

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6876680号
(P6876680)

(45) 発行日 令和3年5月26日 (2021.5.26)

(24) 登録日 令和3年4月28日 (2021.4.28)

(51) Int. Cl.

F I

C 1 2 Q 1/6876 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6876 Z N A Z

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/686 (2018.01)

C 1 2 Q 1/686 Z

C 1 2 Q 1/6874 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6874 Z

C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6869 Z

請求項の数 28 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-510109 (P2018-510109)
 (86) (22) 出願日 平成28年8月30日 (2016.8.30)
 (65) 公表番号 特表2018-525994 (P2018-525994A)
 (43) 公表日 平成30年9月13日 (2018.9.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/049490
 (87) 国際公開番号 WO2017/040526
 (87) 国際公開日 平成29年3月9日 (2017.3.9)
 審査請求日 令和1年8月27日 (2019.8.27)
 (31) 優先権主張番号 62/212,876
 (32) 優先日 平成27年9月1日 (2015.9.1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
 ジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100126653
 弁理士 木元 克輔
 (74) 代理人 100211199
 弁理士 原田 さやか
 (72) 発明者 ユー, リーフア
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州,
 アクトン, ウッド レーン 19
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ネオモルフィック S F 3 B 1 変異体に関連するスプライスバリエント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

新生物疾患を有する患者を治療するための、S F 3 B 1 調節化合物を含む組成物であって、患者からの試料が、配列番号 4 1、配列番号 6 1、配列番号 1 0 1、配列番号 1 6 0 及び配列番号 2 3 0 からなる群から選択される 1 つ又は複数のスプライスバリエントを発現する場合に患者に投与されるためのものであることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

前記試料が、配列番号 1 0 1、配列番号 1 6 0 及び配列番号 2 3 0 からなる群から選択される 1 つ又は複数のスプライスバリエントを発現する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記試料が、配列番号 4 1、配列番号 6 1、配列番号 1 0 1、配列番号 1 6 0 及び配列番号 2 3 0 を含む 5 つのスプライスバリエントを発現する、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記試料が、少なくとも一つの追加的なスプライスバリエントを発現する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記試料が、1 つ又は複数の細胞、血液若しくは血液画分、及び / 又は組織生検を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

10

20

前記試料が、血液がん又は固形腫瘍からのものである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

血液がんが、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄異形成症候群、及び多発性骨髄腫から選択され、並びに / 又は、

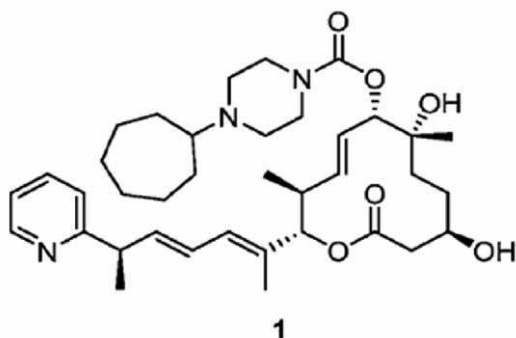
固形腫瘍が、乳がん、肺がん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸部がん、及び腎がんから選択される、請求項 6 の組成物。

【請求項 8】

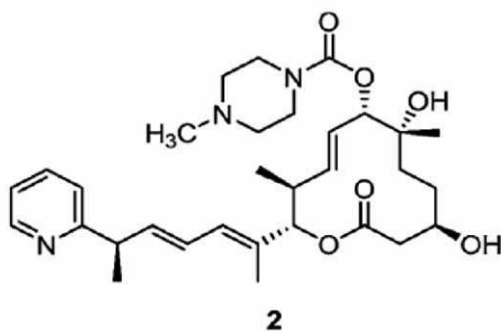
S F 3 B 1 調節化合物が、プラジエノライド又はプラジエノライド類似体を含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

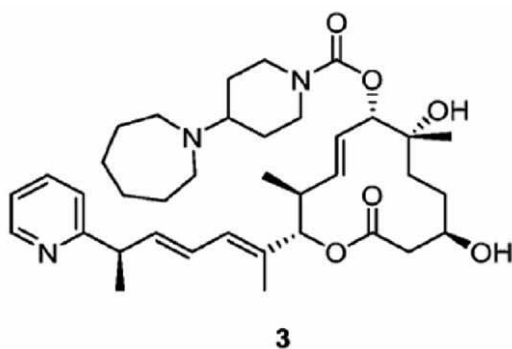
プラジエノライド類似体が、プラジエノライド B、プラジエノライド D、E 7 1 0 7、式 1：



