に加えることにより調製することができる。血液試料は、170 x gで5分間遠心し、上清を除き-20 で保存すればよい。

【0139】

表1 - 有用なエピトープ1,448ペプチドエピトープ、並びに対応するタンパク質名、Genbank受入番号及びペプチド部位を開示する。これらのエピトープは、自己抗体プロファイリングのために最初の集団として使用することができる。これらの内で、1,253は、肺癌試料における自己抗体結合活性を測定するための最初の集団として使用した。実施例を参照。

20

【0140】

【表1】

遺伝子	受入番号	位置	エピトープ	長さ
ACADVL - アシル補酵素A デヒドロゲナーゼ、極めて長鎖	NM_000018			
ACADVL745		745	KHKKGIVNEQFLLQ	14
ACADVL860		860	WQQELYNFKSISKA	15
ACADVL407		407	KMGIKASNTAEVFFD	15
ACADVL324		324	CGKYITLNGSKLWIS	15
ACADVL487		487	KAVDHATNRTQFGEK	15
ACADVL257		257	LFGTKAQKEKYLPLK	15
ACADVL661		661	ALKNPFNGNAGLLLGE	15
ADSL - アデニロスクシネートリアーゼ	NM_000026			
ADSL244		244	DLCMDLQNLKRVRDD	15
ADSL85		85	QIQEMKSNLENIDFK	15
ADSL164		164	TDLIILRNALDLLLLP	15
ADSL156		156	TSCYVGDNTDLILR	15
ADSL476		476	TADTILNTLQNISEG	15
ADSL411		411	RCCSLARHMLTLVMD	15
ADSL97		97	DFKMAAEEEEKRLRHD	15
AP1G2 - アダプター関連タンパク質 複合体1、ガンマ2サブユニット	NM_003917			
AP1G2584		584	VRDDAVANLTQLIGG	15
AP1G2497		497	ELSLALVNSSNVRAM	15
AP1G2500		500	LALVNSSNVRAMMQE	15
AP1G2425		425	FLLNSDRNIRYVALT	15
AP1G21020		1020	LFRILNPNKAPLRK	15
AP1G2656		656	GDLLLAGNCEEIEPL	15
AP1G2938		938	SFIRPPENPALLIT	15
AP1G2701		701	LLEKVLQSHMSLPAT	15
AP1G2967		967	ICQAAVPKSLQLQLQ	15
AP1G2388		388	DTSRNAGNAVLFTV	15
ASCC3L1 - 活性化シグナルインテグレーター1 複合体サブユニット3-様1	NM_014014			
ASCC3L1884		884	GLSATLPNYEDVATF	15
ASCC3L12395		2395	RRMTQNPNYNLQGI	15
ASCC3L11965		1965	RRWKQRKNVQINLNF	15
ASCC3L12472		2472	IAAYYYINYTTIELF	15
ASCC3L1405		405	SDDRECENQLVLLLG	15
ASCC3L11968		1968	KQRKNVQINLNFVVD	15
ASCC3L12519		2519	GLIEIISNAAEYENI	15
ASCC3L1659		659	LYRAALETDENLLLC	15
BAIAP3 - BAI1- 関連タンパク質3	NM_003933			
BAIAP31198		1198	LSPDSIQNDEAVAPL	15
BAIAP31099		1099	ALCVVLNNVELVRKA	15

10

20

30

40

【0141】

【表 2】

BAIAP31217		1217	DEKLALLNASLVVRK	15
BAIAP3567		567	EHSAEEPNSSSWRGE	15
BOP1 - 増殖のブロック 1	NM_015201			
BOP1641		641	LVAAAVEDSVLLLNPNP	15
BOP1825		825	LTKKLMPNCKWVS	13
Cep290 - ヒトセントロソーム タンパク質cep290 (Cep290), mRNA.	NM_025114			
Cep290707		707	IDLTEFRNSKHLKQQ	15
Cep2901287		1287	ALQKVVDNSVSLSEL	15
Cep2901345		1345	MLVQRTSNLEHLECE	15
Cep2901423		1423	KAKKSITNSDIVSIS	15
Cep2903023		3023	KLRIAKNNLEILNEK	15
Cep290471		471	QLDADKSNVMALQQG	15
Cep2902537		2537	QGKPLTDNKQSLIEE	15
Cep2902465		2465	RENSLTDNLNDLNNE	15
Cep2901107		1107	RKFAVIRHQSSLLYK	15
CGI-09 - ヒトCGI-09タンパク質 (CGI-09), mRNA.	NM_015939			
CGI-09637		637	ADTSLKSNASTLESH	15
CGI-09169		169	IVQQLIENSTTFRDK	15
CGI-09575		575	LSETWLRNYQVLPDR	15
CGI-09490		490	AALLSERNADGLIVA	15
CGI-0987		87	GTAFEVTSGGSLQPK	15
CGI-63 - ヒト核 受容体結合因子 1 (CGI-63)	NM_016011			
CGI-63100		100	KMLAAPINPSDINMI	15
CGI-63156		156	QVVAVGNSVNTGLKPG	15
CHTF18 - CTF18, クロモソーム 転写因子18ホモログ	NM_022092			
CHTF181110		1110	YIYRLEPNVEELCRF	15
CHTF18882		882	VVQGLFDNFLRLRLR	15
CLK3 - CDC-様キナーゼ3	NM_001292			
CLK3158		158	RRTRSCSSASSMRLW	15
COTL1 - コアクトシン様1	NM_021149			
COTL1154		154	AKEFVISDRKELEED	15
CSDA				
CSDA - コールドショックメインタンパク質A	NM_003651			
CSDA422		422	QQATSGPNQPSVRRG	15
CSDA7		7	AGEATTTTTTLPQA	15
CSDA175		175	PQARSVGDGETVEFD	15
DKFZp434F054 - ヒト 仮想タンパク質 DKFZp434F054	NM_032259			
DKFZp434F054-113		113	LLATAATNGVVVTW	14
DKFZp434F054-650		650	LPLMNSFNLKDMAPG	15
DKFZp434F054-647		647	SCGLPLMNSFNLKDM	15
DKFZp434F054-26		26	CHLDAPANAI SVCRD	15
DKFZp434F054-701		701	SDTVLLDSSATLITN	15

10

20

30

40

【 0 1 4 2 】

【表 3】

EEF1D - 真核生物翻訳伸長因子1 デルタ	NM 001960			
EEF1D-37		37	AGASRQENGAS	11
EFHD2 - EF ハンドドメイン含有2	NM 024329			
EFHD2-113		113	FSRKQIKDMEKMFK	14
EXOSC9 - エキソソーム成分9	NM 005033			
EXOSC9-246		246	LILKALENDQKVRKE	15
EXOSC9-24		24	LMERCLRNSKCIDTE	15
FAHD1 - フマリルアセトアセテート ヒドラーゼドメイン含有1	NM 031208			
FAHD1-104		104	KRCRAVPEAAAMDYV	15
FAHD1-36		36	EMRSAVLSEPVV	12
FAHD1-237		237	YIISYVSKIITLEEG	15
FLJ10385 - ヒト仮想タンパク質 FLJ10385	NM 018081			
FLJ10385-629		629	LPQKDCTNGVSLHPS	15
FLJ10385-332		332	VASSSRENPIHIWDA	15
FLJ10385-250		250	ILTNSADNILRIYNL	15
FLJ10385-157		157	SLSEEEANGPELGSG	15
FLJ10385-556		556	SLGREVTTNQRIYFD	15
FLJ10385-247		247	GSCILTNSADNILRI	15
FLJ10385-578		578	LVSGSTSGAVSWWDT	15
FLJ10385-557		557	LGREVTTNQRIYFDL	15
FLJ10385-321		321	LMSSAQPDTSYVASS	15
GL009 - ヒト仮想タンパク質 GL009	NM 032492			
GL009-113		113	LLSFPRNNISYLVV	14
GL009-184		184	LFGFSAVSIMYLVV	15
GL009-76		76	VAKMSVGHRLRLSHD	15
GL009-15		15	TDGSDFQHRERVAMH	15
GNPTAG - N-アセチルグルコサミン1- 転移酵素、ガンマサブユニット	NM 032520			
GNPTAG-379		379	SNLEHL	12
GNPTAG-263		263	DELITPQGHEKLLRT	15
GNPTAG-109		109	PFHNVTQHEQTFRWN	15
GRINA - グルタミン酸受容体、筋収縮性	XM 291268			
GRINA-299		299	NTEAVIMA	8
GRINA-255		255	FRRKHPWNLVVALSVL	15
GRINA-421		421	YVFAALNLYTDIINI	15
GRINA-224		224	FVRENVWTTYVS	12
GRINA-398		398	TCFLAVDTQLLLGNK	15
GTF2H2 - 全身性転写因子 IIH, ポリペプチド2	NM 001515			
GTF2H2-240		240	LTTCDPSNIYDLIKT	15
GTF2H2-185		185	HGEPSTLYNSLSIAMQ	15
GTF2H2-325		325	PPPASSSSECSLIRM	15
GTF2H2-487		487	YVCAVCQNVFCVDCD	15

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

【表 4】

GTF2H2-151		151	IIVTKSKRAEKLTEL	15
GTF2H2-193		193	SLSIAMQTLKHMP	13
GTF2H2-462		462	PLEEYNGERFCYG	13
HAGH - ヒドロキシアシルグルタチオン ヒドロラーゼ	NM 005326			
HAGH-8		8	VLPALTDNYMYLVID	15
HAGH-238		238	GHEYTINNLK FARHV	15
HAGH-108		108	ALTHKITHLSTLQVG	15
HAGH-80		80	HWDHAGGNEKLVKLE	15
HAGH-105		105	RIGALTHKITHLSTL	15
HAGHL - ヒドロキシアシルグルタチオン ヒドロラーゼ様	NM 032304			
HAGHL-8		8	VIPVLEDNYMYLVIE	15
HAGHL-237		237	GHEHTLSNLEFAQKV	15
HAGHL-190		190	LEGSAAQMYQSLAEL	15
HAGHL-193		193	SAQQMYQSLAELG	13
HAGHL-108		108	SLTRRLAHGEEELRFG	15
HDAC5 - ヒストンデアセチルラーゼ5	NM 005474			
HDAC5-1027		1027	LYGTSPLNRQKLDISK	15
HDAC5-481		481	LPLDSSPNQFSLYTS	15
HDAC5-1194		1194	GTQQAFYNDPSVLYI	15
HDAC5-1112		1112	VAAGELKNGFAIRP	15
HDAC5-102		102	QELLALKQQQQLQKQ	15
HDAC5-1136		1136	AMGFCFFNSVAITAK	15
HDAC5-1414		1414	AVLQQKPNINAVATL	15
HDAC5-702		702	QLVMQQQHQQFL	15
HDAC5-175		175	QEMLAAKRQEQLEQQ	15
HDAC5-506		506	QATVTVTNSHLTASP	15
HDAC5-426		426	GPSSPNSSHSTIAEN	15
HDAC5-487		487	PNQFSLYTSPSLPNI	15
HDAC5-644		644	TGERVATSMRTVGKL	15
HLA-B - 主要組織適合複合体 クラスI, B	NM 005514			
HLA-B-115		115	YKAQAQTDRESL	12
HLA-B-182		182	HDQYAYDGKDYIALN	15
HLA-C - 主要組織適合複合体 クラスI, C	NM 002117			
HLA-C-479		479	CSNSAQQSDESLITC	15
HLA-C-182		182	YDQSAYDGKDYIALN	15
HLA-C-258		258	LRRYLENGKETLQRA	15
HSPA4 - ヒートショック70kDaタンパク質4	NM 002154			
HSPA4-1022		1022	NNKLNLNKQSLTMD	15
HSPA4-381		381	MSANASDLPLS	12
HSPA4-76		76	AKSQVISNAKNTVQG	15
HSPA4-873		873	FVSEDDRNSFTLKLE	15
HSPA4-1016		1016	AMEWMNKNLNKLNK	14

【 0 1 4 4 】

【表5】

HSPA4-966		966	KIISSEFKNKEDQYDH	15
HSPA4-806		806	MLNLYIENEGKMIMQ	15
HSPA4-658		658	HGIFSVSSASLVEVH	15
HSPH1 - ヒートショック105kDa/110kDa タンパク質1	NM 006644			
HSPH1-381		381	MSSNSTDLPLN	12
HSPH1-83		83	HANNTVSNFKRFHGR	15
HSPH1-891		891	ICEQDHQNFLRLLTE	15
HSPH1-780		780	IPDADKANEKQVDQP	15
HSPH1-71		71	TIGVAAKNQQITHAN	15
HSPH1-1141		1141	ECYPNEKNSVNMD	13
HSPH1-1107		1107	PKLERTPNGPNIDKK	15
IQWD1 - IQモチーフ及びWDリピート1				
IQWD1-173		173	LDEQQDNNNEKLSPK	15
IQWD1-315		315	SAENPVENHINITQS	15
IQWD1-655		655	LMLEETRNTITVPAS	15
IQWD1-28		28	RGGTSQSDISTLPTV	15
IQWD1-338		338	DSNSGERNDLNLDRS	15
IQWD1-646		646	ADEVITRNELMLEET	15
IQWD1-395		395	TSTESATNENNTNPE	15
JPH4 - ジャンクトフィリン4	NM 032452			
JPH4-498		498	RAVSAARQRQEIAAA	15
KIAA0373/ セントロソームタンパク質cep290	NM 025114			
KIAA0373-707		707	IDLTEFRNSKHLKQQ	15
KIAA0373-1287		1287	ALQKVVDNSVLSSEL	15
KIAA0373-1345		1345	MLVQRTSNLEHLECE	15
KIAA0373-1410		1410	ETKLGNESSMDKA	13
KIAA0373-1423		1423	KAKKSITNSDIVSIS	15
KIAA0373-3203		3203	KLRIAKNNLEILNEK	15
KIAA0373-271		271	RSQLSKKNYELIQY	14
KIAA0373-471		471	QLDADKSNVMALQQG	15
KIAA0373-113		113	TKVMKLENELEMAQ	14
KIAA0373-2537		2537	QGKPLTDNKQSLIEE	15
KIAA0373-2465		2465	RENSLTDNLNDLNNE	15
KIAA0373-938		938	VNAIESKNAEGIFDA	15
KIAA0373-1107		1107	RKFAVIRHQQSLLYK	15
KIAA0373-807		807	LDLLSLKNMSEAQSK	15
KIAA0373-634		634	VEIKNCKNQIKIRDR	15
KIAA0373-2401		2401	SQKEAHLNVQQIVDR	15
KIAA0373-1203		1203	KITVLQVNEKSLIRQ	15
KIAA0373-1193		1193	MKKILAENSRKITVL	15
KIAA0373-720		720	QQQYRAENQILLKEI	15
KIAA0373-3110		3110	KKNQSITDLKQLVKE	15
KIAA0373-2294		2294	KVKAIVEDLKYLLDQ	15
KIAA0373-1050		1050	ASIINSQNEYLIHLL	15
KIAA0373-64		64	QENVIHLFRI	10

10

20

30

40

【表 6】

KIAA0373-2692		2692	LGIRALESEKELEEL	15
KIAA0373-1972		1972	DPSLPLPNQLEIALR	15
KIAA0373-3234		3234	GAESTIPDADQLKEK	15
KIAA0373-1210		1210	NEKSLIRQYTTLVEL	15
KIAA0683	NM_016111			
KIAA0683-234		234	GNRLQQENLAEFFPQ	15
KIAA0683-242		242	LAEFFPQNYFRLLGE	15
KIAA0683-868		868	QPGSPSPNTPCLPEA	15
KIAA0683-323		323	PRLAALTQGSYLHQR	15
KRT18 - ケラチン18	NM_000224			
KRT18-8		8	TRSTFSTNYRSLGSV	15
KRT18-343		343	YDELARKNREELDKY	15
KRT18-185		185	IFANTVDNARIVLQI	15
KRT18-566		566	GKVVSETNDTKVLRH	15
KRT18-544		544	DALDSSNSMQTIQKT	15
KRT18-252		252	RKVIDDTNITRLQLE	15
KRT18-567		567	KVVSETNDTKVLRH	14
KRT18-484		484	EGQRQAQEYEALLNI	15
KRT18-96		96	AGMGGIQNEKETMQS	15
LDHB - ラクテートデヒドロゲナーゼB	NM_002300			
LDHB-347		347	LIESMLKNLSRIHPV	15
LDHB-18		18	EEATVPNNKITVVG	15
LDHB-387		387	KMGYGIENEVFLSLP	15
LDHB-177		177	CIIVVSNPVDILTY	15
LDHB-106		106	KDYSVTANSKIVVVT	15
LDHB-307		307	GTDNDSENWKEVHKM	15
LDHB-17		17	EEEATVPNNKITVVG	15
LGALS4 - レクチン、ガラクトシド-結合、溶解性、4 (ガレクチン4)	NM_006149			
LGALS4-391		391	DRFKVYANGQHLLDFD	15
LGALS4-237		237	HCHQQLNSLPTMEGP	15
LGALS4-407		407	HRLSAFQRVDTLEIQ	15
LGALS4-415		415	VDTLEIQGDVTLISYV	15
LGALS4-155		155	EHYKVVVNGNPFYEY	15
LOC162962 - 垂鉛フィンガータンパク質616に類似	XM_091886			
LOC162962-177		177	VENKCIENQLTSLFQ	15
LOC162962-232		232	QSEKTVNNSSLVSP	15
LOC162962-36		36	YWDVMLENYRNL	12
LOC162962-497		497	RQNSNLVNHQRIHTG	15
LOC162962-315		315	RVSSSLINHQMVTHT	15
LOC162962-854		854	LSNHKRIHTG	10
LOC162962-799		799	ECGTVFRNYSCLARH	15
LOC162962-1113		1113	RVRSILVNHQKMHTG	15
LOC162962-231		231	NQSEKTVNNSSLVSP	15
LOC162962-111		111	YLREIQKNLQDLEFQ	15

10

20

30

40

【表 7】

LOC162962-1189		1189	FGRFSCLNKHQMIHS	15
LOC162962-543		543	KSFSQSSNLATHQTV	15
LOC162962-904		904	DCGKAYTQRSSLT	13
LOC388198 -	XM 373655			
LOC388198-145		145	RSSTGAYALRLC	12
LOC388198-9		9	GAAYSAQRMAGLVLP	15
LOC388561 - 亜鉛フィンガータンパク質 600に類似	XM 371192			
LOC388561-230		230	NESGKAFNYSSLRK	15
LOC388561-182		182	NHGNNFWNSSLLTQK	15
LOC388561-7		7	FLSTAQGNREVFHAG	15
LOC388561-461		461	KTFSHKSSLTCH	12
LOC388561-412		412	ECGKTFSHKSSLTCH	15
LOC388561-307		307	ECGKTFSQTSSLTCH	15
LOC388561-874		874	ECGKNFSQKSSLICH	15
LOC401193 - psiニューロン アポトーシス阻害タンパク質に類似	XM 376391			
LOC401193-87		87	NTASSSLNIFSLPT	15
LOC401193-77		77	KEPISLNNSINTASS	15
LOC401193-156		156	EFLRSKKSSEEITQY	15
LOC90333	XM 030958			
LOC90333-12		12	IQSFKSFNCSSLK	15
LOC90333-398		398	ECGKTFSQMSSLVYH	15
LOC90333-321		321	VCDKAFQRDShLAQH	15
LSM1 - LSM1 ホモログ、U6小核 RNA関連	NM 014462			
LSM1-164		164	DRGLSIPRADTLDEY	15
LSM1-33		33	GFLRSIDQFANLVH	15
LSM1-87		87	IFVVRGENVVLLGEI	15
MAGEA4 - 黒色腫抗原、ファミリー-A、4	NM 002362			
MAGEA4-234		234	KEVDPTSNTYTLVTC	15
MAGEA4-181		181	MLERVIKNYKRCFPV	15
MAGEA4-85		85	GPPQSPQGASALPTT	15
MIF - マクロファージ転移阻害因子	NM 002415			
MIF-141		141	NAANVGWN	8
MIF-92		92	IGGAQNRSYSKLLCG	15
MIF-115		115	SPDRVYINYYDM	12
MSLN - メソテリン	NM 005823			
MSLN-74		74	GVLANPPNISSLSPR	15
MSLN-71		71	PLDGVLANPPNISSL	15
MSLN-186		186	FSRITKANVDLLPRG	15
MSLN-652		652	RLAFQNMNGSEYFVK	15
MSLN-510		510	PEDIRKWNVTSL	12
MSLN-324		324	PSTWSVSTMDALRGL	15
MSLN-259		259	PGRFVAESAEVLLPR	15