の化合物、式 2：

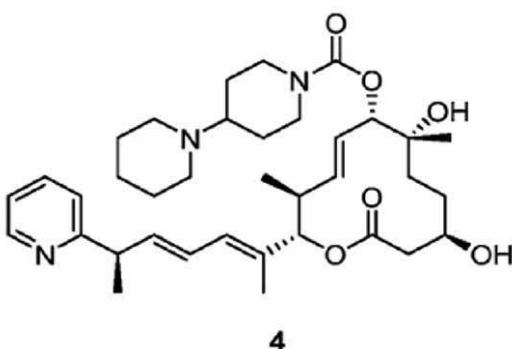


の化合物、式 3：



10

の化合物、及び式 4 :

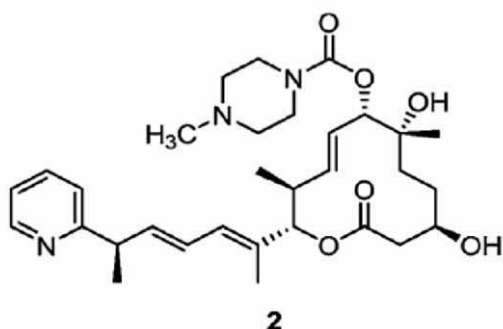


20

の化合物から選択される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

S F 3 B 1 調節化合物が、式 2 :



30

の化合物を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

40

1 つ又は複数のスプライスバリアントの発現を、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異を有する新生物疾患を有する患者を同定するための指標として使用する方法であって、

a) 患者からの試料における、配列番号 41、配列番号 61、配列番号 101、配列番号 160 及び配列番号 230 から選択される 1 つ又は複数のスプライスバリアントの発現を決定すること、並びに

b) 前記試料が 1 つ又は複数のスプライスバリアントを発現する場合には、前記患者をネオモルフィック S F 3 B 1 変異を有する新生物疾患を有すると同定すること、を含む、方法。

【請求項 12】

1 つ又は複数のスプライスバリアントの発現を決定することが、前記試料を、前記 1 つ

50

又は複数のスプライスバリエーションと特異的にハイブリダイズすることができる１つ又は複数の核酸プローブと接触させることと、前記１つ又は複数のプローブの前記１つ又は複数のスプライスバリエーションへの結合を検出することを含む、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

前記１つ又は複数のプローブが、標識及び／又は分子バーコードを含む、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記ネオモルフィックSF3B1変異が、E622D、E622K、E622Q、E622V、Y623C、Y623H、Y623S、R625C、R625G、R625H、R625L、R625P、R625S、N626D、N626H、N626I、N626S、N626Y、H662D、H662L、H662Q、H662R、H662Y、T663I、T663P、K666E、K666M、K666N、K666Q、K666R、K666S、K666T、Q698_K700delinsQ、K700E、K700_V701delinsN、V701A、V701F、V701I、I704F、I704N、I704S、I704V、G740E、G740K、G740R、G740V、K741N、K741Q、K741T、G742D、D781E、D781G、及びD781Nから選択される、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項１５】

前記試料が少なくとも一つの追加的なスプライスバリエーションを発現する、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項１６】

前記試料が１つ又は複数の細胞、血液若しくは血液画分、及び／又は組織生検を含む、請求項１１～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

前記試料が、血液がん又は固形腫瘍からのものである、請求項１１～１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

血液がんが、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄異形成症候群、及び多発性骨髄腫から選択され、並びに／又は、

30

固形腫瘍が、乳がん、肺がん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸部がん、及び腎がんから選択される、請求項１７の方法。

【請求項１９】

１つ又は複数のスプライスバリエーションの発現レベルを、新生物疾患を有する患者における治療の有効性をモニタリングするための指標として使用する方法であって、

a) SF3B1調節化合物を投与する前の患者からの試料における、配列番号４１、配列番号６１、配列番号１０１、配列番号１６０及び配列番号２３０から選択される１つ又は複数のスプライスバリエーションの発現レベルを決定すること、並びに

b) SF3B1調節化合物を投与した後の患者からの試料における、前記１つ又は複数のスプライスバリエーションの発現レベルを決定すること、を含み、

40

前記１つ又は複数のスプライスバリエーションの発現レベルの低下が有効な治療を示す、方法。

【請求項２０】

１つ又は複数のスプライスバリエーションの発現レベルを決定することが、核酸バーコーディング、RT-PCR、マイクロアレイ、核酸シーケンシング、ナノ粒子プローブ、及び／又はin situハイブリダイゼーションを含む、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

１つ又は複数のスプライスバリエーションの発現レベルを決定することが、核酸バーコーディングを含む、請求項１９又は２０に記載の方法。

50

【請求項 2 2】

前記試料が、少なくとも一つの追加的なスプライスバリエントを発現する、請求項 1 9 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記試料が 1 つ又は複数の細胞、血液若しくは血液画分、及び / 又は組織生検を含む、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記試料が、血液がん又は固形腫瘍からのものである、請求項 1 9 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

血液がんが、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄異形成症候群、及び多発性骨髄腫から選択され、並びに / 又は、

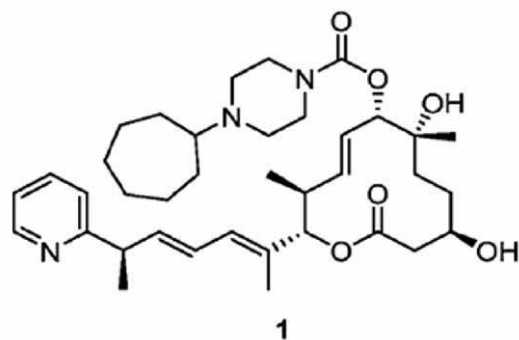
固形腫瘍が、乳がん、肺がん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸部がん、及び腎がんから選択される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

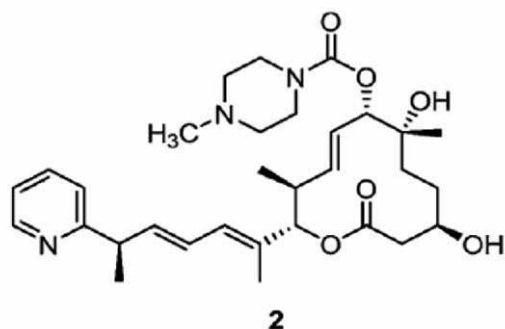
S F 3 B 1 調節化合物が、プラジエノライド又はプラジエノライド類似体を含む、請求項 1 9 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

プラジエノライド類似体が、プラジエノライド B、プラジエノライド D、E 7 1 0 7、式 1 :



の化合物、式 2 :



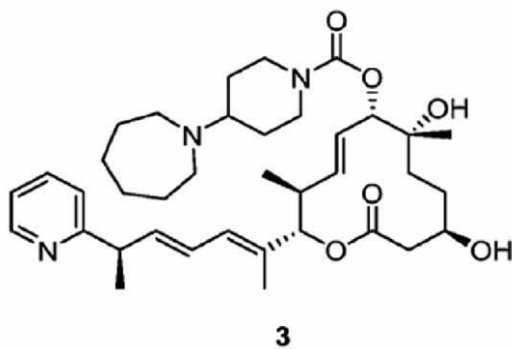
の化合物、式 3 :

10

20

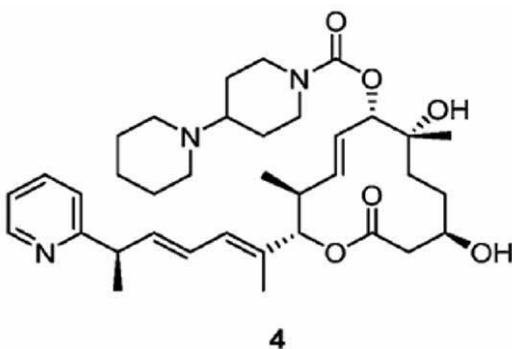
30

40



10

の化合物、及び式 4 :

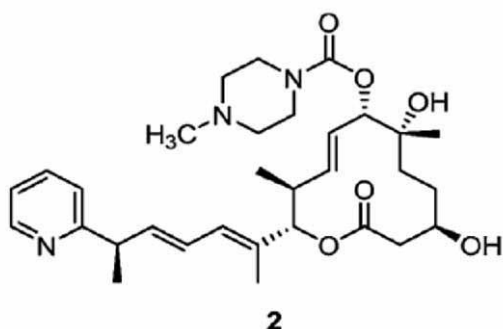


20

の化合物から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

S F 3 B 1 調節化合物が、式 2 :



30

の化合物を含む、請求項 19 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

[003]スプライソソームによって編成される、高度に制御された分子事象である RNA スプライシングの結果、mRNA 前駆体からイントロン配列が除去されて成熟 mRNA が生成される。RNA スプライシングの制御不全は、いくつかの疾患の原因となる欠陥であると同定されている。さらに、制御不全スプライシングは、腫瘍形成及び療法に対する抵抗性に重要な役割を果たすことが提唱されている；しかし、がんにおける制御不全スプライシングの原因分子は依然として捕らえられていない。