10

20

30

40

【表 8】

NACA - 原始的-ポリペプチド-関連 複合体アルファ	NM_005594			
NACA-261		261	AVRALKNNSNDIVNA	15
NACA-66		66	QATTQQAQLAAA	12
NACA-251		251	MSQANVSRKAVRAL	15
NISCH - ニスキャリン	NM_007184			
NISCH-428		428	NGLLVVDNLQHLYNL	15
NISCH-478		478	GLHTKLGNIKTLNLA	15
NISCH-805		805	CIGYTATNQDFIQRL	15
NISCH-1764		1764	KTTGKMENYELIHSS	15
NISCH-555		555	EHVSLNPLSIIPD	15
NISCH-710		710	ALASSLSSTDSLTPE	15
NISCH-1271		1271	THNCRNRNSFKLSRV	15
NISCH-97		97	PKKIIGKNSRSLVEK	15
NISCH-1360		1360	QLRASLQDLKTVVIA	15
NISCH-465		465	HLDSLKNLSSLEGL	15
NISCH-333		333	SVRFSATSMKEVLP	15
NISCH-1105		1105	RSCFAPQHMAMLCSP	15
NUBP2 - ヌクレオチド結合タンパク質 2	NM_012225			
NUBP2-179		179	PPGTSDEHMTIEAL	15
NUBP2-5		5	EAAAEPGNLAGVRHI	15
NUBP2-249		249	RVMGIVENMSGFTCP	15
OGFR - オピオイド成長因子受容体	NM_007346			
OGFR-165		165	NYDLLEDNHSYIQWL	15
OGFR-639		639	SAAVASGGAQTLALA	15
OGFR-269		269	LNWRSHNNLRITRIL	15
PABPC1 - ポリ(A)結合タンパク質、 細胞質 1	NM_002568			
PABPC1-796		796	GMLLEIDNSELLHML	15
PABPC1-150		150	NLDKSIDNKALYDTF	15
PABPC1-90		90	ERALDTMNFVVKGK	15
PABPC1-650		650	TQRVANTSTQTMGPR	15
PABPC1-332		332	QKAVDEMNGKELNGK	15
PAI-RBP1 - mRNA-結合タンパク質	NM_015640			
PAI-RBP1-304		304	GTVKDELTDLDQS	13
PAI-RBP1-102		102	RKNPLPPSVGVVDKK	15
PAI-RBP1-158		158	PDQQLQGEGKIIDRR	15
PDXK - ピリドキサル(ピリドキシン、 ビタミンB6)キナーゼ	NM_003681			
PDXK-111		111	DKSFLAMVVDIVQEL	15
PDXK-7		7	ECRVLSIQSHVIRGY	15
PDXK-114		114	FLAMVVDIVQELK	13
PDXK-346		346	TVSTLHHVLQRTIQC	15
PDXK-339		339	LKVACEKTVSTLHHV	15
PDXK-89		89	LYEGLRLNMMNKYDY	15
PDXK-263		263	NYLIVLGSQRRRNP	15

【 0 1 4 8 】

【表 9】

PDXK-101		101	YDYVLTGYTRDKSFL	15
RAB40C- メンバー-RAS癌遺伝子ファミリー	NM_021168			
RAB40C-310		310	KSFSMANGMNAVMMH	15
RAB40C-319		319	NAVMMHGRSYSLASG	15
RAB40C-225		225	FNVIESFTELSRI	13
RAB40C-164		164	VPRILVGNRLHLAFK	15
RAB40C-78		78	TTILLDGRVRLELW	15
RAB40C-237		237	SRIVLMRHGMEKIWR	15
RAB40C-340		340	KGNSLKRSKSIRPPQ	15
RAB40C-334		334	AGGGGSKGNSLKRSK	15
RBMS1 - RNA 結合モチーフ、単一鎖相互作用タンパク質1	NM_002897			
RBMS1-21		21	YPQYLQAKQSLVPAH	15
RBMS1-79		79	GWDQLSKTNLYIRGL	15
RBMS1-462		462	SPLAQQMSHLSLG	13
RBMS1-157		157	SPAAAQKAVSALKAS	15
RBMS1-495		495	QYAHMQTTAVPVEEA	15
RBMS1-108		108	PYGKIVSTKAILDKT	15
RHBDL1 - 菱形、細脈-様1	NM_003961			
RHBDL1-464		464	CPYKLLRMVLALVCM	15
RHBDL1-267		267	ASVTLAQIIVFLCYG	15
RHBDL1-349		349	GFNALLQLMIGVPLE	15
RHBDL1-503		503	FMAHLAGAVVGVSMG	15
RHBDL1-471		471	MVLALVCMSSSEVGRA	15
RHBDL1-401		401	LAGSLTVSITDMRAP	15
RHBDL1-555		555	WWWVLLAYGTFLIFA	15
RHBDL1-332		332	AWRFLTYMFMHVGLE	15
RHOT2 - ラスホモログ遺伝子ファミリー、メンバー2	NM_138769			
RHOT2-309		309	APQALEDVKTIVVCRN	15
RHOT2-807		807	LLGVVGAAVAVALSF	15
RHOT2-815		815	VAAVLSFSLYRVLVK	15
RHOT2-7		7	DVRILLLGEAQVGKT	15
RHOT2-335		335	LDGFLFLNTLFIQRG	15
RHOT2-543		543	QAHAITVTREKRLDQ	15
RHOT2-659		659	VACL MFDGSDPKSFA	15
RNPC2 - 結合部位 (RNP1, RRM) 含有 2	NM_004902			
RNPC2-642		642	KCPSIAAAIAAVNAL	15
RNPC2-701		701	FPDSMTATQLLVPSR	15
RNPC2-231		231	RPRDLEEFFSTVGKV	15
RNPC2-420		420	NGFELAGRPMKVGHV	15
RNPC2-662		662	AGKMITAAYVPLPTY	15
RNPC2-551		551	TEASALAAAASVQPL	15
RNPC2-561		561	SVQPLATQCFQLSNM	15

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

【表 1 0】

RNPC2-266		266	EFVDVSSVPLAIGLT	15
ROCK2 - Rho- 関連、コイル状テール含有 プロテインキナーゼ2	NM 004850			
ROCK2-1334		1334	TNRTLTSDVANLANE	15
ROCK2-403		403	YADSLVGTYSKIMDH	15
ROCK2-1517		1517	DIEQLRSQLQALHIG	15
ROCK2-163		163	YAMKLLSKFEMIKRS	15
ROCK2-66		66	SLLDGLNSLVLD	12
ROCK2-1127		1127	ENNHLMEMKMNLEKQ	15
ROCK2-1018		1018	EERTLKQKVENLLE	15
ROCK2-1296		1296	HKQELTEKDATIASL	15
ROCK2-644		644	VNTRLEKTAKLEEEE	15
ROCK2-818		818	KNCLLETAKLKEKE	15
RPL15- リボソームタンパク質L15	NM 002948			
RPL15-118		118	FARSLQSV	9
RPL15-114		114	NQLKFARSLQSV	12
RPL15-17		17	KQSDVMRFLLRVRCW	15
RUNDC1 - RUN ドメイン含有1	NM 173079			
RUNDC1-704		704	PKQSLLTAIHMVLTE	15
RUNDC1-795		795	SALNLLSRLSSLKFS	15
RUNDC1-110		110	ERRRLDSALLALSSH	15
RUNDC1-466		466	TGLHLMRRALAVLQI	15
RUNDC1-439		439	NEQRLVSWVNLICKS	15
RUNDC1-316		316	LDMNLNEDISSLSTE	15
RUNDC1-507		507	YSPLLKRLEVSVDRV	15
RUNDC1-332		332	LRQRVDAAVAQIVNP	15
RUNDC1-248		248	QKELILQLKTQLDDL	15
RUNDC1-3		3	MAAIEAAAEPVTVV	15
RUNDC1-576		576	VRKELTVAVRDLLAH	15
RUTBC3 - RUN - TBC1 ドメイン 含有3	NM 015705			
RUTBC3-862		862	PEELLYRAVQSVNVT	15
RUTBC3-386		386	LHWFLTAFASVVDIK	15
RUTBC3-904		904	WLEVLCSLPTVE	13
RUTBC3-482		482	VAMRLAGSLTDVAVE	15
RUTBC3-475		475	DAELLGVMRLAGS	15
RUTBC3-581		581	LVADLREAILRVARH	15
RUTBC3-892		892	ICVGLNEQVLHLWLE	15
RUTBC3-462		462	NTLSDIPSQMEDA	13
RUTBC3-81		81	PGSSLLANSPLMEDA	15
RUTBC3-307		307	AFWMMSAIIEDLLPA	15
RUTBC3-246		246	GVPRLRRLRALAWL	15
RUTBC3-413		413	GSRVLFQLTLGMLHL	15
RUTBC3-338		338	LRHLIVQYLPRLDKL	15
RUTBC3-740		740	GDDSVTEGVTDLVRG	15
RUTBC3-349		349	LDKLLQEHDIELSLI	15

10

20

30

40

【 0 1 5 0 】

【表 1 1】

RUTBC3-502		502	HLAYLIADQQQLLGA	15
SBDS - シュバツハマン-ポーディアン- ダイヤモンド症候群	NM_016038			
SBDS-71		71	LDEVLQTHSVFVNVS	15
SBDS-108		108	CKQILTKGEVQVSDK	15
SBDS-252		252	LKEKLIKPLIKVIESE	15
SBDS-148		148	QLEQMFRDIATIVAD	15
SCNN1A - ナトリウムチャンネル、非印加 1アルファ	NM_001038			
SCNN1A-732		732	PSVTMVTLLSNLGSQ	15
SCNN1A-346		346	ILSRLPETLPSLEED	15
SCNN1A-786		786	VFDLLVIMFLMLLRR	15
SCNN1A-343		343	YINILSRLPETLPSL	15
SCNN1A-88		88	NNTTIHGAIKRLVCSQ	15
SCNN1A-272		272	VASSLRDNNPQVD	13
SCNN1A-166		166	NSDKLVFPAVTICTL	15
SCNN1A-778		778	VEMAEVDFLLVI	13
SCNN1A-471		471	LLSTVTGARVMVHGQ	15
SCNN1A-787		787	FDLLVIMFLMLLRRF	15
SCNN1A-502		502	VETSISMRKETLDRL	15
SCNN1A-745		745	SQWSLWFGSSVLSV	14
SCNN1A-226		226	LYKYSSFTTLVAGS	14
SCNN1A-184		184	RYPEIKEELELDRI	15
SCP2 - ステロールキャリアタンパク質2	NM_002979			
SCP2-330		330	QKYGLQSKAVEILAQ	15
SCP2-318		318	AAAAILASEAFVQKY	15
SCP2-719		719	GNMGLAMKLQNLQLQ	15
SCP2-728		728	QNLQLQPGNAKL	13
SCP2-165		165	GFEKMSKGSGLGIKFS	15
SCP2-418		418	TNELLTYEALGLCPE	15
SCP2-153		153	IQGGVAECVLALGFE	16
SCP2-268		268	DEYSLDEVMSKEVF	15
SCP2-233		233	GKEHMEKYGTKIEHF	15
SCP2-100		100	IYHSLGMTGIPINV	15
SDCCAG1 - 血清特定結腸癌抗原 1, NY-CO-1	NM_004713			
SDCCAG1-13		13	LRAVLAELNASLLGM	15
SDCCAG1-934		934	LASCTSELISE	13
SDCCAG1-232		232	TLERLTEIVASAPKG	15
SDCCAG1-860		860	TGEYLTGFSFMIRGK	15
SDCCAG1-475		475	LKGELIEMNLQIVDR	15
SDCCAG1-417		417	DLKALQQEKQALKKL	15
SDCCAG1-942		942	TSELISEEMEQLDGG	15
SDCCAG1-9		9	STIDLRAVLAELNAS	15
SDCCAG1-482		482	MNLQIVDRAIQVRS	15
SDCCAG1-165		165	GNIVLTDYEYVILNI	15

10

20

30

40

【表 1 2】

SDCCAG1-71		71	KATLLESIRIHTT	15
SDCCAG1-627		627	NKPLLVDVDSLAYS	15
SDCCAG1-21		21	NASLLGMRVNNVYDV	15
SDCCAG10 - 血清特定結腸癌抗原 10,NY-CO-10	NM 005869			
SDCCAG10-311		311	KRELLAAKQKKVENA	15
SDCCAG10-400		400	FKSKLTQAIETPEN	15
SDCCAG10-393		393	TLALLNQFKSKLTQA	15
SDCCAG10-159		159	EEEEVNRVSQSMKGG	15
SDCCAG3 - 血清特定結腸癌抗原 3,NY-CO-3	NM 006643			
SDCCAG3-322		322	DYHDLESVVQQVEQN	15
SDCCAG3-350		350	HVVKLKQEISLLQA	14
SDCCAG3-192		192	PSWALSDTDSDRVSP	14
SDCCAG3-418		418	LRVVMNSAQASIKQL	15
SDCCAG3-428		428	SIKQLVSGAETLNLV	15
SDCCAG3-262		262	ENSKLRRKLNEVQSF	15
SDCCAG3-255		255	SYDALKDENSCLRRK	15
SDCCAG3-411		411	ADVALQNLRVVMNSA	15
SDCCAG3-462		462	AEILKSIDRISEI	13
SDCCAG3-248		248	HLRTLQISYDALKDE	15
SDCCAG8 - 血清特定結腸癌抗原 8, NY-CO-8	NM 006642			
SDCCAG8-419		419	ERDDLMSALVSVRSS	15
SDCCAG8-557		557	KMLILSQNIAQLEAQ	15
SDCCAG8-815		815	ECCTLAKKLEQISQK	15
SDCCAG8-423		423	LMSALVSVRSSLADT	15
SDCCAG8-945		945	ERQSLSEEVDRLRTQ	15
SDCCAG8-564		564	NIAQLEAQVEKVTKE	15
SDCCAG8-397		397	HEAVLSQHTNVHMQ	15
SDCCAG8-582		582	AINQLEEIQSQLASR	15
SDCCAG8-798		798	QYLLLTQNTFLTKL	15
SDCCAG8-776		776	LTQKIQQMEAQ	13
SDCCAG8-589		589	IQSQLASREMDV	13
SDCCAG8-156		156	NMPTMHDLVHTINDQ	15
SDCCAG8-561		561	LSQNIAQLEAQVEKV	15
SDCCAG8-184		184	CKEELSGMKNKIQVV	15
SDCCAG8-35		35	LTCALKEGDVTIG	13
SDCCAG8-28		28	ASRSIHLTCALKEG	15
SDCCAG8-952		952	EVDRLRTLQPSMPQS	15
SDCCAG8-13		13	LEEILGQYQRSLREH	15
SDCCAG8-550		550	EREYMGSKMLILSQN	15
SEC14L1 - SEC14- 様1	NM 003003			
SEC14L1-488		488	GEEALLRYVLSVNEE	15
SEC14L1-560		560	GVKALLRIIEVVEAN	15
SEC14L1-190		190	EKIAMKQYTSNIKGG	15

10

20

30

40

【 0 1 5 2 】

【表 1 3】

SEC14L1-88		88	DAPRLLKKIAGVDYV	15
SEC14L1-730		730	ILIQIVDASSVITWD	15
SEC14L1-106		106	QKNSLNSRERTLHIE	15
SEC14L1-948		948	GFSQLSAATTSSSQS	15
SEC14L1-810		810	KVWQLGRDYSMVESP	15
SEC14L1-803		803	NNVQLIDKWWQLGRD	15
SEC14L1-882		882	SLPRVDDVLASLQVS	15
SEC14L1-579		579	LGRLLILRAPRVFPV	15
SEC14L1-1		1	MVQKYQSPVRVY	12
SEC14L1-493		493	LRVYLSVNEERLRRC	15
SEC14L1-263		263	SKKQAASMAVVIPEA	15
SEC14L1-898		898	HKCKVMYYTEVIGSE	15
SFRS2IP - スプライシング因子、アルギニン /セリン-豊富2、相互作用タンパク質	NM_004719			
SFRS2IP-1417		1417	AAVKLAESKVSVAVE	15
SFRS2IP-339		339	PLSDLSENVESVNE	15
SFRS2IP-491		491	LEKSLEEKNESLTEH	15
SFRS2IP-336		336	VSCPLSDLSENVESV	15
SFRS2IP-400		400	ESPKLESSEGEIIQT	15
SFRS2IP-1277		1277	LPLHLHTGVPLMQVA	15
SFRS2IP-1206		1206	LPINMMQPQMNMVQQ	15
SFRS2IP-1492		1492	YKEIVRKAVDKVCHS	15
SFRS2IP-1207		1207	PINMMQPQMNMVQQQ	15
SFRS2IP-158		158	DSSNICTVQTHVENQ	15
SFRS2IP-232		232	DLPVLVGEEGEVKKL	15
SFRS2IP-173		173	SANCLKSCNEQIEES	15
SLC2A11 - 溶質担体ファミリー2, メンバー 11, GLUT10; GLUT11	NM_030807			
SLC2A11-403		403	GNDVYAYASSVFRK	15
SLC2A11-381		381	LRRQVTSLVWL	12
SLC2A11-147		147	KSLLVNNIFVVSAA	14
SLC2A11-110		110	LFGALLAGPLAITLG	15
SLC2A11-93		93	LVLLMWSLIVSLYPL	15
SLC2A11-501		501	FPWTLYLAMACIFAF	15
SLC2A11-174		174	EMIMLGRLLVGVNAG	15
SLC2A11-151		151	LVNNIFVVSAILFG	15
SLC2A11-233		233	MSSAIFTALGIVMGQ	15
SLC2A11-229		229	GAVAMSSAIFTALGI	15
SLC2A11-91		91	DHLVLLMWSLIVSLY	15
SLC2A11-237		237	IFTALGIVMGQVVGL	15
SLC2A11-178		178	LGRLLVGVNAGVSMN	15
SLC2A11-567		567	VCGALMWIMLILVGL	15
SOX8 - SRY (性決定部位)-ボックス 8	NM_014587			
SOX8-173		173	HNAELSKTLGKLWRL	15
SOX8-349		349	SNVDISELSSEVMGT	15

10

20

30

40

【 0 1 5 3 】

【表 1 4】

SOX8-88		88	FPACIRDAVSQVLKG	15
SOX8-161		161	ARRKLADQYPHLHNA	15
SOX8-352		352	DISELSSEVMGT	12
SOX8-263		263	GGGAVYKAEAGLGDG	15
SOX8-17		17	SPSGTASSMSHVEDS	15
SOX8-177		177	LSKTLGKLRLLSES	15
SOX8-96		96	VSQVLKGYDWSLVPM	15
SSRP1 - 構造特異的認識タンパク質 1	NM 003146			
SSRP1-414		414	MSGSLYEMVSRVMKA	15
SSRP1-425		425	VMKALVNRKITVPGN	15
SSRP1-418		418	LYEMVSRVMKALVNR	15
SSRP1-786		786	SITDLSKKAGEIWKG	15
SSRP1-391		391	ISLTLNMNEEEVEKR	15
SSRP1-78		78	RRVALGHGLKLLTKN	15
SSRP1-410		410	LTKNMSGSLYEMVSR	15
SSRP1-84		84	HGLKLLTKNGHVYKY	15
SSTR5 - ソマトスタチン受容体 5	NM 001053			
SSTR5-152		152	FGPVLCLRLVMTLDGV	15
SSTR5-100		100	NIYILNLAVADVLYM	15
SSTR5-329		329	SERKVTRMVLVVVLV	15
SSTR5-352		352	FTVNIVNLAVAL	15
SSTR5-230		230	WVLSLCMSLPLLVFA	15
SSTR5-104		104	LNLAADVLYMLGLP	15
SSTR5-332		332	KVTRMVLVVVLVFAG	15
SSTR5-176		176	TVMSVDRYLAVVHPL	15
SSTR5-75		75	CAAGLGGNTLVIYVV	15
STK16 - セリン/トレオニンキナーゼ16, MPSK; PKL12	NM 003691			
STK16-351		351	ALRQLLNSMMTVD	13
STK16-390		390	HIPLLSQLEALQPP	15
STK16-348		348	HSSALRQLLNSMMTV	15
STK16-147		147	RGTLWNEIERLKDK	14
STK16-232		232	DLGSMNQACIHVEGS	15
STK16-304		304	WSLGCVLVYAMMFG	13
STUB1 - STIP1 相同性かつU-ボックス含有タンパク質 1, NY-CO-7	NM 005861			
STUB1-223		223	LHSYLSRLIAA	12
STUB1-100		100	HEQALADCRRALELD	15
STUB1-93		93	CYLKMQQHEQALADC	15
STUB1-340		340	DRKDIEEHLQRVGHF	15
STUB1-273		273	YMADMDELFSQV	12
TAF10 - TAF10	NM 006284			
TAF10-164		164	FLMQLEDYTP TIPDA	15
TAF10-266		266	LTPALSEYGINVKKP	15
TAF10-157		157	SSTPLVDFLMQLEDY	15

10

20

30

40

【 0 1 5 4 】

【表 15】

TAF10-112		112	PEGAISNGVYVLP	15
TAF10-259		259	YTLTMEDLTPALSEY	15
TP53 - 腫瘍タンパク質p53	NM_000546			
TP53-171		171	YSPALNKMFCQLAKT	15
TP53-348		348	SGNLLGRNSFEVRVC	15
TP53-340		340	TIITLEDSSGNLLGR	15
TP53-224		224	AIYKQSQHMTEV	12
TP53-86		86	EAPRMPEAAPRVAPA	15
TP53-24		24	DLWKLLPENNVLSP	15
TP53-31		31	ENNVLSPLPSQAMDD	15
TPS1 - トリプターゼ、アルファ	NM_003293			
TPS1-1		1	MLSLLLLALPVL	12
TPS1-174		174	EPVNISRVTMLP	15
TPS1-165		165	ADIALLELEEVNIS	15
TPS1-11		11	ALPVLASRAYAAPAP	15
TPS1-103		103	DVKDLATLRVQLREQ	15
TPS1-237		237	PPFPLKQVKVPIMEN	15
TPSB1 - トリプターゼベータ 1	NM_003294			
TPSB1-174		174	EPVNVSSHVHTVTL	15
TPSB1-1		1	MLNLLLLALPVL	12
TPSB1-165		165	ADIALLELEEVNVS	15
TPSB1-103		103	DVKDLAALRVQLREQ	15
TPSB1-11		11	ALPVLASRAYAAPAP	15
TPSB1-159		159	YTAQIGADIALLELE	15
TPSD1 - トリプターゼデルタ 1	NM_012217			
TPSD1-3		3	MLLLAPQMLSLLLL	15
TPSD1-181		181	EPVNISSHIHTVTL	15
TPSD1-149		149	YQDQLLPVSRIVHP	15
TPSD1-10		10	QMLSLLLLALPVLAS	15
TPSD1-172		172	ADIALLELEEVNIS	15
UBE2I - ユビキノン複合酵素 E2I	NM_003345			
UBE2I-150		150	PAITIKQILLGIQEL	15
UBE2I-154		154	IKQILLGIQELLNEP	15
UTP14A - UTP14, U3 小核体リボヌクレオタンパク質、ホモA、NY-CO-16	NM_006649			
UTP14A-66		66	KLLEAISSLDGK	12
UTP14A-5		5	TANRLAESLLALSQQ	15
UTP14A-107		107	EKLVLADLLEPVKTS	15
UTP14A-905		905	EKRNIHAAAHQV	12
UTP14A-668		668	EEPLLLQRPERV	12
UTP14A-144		144	VKKQLSRVKSK	12
UTP14A-818		818	IRDFLKEKREAVEAS	15
UTP14A-223		223	LEKEEPAPI	12
UTP14A-182		182	TAQVLSKWDPVVLKN	15
UTP14A-89		89	SEASLKVSEFNVSSE	15

10

20

30

40

【 0 1 5 5 】

【表 1 6】

UTP14A-627		627	VLSELRVLSQKLKEN	15
UTP14A-254		254	IFNLLHKNKQPVTDP	15
UTP14A-246		246	ARTPLEQEIFNLLHK	15
WFIKKN1 - WAP, フォリス/カザール、im. クニッツ及びネトリンドメインコント1	NM 053284			
WFIKKN1-583		583	SDFAIVGRLTEVLEE	15
WFIKKN1-15		15	LLLRLTSGAGLLPGL	15
WFIKKN1-3		3	MPALRPLLPLLLL	14
WFIKKN1-723		723	ILELLEKQACELNLR	15
WFIKKN1-640		640	GLKFLGTKYLEVTL	15
WFIKKN1-576		576	LALSICRSDFAIVGR	15
WFIKKN1-645		645	GTKYLEVTLSGMDWA	15
WFIKKN1-324		324	YGNVVVTSIGQLVLY	15
WFIKKN1-701		701	DGVAVLDAGSYVRAA	15
WFIKKN1-716		716	SEKRVKKILELLEKQ	15
WFIKKN1-506		506	YSPLLQQCHPFVYGG	15
ZNF28 - 垂鉛フィンガータンバク質28 (K0X24)	NM 006969			
ZNF28-15		15	VYDKIFEYNSYLAKH	15
ZNF28-92		92	ECGIVFNQQSHLASH	15
ZNF292 - 垂鉛フィンガータンバク質292	XM 048070			
ZNF292-2597		2597	QMMALNSCTTSINSD	15
ZNF292-562		562	PNGKLIEEISEVDCK	15
ZNF292-3236		3236	TPEEIESMTASVDVG	15
ZNF292-1500		1500	TTPLLQSSEVAVSIK	15
ZNF292-2768		2768	SQCVLINTSVTLTPT	15
ZNF292-2630		2630	IKTAMNSQILEVKSG	15
ZNF292-861		861	QCLALMGEEASIVSS	15
ZNF292-662		662	QLSLLTKTVYHIFFL	15
ZNF292-2165		2165	ASMILSTNAVNQQP	15
ZNF292-1850		1850	FPAHLASVSTPLLSS	15
ZNF292-330		330	PLPLLEVYTVAIQSY	15
ZNF292-659		659	RCRQLSLLTKTVYHI	15
ZNF292-502		502	KTNQLSQATALAKLC	15
ZNF292-2529		2529	LVENLTQKLNNVNNQ	15
ZNF292-2160		2160	QPSSLASMILSTNAV	15
ZNF292-3885		3885	VLKQLQEMKPTVSLK	15
ZNF292-1902		1902	QGGMLCSQMENLPST	15
ZNF292-2479		2479	TTMGLIAKSVEIPTT	15
ZNF292-1105		1105	KKNSLYSTDFIVFND	15
ZNF292-347		347	ARPYLTSECENVALV	15
ZNF292-868		868	EEASIVSSIDELNDS	15
ZNF292-3630		3630	ITKLINEDSTSVETQ	15
ZNF292-1921		1921	QMEDLTKTVLPLNID	15
ZNF292-263		263	LGERLQELELQLRES	15
ZNF292-2553		2553	FKTSLESHTVLAPLT	15
ZNF292-3415		3415	KKNNLENKNAKIVQI	15

10

20

30

40

【 0 1 5 6 】

【表 17】

ZNF292-1612		1612	TPQNLERQVNNLMTF	15
ZNF292-1597		1597	QNSLVNSETLKIGDL	15
ZNF292-3193		3193	DCSRIFQAITGLIQH	15
ZNF292-3154		3154	HKSDLPAFSAEVEEEE	15
ZNF292-2846		2846	TKDALFKHYGKIHQY	15
ZNF292-2533		2533	LTQKLNNVNNQLFMT	15
ZNF292-2163		2163	LLASMILSTNAVNLIQ	15
ZNF292-862		862	CLALMGEEASIVSSI	15
AHSA2 - AHA1, ヒートショック90 タンパク質ATPアーゼホモログ2の活性化因子	NM 152392			
AHSA2-18		18	VKRKLSGNTLQVQAS	15
AHSA2-7		7	PTKAMATQELTVKRK	15
AHSA2-33		33	SPVALGVRIPTVALH	15
AHSA2-115		115	FVPTLGQTELQL	12
CSNK1G1 - カゼインキナーゼ1、ガンマ1	NM 022048			
CSNK1G1-189		189	IAIQLLSRMEYVHSK	15
CSNK1G1-183		183	LKTVLMIAIQLLSRM	15
CSNK1G1-342		342	KADTLKERYQKIGDT	15
CSNK1G1-273		273	EHKSLTGTARYM	12
CSNK1G1-390		390	FPEEMATYLRVRRRL	15
CSNK1G1-411		411	DYEYLRTLFTDLFEK	15
CSNK1G1-467		467	GSVHVDSGASAITRE	15
DKFZp451M2119	NM 182585			
DKFZp451M2119-80		80	APTQMSTVPSGLPLP	15
DKFZp451M2119-30		30	DEGLVEGKVVRLGQG	15
DKFZp451M2119-234		234	QILWLYSKSSLAL	13
DKFZP564M182	NM 015659			
DKFZP564M182-309		309	QIEHIIENIVAVTKG	15
DKFZP564M182-77		77	NYGLLLNENESFLM	15
DKFZP564M182-86		86	ESLFLMVVLWKIPSK	15
DKFZP564M182-344		344	KSAALPIFSSFVSNW	15
DKFZP564M182-190		190	KLRLSSFDFFLTDA	15
DKFZP564M182-585		585	KEEAVKEKSPSLGKK	15
DKFZP564M182-313		313	IIENIVAVTKGLSEK	15
DKFZP564M182-164		164	NKHGIKTVSQIISLQ	15
DKFZP564M182-260		260	INDCIGGTVLNISK	15
MAGEA4	NM 002362			
MAGEA4-151		151	FREALSNKVDELAHF	15
MAGEA4-171		171	RAKELVTKAEMLERV	15
MAGEA4-391		391	SYVKVLEHVVRVNR	15
MAGEA4-265		265	KTGLLIIVLGTIAME	15
MAGEA4-414		414	REAALLEEEEGV	12
MAGEA4-395		395	VLEHVVRVNRVRIA	15
MELK - 母体胚性ロイシンジッパーキナーゼ	NM 014791			
MELK-783		783	NPDQLLNEIMSILPK	15

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

【表 1 8】

MELK-322		322	SSILLLQQMLQVDPK	15
MELK-157		157	VFRQIVSAVAYVHSQ	15
MELK-31		31	ACHILTGEMVAIKIM	15
MELK-784		784	PDQLLNEIMSILPKK	15
MELK-145		145	RLSEEEETRVVFR	12
MELK-417		417	QYDHLTATYLLLLAK	15
MELK-722		722	LERGLDKVITVLTRS	15
MELK-234		234	CCGSLAYAAPELIQG	15
MELK-67		67	NTLGSDLPRIKTE	13
MELK-315		315	VPKWLSPSSILLLQQ	15
MELK-718		718	VFGSLERGLDKVITV	15
MELK-95		95	QLYHVLETANKIFMV	15
MELK-74		74	DLPRIKTEIEALKNL	15
MELK-642		642	RNQCLKETPIKIPVN	15
MELK-180		180	PENLLFDEYHKLKLI	15
MELK-241		241	AAPELIQGKSYLGSE	15
NEXN - ネクシン(フィブリン結合タンパク質)	NM 144573			
NEXN-81		81	GDDSLITVVPVKS	15
NEXN-34		34	IQRELAKRAEQIED	14
NEXN-382		382	NLKSKEKIGQL	12
NEXN-340		340	ETFGLSREYEELIKL	15
NEXN-261		261	SQEFLTPGKLEINFE	15
NEXN-661		661	KGSAASTCILTIESK	15
NFE2L2 - 核因子(赤血球由来2) - 様2	NM 006164			
NFE2L2-409		409	SPATLSHSLSELLNG	15
NFE2L2-741		741	SLHLLKKQLSTLYLE	15
NFE2L2-745		745	LKKQLSTLYLEVFS	14
NFE2L2-164		164	CMQLLAQTFPFVDDN	15
NFE2L2-626		626	TRDELRAKALHIPFP	15
NFE2L2-506		506	EVEELDSAPGSVKQN	15
NFE2L2-249		249	DIEQVWEELLSIPEL	15
NFE2L2-315		315	FYSSIPSMEKEVGNC	15
NFRKB - カップB結合タンパク質に関連する核因子	NM 006165			
NFRKB-413		413	GDLTLDIMTRVNAG	15
NFRKB-559		559	LEILLLESQASLPML	15
NFRKB-1575		1575	SAVSLPSMNAAVSKT	15
NFRKB-1221		1221	TVTSLPATASPV	12
NFRKB-626		626	ALQYLAGEGRAVPSS	15
NFRKB-1599		1599	TPISISTGAPTVRQV	15
NFRKB-553		553	SFFSLLLEILLLESQ	15
NFRKB-226		226	KQILASRSDLLEMA	14
NFRKB-1568		1568	GTVHTSAVSLPSM	13
NFRKB-1094		1094	TMLSPASSQTAPS	13
NFRKB-546		546	GINEISSSFFSLLLE	15

10

20

30

40

【 0 1 5 8 】

【表 19】

NFRKB-88		88	DVVSLSSTWQEVLSDS	15
NFRKB-1675		1675	IKGNLGNLSQLGRN	15
NUP107 - ヌクレオポリン107kDa	NM 020401			
NUP107-413		413	KQRQLTSYVGSVRPL	15
NUP107-577		577	IYAALSGNLKQLLPV	15
NUP107-345		345	QRDSLVRQSQLVVDW	15
NUP107-471		471	DEVRLKYLFTLIRA	15
NUP107-1218		1218	LLQKLRESSMLLDQ	15
NUP107-632		632	VEQEIQTSVATLDET	15
NUP107-782		782	SIEVLKTYIQLLIRE	15
NUP107-225		225	SFLKHSSSTVFDL	13
NUP107-1099		1099	WKGHLDALADVKEK	15
NUP107-734		734	LPGHLLRFMTHLILF	15
NUP107-339		339	VVEALFQRDSLVRQS	15
NUP107-250		250	QVNILSKIVSRATPG	15
NUP107-1110		1110	VKEKMYNVLLFVDGG	15
NUP107-1211		1211	SKEELRKLLQKLRES	15
NUP107-656		656	ANWTLEKVFEELQAT	15
NUP107-811		811	QDLAVAQYALFLESV	15
NUP107-472		472	EVRLKYLFTLIRAG	15
NUP107-420		420	YVGSVRPLVTELDAPD	15
NUP107-940		940	RAEALKQGNAIMRKF	15
RPA2 - 複製タンパク質A2、32kDa	NM 002946			
RPA2-79		79	LSATLVDEVFRIGNV	15
RPA2-322		322	KHMSVSSIKQAVDFL	15
RPA2-267		267	PANGLTVAQNQVLNL	15
RPA2-71		71	VPCTISQLLSATLVD	15
RPA2-325		325	SVSSIKQAVDFLSNE	15
USP34 - ユビキノン特異的プロテアーゼ34	NM 014709			
USP34-3151		3151	FLLSLQAISTMVHFY	15
USP34-1119		1119	QKHLYSHSAEVQVR	15
USP34-1967		1967	QGTSLIQRLLMSVAYT	15
USP34-2383		2383	ATCYLASTIQQLYMI	15
USP34-3318		3318	IVSMLFTSIKLTPE	15
USP34-397		397	PLRHLLNLVSALEPS	15
USP34-4106		4106	FTETLVKLSVLVAYE	15
USP34-1351		1351	CMESLMIASSSLEQE	15
USP34-3874		3874	DLVELLSIFLSVLKS	15
USP34-3310		3310	YNNRLAEHIVSMLFT	15
USP34-2226		2226	GLTGLLRLATSVVKH	15
USP34-4264		4264	NRVEISKASASLNGD	15
USP34-4202		4202	MTHFLLKVQSQVFSE	15
USP34-1961		1961	LVQGTSLIQRRL	11
USP34-4518		4518	PSTSISAVLSDLADL	15
USP34-414		414	TEQTLYLASMLIKAL	15

10

20

30

40

【表 2 0】

USP34-245		245	RLAGLSQITNQLHTF	15
USP34-4294		4294	LNPALIPTLQELLSK	15
USP34-2529		2529	FGGVITNNVSLDCE	15
USP34-2517		2517	SPELKNTVKSLFGG	14
USP34-4219		4219	CANLISTLITNLISQ	15
USP34-3226		3226	KMIALVALLVEQ	12
USP34-3875		3875	LVELLSIFLSVLKST	15
USP34-3507		3507	LLGLLSRAKLYVDAA	15
USP34-4593		4593	LCRTIESTIHVVTRI	15
USP34-3106		3106	HSKHLTEYFAFLYEF	15
USP34-2227		2227	LTGLLRLATSVVKHK	15
USP34-2090		2090	NRSFLLLAASTL	12
USP34-1103		1103	FFDNLVYYIQTVREG	15
USP34-416		416	QTLYLASMLIKALWN	15
USP34-3801		3801	CWTTLISAFRILLES	15
USP34-2439		2439	TLLELQKMFTYLMES	15
USP34-465		465	SFASLLNTNIPIGNK	15
USP34-238		238	MSPTLTMRLAGLSQI	15
USP34-3556		3556	MTYCLISKTEKLMFS	15
USP34-3496		3496	TTVVLHQVYNVLLGL	15
USP34-3488		3488	RDLPLSPDTTVVLHQ	15
USP34-3327		3327	KMIALVALLVEQS	13
USP34-2925		2925	DPKAVSLMTAKLSTS	15
AARS - アラニールtRNAシンセターゼ	NM_001605			
AARS-1289		1289	EALQLATSFAQLRLG	15
AARS-402		402	AYRVLADHARTITVA	15
AARS-1108		1108	QKDELRETLKSLKKV	15
AARS-327		327	TGMGLERLVSVLQNK	15
AARS-889		889	IANEMIEAAKAVYTQ	15
AARS-1046		1046	LKKCLSVMEAKVKAQ	15
AARS-539		539	LDRKIQSLGDS	15
AARS-1115		1115	TLKSLKKVMDDLDR	15
AARS-1042		1042	KAESLKKCLSVMEAK	15
AARS-1017		1017	TEEAIAKGIRRIVAV	15
AARS-820		820	ATHILNFALRSVLGE	15
AARS-482		482	VVQSLGDAFPELKKD	15
AARS-658		658	YNYHLDSSGSYVFEN	15
AARS-1135		1135	QKRVLEKTKQFIDSN	15
ABL1 - v- アベルソンネズミ白血病 ウィルス癌遺伝子ホモログ1	NM_005157			
ABL1-1515		1515	DFSKLLSSVKEISDI	15
ABL1-1342		1342	PLSTLPSASSALAGD	15
ABL1-349		349	KKYSLTVAVKTLKED	15
ABL1-465		465	NAVVLLYMATQISSA	15
ABL1-1427		1427	NSEQMASHSAVLEAG	15
ABL1-472		472	MATQISSAMEYLEKK	15