【0002】

50

[004] S F 3 B 1 は、R N A スプライシングに關与するタンパク質である。S F 3 B 1 は、m R N A 前駆体に、枝分かれ部位を含有する領域において結合し、3' スプライス部位 (3' s s) におけるスプライソソームの初期の認識及び安定化に關与する U 2 s n R N P 複合体の一部を形成する。S F 3 B 1 変異の影響の詳細な及び系統的な分析は、細胞における R N A スプライシングに対する S F 3 B 1 変異の影響を定義するために必要であり、また S F 3 B 1 変異体がんに対する新規の治療的手法を導く可能性がある。

【発明の概要】

【 0 0 0 3 】

[005] 本明細書において提供される説明は、ある特定の S F 3 B 1 変異により、公知の及び新規のスプライシングの変化の生成を伴うネオモルフィック活性がもたらされることを実証するものである。さらに、系列特異的スプライシング異常が慢性リンパ球性白血病 (C L L)、黒色腫、及び乳がんにおいて同定された。さらに、S F 3 B 1 変異体がん細胞株、異種移植片、及び C L L 患者試料を S F 3 B 1 の調節因子で処理することにより、異常スプライシングが低減し、腫瘍退縮が誘導された。

【 0 0 0 4 】

[006] 本明細書に記載の方法は、ネオモルフィック変異体 S F 3 B 1 タンパク質を含有する細胞における 1 種又は複数種のスプライスバリエーションの発現を検出又は数量化することを伴う。本発明の種々の実施形態は、スプライスバリエーションを検出又は数量化して、患者が 1 つ又は複数のネオモルフィック S F 3 B 1 変異を伴うがんを有するかどうかを決定することを含む。さらなる実施形態は、スプライスバリエーションの量を測定して、変異体 S F 3 B 1 タンパク質に対する化合物の影響を評価することを含む。別の実施形態は、ネオモルフィック変異体 S F 3 B 1 タンパク質を有するがん細胞を有する患者を治療する方法を含む。

【 0 0 0 5 】

[007] 種々の実施形態は、生体試料中の表 1 の 1 ~ 7 9 0 行目から選択される 1 種又は複数種のスプライスバリエーションを検出する方法であって、

a) 1 種又は複数種のスプライスバリエーションを含有する疑いがある生体試料を用意するステップと、

b) 生体試料を、1 種又は複数種のスプライスバリエーションと特異的にハイブリダイズすることができる 1 種又は複数種の核酸プローブと接触させるステップと、

c) 1 種又は複数種のプローブの 1 種又は複数種のスプライスバリエーションへの結合を検出するステップと、を含む方法を包含する。

【 0 0 0 6 】

[008] 一部の実施形態では、1 種又は複数種のスプライスバリエーションと特異的にハイブリダイズすることができる 1 種又は複数種の核酸プローブは、それぞれが標識を含む。一部の実施形態では、生体試料中の表 1 の 1 ~ 7 9 0 行目から選択される 1 種又は複数種のスプライスバリエーションを検出する方法は、生体試料を、それぞれが分子バーコードで標識された 1 種又は複数種の追加的な核酸プローブと接触させるステップをさらに含む。

【 0 0 0 7 】

[009] 実施形態は、標的細胞におけるネオモルフィック変異体 S F 3 B 1 タンパク質の活性を調節する方法であって、S F 3 B 1 調節化合物を標的細胞に適用するステップであり、標的細胞が、表 1 の 1 ~ 7 9 0 行目から選択される 1 種又は複数種の異常スプライスバリエーションを、ネオモルフィック変異体 S F 3 B 1 タンパク質を有さない細胞におけるレベルと比較して上昇又は低下したレベルで発現することが決定されたものである、ステップを含む方法をさらに包含する。

【 0 0 0 8 】

[010] 実施形態は、化合物の、標的細胞におけるネオモルフィック変異体 S F 3 B 1 タンパク質の活性を調節する能力を評価するための方法であって、

a) 変異体 S F 3 B 1 タンパク質を有する標的細胞を用意するステップと、

b) 化合物を標的細胞に適用するステップと、

c) 表 1 の 1 ~ 7 9 0 行目から選択される 1 種又は複数種のスプライスバリエーションの発現レベルを測定するステップとを含む方法も包含する。

【 0 0 0 9 】

[011] 一部の実施形態では、化合物の、標的細胞におけるネオモルフィック変異体 S F 3 B 1 タンパク質の活性を調節する能力を評価するための方法は、ステップ (b) の前に、表 1 の 1 ~ 7 9 0 行目から選択される 1 種又は複数種のスプライスバリエーションの発現レベルを測定するステップをさらに含む。

【 0 0 1 0 】

[012] 一部の実施形態では、ネオモルフィック変異体 S F 3 B 1 タンパク質は、K 7 0 0 E、K 6 6 6 N、R 6 2 5 C、G 7 4 2 D、R 6 2 5 H、E 6 2 2 D、H 6 6 2 Q、K 6 6 6 T、K 6 6 6 E、K 6 6 6 R、G 7 4 0 E、Y 6 2 3 C、T 6 6 3 I、K 7 4 1 N、N 6 2 6 Y、T 6 6 3 P、H 6 6 2 R、G 7 4 0 V、D 7 8 1 E、又は R 6 2 5 L から選択される。一部の実施形態では、ネオモルフィック変異体 S F 3 B 1 タンパク質は、E 6 2 2 D、E 6 2 2 K、E 6 2 2 Q、E 6 2 2 V、Y 6 2 3 C、Y 6 2 3 H、Y 6 2 3 S、R 6 2 5 C、R 6 2 5 G、R 6 2 5 H、R 6 2 5 L、R 6 2 5 P、R 6 2 5 S、N 6 2 6 D、N 6 2 6 H、N 6 2 6 I、N 6 2 6 S、N 6 2 6 Y、H 6 6 2 D、H 6 6 2 L、H 6 6 2 Q、H 6 6 2 R、H 6 6 2 Y、T 6 6 3 I、T 6 6 3 P、K 6 6 6 E、K 6 6 6 M、K 6 6 6 N、K 6 6 6 Q、K 6 6 6 R、K 6 6 6 S、K 6 6 6 T、K 7 0 0 E、V 7 0 1 A、V 7 0 1 F、V 7 0 1 I、I 7 0 4 F、I 7 0 4 N、I 7 0 4 S、I 7 0 4 V、G 7 4 0 E、G 7 4 0 K、G 7 4 0 R、G 7 4 0 V、K 7 4 1 N、K 7 4 1 Q、K 7 4 1 T、G 7 4 2 D、D 7 8 1 E、D 7 8 1 G、又は D 7 8 1 N から選択される。

【 0 0 1 1 】

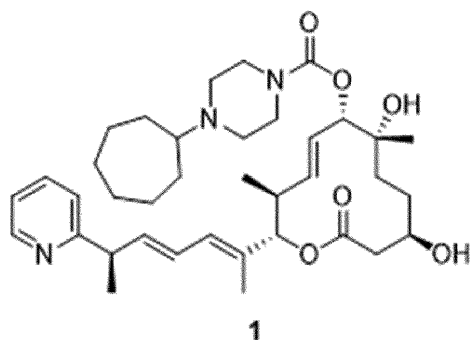
[013] 一部の実施形態では、核酸バーコーディング (例えば、ナノストリング (NanoString) (登録商標))、RT PCR、マイクロアレイ、核酸シーケンシング、ナノ粒子プローブ (例えば、スマートフレア (SmartFlare) (商標))、及び in situ ハイブリダイゼーション (例えば、RNA スコープ (RNA scope) (登録商標)) から選択される、核酸を数量化するためのアッセイを使用して 1 種又は複数種のスプライスバリエーションの発現レベルを測定するステップを含む。

【 0 0 1 2 】

[014] 一部の実施形態では、1 種又は複数種のスプライスバリエーションの発現レベルを測定するステップは、標的細胞における 1 種又は複数種のスプライスバリエーション RNA のコピー数を測定することを含む。

【 0 0 1 3 】

[015] さらに実施形態では、化合物は、小分子、抗体、アンチセンス分子、アプタマー、RNA 分子、及びペプチドから選択される。さらに実施形態では、小分子は、プラジエノライド及びプラジエノライド類似体から選択される。追加的な実施形態では、プラジエノライド類似体は、プラジエノライド B、プラジエノライド D、E 7 1 0 7、式 1 :
【化 1】



10

20

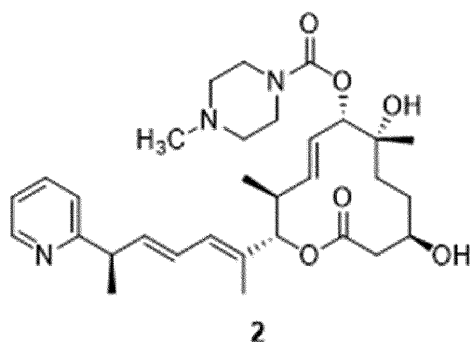
30

40

50

の化合物、式 2 :