10

20

30

40

【 0 1 6 0 】

【表 2 1】

ABL1-937		937	SPHLWKKSSTLTSS	14
ABL1-1488		1488	KLENNLRELQIC	12
ABL1-1362		1362	AFIPLISTRVSLRKT	15
ABL1-260		260	TLAELVHHHSTVADG	15
ABL1-1409		1409	VVLDSTEALCLA	12
ABL1-557		557	APESLAYNKFSIKSD	15
ACAT2 - アセチル補酵素A アセチルトランスフェラーゼ2	NM 005891			
ACAT2-488		488	GCRILVTLHTLERM	15
ACAT2-9		9	DPVVIVSAARTIIGS	15
ACAT2-424		424	DIFEINEAFAAVSAA	15
ACAT2-322		322	KPYFLTDGTGTVTPA	15
ACAT2-428		428	INEAFAAVSAAIVKE	15
ACAT2-491		491	ILVTLHTLERMGRS	15
ACAT2-337		337	NASGINDGAAVALM	15
AKAP13 - A キナーゼ (PRKA) アンカー タンパク質13	NM 006738			
AKAP13-2954		2954	EQEDLAQSLSLVKDV	15
AKAP13-3489		3489	LTRSLSRPSSSLIEQE	15
AKAP13-3096		3096	IFASLDQKSTVISLK	15
AKAP13-229		229	PRETLMHFAVRLGLL	15
AKAP13-3077		3077	QAVLLTDILVFLQEK	15
AKAP13-1520		1520	PNVLLSQEKNAVLGL	15
AKAP13-585		585	DQESLSSGDAVLQRD	15
AKAP13-3420		3420	LVFMLKRNSEQVVQS	15
AKAP13-3306		3306	PLMKSAINEVEIL	13
AKAP13-3069		3069	GRLKEVQAVLLTD	13
AKAP13-1688		1688	GADLIEEAASRIVDA	15
AKAP13-1052		1052	DQAVISDSTFSLANS	15
AKAP13-383		383	FKLMNIQQQLMKT	13
AKAP13-1024		1024	LDKPLTNMLEVVSHP	15
AKAP9 - A キナーゼ (PRKA) アンカー タンパク質 (yotiao) 9	NM 005751			
AKAP9-5282		5282	DRALTDYITRLEAL	14
AKAP9-4202		4202	DRRSLSEIQALHAQ	15
AKAP9-1964		1964	QEQLSEEVAKVIVS	14
AKAP9-3115		3115	EIDQLNEQVTKLQQ	14
AKAP9-1825		1825	QVQELESLISSLQQQ	15
AKAP9-3715		3715	NMTSLQKDLSQVRDH	15
AKAP9-2532		2532	LLEAISETSSQLEHA	15
AKAP9-4287		4287	LQEQLSSEKMVVAEL	15
AKAP9-2360		2360	ANNRLLKILLEVVKT	15
AMOTL2 - アンギオモチン様2	NM 016201			
AMOTL2-415		415	GSAHLAQMEAVLREN	15
AMOTL2-583		583	EQEKLREEMALLRGA	15
AMOTL2-473		473	RIEKLESEIQRLESEA	15

10

20

30

40

【表 2 2】

AMOTL2-656		656	KVERLQQALGQLQAA	15
AMOTL2-480		480	EIQLSEAHESLTRA	15
AMOTL2-330		330	EVRIQAQVPPVFLQ	15
ANKHD1 - アンキリンリピートKH ドメイン含有1	NM 017747			
ANKHD1-245		245	VSCALDEAAAALTRM	15
ANKHD1-2244		2244	TPNSLSTSYKTVSLP	15
ANKHD1-1352		1352	LTDTLDDLIAAVSTR	15
ANKHD1-234		234	DPEVLRRLTSSVSCA	15
ANKHD1-2955		2955	AAVQLSSAVNIMNGS	15
ANKHD1-1356		1356	LDDLIAAVSTRVPTG	15
ANKHD1-1061		1061	KLNELGQRISAIEK	14
ANKHD1-336		336	GYVELAQVLLAMHAN	15
ANKHD1-340		340	LAQVLLAMHANVEDR	15
ANKHD1-3006		3006	GPATLFNFHSSLFDS	15
ANKHD1-2308		2308	RSKKSVPASVVSRI	15
ANKRD11 - アンキリンリピートドメイン11	NM 013275			
ANKRD11-3272		3272	TREVIQQTAAIVDA	15
ANKRD11-304		304	KQLLAAGAEVNTK	13
ANKRD11-3400		3400	PPPSLAEPLKELFRQ	15
ANKRD11-822		822	KSPFLSSAEGAVPKL	15
ANKRD11-2154		2154	FERMLSQKDLEIEER	15
ANKRD11-3407		3407	PLKELFRQQEAVRGK	15
ANKRD13 - アンキリンリピートドメイン13	NM 033121			
ANKRD13-499		499	FPLSLVEQVIPIIDL	15
ANKRD13-720		720	IQESLLTSTEGLCPS	15
ANKRD13-781		781	WELRLQEEEEAELQQV	15
ANKRD13-266		266	ERFDLSQEMERLTLTD	15
ANKRD13-74		74	SLGHLESARVLLRHK	15
ANKRD13-404		404	DRNPLESLLGTVEHQ	15
ANKRD17 - アンキリンリピートドメイン17	NM 032217			
ANKRD17-1379		1379	LNDTLDDIMAAV	12
ANKRD17-263		263	DPEVLRRLTSSVSCA	15
ANKRD17-3102		3102	PESMLSGKSSYL PNS	15
ANKRD17-386		386	GYVELAQVLLAMHAN	15
ANKRD17-1667		1667	MLAAMNGHTAAVKLL	15
ANKRD17-478		478	VVKVLES GASIEDH	15
ANKRD17-390		390	LAQVLLAMHANVEDR	15
ANKRD17-188		188	ENPML ETASKLLLSG	15
ANKRD30A - アンキリンリピートドメイン 30A	NM 052997			
ANKRD30A-577		577	DSRSLFESSAKIQVC	15
ANKRD30A-158		158	NKASLTPLLLSITKR	15
ANKRD30A-1219		1219	DSTSLSKILD TVHS	14
ANKRD30A-1428		1428	ENCMLKKEIAMLKLE	15
ANKRD30A-115		115	VYSEILSVVAKL	12

10

20

30

40

【表 2 3】

ANKRD30A-1435		1435	EIAMLKLEIATLKHQ	15
ANKRD30A-230		230	IVGMLLQQNVDFVFAA	15
APEX2 - APEX ヌクレアーゼ	NM_014481			
APEX2-76		76	TRDALTEPLAIVEGY	15
APEX2-247		247	RAEALLAAGSHVIL	15
APEX2-384		384	DYVVLGDRTLVIDTF	14
APEX2-240		240	FYRLLQIRAEALLAA	15
ARID4B - AT 豊富インタラクティブドメイン4B, BCAA; BRCA1; SAP180	NM_016374			
ARID4B-1690		1690	HYLSLKSEVASIDRR	15
ARID4B-1676		1676	RITILQEKLQEIRKH	15
ARID4B-468		468	NLFKFLFRLVHKLGGF	15
ARID4B-234		234	QIDELLGKVVCDYI	15
ARNTL - アリール炭化水素受容体核転位 因子様	NM_001178			
ARNTL-665		665	IGRMIAEEIMEIHRI	15
ARNTL-808		808	DEAAMAVIMSLLEAD	15
ARNTL-579		579	EVEYIVSTNTVVLAN	15
ARNTL-153		153	KLDKLTVLRMAVQHM	15
ARNTL-814		814	VIMSLLEADAGLGGP	15
ARNTL-234		234	KILFVSESVFKILNY	15
ASPSCR1 - 胞状軟部肉腫染色体部位、 候補 1	NM_024083			
ASPSCR1-345		345	PTRPLTSSSAKLPKS	15
ASPSCR1-223		223	LTGGSATIRFV	12
ASPSCR1-648		648	LEHAISPSAADVLVA	15
ASPSCR1-158		158	TLWELLSHFPOIREC	15
ATF3 - 活性化転写因子 3	NM_001674			
ATF3-78		78	LCHRMSSALESVTVS	15
ATF3-162		162	ESEKLESVNAELKAQ	15
ATF3-169		169	VNAELKAQIEELKNE	15
ATXN3 - アタキシン 3	NM_004993			
ATXN3-32		32	SPVELSSIAHQDLDEE	15
ATXN3-189		189	SDTYLALFLAQLQQE	15
ATXN3-469		469	LQAAVTMSLETVRND	15
ATXN3-254		254	RPKLIGEELAQLKEQ	15
ATXN3-99		99	FSIQVISNALKVWGL	15
B3GALT4 - UDP-Gal:ベータGlcNAcベータ 1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ	NM_003782			
B3GALT4-352		352	TGYVLSASAVQL	12
B3GALT4-9		9	FRLLLLAALLLVIVW	15
B3GALT4-32		32	GEELLSLSLASLLPA	15
BAIAP3 - BAI1-関連タンパク質 3	NM_003933			
BAIAP3-227		227	DEEALLSYLQQVFGT	15
BAIAP3-578		578	WRGELSTPAATILCL	15
BAIAP3-239		239	FGTSLEEHTAIERV	15

10

20

30

40

【 0 1 6 3 】

【表 2 4】

BAIAP3-1261		1261	WELLLQAILQALGAN	15
BAIAP3-555		555	SHLLLLSHLLRLEHS	15
BAIAP3-1212		1212	LMKYLDEKLLALLNAS	15
BAIAP3-406		406	DDVSLVEACRKLNEV	15
BCR - ブレークポイントクラスタ部位	NM_004327			
BCR-265		265	RISSLGSQAMQMWERK	15
BCR-1196		1196	ELQMLTNSCVKLTQTV	15
BCR-1111		1111	LKKKLSEQESLLLLM	15
BCR-1188		1188	RSFSLTSVELQMLTN	15
BCR-1059		1059	ELDALKIKISQIKSD	15
BDP1 - TFIIIB150; TFIIIB90	NM_018429			
BDP1-145		145	SLVKSSVSVPSE	12
BDP1-2842		2842	TRNTISKVTSNLRIR	15
BDP1-341		341	GSIIIDEESLTVEVL	15
BDP1-2385		2385	KESALAKIDAELEEV	15
BDP1-1837		1837	DIQNISSEVLMMHT	15
BDP1-2205		2205	EKKVLTVSNSQIETE	15
BDP1-2358		2358	QLLLKEKAELLS	13
BRD2 - プロモドメイン含有2, NAT; RING3	NM_005104			
BRD2-711		711	RLAELQEQLRAVHEQ	15
BRD2-410		410	PPGSLEPKAARLPPM	15
BRD2-267		267	KLAALQGSVTSAHQV	15
BRD2-227		227	DIVLMAQTLEKIFLQ	15
BRD2-718		718	QLRAVHEQLAALSQG	15
BRD2-708		708	RAHRLAELQEQLRAV	15
BZW2 - 基本的ロイシンジッパーW2 ドメイン2	NM_014038			
BZW2-426		426	ALKHLKQYAPLLAVF	15
BZW2-65		65	LEAVAKFLDST	12
CHTF18 - 染色体転移忠実性因子1 18ホモログ	NM_022092			
CHTF18-328		328	EAQKLSDTLHSLRSG	15
CHTF18-306		306	LGVSLASLKKQVDGE	15
CHTF18-706		706	LPSRLVQRLQEVSLR	15
CHTF18-1061		1061	EKQQLASLVGTMLA	15
CHTF18-896		896	RDSSLGAVCVLDWL	15
CHTF18-321		321	RRERLLQEAQKLSDT	15
CHTF18-1045		1045	LAPKLRPVSTQLYST	15
CHTF18-1030		1030	PQALLLDALCLLLDI	15
CLIC6 - 塩素細胞チャンネル6	NM_053277			
CLIC6-408		408	GDGSLSPQAEAIEVA	15
CLIC6-787		787	HEKNLLKALRKLDNY	15
CTNNA1 - カテニン(カドヘリン-関連 タンパク質)、アルファ1、102kDa	NM_001903			
CTNNA1-172		172	AARALLSAVTRLLIL	15

10

20

30

40

【 0 1 6 4 】

【表 2 5】

CTNNA1-331		331	IYKQLQQAVTGISNA	15
CTNNA1-28		28	VERLLEPLVTQVTTL	15
CTNNA1-966		966	DIIVLAKQMCMIMME	15
CTNNA1-409		409	FRPSLEERLESIIISG	15
CTNNA1-1119		1119	AKNLMNAVVTQVKAS	15
CTNNA1-1111		1111	SAMSLIQAAKNLMNA	15
CTTN - コルタクチン	NM_005231			
CTTN-149		149	YQSKLSKHCSQVDSV	15
CTTN-468		468	PVEAVTSKTSNIRAN	15
CTTN-629		629	SQQGLAYATEAVYES	15
CTTN-706		706	DPDDIITNIEMIDDG	15
CTTN-660		660	YENDLGITAVALYDY	15
CTTN-427		427	KNASTFEDVTQVSSA	15
CTTNBP2 - コルタクチン結合タンパク質2	NM_033427			
CTTNBP2-1035		1035	CVRLLLSAEAQVNAA	15
CTTNBP2-2134		2134	NNPVLSATINNLRMP	15
CTTNBP2-254		254	EAQKLEDVMAKLEEE	15
CTTNBP2-1373		1373	VSQALTNHFQAISSD	15
CTTNBP2-1901		1901	GQQAVVKAALSILLN	15
CTTNBP2-1296		1296	DCKHLLLENLNALKIP	15
DAD1 - 細胞死に対するデフェンダー1	NM_001344			
DAD1-26		26	RLKLLDAYLLYILLT	15
DAD1-77		77	FNSFLSGFISCVGSF	15
DAD1-16		16	LEEYLSSTPQRLKLL	15
DDX5 - DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド5	NM_004396			
DDX5-241		241	PTRELAQQVQQVAEE	15
DDX5-190		190	TLSYLLPAIVHINHQ	15
DDX5-627		627	LISVLREANQAINPK	15
DDX5-322		322	GKTNLRRTTYLVLDE	15
DDX5-620		620	KQVSDLISVLREA	13
DDX5-634		634	ANQAINPKLLQLVED	15
DDX58 - DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) ボックスポリペプチド58	NM_014314			
DDX58-488		488	TIPSLSIFTLMIFDE	15
DDX58-965		965	NLVILYEYVGNVIKM	15
DDX58-1109		1109	KCKALACYTADVRVI	15
DDX58-1013		1013	LTSNAGVIEKE	12
DDX58-726		726	ICKALFLYTSHLRKY	15
DDX58-645		645	IIAQLMRDTESLAKR	15
DNAJA1 - DnaJ (Hsp40) ホモログ、サブファミリーA、メンバー1	NM_001539			
DNAJA1-384		384	ISTLDNRTIVITSH	14
DNAJA1-231		231	IGPGMVQQIQSVCME	15
DNAJA1-152		152	VVHQLSVTLEDLYNG	15
DNAJA1-68		68	FKQISQAYEVLSDA	14

10

20

30

40

【 0 1 6 5 】

【表 2 6】

DNAJA1-21		21	TQEELKKAYRKLALK	15	
DNAJA2 - DnaJ (Hsp40) ホモログ、サブファミリーA、メンバー2	NM_005880				
DNAJA2-240		240	LAPGMVQQMQSVCS	15	
DNAJA2-335		335	IVLLLQEKEHEVFQR	15	
DNAJA2-473		473	NPDKLSELEDLLPSR	15	
DNAJA2-23		23	SENELKKAYRKLAK	15	
DNAJA2-489		489	EVPNIIGETEEVELQ	15	
DNAJB1 - DnaJ (Hsp40) ホモログ、サブファミリーB、メンバー1	NM_006145				
DNAJB1-349		349	LREALCGCTVNVPTL	15	
DNAJB1-430		430	FPERIPQTSRTL	13	
DNAJB1-338		338	GSDVIYPARISLREA	15	
DNAJB1-230		230	VTHDLRVSLEEIYSG	15	
DNM1L - ダイナミン1-様、DRP1;DVLP; DYMPLE; HDYNIV; VPS	NM_005690				
DNM1L-627		627	RFPKLHDAIVEVTC	15	
DNM1L-415		415	RINVLAAQYQSLNS	15	
DNM1L-389		389	GTKYLARTLNRLMH	15	
DNM1L-313		313	AMDVLMGRVIPVKLG	15	
DNM1L-3		3	MEALIPVINKLQDV	14	
DNM1L-10		10	VINKLQDVFNVTGAD	15	
DRCTNNB1A - Cttnb1によりダウン レギュレートされる (DRCTNNB1A)	NM_032581				
DRCTNNB1A-36		36	DKSSLVSSLYKV	12	
DRCTNNB1A-588		588	SSHGLAKTAATVF	13	
DRCTNNB1A-23		23	PETSLPNYATNLKDK	15	
DRCTNNB1A-265		265	SLQSLCQICSRICVC	15	
DRCTNNB1A-164		164	HTKVLSTIPSLSKP	15	
DUSP12 - 二重特異性ホスファターゼ 12	NM_007240				
DUSP12-311		311	CRRSLFRSSSILDHR	15	
DUSP12-259		259	ELQNLPELFAVDPT	15	
DUSP12-160		160	CHAGVSRVAITAF	15	
DUSP12-114		114	LLSHLDRCVAFIG	13	
ELKS - Rab6- 相互作用タンパク質 2 (ELKS)	NM_015064				
ELKS-241		241	KESKLSSSMNSIKTF	15	
ELKS-1120		1120	MKAKLSSTQQSLAEK	15	
ELKS-778		778	SSLKERVKSLQAD	13	
ELKS-984		984	EVDRLLEILKEV	12	
ELKS-624		624	ELLALQTKLETLTNQ	15	
ELKS-1102		1102	QVEELLMAMEKVKQE	15	
ELKS-1113		1113	VKQELES MKAKLSST	15	
ELKS-803		803	LEEALAEKERTIERL	15	
EXOSC6 - エキソソーム成分 6	NM_058219				
EXOSC6-224		224	ALTAALALADA	12	

10

20

30

40

【表 27】

EXOSC6-273		273	AAAGLTVALMPV	12
EXOSC6-185		185	PRAQLEVSALLLEDG	15
EXOSC6-302		302	LNQVAGLLGSG	12
EXOSC6-338		338	LYPVLQQSLVRAARR	15
EXOSC6-231		231	AALALADAGVEMYDL	15
EXOSC6-229		229	TAAALALADAGVEMY	15
EXOSC10 - エクソソーム成分10	NM 001001998			
EXOSC10-883		883	TTCLIATAVITLFNE	15
EXOSC10-100		100	QGDRLLQCMSRVMQY	15
EXOSC10-168		168	RVGILLDEASGVNKN	15
EXOSC10-876		876	KEDNLLGTTCLIATA	15
EXOSC10-725		725	PNHMMLKIAEELPKE	15
FAHD1 - フマリルアセトアセテートヒドロ ラーゼドメイン含有1	NM 031208			
FAHD1-234		234	SIPYIISYVSKIITL	15
FAHD1-228		228	TSSMIFSIPYIISYV	15
FAHD1-251		251	GDIILTGTPKGVGVPV	15
FRS2 - 繊維芽細胞成長因子受容体基質 2	NM 006654			
FRS2-32		32	DGNELGSGIMELTDT	15
FRS2-649		649	RTAAMSNLQKALPRD	15
FRS2-497		497	EDDNLGPKTPSLNGY	15
FRS2-146		146	EIMQNNSINVVEE	13
FRS2-504		504	KTPSLNGYHNNLDPM	15
FRS2-539		539	VNTENVTVPAS	12
GLIPR1 - GLI 病原-関連1 (神経膠腫)	NM 006851			
GLIPR1-329		329	SVILILSVIITLVQ	15
GLIPR1-330		330	VILILSVIITLVQL	15
GLIPR1-319		319	RYTSLFLIVNSVILI	15
GLIPR1-4		4	MRVTLATIAWMVSVFV	15
GLIPR1-227		227	GFDALSNGAHFICNY	15
GMRP-1 - K+ チャンネル四量体タンパク質	NM 032320			
GMRP-1-574		574	SITNLAAAAADIPOD	15
GMRP-1-393		393	FEFYLEEMILPLMVA	15
GMRP-1-352		352	KCRDLSALMHEL	12
GMRP-1-467		467	YSTKLYRFFKYIENR	15
GMRP-1-571		571	KSKSITNLAAAAADI	15
GNPTAG - N-アセチルグルコサミン- ホスホトランスフェラーゼ、ガンサブユニット	NM 032520			
GNPTAG-335		335	AHKELSKEIKRLKGL	15
GNPTAG-4		4	MAAGLARLLLLLGLS	15
GNPTAG-87		87	HLFRLSGKCFSLVES	15
GOLGA1 - ゴルジ自己抗原、ゴルジ サブファミリー a, 1	NM 002077			
GOLGA1-561		561	RTQALEAQIVALERT	15