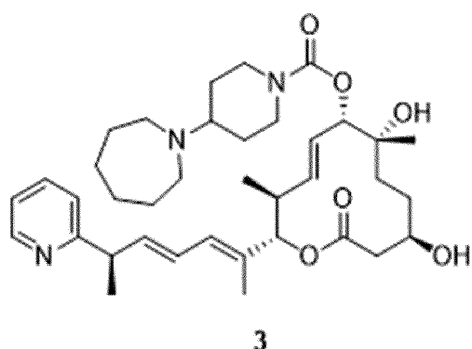
【化 2】



10

の化合物、式 3 :

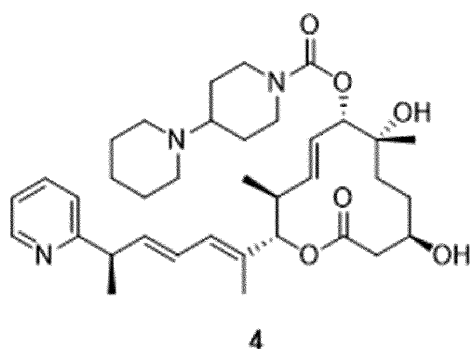
【化 3】



20

の化合物、又は式 4 :

【化 4】



30

の化合物から選択される。

40

【 0 0 1 4 】

[016]一部の実施形態では、標的細胞は、骨髄異形成症候群、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、又は急性骨髄性白血病を有する疑いがある患者から得たものである。一部の実施形態では、標的細胞は、血液若しくは血液画分から選択される試料から得たものである又は血液若しくは血液画分から選択される試料から得た細胞に由来する培養細胞である。一部の実施形態では、標的細胞は、リンパ球である。

【 0 0 1 5 】

[017]さらなる実施形態では、標的細胞は、固形腫瘍から得たものである。一部の実施形態では、標的細胞は、乳房組織細胞、脾臓細胞、肺細胞、又は皮膚細胞である。

【 0 0 1 6 】

50

[018]一部の実施形態では、異常バリエーションのうちの1つ又は複数は、表1の1、7、9、10、13、15、16、18、21、24、27、28、30、31、33、34、48、51、62、65、66、71、72、81、84、89、91、105、107、121、135、136、152、178、235、240、247、265、267、272、276、279、282、283、286、292、295、296、298、302、306、329、330、331、343、350、355、356、360、364、372、378、390、391、423、424、425、426、431、433、438、439、443、445、447、448、451、452、458、459、460、462、468、469、472、500、508、517、519、521、524、525、527、528、530、533、536、540、543、548、545、554、556、559、571、573、580、582、583、597、601、615、617、618、639、640、654、657、666、670、680、727、730、750、758、767、又は774行目から選択される。

10

【0017】

[019]一部の実施形態では、異常バリエーションのうちの1つ又は複数は、表1の21、31、51、81、118、279、372、401、426、443、528、543、545、548又は566行目から選択される。

【0018】

[020]実施形態は、新生物疾患を有する患者を治療するための方法であって、治療有効量のSF3B1調節化合物を患者に投与するステップであり、患者由来の細胞が、

20

a) ネオモルフィック変異体SF3B1タンパク質を含有すること、及び

b) 表1の1～790行目から選択される1種又は複数種の異常スプライスバリエーションを、ネオモルフィック変異体SF3B1タンパク質を有さない細胞におけるレベルと比較して上昇又は低下したレベルで発現することが決定されたものである、ステップを含む方法をさらに包含する。

【0019】

[021]さらなる実施形態は、続く説明に記載されている。

【0020】

[022]前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明はどちらも単に例示的及び説明的なものであり、特許請求された本発明を限定するものではないことが理解されるべきである。

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】代替スプライシングの様式を示す概略図である。

【図2】患者試料における、種々のがんにとって正常にスプライシングされない遺伝子についての遺伝子発現のレベルを示すグラフである。

【図3】SF3B1タンパク質及び対応するSF3B1遺伝子のコード領域におけるある特定のネオモルフィック変異の位置を示す概略図である。

【図4】ナノストリング（登録商標）アッセイを使用した、膵臓がん同質遺伝子細胞株、肺がん同質遺伝子細胞株、及びNALM-6同質遺伝子細胞株から単離されたRNAにおいて検出された異常スプライスバリエーションのレベルを示すグラフである。データは3連反復実験の平均として示されている。

40

【図5】293FT細胞におけるSF3B1タンパク質の過剰発現を確認するウェスタンブロット画像のセットである。

【図6】ナノストリング（登録商標）アッセイで測定された、野生型SF3B1（SF3B1^{WT}）又は変異体SF3B1タンパク質を発現する293FT細胞から単離されたRNAにおける異常スプライスバリエーションのレベルを示すグラフである。データは3連反復実験の平均として示されている。