10

20

30

40

【 0 1 6 7 】

【表 2 8】

GOLGA1-400		400	VITHLQEKVASLEKR	15
GOLGA1-967		967	EAFHLIKAVSVLLNF	15
GOLGA1-94		94	LEARLSDYAEQVRNL	15
GOLGA1-649		649	VSVAMAQALEEVRKQ	15
GOLGA1-351		351	KEQELQALIQQLS	13
GOLGA1-743		743	ALRTLKAEAAVVAE	15
GOLGA1-733		733	QIHQLQAELEALRTL	15
GOLGA1-785		785	LRGPLQAEALSVNES	15
GOLGA1-904		904	PGPEMANMAPSVT	13
GOLGA2 - ゴルジ自己抗原、ゴルジ サブファミリー a, 2	NM_004486			
GOLGA2-339		339	RVGELERALSAVSTQ	15
GOLGA2-1130		1130	EYIALYQSQRVLKE	15
GOLGA2-492		492	LEAHLGQVMESVRQL	15
GOLGA2-1187		1187	KLLELQELVLRVGD	15
GOLGA2-1061		1061	THRALQGAMEKLQS	14
GOLGA2-569		569	RVQELETSLAELRNQ	15
GOLGA2-788		788	LQEKLSLKETVELK	15
GOLGA2-721		721	QNRELKEQLAELQSG	15
GOLGA2-156		156	STESLRQLSQQLNGL	15
GOLGA4 - ゴルジ自己抗原、ゴルジ サブファミリー a, 4	NM_002078			
GOLGA4-940		940	ELESLSSEELSEVLKA	15
GOLGA4-1131		1131	ERILLTKQVAEVEAQ	15
GOLGA4-2867		2867	LQTQLAQKTTLISDS	15
GOLGA4-622		622	ERISLQQELSRVKQE	15
GOLGA4-2991		2991	TKTMAKVITTVLKF	14
GOLGA4-1892		1892	NSISLSEKEAAISSL	15
GOLGA4-307		307	YISVLQTQVSLKQR	15
GOLGA4-2065		2065	LETELKSQTARIMEL	15
GOLGA4-1830		1830	LKKELSENINAVTLM	15
GOLGA4-1572		1572	ENTFLQEQLVELKML	15
GOLGA4-2299		2299	EVHILEEKLSVLESS	15
GOLGA4-954		954	ARHKLEEFELSVLKDQ	15
GOLGA4-937		937	QTELESLSSEELSEV	14
GOLGB1 - ゴルジ自己抗原、ゴルジ サブファミリー b, マクログロブリン	NM_004487			
GOLGB1-3907		3907	EVQSLKKAMSSL	12
GOLGB1-3322		3322	KTNQLMETLKTIKKE	15
GOLGB1-3558		3558	SISQLTRQVTALQEE	15
GOLGB1-2956		2956	LQENLDSTVTQLAAF	15
GOLGB1-2618		2618	LEERLMNQLAELNGS	15
GOLGB1-2131		2131	ENQSLSSSCESLKLA	15
GOLGB1-640		640	NIASLQKRVELENE	15
GOLGB1-2065		2065	LTKSLADVESQVSAQ	15
GOLGB1-1925		1925	KEAALTKIQTEIEEQ	15

10

20

30

40

【 0 1 6 8 】

【表 2 9】

GOLGB1-1021		1021	ERDQLLSQVKELSMV	15
GOLGB1-2381		2381	EKDSLSEEVQDLKHQ	15
GOLGB1-3551		3551	EIESLKVSISQLTRQ	15
GOLGB1-2772		2772	KISALERTVKALEFV	15
GRASP - GRP1- 関連足場タンパク質	NM_181711			
GRASP-319		319	KDPSIYDTLESVRSC	15
GRASP-502		502	FRRRLKLFIPGLNRS	15
GRASP-259		259	RKAELEARLQYLKQT	15
GRASP-323		323	IYDTLESVRSCLYGA	15
GRIM19 - 細胞死-調節タンパク質 GRIM19 (GRIM19)	NM_015965			
GRIM19-76		76	VPRTISSASATLIMA	15
GRIM19-20		20	KTPQLQPGSAFLPRV	15
GRIM19-236		236	LRENLEEEAIIMKDV	15
GRIM19-160		160	GYSMLAIGIGTLIYG	15
GSPT1 - G1 ~ S 相転移 1	NM_002094			
GSPT1-267		267	REHAMLAKTAGVKHL	15
GSPT1-324		324	CKEKLVFPFLKKG VFN	15
GSPT1-655		655	KTIAIGKVLKLVPEK	15
HAGH - ヒドロキシアシルグルタチオン ヒドロラーゼ	NM_005326			
HAGH-105		105	RIGALTHKITHLSTL	15
HAGH-8		8	VLPALTDNYMYLVID	15
HAGH-115		115	HLSTLQVGS LNV	12
HNRPAB - 異種核リボヌクレオタンパク質 A/B	NM_004499			
HNRPAB-156		156	FGFILFKDAASVEKV	15
HNRPAB-273		273	VKKVLEKKFHTV	12
HNRPAB-167		167	VEKVL DQKEHRLDGR	15
HNRPAB-252		252	MDPKLNKRRGFVFIT	15
HSPCA - ヒートショック90kDa タンパク質 1、アルファ	NM_005348			
HSPCA-184		184	YSAYLVAEKVTVITK	15
HSPCA-25		25	FQAEIAQLMSLIINT	15
HSPCA-788		788	MKDILEKKVEKVVVS	15
HSPCA-901		901	YETALLSSGF SLEDP	15
HSPCA-895		895	DLVILLYETALLSSG	15
HSPD1 - ヒートショック60kDa タンパク質 1	NM_002156			
HSPD1-726		726	GVASLLTTAEVVVTE	15
HSPD1-543		543	RLAKLSDGVAVLKVG	15
HSPD1-571		571	VTDALNATRAAVEEG	15
HSPD1-661		661	IVEKIMQSSSEVGYD	15
HSPD1-337		337	KISSIQSIVPALEIA	15
HSPD1-248		248	IGNIISDAMKKVGRK	15
HUMAUANTIG - 核小体GTPアーゼ	NM_013285			
HUMAUANTIG-641		641	APQLLPSSSLEVPE	15

10

20

30

40

【表 3 0】

HUMAUANTIG-478		478	QYITLMRRIFLIDCP	15
HUMAUANTIG-710		710	ANTEMQQILTRVRQN	15
HUMAUANTIG-502		502	ETDIVLKGVVQVEKI	15
IFI16 - インターフェロン、ガンマ誘導タンパク質16	NM_005531			
IFI16-95		95	DIPTLEDLAETLKKE	15
IFI16-9		9	KNIVLLKGLEVINDY	15
IFI16-715		715	EVMVLNATESFVYEP	15
IFI16-500		500	KKNQMSKLISEMHSF	15
IKBKAP - カッパ軽ポリペプチド遺伝子エンハンサーのインヒビター	NM_003640			
IKBKAP-1658		1658	EDLALLEALSEVVQN	15
IKBKAP-1584		1584	QESDLFSETSSVSG	15
IKBKAP-313		313	REFALQSTSEPVAGL	15
IKBKAP-719		719	VIHHLTAASSEMDEE	15
IKBKAP-1116		1116	VCDAMRAVMESINPH	15
ILF3 - インターロイキンエンハンサー結合因子 3, 90kDa	NM_004516			
ILF3-246		246	MEKVLAGETLSVNDP	15
ILF3-173		173	VADNLAIQLAAVTED	15
ILF3-622		622	KTAKLHVAVKVLQDM	15
ILF3-566		566	LQYKLVSTGTPVHAP	15
IQWD1 - IQモチーフ-WDリピート1	NM_018442			
IQWD1-667		667	PASFMLRMLASLN	13
IQWD1-67		67	LEVSETAMEVDTP	13
IQWD1-653		653	NELMLEETRNTITVP	15
IQWD1-237		237	EWSSIASSSRGIGSH	15
IQWD1-575		575	EHLMLLEADNHVNC	15
KLHL2 - ケルヒ様2	NM_007246			
KLHL2-661		661	GVGVLNLLYAVGGH	15
KLHL2-544		544	GAAVLNGLLYAVGGF	15
KLHL2-409		409	TPMNLPKLMVVVGGQ	15
KLHL2-252		252	ADVVLSEEFNLNIGIE	15
LIMS1 - LIM - 老細胞抗原様ドメイン-1	NM_004987			
LIMS1-419		419	LKKRLKLAETLGRK	15
LIMS1-230		230	CGKELTADARELKGE	15
LIMS1-182		182	KCHAIIDEQPLIFKN	15
LMNA - ラミン A/C	NM_005572			
LMNA-406		406	RIDSLSAQLSQLQKQ	15
LMNA-731		731	AMRKLVRSVTVVEDD	15
LMNA-324		324	FESRLADALQELRAQ	15
LMNA-182		182	LEALLNSKEAALSTA	15
LMNA-410		410	LSAQLSQLQKQLAAK	15
LMNA-417		417	LQKQLAAKEAKLRDL	15
LMNA-403		403	SRIRIDSLSAQLSQL	15

10

20

30

40

【 0 1 7 0 】

【表 3 1】

LMNA-238		238	LEAALGEAKKQLQDE	15
LMNA-487		487	EYQELLDIKLALDME	15
MED6 - RNAポリメラーゼII転写の メディエーター、サブユニット6	NM 005466			
MED6-77		77	QRLTLEHLNQMVGIE	15
MED6-91		91	EYILLHAQEPILFII	15
MED6-160		160	INSRVLTAVHGIQSA	15
MED6239		239	QRQRVDALLLDLRQK	15
MKRN1 - マリン、環状フィンガータンパク質1	NM 013446			
MKRN1-175		175	ASSSLSSIVGPLVEM	15
MKRN1-101		101	YSHDLSDSPYSVVK	15
MKRN1-163		163	TATELTKSSLAASS	15
MKRN1-483		483	KQKLILKYKEAMSNK	15
NAP1L3 - ナクレオソーム会合タンパク質 1-様3	NM 004538			
NAP1L3-145		145	AVRNRVQALRNI	12
NAP1L3-648		648	ILKSIYYTGEVNGT	15
NAP1L3-173		173	AHDLERKYAELNKP	15
NEDD9 - 発現された神経前駆体細胞、 ダウンレギュレート誘導体9	NM 006403			
NEDD9-1100		1100	STTALQEMVHQVTDL	15
NEDD9-973		973	HFISLLNAIDALFSC	15
NEDD9-566		566	LQQALEMGVSSLMAL	15
NEDD9-1055		1055	SSNQLCEQLKTIVMA	15
NEDD9-980		980	AIDALFSCVSSAQPP	15
NEDD9-626		626	VELFLKEYLHFVKGA	15
NS - ナクレオステミン	NM 014366			
NS-392		392	VSMGLTRSMQVPLD	15
NS-257		257	WLNLYKKELPTWFR	15
NS-401		401	QVPLDKQITIIDSP	15
NS-250		250	PKENLESWLNLYKKE	15
NUBP2 - ナクレオチド結合タンパク質2	NM 012225			
NUBP2-338		338	AFAALTSIAQKILDA	15
NUBP2-109		109	QSISLMSVGFLEKP	15
NUBP2-155		155	KNALIKQFVSDVAWG	15
OGFR - オピオイド成長因子受容体	NM 007346			
OGFR-570		570	SQGSRLTGTEVGGQ	15
OGFR-337		337	RQSALDYFMFAVRGR	15
OGFR-565		565	EGCALSQGSRLTGTEQ	15
PARC - p53- 関連パーキン様 細胞タンパク質	NM 015089			
PARC-956		956	GLSALSQAVEEVTER	15
PARC-722		722	GEKALGEISVSVEMA	15
PARC-981		981	LREKLVKMLVELLTN	15
PARC-1368		1368	NKTLILLSVLRVITRL	15
PARC-1140		1140	SESLLLTVPAAVIL	14

10

20

30

40

【表 3 2】

PARC-3152		3152	FAVNLRNRVSAIHEV	15
PARC-2454		2454	SPELLLQALVPLTSG	15
PARC-1654		1654	HRGVLVRQLTLLVAS	15
PARC-731		731	VSVEMAESLLQVLSS	15
PIAS1 - 活性化STATのタンパク質 インヒビター、1	NM_016166			
PIAS1-338		338	NITSLVRLSTTVPNT	15
PIAS1-6		6	DSAELKQMVMMLRVS	15
PIAS1-166		166	ELPHLTSALHPVHPD	15
PIAS1-428		428	PDSEIATTSRVSLL	15
PPIL4 - ペプチジルプロリルイソメラーゼ (シクロフィリン)-様4	NM_139126			
PPIL4-8		8	LETTLGDVVIDLYTE	15
PPIL4-306		306	TQAILLEMVGDLPPDA	15
PPIL4-419		419	IHVDFSQSVAKVKWK	15
PPIL4-150		150	GSQFLITTGENDLYL	15
PSME3 - プロテアソーム(プロソーム、 マクロペイン)活性化因子サブユニット3	NM_005789			
PSME3-156		156	SNQQLVDIIEKVKPE	15
PSME3-150		150	PNGMLKSNQQLVDII	15
PSME3-3		3	MASLLKVDQEVKPK	14
PSME3-318		318	LHDMILKNIEKIKRP	15
RAB40C - メンバー-RAS癌遺伝子 ファミリー	NM_021168			
RAB40C-310		310	KSFSMANGMNAVMMH	15
RAB40C-319		319	NAVMMHGRSYSLSAG	15
RAB40C-225		225	FNVIESFTELSRI	13
RABEP1 - ラバブチン、RAB GTPアーゼ 結合エフェクタータンパク質1	NM_004703			
RABEP1-13		13	PDVSLQQRVAELEKI	15
RABEP1-810		810	SALVLRQAASEILLE	15
RABEP1-1044		1044	QLESLEQIKISLEEQ	15
RABEP1-1016		1016	ISSLKAELERIKVE	14
RABEP1-861		861	QMAVLMQSREQVSEE	15
RABEP1-657		657	TASLLSSVTQGMESA	15
RABEP1-1034		1034	LESTLREKSQQLES	15
RABEP1-246		246	DAEKLRVVMPEKE	15
RBM25 - RNA 結合モチーフタンパク質25	XM_027330			
RBM25-34		34	VPMSIMAPAPTVLV	14
RBM25-978		978	KRKHIKSLIEKIPTA	15
RBM25-266		266	IEVLIREYSSSELNAP	15
RBM25-258		258	RDQMIKGAIEVLIRE	15
RBPSUH - 無毛の組み換え結合タンパク質 サブレッサ	NM_005349			
RBPSUH-658		658	NSTSVTSSTATVVS	14
RBPSUH-628		628	AGAILRANSSQVPPN	15
RBPSUH-255		255	LFNRLRSQTVSTRYL	15

10

20

30

40

【表 3 3】

RBPSUH-659		659	STSVTSSTATVVS	13
RBPSUH-350		350	IIRKVDKQTALLDA	14
RBPSUH-236		236	KKQSLKNADLCIASG	15
SDCCAG1 - 血清特定結腸癌抗原 1, NY-CO-1	NM 004713			
SDCCAG1-13		13	LRAVLAELNASLLGM	15
SDCCAG1-934		934	LASCTSELISE	12
SDCCAG1-232		232	TLERLTEIVASAPKG	15
SDCCAG1-860		860	TGEYLTGTFMIRGK	15
SDCCAG1-475		475	LKGELIEMNLQIVDR	15
SDCCAG1-229		229	PLLTLELTEIVASA	15
SR-A1 - セリンアルギニン-豊富プレ-mRNA スプライシング因子	NM 021228			
SR-A1-1126		1126	RKVKLQSKVAVLIRE	15
SR-A1-394		394	EEEGLSQSSISRISET	15
SR-A1-1525		1525	KAQELIQATNQILSH	15
SR-A1-1683		1683	YKDILRKAVHKICHS	15
SR-A1-1504		1504	GVLALTALLFKMEEA	15
HUB - Hu 抗原B (ELAVL2)	NM 004432			
HUB-146		146	LRLQTKTIKVSYA	13
HUB-467		467	NGYRLGDRVLQVSFK	15
HUB-78		78	ELKSLFGSIGEIESC	15
HUB-325		325	RLDNLLNMAYGVKRF	15
HUB-185		185	ELEQLFSQYGRITS	15
HUB-75		75	TQEELKSLFGSIGEI	15
HUC - Hu 抗原C (ELAVL3)	NM 001420			
HUC-146		146	LKLQTKTIKVSYA	13
HUC-475		475	NGYRLGERVLQVSFK	15
HUC-5		5	VTQILGAMESQVGGG	15
HUC-338		338	SPLSLIARFSPAIID	15
HUC-325		325	RLDNLLNMAYGVKSP	15
HUC-78		78	EFKSLFGSIGDIESC	15
HUD - Hu 抗原D (ELAVL4)	NM 021952			
HUD-153		153	NGLRLQTKTIKVSYA	15
HUD-226		226	SRILVDQVTGVSRG	15
HUD-488		488	NGYRLGDRVLQVSFK	15
HUD-85		85	EFRSLFGSIGEIESC	15
HUR - Hu 抗原R (ELAVL1)	NM 001419			
HUR-106		106	NGLRLQSKTIKVSYA	15
HUR-35		35	TQDELRSLFSSIG	13
HUR-414		414	NGYRLGDKILQVSFK	15
HUR-186		186	QTTGLSRGVAFIRFD	15
HUR-179		179	NSRVLDQTTGLSRG	15
CRMP5 - コラブシン組換え ジヒドロピリミジナーゼ様5 (DPYSL5)	NM 020134			
CRMP5-110		110	TKAALVGGTTMIIGH	15

10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

【表 3 4】

CRMP5-660		660	RTPYLGDVAVVVHPG	15
CRMP5-418		418	LMSLLANDTLNIVAS	15
CRMP5-716		716	GMRDLHESSFSLSGS	15
CRMP5-642		642	VYKKLVQREKTLKVR	15
CRMP5-111		111	KAALVGGTTMIIGHV	15
CRMP5-558		558	EATKTISASTQVQGG	15
EXOSC1 hRrp46p	NM_016046			
EXOSC1-98		98	KVSSINSRFAKVHIL	15
EXOSC1-185		185	SNYLLTTAENELGVV	15
EXOSC1-169		169	PGDIVLAKVISLGDA	15
EXOSC1-83		83	TESQLLPDVGAVTC	15
EXOSC7	NM_015004			
EXOSC7-306		306	EACSLASLLVSVTSK	15
EXOSC7-349		349	VGKVLHASLQSVLHK	15
EXOSC7-176		176	HCWVLYVDVLLLECG	15
EXOSC5	NM_020158			
EXOSC5-255		255	ERKLLMSSTKGLYSD	15
EXOSC5-157		157	PRTSITVVLQVWSDA	15
EXOSC5-175		175	LACCLNAACMALVDA	15
EXOSC5-243		243	ARAVLTFALDSVERK	15
PGP 9.5 エピキノンカルボキシラーゼ末端ヒドラーゼUCH-L3	M30496			
PGP 9.5-263		263	SDETLLEDAIEVCKK	15
PGP 9.5-111		111	MKQTISNACGTIGLI	15
GAD2 - グルタミン酸デカルボキシラーゼ2	NM_000818			
GAD2-714		714	RMSRLSKVAPVIKAR	15
GAD2-389		389	SHFSLKKGAAALGIG	15
GAD2-644		644	KCLELAEYLYNIIKN	15
GAD2-244		244	YFNQLSTGLDMVGLA	15
GAD2-328		328	PGGAISNMYAMMIAR	15
GAD2-152		152	TLAFLQDVMNILLQY	15
GAD2-783		783	DIDFLIEEIERLGQD	15
GAD2-304		304	VTLKKMREIIGWP	13