【図7】293FT細胞におけるSF3B1タンパク質の過剰発現を確認するウェスタンブロット画像のセットである。

50

【図 8】ナノストリング（登録商標）アッセイで測定された、 $SF3B1^{WT}$ 又は変異体 $SF3B1$ タンパク質を発現する 293FT 細胞から単離された RNA における異常スプライスバリエーションのレベルを示すグラフである。

【図 9 A】Panc 05.04 細胞における、shRNA によるノックダウンの前後の $SF3B1$ 対立遺伝子の発現を示すウエスタンブロット画像のセットである。

【図 9 B】全ての $SF3B1$ 対立遺伝子 ($SF3B1^{PAN}$) 又は $SF3B1^{WT}$ 又は変異体 $SF3B1$ ($SF3B1^{MUT}$) 対立遺伝子の shRNA によるノックダウンの前後の、Panc 05.04 細胞における qPCR によって検出された $SF3B1$ RNA のレベルを示すグラフである。qPCR データは、ドキシサイクリンで処理していない pLKO に対する倍率変化として表されている（平均 \pm SD、 $n = 3$ ）。黒い実線の棒、輪郭が描かれた棒、及び灰色の棒は、それぞれ $SF3B1^{PAN}$ 対立遺伝子特異的 qPCR データ、 $SF3B1^{WT}$ 対立遺伝子特異的 qPCR データ、及び $SF3B1^{MUT}$ 対立遺伝子特異的 qPCR データを示す。

10

【図 10 A】Panc 10.05 細胞における、shRNA によるノックダウンの前後の $SF3B1$ 対立遺伝子の発現を示すウエスタンブロット画像のセットである。

【図 10 B】 $SF3B1$ 対立遺伝子の shRNA によるノックダウンの前後の、Panc 10.05 細胞における qPCR によって検出された $SF3B1$ RNA のレベルを示すグラフである。qPCR データは、ドキシサイクリンで処理していない pLKO に対する倍率変化として表されている（平均 \pm SD、 $n = 3$ ）。黒い実線の棒、輪郭が描かれた棒、及び灰色の棒は、それぞれ $SF3B1^{PAN}$ 対立遺伝子特異的 qPCR データ、 $SF3B1^{WT}$ 対立遺伝子特異的 qPCR データ、及び $SF3B1^{MUT}$ 対立遺伝子特異的 qPCR データを示す。

20

【図 11】 $SF3B1$ 対立遺伝子の shRNA によるノックダウンの前後の、ナノストリング（登録商標）アッセイで測定された Panc 05.04 細胞（図 11 A）及び Panc 10.05 細胞（図 11 B）におけるスプライスバリエーションのレベルを示すグラフのセットである。データは、3つの生物学的反復実験の平均として示されている。

【図 12】 $SF3B1$ 対立遺伝子の shRNA によるノックダウンの前（丸）及び後（四角）の Panc 05.04 細胞の成長曲線を示すグラフのセットである。

【図 13】 $SF3B1$ 対立遺伝子の shRNA によるノックダウンの前（丸）及び後（四角）の Panc 10.05 細胞の成長曲線を示すグラフのセットである。

30

【図 14】 $SF3B1$ 対立遺伝子の shRNA によるノックダウンの前後の Panc 05.04 細胞（図 14 A）及び Panc 10.05 細胞（図 14 B）のコロニー形成を示す培養プレートの画像のセットである。

【図 15】種々の濃度の E7101 で処理した、（図 15 A）Flag タグ $SF3B1^{WT}$ 又は $SF3B1^{K700E}$ を発現する 293F 細胞由来の核抽出物における mRNA 前駆体 Ad2 基質のスプライシングのレベルを示すグラフのセット（それぞれ左側のパネル及び右側のパネル [丸及び三角形]）及び（図 15 B）NaIm-6 ($SF3B1^{WT}$) 細胞及び NaIm-6 $SF3B1^{K700E}$ 細胞由来の核抽出物における mRNA 前駆体 Ad2 基質のスプライシングのレベルを示すグラフのセット（それぞれ左側のパネル及び右側のパネル [丸及び三角形]）である。データは、平均 \pm SD として示されている、 $n = 2$ 。

40

【図 16 A】放射標識された E7107 類似体の、 $SF3B1^{WT}$ （丸、左側のパネル）又は $SF3B1^{K700E}$ （三角形、右側のパネル）のいずれかへの、当該タンパク質を種々の濃度の E7107 と一緒にインキュベートした後の結合を示すグラフの対である。