10

20

30

【0174】

表 2 - NSCLCとSCLCと対照とを識別するために有用であると決定された表 1 の1,448ペプチドエピトープの集団から、51ペプチドエピトープを開示する。実施例を参照。

【0175】

【表 3 5】

番号	遺伝子/エピトープ	ペプチド	マー
	TRP-2/4	ANDPIFVVL	9
	HAGHL-237	GHEHTLSNLEFAQKV	15
14	IQWD1-315	SAENPVENHINITQS	15
33	KIAA0373-1107	RKFAVIRHQSSLKY	15
38	KIAA0373-1193	MKKILAENSRKITVL	15

40

【0176】

【表 3 6】

88	LOC401193-156	EFLRSKKSSEEITQY	15
103	MSLN-186	FSRITKANVDLLPRG	15
108	NACA-261	AVRALKNNSNDIVNA	15
113	NISCH-805	CIGYTATNQDFIQRL	15
114	NISCH-1764	KTTGKMENYELIHSS	15
117	NISCH-1271	THNCRNRNSFKLSRV	15
122	NISCH-1105	RSCFAPQHMAMLCSP	15
158	RBMS1-108	PYGKIVSTKAILDKT	15
189	ROCK2-1296	HKQELTEKDATIASL	15
272	SDCCAG3-255	SYDALKDENSCLRRK	15
274	SDCCAG3-462	AEILKSIDRISEI	13
278	SDCCAG8-815	ECCTLAKKLEQISQK	15
377	TP53-171	YSPALNKMFCQLAKT	15
409	UTP14A-818	IRDFLKEKREAVEAS	15
411	UTP14A-182	TAQVLSKWDPVVLKN	15
454	ZNF292-3415	KKNNLENKNAKIVQI	15
455	ZNF292-1612	TPQNLERQVNNLMTF	15
458	ZNF292-3154	HKSDLPAFSAEVEEE	15
501	MELK-67	NTLGSDLPRIKTE	13
508	MELK-241	AAPELIQGKSYLGSE	15
525	NFRKB-1575	SAVSLPSMNAAVSKT	15
608	AARS-1017	TEEAIAGIRRIVAV	15
616	ABL1-465	NAVVLLYMATQISSA	15
625	ACAT2-488	GCRILVTLHTLERM	15
780	CTTNBP2-254	EAQKLEDVMAKLEEE	15
788	DDX5-190	TLSYLLPAIVHINHQ	15
803	DNAJA1-21	TQEELKKAYRKLALK	15
817	DNM1L-3	MEALIPVINKLQDV	14
820	DRCTNNB1A-588	SSHGLAKTAATVF	13
828	ELKS-241	KESKLSSSMNSIKTF	15
843	EXOSC10-883	TTCLIATAVITLFNE	15
884	GOLGA2-1061	THRALOGAMEKLOS	14
965	IQWD1-575	EHLMLLEADNHVNC	15
972	LIMS1-182	KCHAIIDEQPLIFKN	15
978	LMNA-417	LQKQLAAKEAKLRDL	15
989	MKRN1-483	KQKLILKYKEAMSNK	15
990	NAP1L3-145	AVRNRVQALRNI	12
1042	RBM25-978	KRKHISLIEKIPTA	15
1049	RBPSUH-350	IIRKVDKQTALLDA	14
1050	RBPSUH-236	KKQSLKNADLCIASG	15
1053	SDCCAG1-232	TLERLTEIVASAPKG	15
1057	SR-A1-1126	RKVKLQSKVAVLIRE	15
1115	SOX1/17	HPHAHPHNPQPMHRY	15
1145	NY-ESO-1/2	GDADGPGGPGIPDGP	15
1146	NY-ESO-1/6	PRGPHGGAASGLNGC	15
1149	SSX1/11	SGPQNDGKQLHPPGK	15

10

20

30

40

【 0 1 7 7 】

表 3 ~ 6 は、NSCLC、SCLC及び対照試料における表 2 の51エピトープを用いて自己抗体プロファイリングの結果を開示する。実施例を参照。

【 0 1 7 8 】

50

【表 3 7】

表 3

分類辞：トレーニング群としての非－小細胞肺癌試料					
トレーニング群でのマーカ 一数：1253					
方法：神経回路網					
血漿試料	統計的対応	血漿試料	統計的対応	血漿試料	統計的対応
NSCLC	0%	対照	0%	SCLC	100%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	100%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	100%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	100%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	60%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	100%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	100%
NSCLC	0%	対照	0%	SCLC	100%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	56%
NSCLC	100%	対照	100%	SCLC	1%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	7%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	2%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	0%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	65%	SCLC	0%
NSCLC	100%	対照	0%		
NSCLC	100%	対照	0%		
NSCLC	100%	対照	0%		
NSCLC	0%	対照	0%		

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

【表 3 8】

NSCLC	100%	対照	9%		
NSCLC	100%	対照	0%		
NSCLC	100%	対照	0%		
NSCLC	0%				
NSCLC	100%				
NSCLC	100%				
NSCLC	0%				
平均	0.837837838		0.054848485		0.315
標準誤差	0.061433251		0.035571953		0.08852857
中央値	1		0		0
モード	1		0		0
標準偏差	0.373683877		0.204345315		0.451408906
試料分散	0.13963964		0.041757008		0.20377
尖度	1.745188398		16.66992414		-1.295276226
歪度	-1.911470521		4.095015871		0.831444585
範囲	1		1		1
最低	0		0		0
最高	1		1		1
合計	31		1.81		8.19
総数	37		33		26

10

20

【0180】

【表 3 9】

表 4

方法： サポートベクタマシン：カーネル動径基底関数					
血漿試料	統計的対応	血漿試料	統計的対応	血漿試料	統計的対応
NSCLC	81%	対照	41%	SCLC	35%
NSCLC	98%	対照	1%	SCLC	58%
NSCLC	98%	対照	0%	SCLC	30%
NSCLC	100%	対照	3%	SCLC	6%
NSCLC	101%	対照	-2%	SCLC	32%
NSCLC	100%	対照	-3%	SCLC	91%
NSCLC	86%	対照	1%	SCLC	13%
NSCLC	102%	対照	2%	SCLC	4%
NSCLC	90%	対照	1%	SCLC	43%
NSCLC	88%	対照	2%	SCLC	21%
NSCLC	90%	対照	-2%	SCLC	4%
NSCLC	66%	対照	-21%	SCLC	4%
NSCLC	100%	対照	2%	SCLC	4%
NSCLC	97%	対照	4%	SCLC	43%
NSCLC	92%	対照	-12%	SCLC	22%
NSCLC	78%	対照	-20%	SCLC	19%
NSCLC	92%	対照	0%	SCLC	3%
NSCLC	42%	対照	1%	SCLC	5%

10

20

【 0 1 8 1 】

30

【表 4 0】

NSCLC	102%	対照	-1%	SCLC	5%
NSCLC	100%	対照	5%	SCLC	2%
NSCLC	98%	対照	-2%	SCLC	12%
NSCLC	98%	対照	-6%	SCLC	13%
NSCLC	59%	対照	1%	SCLC	3%
NSCLC	36%	対照	-5%	SCLC	-2%
NSCLC	97%	対照	23%	SCLC	3%
NSCLC	90%	対照	4%	SCLC	-3%
NSCLC	97%	対照	1%		
NSCLC	87%	対照	-9%		
NSCLC	97%	対照	-15%		
NSCLC	23%	対照	1%		
NSCLC	82%	対照	1%		
NSCLC	100%	対照	3%		
NSCLC	81%	対照	1%		
NSCLC	101%				
NSCLC	83%				
NSCLC	60%				
NSCLC	56%				
平均	0.850810811		-0.0003125		0.180769231
標準誤差	0.032816668		0.019257824		0.042891359
中央値	0.92		0.01		0.09
モード	1		0.01		0.04
標準偏差	0.199615998		0.108938704		0.218703874
試料分散	0.039846547		0.011867641		0.047831385
尖度	2.220723288		6.551736654		3.841127046
歪度	-1.669600142		1.551257739		1.830688658
範囲	0.79		0.62		0.94
最低	0.23		-0.21		-0.03
最高	1.02		0.41		0.91
合計	31.48		-0.01		4.7
総数	37		32		26

10

20

30

【 0 1 8 2】

40

【表 4 1】

表 5

アレイの分類辞：50マーカー群についてのNSCLC試料					
方法：サポートベクタマシン：カーネル動径基底関数					
血漿試料	統計的対応	血漿試料	統計的対応	血漿試料	統計的対応
NSCLC	102%	対照	51%	SCLC	3%
NSCLC	89%	対照	-2%	SCLC	2%
NSCLC	85%	対照	12%	SCLC	15%
NSCLC	98%	対照	-5%	SCLC	30%
NSCLC	76%	対照	-14%	SCLC	53%
NSCLC	102%	対照	-2%	SCLC	88%

10

【 0 1 8 3 】

【表 4 2】

NSCLC	94%	対照	0%	SCLC	-3%
NSCLC	99%	対照	10%	SCLC	4%
NSCLC	77%	対照	-6%	SCLC	20%
NSCLC	82%	対照	4%	SCLC	17%
NSCLC	71%	対照	-1%	SCLC	3%
NSCLC	62%	対照	-22%	SCLC	4%
NSCLC	63%	対照	5%	SCLC	2%
NSCLC	57%	対照	2%	SCLC	21%
NSCLC	101%	対照	2%	SCLC	3%
NSCLC	100%	対照	-30%	SCLC	11%
NSCLC	64%	対照	4%	SCLC	0%
NSCLC	11%	対照	-13%	SCLC	0%
NSCLC	101%	対照	-15%	SCLC	2%
NSCLC	97%	対照	3%	SCLC	7%
NSCLC	97%	対照	-4%	SCLC	6%
NSCLC	82%	対照	-14%	SCLC	-1%
NSCLC	68%	対照	0%	SCLC	4%
NSCLC	34%	対照	-17%	SCLC	10%
NSCLC	98%	対照	20%	SCLC	-2%
NSCLC	79%	対照	34%	SCLC	2%
NSCLC	76%	対照	3%		
NSCLC	98%	対照	-15%		
NSCLC	85%	対照	-1%		
NSCLC	17%	対照	3%		
NSCLC	43%	対照	-32%		
NSCLC	71%	対照	4%		
NSCLC	45%	対照	-4%		
NSCLC	82%				
NSCLC	98%				
NSCLC	26%				
NSCLC	75%				
平均	0.758108		-0.012121212		0.115769231
標準誤差	0.040918		0.027987272		0.03869873
中央値	0.82		-0.01		0.04
モード	0.98		0.04		0.02
標準偏差	0.248896		0.16077464		0.19732558
試料分散	0.061949		0.025848485		0.038937385
尖度	0.581168		3.018160625		9.147145282
歪度	-1.1099		0.984452432		2.863009047
範囲	0.91		0.83		0.91
最低	0.11		-0.32		-0.03
最高	1.02		0.51		0.88
合計	28.05		-0.4		3.01
総数	37		33		26

【0184】

【表 4 3】

表 6

分類辞：非－小細胞肺				
トレーニング群としての癌試料				
トレーニング群でのマーカー数：				
ペプチドライブラリ全体				
方法 1				
神経回路網				
	NSCLC		非－癌対照	SCLC
	統計的対応		統計的対応	統計的対応
平均	0.837837838		0.054848485	0.315
標準誤差	0.061433251		0.035571953	0.08852857
試料数	37		33	26
方法 2				
サポートベクタマシン：カーネル動径基底関数				
	NSCLC		非－癌対照	SCLC
	統計的対応		統計的対応	統計的対応
	0.850810811		-0.0003125	0.180769
	0.032816668		0.019257824	0.042891
	37		32	26
分類辞：トレーニング群としてのNSCLC試料				
マーカー数：50ペプチド				
サポートベクタマシン：カーネル動径基底関数				
	NSCLC		非－癌対照	SCLC
	統計的対応		統計的対応	統計的対応
平均	0.758108108		-0.012121212	0.115769231
標準誤差	0.040918211		0.027987272	0.03869873
試料数	37		33	26

略：

NSCLC－非－小細胞肺癌

SCLC－小細胞肺癌

【 0 1 8 5 】

表 7 は、自己抗体プロファイリングのために使用することができる、分化抗原に対応する追加のエピトープを開示する。

【 0 1 8 6 】

【表 4 4】

識別抗原	
CEA	YLSGANLNL
	IMIGVLVGV
	HLFGYSWYK
	YACFVSNLATGRNNS
	LWWWVNNQSLPVSP
gp100/Pmel17	KTWGQYWQV
	AMLGHTMEV
	ITDQVPFSV
	YLEPGPVTA
	LLDGTATLRL
	VLYRYGSFSV
	SLADTNSLAV
	RLMKQDFSV
	RLPRIFCSC
	LIYRRRLMK
	ALLAVGATK
	IALNFPQSQK
	ALNFPQSQK
	VYFFLPDHL
	RTKQLYPEW
HTMEVTVYHR	
VPLDCVLYRY	
SNDGPTLI	
カリクレイン4	SVSESDTIRISIAS
	LLANGRMPTVLQCVN
	RMPTVLQCVNVSVVS
マンマグロビン-A	PLLENVISK
メラニン-A/MART-1	EAAGIGILTV
	ILTVILGVL
	AEEAAGIGILT
	RNGYRALMDKSLHVGTCALTRR
PSA	FLTPKKLQCV
	VISNDVCAQV
TRP-1/gp75	MSLQRQFLR
	SLPYWNFATG
TRP-2	SVYDFFWL
	TLDSQVMSL
	LLGPGRPYR
	ANDPIFVVL
	ALPYWNFATG
チロシナーゼ	KCDICTDEY

10

20

30

40

【表 4 5】

	SSDYVIPIGTY
	MLLAVLYCL
	CLLWSFQ TSA
	YMDGTMSQV
	AFLPWHRLF
	TPRLPSSADVEF
	LPSSADVEF
	SEIWRDIDFd
	QNILLSNAPLGPQFP
	SYLQSDPDSFQD
	FLLHHAFVDSIFEQWLQRHRP

10

【 0 1 8 8 】

表 8 は、自己抗体プロファイリングのために使用することができる、腫瘍において過剰発現する抗原に対応する追加のエピトープを開示する。

【 0 1 8 9 】

20

【表 4 6】

腫瘍で過発現される抗原	
アディポフィリン	SVASTITGV
CPSF	KVHPVIWSL
	LMLQNALTTM
EphA3	DVTFNIICKKCG
G250/MN/CAIX	HLSTAFARV
HER-2/neu	KIFGSLAFL
	IISAVVGIL
	ALCRWG LLL
	ILHNGAYSL
	RLLQETELV
	VVLGVVFGI
	YMIMVKC WMI
	HLYQGCQVV
	YLVPQQGFFC
	PLQPEQLQV
	TLEEITGYL
	ALIH H NTHL
	PLTSIISAV
	VLRENTSPK
腸内カルボキシルエステラーゼ	SPRWWPTCL
アルファ-フェトプロテイン	GVALQTMKQ
M-CSF	LPVVGLSPGEQEY
MUC1	STAPPVHNV
	LLLLTVLTV

30

40

50

【 0 1 9 0 】

【 表 4 7 】

	PGSTAPPAHGVT
p53	LLGRNSFEV
	RMPEAAPPV
	SQKTYQGSY
PRAME	VLDGLDVLL
	SLYSFPEPEA
	ALYVDSLFFL
	SLLQHLIGL
	LYVDSLFFL
PSMA	NYARTEDFF
RAGE-1	SPSSNRIRNT
RU2AS	LPRWPPPQL
サービビン	ELTLGEFLKL
テロメラーゼ	ILAKFLHWL
	RLVDDFLLV
	RPGLLGASVLGLDDI
	LTDLQPYMRQFVAHL
WT1	CMTWNQMNL

10

20

【 0 1 9 1 】

表 9 は、自己抗体プロファイリングのために使用することができる、複数の腫瘍種において発現する抗原に対応する追加のエピトープを開示する。

【 0 1 9 2 】

【表 4 8】

共有腫瘍特異的抗原	
BAGE-1	AARAVFLAL
GAGE-1,2,8	YRPRPRRY
GAGE-3,4,5,6,7	YYWPRPRRY
GnTVf	VLPDVFIRCV
HERV-K-MEL	MLAVISCAV
LAGE-1	MLMAQEALAFI
	SLLMWITQC
	LAAQERRVPR
	SLLMWITQCFLPVF
	QGAMLAAQERRVPRAAEVPR
	AADHRQLQLSISSCLQQL
	CLSRRPWKRWSAGSCPGMPHL
	ILSRDAAPLPRPG
MAGE-A1	EADPTGHSY
	SLFRAVITK
	EVYDGREHSA

10

20

【 0 1 9 3 】

【表 4 9】

	RVRFFFPSL
	EADPTGHSY
	REPVTKAEML
	DPARYEFLW
	ITKKVADLVGF
	SAFPTTINF
	SAYGEPRKL
	LLKYRAREPVTKAE
	EYVIKVSARVRF
MAGE-A2	YLQLVFGIEV
	EYLQLVFGI
	REPVTKAEML
	EGDCAPEEK
	LLKYRAREPVTKAE
MAGE-A3	EVDPIGHLY
	FLWGPRALV
	KVAELVHFL
	TFPDLESEF
	MEVDPIGHLY
	EVDPIGHLY
	REPVTKAEML
	AELVHFLLL
	MEVDPIGHLY
	WQYFFPVIF
	EGDCAPEEK
	KKLLTQHFVQENYLEY
	ACYEFLWGPRALVETS
	VIFSKASSLQL
	GDNQIMPKAGLLIIV
	TSYVKVLHMHVKISG
	AELVHFLLLKYRAR
	LLKYRAREPVTKAE
MAGE-A4	EVDPASNTY
	GVYDGREHTV
	SESLKMIF
MAGE-A6	MVKISGGPR
	EVDPIGHVY
	REPVTKAEML
	EGDCAPEEK

10

20

30

40

【表 5 0】

	LLKYRAREPVTKAE
MAGE-A10	GLYDGMEHL
	DPARYEFLW
MAGE-A12	FLWGPRALV
	VRIGHLYIL
	EGDCAPEEK
	AELVHFLLLKYPAR
MAGE-C2	LLFGLALIEV
	ALKDVEERV
NA-88	QGQHFLQKV
NY-ESO-1/LAGE-2	SLLMWITQC
	ASGPGGGAPR
	LAAQERRVPR
	MPFATPMEA
	MPFATPMEA
	LAMPFATPM
	ARGPESRL
	SLLMWITQCFLPVF
	QGAMLAAQERRVPRAAEVPR
	PGVLLKEFTVSGNILTIRLT
	VLLKEFTVSG
	AADHRQLQLSISSCLQQL
	PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR
Sp17	ILDSSEEDK
SSX-2	KASEKIFYV
	EKIQAQAFDDIAKYFSK
	KIFYVYMKRKYEAM
TRP2-INT2g	EVISCKLIKR

10

20

30

【 0 1 9 5 】

表10は、自己抗体プロファイリングのために使用することができる、突然変異により生じる腫瘍抗原に対応する追加のエピトープを開示する。

【 0 1 9 6 】

【表 5 1】

突然変異から起こる腫瘍抗原		
アルファ-アクチニン-4	FIASNGVKLV	
BCR-ABL 融合タンパク質 (b3a2)	SSKALQRPV	
	GFKQSSKAL	
	ATGFKQSSKALQRPVAS	
CASP-8	FPSDSWCYF	10
ベータカテニン	SYLDSGIHF	
Cdc27	FSWAMDLDPKGA	
CDK4	ACDPHSGHFV	
CDKN2A	AVCPWTWLR	
COA-1f	TLYQDDTLTLQAAG	
dek- キャンヒュージョンタンパク質 (canfusionprotein)	TMKQICKKEIRRLHQY	
伸長因子 2	ETVSEQSNV	
ETV6-AML1 融合タンパク質	RIAECILGM	20
	IGRIAECILGMNPSR	
LDLR- フコシルトランスフェラーゼAS融合タンパク質	WRRAPAPGA	
	PVTWRRAPA	
hsp70-2	SLFEGIDIYT	
KIAAO205	AEPINIQTW	
MART2	FLEGNEVGKTY	
MUM-1f	EEKLIVVLF	
MUM-2	SEFRSGLDSY	
	FRSGLDSYV	30
MUM-3	EAFIQPITR	
ネオ-PAP	RVIKNSIRLTL	
ミオシン クラス I	KINKNPKYK	
OS-9g	KELEGILLL	
pml-RAR アルファ融合タンパク質	NSNHVASGAGEAAIETQSSSS EEIV	
PTPRK	PYYFAAELPPRNLPEP	
K- ラス	VVVGAVGVG	
N- ラス	ILDTAGREEY	40
トリオセホスフェートイソメラーゼ	GELIGILNAAKVPAD	

【 0 1 9 7 】

表11は、表 1 の1,448ペプチドエピトープの集団のうちで、25の好ましい肺癌決定エピトープを開示する。

【 0 1 9 8 】

【表 5 2】

1	GRINA-398	TCFLAVDTQLLLGNK	15
2	AP1G21020	LFRLNPNKAPLRLK	15
14	IQWD1-315	SAENPVENHINITQS	15
33	KIAA0373-1107	RKFAVIRHQQSLLYK	15
38	KIAA0373-1193	MKKILAENSRKITVL	15
88	LOC401193-156	EFLRSKKSSEEITQY	15
103	MSLN-186	FSRITKANVDLLPRG	15
108	NACA-261	AVRALKNNSNDIVNA	15
114	NISCH-1764	KTTGKMENYELIHSS	15
117	NISCH-1271	THNCRNRNSFKLSRV	15
122	NISCH-1105	RSCFAPQHMAMLCSP	15
158	RBMS1-108	PYGKIVSTKAILDKT	15
274	SDCCAG3-462	AEILKSIDRISEI	13
411	UTP14A-182	TAQVLSKWDPVVLKN	15
454	ZNF292-3415	KKNNLENKNAKIVQI	15
455	ZNF292-1612	TPQNLERQVNNLMTF	15
525	NFRKB-1575	SAVSLPSMNAAVSKT	15
608	AARS-1017	TEEAIAKGIRRIVAV	15
616	ABL1-465	NAVVLLYMATQISSA	15
828	ELKS-241	KESKLSSSMNSIKTF	15
965	IQWD1-575	EHLMLLEADNHVVNC	15
972	LIMS1-182	KCHAIIDEQPLIFKN	15
1050	RBPSUH-236	KKQSLKNADLCIASG	15
1057	SR-A1-1126	RKVKLQSKVAVLIRE	15
1146	NY-ESO-1/6	PRGPHGGAASGLNGC	15

10

20

【 0 1 9 9 】

30

表12は、NSCLC対照試料における表11の25エピトープを用いる、自己抗体プロファイリングの結果を開示する。

【 0 2 0 0 】

【表 5 3】

サポートベクタマシン：カーネル動径基底関数
 レイヤー：生データ
 サブセット：完全セット

分類辞への統計的対応		
	NSCLC	対照
平均	0.948275862	0.124516129
標準誤差	0.020541134	0.037884484
t-検定：等分散を仮定する2試料		
	変数 1	変数 2
平均	0.948275862	0.124516129
分散	0.012236207	0.044492258
観察	29	31
プール分散	0.028920371	
仮想平均差	0	
df	58	
t検定	18.75006802	
P(T<=t) 片側	1.35315E-26	
t棄却限界片側	1.671552763	
P(T<=t) 両側	2.70629E-26	
t棄却限界両側	2.001717468	

NSCLC=非-小細胞肺癌

我々は、我々の最良のマーカーのうちの25（ペプチドライブラリ全体の中で最良のスコアを示したもの）を含むアレイを試験した。

我々は、これらの25-マーカーアレイを、29のNSCLCマーカー及び31の非-癌対照マーカーで試験した。

我々は、サポートベクタマシン（GeneMath XT bioinformatics packageで入手可能）を用いてパターン認識を行った。

【実施例】

【0201】

我々は、乳癌及び肺癌に関する予備実験を行った。我々の乳癌試験では、我々は、16人の乳癌患者及び16人の性別が合致した非-癌の対照個体において、血清aAB組成を決定した。肺癌試験は、肺癌の2つの主要な種類間の相違を検出するために、NSCLC及びSCLC血清に関する比較試験として行った。これらの予備試験はいずれも、エピトープの同一集団と同時にを行った。この集団は、135の異なったタンパク質を示す、428の異なったエピトープを含んだ。増加/減少（I/D）シグナル二分法に基づいて、有用なエピトープを2つの群に分類した。すなわち、我々は、乳癌について癌対非-癌の比較、及び近接性分析を用いて、肺癌についてNSCLC対SCLC比較を行った。この方法は、大規模の遺伝子-発現試験（Golub et al., Science (1999) 286: 531-7）から採用し、有用なペプチドエピトープを特定する。有用なエピトープは、患者血清の別の群と比較して、患者血清の1つの群において有意差シグナルを生じるエピトープである。

【0202】

乳癌：有用なエピトープ

乳癌予備試験は、増加/減少（I/D）二分法を示す27の1組の有用なエピトープを作製し

た(図2)。興味深いことに、減少シグナルを作製したエピトープの垂集団は、非-癌対照と比べて乳癌では、増加シグナルを作製したエピトープの垂集団よりも大きかった。有用なエピトープの両垂集団について、高度に有意なp-値は、EB対EC比較において決定した(図2)。

【0203】

有用な乳癌エピトープのI/D-二分法は、著しく偏っている。選別されていない有用なエピトープについて決定すると、EBは、ECよりも著しく小さかった(各々、 22 ± 0.8 対 30 ± 1.3 ; $p = 0.00000183$)。よって、有用な乳癌エピトープにより証明されるように、血清aABとの*in vitro*免疫反応をつくるペプチドエピトープの能力は、非-癌対照と比べて乳癌では小さい(図2)。我々は、この結果を、乳癌血清が、対照血清に比べて、低い力価aAB又は低い親和性aABのいずれかを含むと、解釈している。事実、我々は、乳癌における「*in vitro*免疫反応」のこの「減退」は、弱まったB-細胞免疫を示すと、仮定している。それにもかかわらず、乳癌血清において顕著に増加した*in vitro*免疫反応をつくった有用なエピトープの垂集団を検出したので、我々は、抗-腫瘍性体液性免疫反応が乳癌において現れるとも考えている(図2)。

【0204】

肺癌：NSCLC対SCLC：有用なエピトープ

肺癌予備試験は、NSCLCとSCLCとの血清aAB差を特徴付ける、28の、有用なエピトープを作製した。有用な乳癌エピトープと同様に、有用な肺癌エピトープは、著しく偏ったI/D-二分法を示した(図3)。具体的には、ESは、ENよりも著しく小さかった(28.4 ± 1.0 対 32.5 ± 0.9 ; $p = 0.006$)。我々の乳癌試験及び癌生存率に関する公表されたデータを考慮すると、以下の仮説を出すことができる：乳癌及びSCLCにおける、減少した平均の有用なエピトープ強度[E]は、乳癌及びSCLC患者の免疫不全状態をその参照群に比べて示す。この弱まった免疫状態は、非-癌対照及びNSCLC患者とそれぞれ比較して、乳癌及びSCLCにおいて生存率が低いことを説明する。Mayo肺癌プロジェクトにより証明されるように、NSCLCに比べてSCLCでは、平均生存は短く、5-年生存率が低い(Marcus et al., J Natl Cancer Inst. (2000) 92: 1308-16)。更に、上の仮説の点から、妥当なことだが、非-癌個体は一般的に、癌患者よりも生活の向上の見込みを有するため、EB及びECに比べて、ESとENとの間では差が小さかった。

【0205】

エピトープマイクロアレイは、有用な癌エピトープ間で高いオーダーを示す：

(i) 重複した有用なエピトープ

上の2つの試験は、重複を明らかにした(図4)。我々は、乳癌及び肺癌に有用な3つのエピトープを検出した(図4)。興味深いことに、これらの重複エピトープの3つ全ては、癌生存率についての公表された知識に関して同一のI/D-二分法を示した。具体的には、ZFP-200は、非-癌対照及びNSCLCに比べて、それぞれ、乳癌及びSCLCの両方において増加したシグナルを生成した；MAGE4a/14及びSOX2/5は、非-癌対照及びNSCLCに比べて、乳癌及びSCLCにおいて減少したシグナルを生成した。

【0206】

(ii) 重複した有用なタンパク質

我々は、重複しなかったが同一のタンパク質を与えた、有用なエピトープも検出した(図4)。4つの非-重複エピトープ、MAGE4a、NY-ESO、SOX-1及びSOX-2は、乳癌及び肺癌の両方のための情報シグナルを生成した。公表された癌生存率データ(Marcus et al., J Natl Cancer Inst. (2000) 92: 1308-16)に関するこれらのタンパク質の4つ全てのI/D-二分法は、それら全てが、低い生存群において減少した*in vitro*免疫反応を示した点で、同一であった(図4)。従って、癌の種間のaAB関連性及び潜在的に共通の病原メカニズムを明らかにするための、有用なエピトープ及びタンパク質のクラスタリングは、エピトープマイクロアレイを用いて可能であるようである。

【0207】

エピトープ確認

我々の癌エピトープマイクロアレイについて、(1) 胎児性組織中発現される転写因子 (Gure et al., 掲; Chen et al., (1997) 前掲)、(2) 癌においてB-細胞反応を引き起こすことが知られているタンパク質 (Tan, 前掲、Lubin, 前掲)、及び (3) 腫瘍特異的細胞溶解性T-細胞を活性化することが知られている胎児性/精巣/腫瘍特異性を有するタンパク質 (Van Der Bruggen et al., Immunol Rev. (2002) 188: 51-64; Boon et al., Annu Rev Immunol. (1994) 12: 337-65) に焦点を当てた。我々の予備試験は、乳癌及び肺癌の両方について有用なエピトープが、SOX-ファミリーのメンバー (胎児性特異的転写因子)、p53、IMP及びHuD-ファミリーのメンバー (癌におけるB-細胞反応の公知のインデューサ)、並びに腫瘍/精巣/癌タンパク質、例えばMAGE及びNY-ESOファミリーのメンバーを含む点で、このアプローチは効果を生ずるように見える、ことを示している (図2~4)。

10

【0208】

エピトープシグナル分析

有用なエピトープを決定するために近接性分析 (Golub et al., 前掲) を用いた。我々は、データ分析においてシグナル頻度及び強度を含めた。ある群における特定のエピトープ当たりのシグナル強度の平均 \pm SEMは、エピトープシグナルと称する。エピトープを評価するために、我々は、エピトープシグナルに等分散 (図5) を想定する両側スチューデントt-検定を行った。両側比較において有意に異なるエピトープシグナルをつくるエピトープは全て、有用なエピトープであると考えた。図5の例は、エピトープの評価を示す。エピトープシグナルに加えて、以下の終点を計算し、データ分析で評価した：

P - 個々の試験対象当たりの、全ての有用なエピトープのコンボジット信号強度；

20

E - 患者の群当たりの、平均の有用なエピトープ強度；

【0209】

【数10】

$$E = [\Sigma P_1 + \dots + \Sigma P_n / N] \pm SEM$$

【0210】

[式中、Nは、群の患者数を示す。]。このパラメータは、選別されていない及び選別されたデータの両方について計算する。

30

【0211】

シグナル検出及び定量化

比色分析に基づくアルカリフォスファターゼ (「AP」) 及びCy3-系蛍光分析に関する我々の予備的な比較実験は、バックグラウンド比におけるシグナルが、APの代わりにCy3を使用するときにより大きなオーダーに至る、ことを示している (データ非表示)。この結果は、蛍光-系標識化が典型的な色彩-生成標識化 (Boon et al., 前掲) を超える優れた動的シグナルをつくる、ことを示す先の試験と一致する。

【0212】

我々の現存の比色分析-系データは、99%のケースで、3の最大範囲を有する。比色分析データに基づくエピトープの重要度の過小評価及び過大評価を少なくするために、Cy3-蛍光-系実験は、近接性分析を用いて行う。多少の異なった一組の有用なエピトープが現れることがある。感度が強ければ強いほど、蛍光分析-系視覚化プラットフォームの非常に関連する利益として、アッセイ当たりが必要とされる血清量は、より少なくなると予想される；マイクロアレイ上のエピトープ密度が増加すると、重要度が増加する利益。

40

【0213】

データ標準化

図1に記載されているように、シグナル定量化及び標準化は、ヒトIgGの逐次希釈に基づく内部調整を行うことにより改善される。この内部調整は、単一濃度系シグナル定量化に比べて、個々のペプチド：aAB相互作用のうちの各1つのより正確な標準化を可能にす

50

る。結果として、個々のペプチドエピトープ/aAB-結合活性は、ヒトIgGのx-量の免疫反応性の等価物として表すことができる。この特定の標準化の特徴の導入は、異なった実験及び試験部位からのデータの適格性を改善するだろう。

【0214】

データ分析

t-検定において最大の分散をつくるエピトープは、最もはずれるエピトープの値を決定するために、分類される。我々の予備データは、個々のペプチド/自己抗体結合反応の全ての約1%が、ある場合には、陽性対照さえも超える非常に強いシグナルをつくる、ことを示している(データ非表示)。これらの珍しく非常に強いシグナルは、あるエピトープが、特定の高-親和性抗-腫瘍血清aABを検出する場合を表しているかもしれない。Cy3-系蛍光分析的検出は、それがエピトープマイクロアレイの大きな動的範囲を形成するので、有効である。Cy3の使用は、高力価及び高親和性抗-腫瘍血清aABを特定するエピトープを明らかにする。比色分析-及び蛍光分析-により得られたデータは分析され、相互検証される。相互検証は、p-値及び分散-系分析を含む。

10

【0215】

個々のaAB及びaABパターンの能力

使用する系は、(1)有用なエピトープの各1つの個々の診断力を決定し、及び(2)有用なエピトープの様々な組合せの診断力を確認する(aABパターン)。前者は、Golub et al.、前掲によって記載されている「重み付き多数決」の原則を用いて達成することができるが、後者は、様々なパターン認識アルゴリズムを用い、次いで得られたパターンを個別に確認することにより達成することができる。すなわち、個々のエピトープの診断力を解明するために、「重み付き多数決」のシステムが使用できる。この種のシステムでは、ある腫瘍を予測するための有用なエピトープの能力は、(1)有用なエピトープ群の診断力を変更するその能力、及び(2)盲検試験での腫瘍クラスを予測するその能力、に依拠する。具体的には、エピトープ群の診断力を変える個々のエピトープの能力が大きければ大きいほど、このエピトープは、ある腫瘍を予測することが可能になる。最大の個々の予測力を有するエピトープは、盲検試験における最も有効なマーカーでもあるだろう。癌の巨大な遺伝的複雑性及び免疫反応と抗原提示の変異性のため、様々なaABパターンの診断的有用性は、個々のエピトープの診断的有用性を超える。

20

【0216】

同一抗原に相当する異なったエピトープは、異なった診断値を有する

抗原としてのタンパク質は、免疫原性が等価でなく、抗原提示細胞及び腫瘍細胞により同等に提示されない、非常に多数のエピトープを有する。

30

【0217】

例えば、22のKIA0373エピトープのうちで、2つ(KIAA0373-1107-RKFAVIRHQSSLLYK; 及びKIAA0373-1193-MKKILAENSRKITVL)は、一致した自己抗体結合活性を示し、NSCLCに強い診断値を示す。個々のエピトープ間の診断値の同様な識別は、NISCH、SDCCAG3、ZNF292、RBPSUH及び多くの他のタンパク質について観察される。

【0218】

結論として、我々の分析は、同一のタンパク質抗原からの異なったエピトープが、異なったそして反対でさえある診断値を有することがある、ことを証明した。例えば、エピトープSOX3/7(ペプチド-PAMYSLLETTELKNPV)を認識する抗体は存在し、NSCLCに特徴的であり、エピトープSOX3/14(ペプチド-DEAKRLRAVHMKEYP)はSCLCに特徴的である。

40

【0219】

肺癌患者の大規模自己抗体プロファイリング：自己抗体パターンの診断値

本試験は、3群の患者を有する：

1. 非常な愛煙の歴史を有する健常患者(32患者)
2. 非小細胞肺癌患者(36患者)
3. 小細胞肺癌患者(26患者)。

【0220】

50

表 1 に開示されている1,448のペプチドエピトープのうちの1,253を有するペプチドエピトープアレイを用いて、全ての試験個体からの血清を分析した。

【 0 2 2 1 】

Array-Pro Analyzer (Media Cybernetics)を用いてアレイ画像を分析し、画像データをGeneMaths XT (Applied Maths)を用いて分析して、癌患者に特徴的でありかつ診断ツールとして使用することができる自己抗体結合同活性のパターンを得た(表3~6)。

【 0 2 2 2 】

神経回路網及びサポートベクタマシンソフトウェアを用いる分析は、自己抗体の別々の群が各患者クラスに存在することを証明した。この特定の試験個体群では、非小細胞癌患者は、83~85%の特異性でグループ化することができるが、対照患者は、5%未満の可能性でこの群に属する(表3~6)。

10

【 0 2 2 3 】

肺癌患者の自己抗体プロファイリング：肺癌決定ペプチド

上記の試料を用いて、ほとんどの有用なエピトープのうちの25を含むペプチドアレイ(表11)を使用した。このアレイは、表1に開示されている1,448ペプチドエピトープのうちの1,253を有する大規模スクリーニングにおいて、非-小細胞肺癌(NSCLC)と対照試料との最善の識別をしたペプチドを含んだ。我々は、これらを、高度に正確な肺癌診断エピトープ集団として使用することができる、「肺癌決定ペプチド」と称する。我々は、パターン認識アルゴリズムとしてサポートベクタマシンを使用した。第一に、我々は、分類辞を構成するためにNSCLC試料の全てを使用し、次いでNSCLC及び対照試料にこの分類辞を適用した。NSCLC試料とNSCLC分類辞との平均類似性は、約95%であり、対照試料とNSCLC分類辞との平均類似性は、12.5%であることが判明した(表12)。

20

【 0 2 2 4 】

自己抗体の検出：カバースリップ上でニトロセルロースパッドを用いる、ペプチドマイクロアレイプロトコール

マイクロアレイスライドは、例えばSchleicher & Schuellから商業的に入手可能である。プロトコールは以下のとおりである：

【 0 2 2 5 】

1 . Superblock、TBS系(pH 7.4)、(Pierce Cat番号37535)、0.05% Tween 20で、室温で1時間ブロックする。ウェル(16パッドスライド)当たり、100~150 μ lのブロック溶液を用いる。

30

2 . TBS、pH 7.4及び0.05% Tween 20で室温で2回、各2分洗浄する。各洗浄は150 μ l。

3 . 1 : 10に希釈したSuperblock及び0.05% Tween 20を含む、TBS、pH 7.4で、血清を1 : 15に希釈する。

4 . 150 μ lの希釈血清でアレイを40 で終夜インキュベートする(最少16時間)。

5 . 0.05% Tween 20を含むTBS、pH 7.4を用いて、室温で5回、各5分洗浄する。各洗浄は150 μ l。

6 . 1 : 10に希釈したSuperblock及び0.05% Tween 20を含む、TBS、pH 7.4で1 : 3000に希釈した第二抗体(アルカリフォスファターゼコンジュゲート抗ヒトIgA、IgM、IgG ; ChemiconAP120A、lot 23091469)で、室温で1時間インキュベートする。体積150 μ l。

40

7 . 0.05% Tween 20を含むTBS、pH 7.4を用い室温で5回、各5分洗浄する。各洗浄は150 μ l。

8 . アルカリフォスファターゼ基質(Pierce 1-Step NBT/BCIP、製品番号34042)を用いて自己抗体を視覚化する。反応生成物が見えるまでに15~30分間かかるだろう。インキュベートしすぎないこと。長いインキュベーション時間はバックグラウンドを高くするだろう。

9 . 水で濯いで反応を停止する。

10 . スライドを乾燥し、分析する。

【 0 2 2 6 】

50

Perkin Elmer ピエゾ式アレイを用いるペプチドプリントプロトコール

調製：

0.1% TweenのPBS緩衝液

HPLC用の水

50 mM NaOH

Repel-Silane ES

HPLCメタノール。

【0227】

方法：

任意の実行の前に、以下を行う：

- 1) プライムユーティリティ (Prime Utility) を用いてチップを処理する；
- 2) 事前のNaOHクリーニングユーティリティを用いて50 mM NaOHでチップを洗浄する；
- 3) プライムユーティリティを用いてチップを処理する；
- 4) シラネート (Silanate) ユーティリティを用いてチップをシラネート化する。最初の4つのウェルは、100%HPLC用メタノールで充填し；タンパク質沈殿は、NaOH洗浄に起因して起こらない；最後の4つのウェルは、Repel-Silane ES溶液を含む；
- 5) プライムユーティリティを用いてチップを処理する；
- 6) チューニングユーティリティを用いてチップを調整する；
- 7) 標準洗浄を行う。

10

【0228】

プロトコールの設定：

- 1) 洗浄設定は、以下のように設定する：シリンジ洗浄体積は400 μ l、ペリポンプ時間は10秒、及び超音波は「イエス」に設定する；
- 2) プロトコール設定は、洗浄溶液を使用する；溶液は、1% TweenのPBS溶液である；接触時間は35秒であり、フラッシュ体積は400 μ lであり、吸引体積は15 μ lである；
- 3) アレイは、16パッドファストスライド上に2点又は110スポットで、55試料をプリントする；
- 4) エラーの際には、無視する前に1回、再試行を行う。

20

【0229】

プリント：

- 1) ペプチド試料 (2 mg/mlのH₂O) 及び対照を96ウェルプレートに近づけ、必要に応じて線源ホルダ内に適切に置く；
- 2) プリント後に、スライドを全て適切に標識しなければならない。

30

【0230】

上記を繰り返して、次のプリントのために洗浄する。

【0231】

本明細書に引用される全ての参考文献及び特許は、参照としてその全体が本明細書に明らかに援用される。

【図面の簡単な説明】

【0232】

【図1A】図1Aは、エピトープマイクロアレイ設計を示す。2つのアレイは、同一の血清、及び(A)アルカリフォスファターゼ又は(B)Cy3のいずれかにコンジュゲートされた第二抗-ヒトIgによって検出されるペプチド-aAB複合体とハイブリダイズした。これらの2つの別個の検出法を用いて同様なシグナルパターンが得られた。従って、エピトープマイクロアレイは、異なった検出法と適合する。(C)データ標準化のためのIgG逐次希釈。PC - 陽性対照；NC - 陰性対照。

40

【図1B】図1Bは、エピトープマイクロアレイ設計を示す。2つのアレイは、同一の血清、及び(A)アルカリフォスファターゼ又は(B)Cy3のいずれかにコンジュゲートされた第二抗-ヒトIgによって検出されるペプチド-aAB複合体とハイブリダイズした。これらの2つの別個の検出法を用いて同様なシグナルパターンが得られた。従って、エピトープ

50

マイクロアレイは、異なった検出法と適合する。(C) データ標準化のためのIgG逐次希釈。PC - 陽性対照 ; NC - 陰性対照。

【図1C】図1Cは、エピトープマイクロアレイ設計を示す。2つのアレイは、同一の血清、及び(A) アルカリフォスファターゼ又は(B) Cy3のいずれかにコンジュゲートされた第二抗-ヒトIgによって検出されるペプチド-aAB複合体とハイブリダイズした。これらの2つの別個の検出法を用いて同様なシグナルパターンが得られた。従って、エピトープマイクロアレイは、異なった検出法と適合する。(C) データ標準化のためのIgG逐次希釈。PC - 陽性対照 ; NC - 陰性対照。

【図2A】図2Aは、乳癌の有用なエピトープの試料集団を示す。乳癌の一組の有用なエピトープは、等分散を仮定する両側t-検定を用いて決定し、1/Dシグナル二分法に基づいて2群に分類した。実施例に記載のようにEB及びECを決定した。

10

【図2B】図2Bは、乳癌の有用なエピトープの試料集団を示す。乳癌の一組の有用なエピトープは、等分散を仮定する両側t-検定を用いて決定し、1/Dシグナル二分法に基づいて2群に分類した。実施例に記載のようにEB及びECを決定した。

【図3A】図3Aは、肺癌の有用なエピトープの試料集団を示す。肺癌の一組の有用なエピトープは、スチューデントt-検定を用いて決定し、1/Dシグナル二分法に基づいて2群に分類した。実施例に記載のようにEN及びESを決定した。

【図3B】図3Bは、肺癌の有用なエピトープの試料集団を示す。肺癌の一組の有用なエピトープは、スチューデントt-検定を用いて決定し、1/Dシグナル二分法に基づいて2群に分類した。実施例に記載のようにEN及びESを決定した。

20

【図4A】図4Aは、先に公表された癌生存率データと比較した我々の結果のクラスタリングを示す(Marcus et al., J Natl Cancer Inst. 92: 1308-16 (2000) 参照)。

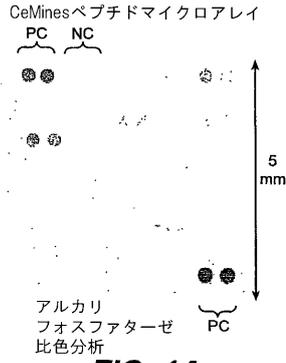
【図4B】図4Bは、先に公表された癌生存率データと比較した我々の結果のクラスタリングを示す(Marcus et al., J Natl Cancer Inst. 92: 1308-16 (2000) 参照)。

【図5A】図5Aは、エピトープ評価及びシグナル分析を示す。各患者及び対照個体におけるシグナル強度を5のスケールに示す。次いで、ペアワイズエピトープシグナル比較を、それぞれ各々のエピトープについて行う。次いで、有意差シグナル($p < .05$)を生成するエピトープのみを用いて、2つの群間を識別するマーカー集団を構築した。それらのエピトープは全て、非-癌対照と比べて、乳癌において有意差を有するシグナルを生成したので、この図のエピトープは全て、乳癌に有用であると考えられる。

30

【図5B】図5Bは、エピトープ評価及びシグナル分析を示す。各患者及び対照個体におけるシグナル強度を5のスケールに示す。次いで、ペアワイズエピトープシグナル比較を、それぞれ各々のエピトープについて行う。次いで、有意差シグナル($p < .05$)を生成するエピトープのみを用いて、2つの群間を識別するマーカー集団を構築した。それらのエピトープは全て、非-癌対照と比べて、乳癌において有意差を有するシグナルを生成したので、この図のエピトープは全て、乳癌に有用であると考えられる。

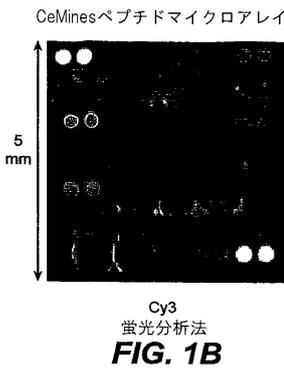
【 図 1 A 】



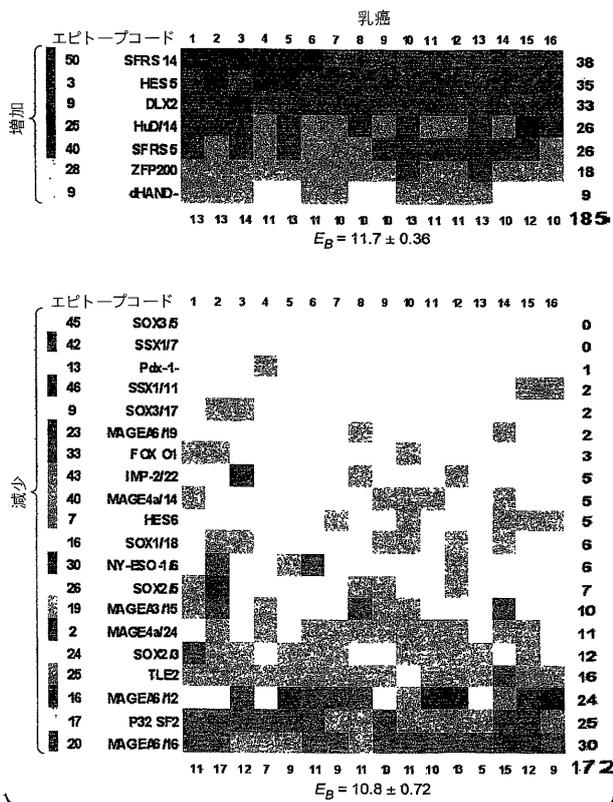
【 図 1 C 】



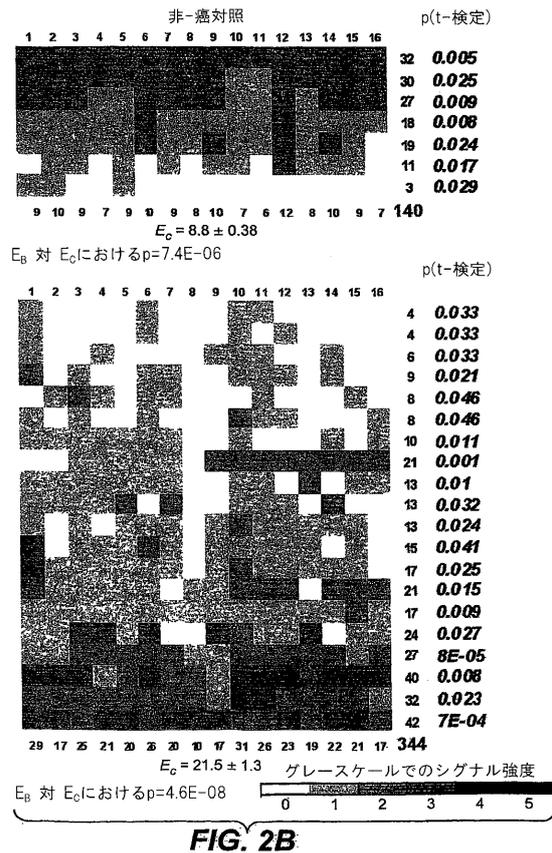
【 図 1 B 】



【 図 2 A 】



【 図 2 B 】



【 図 3 A 】

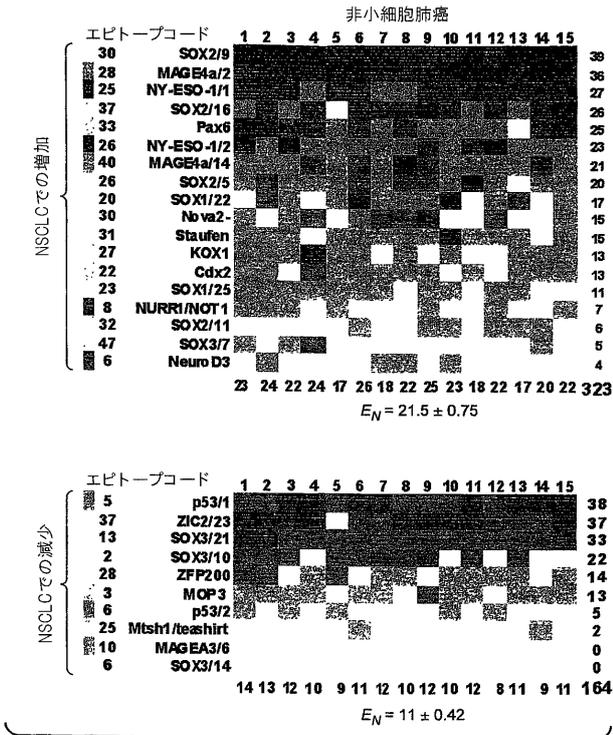


FIG. 3A

【 図 3 B 】

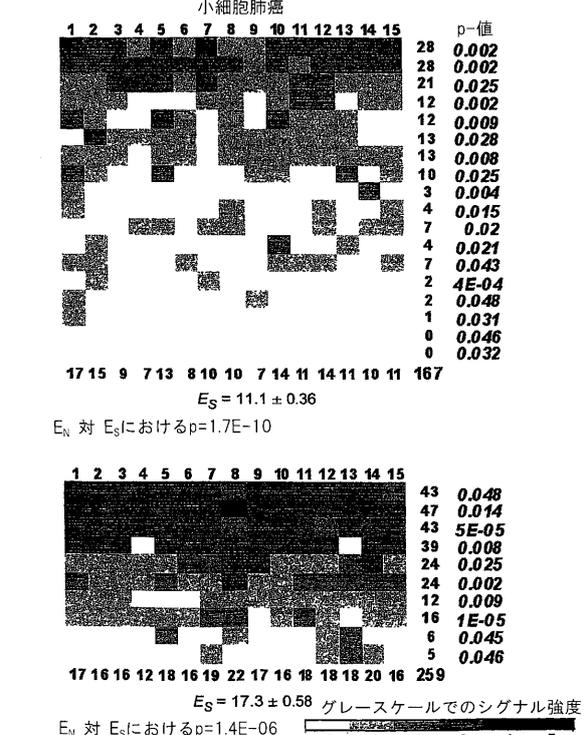


FIG. 3B

【 図 4 A 】

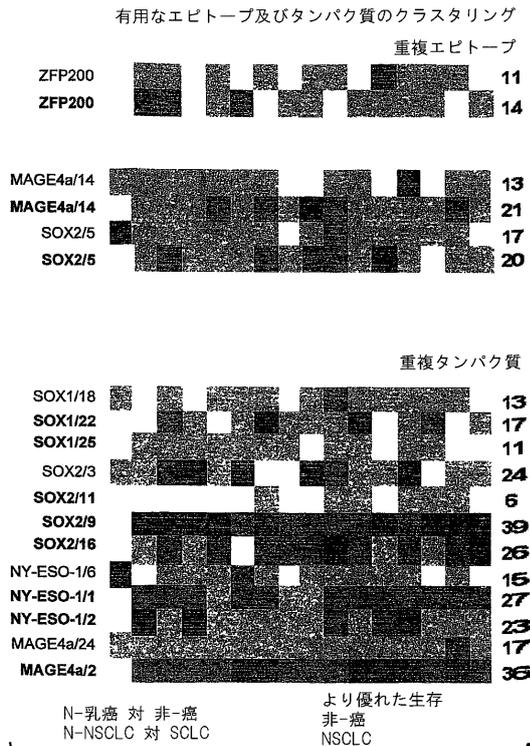


FIG. 4A

【 図 4 B 】

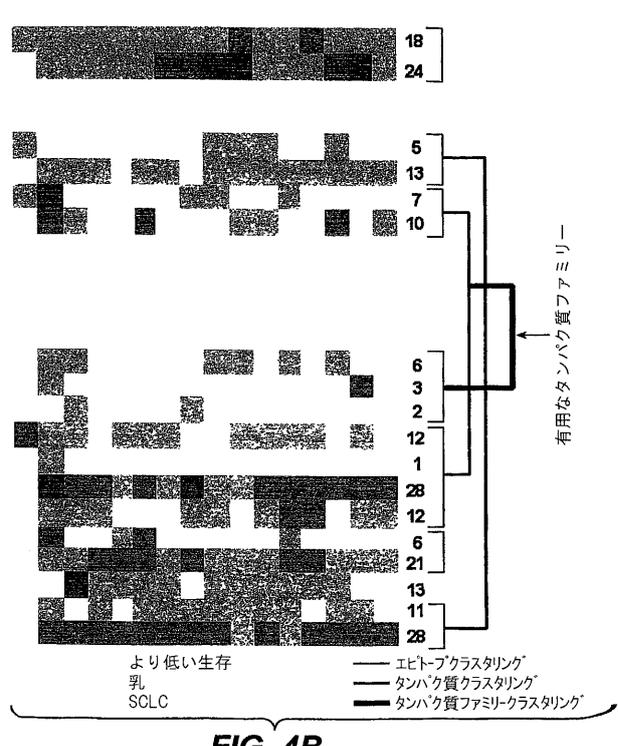


FIG. 4B

【 図 5 A 】

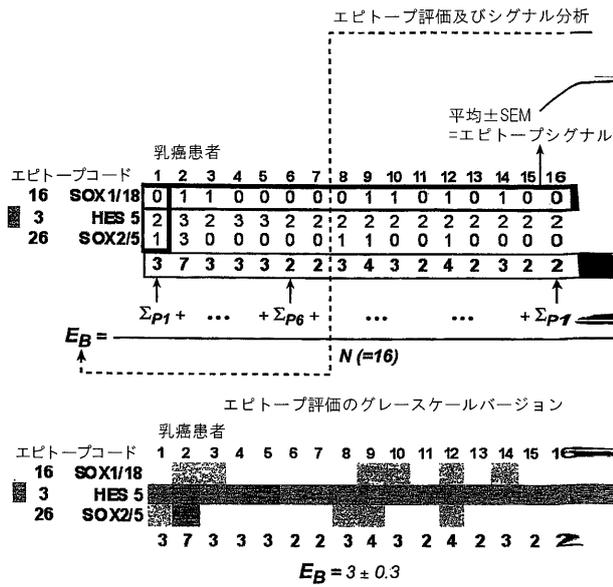


FIG. 5A

【 図 5 B 】

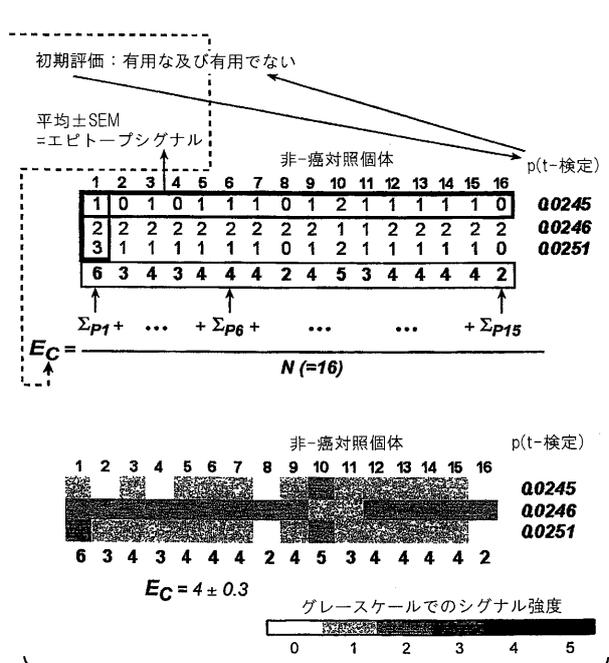
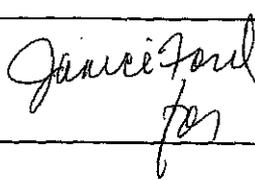


FIG. 5B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/06431
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: G01N 33/00(2006.01),33/53(2006.01),33/543(2006.01);C07K 17/0217/14 C12P 29/00(2006.01) USPC: 436/86,518;530/300;435/7.1,64,330,813 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 436/86,518;530/300;435/7.1,64,330,813 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST; search terms (autoantigen auto-antigen autoantibod\$3 auto-antibod\$3) and (array microarray multiplex)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0003516 A1 (ROBINSON et al) 02 January 2003 (02.01.2003), the entire document.	1-3
X — A	PAWELETZ. C.P. Reverse phase protein microarrays which capture disease progression show activation of pro-survival pathways at the cancer invasion front. Oncogene (2001), vol. 20, pages 1981-1989.	3 — 1-2
X — A	US 2004/0219575 A1 (NEUMAN et al) 04 November 2004 (04.11.2004), especially at paragraphs 28-31 and 97-98.	3 — 1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 18 September 2006 (18.09.2006)		Date of mailing of the international search report 25 OCT 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Christine Foster Telephone No. (571) 272-1600 

フロントページの続き

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

(72)発明者 ニューマン, トーマス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 90403, サンタ モニカ, モンタナ アベニュー 209,
アパートメント 201

(72)発明者 ボルド, メヒス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, エリジャー コート 3840
#828

Fターム(参考) 4H045 AA11 BA10 CA40 DA76 EA51