【図 16 B】上のパネルは、qPCR によって測定された、種々の濃度の E7107 で処理した NaIm-6 $SF3B1^{K700E}$ 細胞（左側のパネル）及び NaIm-6 $SF3B1^{K700E}$ 細胞（右側のパネル）における EIF4A1 mRNA 前駆体（四角）及び SLC25A19 成熟 RNA（逆三角形）のレベルを示すグラフの対である。下のパネルは、qPCR によって測定された、種々の濃度の E7107 で処理した NaIm-6 $SF3B1^{K700E}$ 細胞（左側のパネル）及び NaIm-6 $SF3B1^{K700E}$

50

^E細胞（右側のパネル）における正常にスプライシングされなかった遺伝子COASY（三角形）及びZDHHC16（ひし形）の正常にスプライシングされなかったアイソフォームのレベルを示すグラフの対である。（図16B）におけるqPCRデータは、平均±SDとして示されている（n=3）。

【図17】ナノストリング（登録商標）アッセイで測定された、Na1m-6 SF3B1^{K700K}細胞及びNa1m-6 SF3B1^{K700E}細胞における、細胞をE7107を用いて2時間又は6時間にわたって処理した後のスプライスバリエーションのレベルを示すグラフのセットである。データは、DMSOのみでの処理からの倍率変化として表されている。

【図18】RNA-Seq解析によって測定された、Na1m-6 SF3B1^{K700K}細胞及びNa1m-6 SF3B1^{K700E}細胞における、細胞をE7107を用いて6時間にわたって処理した後の、スプライスバリエーションのレベルを示すグラフのセットである。

【図19】RNA-Seq解析によって測定された、Na1m-6 SF3B1^{K700K}細胞及びNa1m-6 SF3B1^{K700E}細胞における、細胞を、グラフの上に表示されている番号が付された化合物で処理した後のスプライスバリエーションのレベルを示すグラフのセットである。

【図20】RNAのqPCRによって測定された、Na1m-6 SF3B1^{K700K}細胞及びNa1m-6 SF3B1^{K700E}細胞における、細胞をE7107で処理した後の種々の時間におけるスプライスバリエーションのレベルを示すグラフのセットである。データは、平均±SDとして示されている（n=3）。図20の上のパネルは、Na1m-6 SF3B1^{K700K}細胞（左側のパネル）及びNa1m-6 SF3B1^{K700E}細胞（右側のパネル）における、E7107で処理した後のある特定の時間において検出されたEIF4A1 mRNA前駆体（四角）及びSLC25A19成熟RNA（逆三角形）のレベルを示す。図20の下のパネルは、Na1m-6 SF3B1^{K700K}細胞（左側のパネル）及びNa1m-6 SF3B1^{K700E}細胞（右側のパネル）における、E7107で処理した後のある特定の時間において検出された正常にスプライシングされなかった遺伝子COASY（三角形）及びZDHHC16（ひし形）の正常にスプライシングされなかったアイソフォームのレベルを示す。白抜きの丸は、腫瘍試料の質量分析によって決定されたE7107の濃度を示す（μg/ml、[右側の垂直方向の軸]）。

【図21】ナノストリング（登録商標）アッセイで測定された、異種移植マウスをE7107で処置した後のある特定の時点における、Na1m-6 SF3B1^{K700K}異種移植腫瘍及びNa1m-6 SF3B1^{K700E}異種移植腫瘍における標準スプライスバリエーション及び異常スプライスバリエーションのレベルを示すグラフのセットである（それぞれ左側及び右側のパネルのセット）。データは、3連反復実験の平均として示されている。

【図22】ナノストリング（登録商標）アッセイで測定された、異種移植マウスを種々の濃度のE7107で処置した後のある特定の時点における、Panc 05.04異種移植腫瘍における標準スプライスバリエーション及び異常スプライスバリエーションのレベルを示すグラフのセットである（各群n=4のマウス）。

【図23】E7107で処置した後のNa1m-6 SF3B1^{K700E}異種移植マウスにおける腫瘍体積（平均±SEMとして示されている）を示すグラフである。ビヒクルで処置した対照マウスが白抜きの丸で示されている（各群n=10の動物）。E7107で処置した動物について、逆三角形=1.25mg/kg、三角形=2.5mg/kg、及び四角=5mg/kg。

【図24】E7107で処置した後のNa1m-6 SF3B1^{K700E}異種移植マウスの動物10匹のコホートにおける生存率を示すグラフである。無処置のコホートが黒い実線によって示されている。E7107で処置した動物について、破線=1.25mg/kg、灰色の線=2.5mg/kg、及び点線=5mg/kg。

10

20

30

40

50

【図 25】分析によって測定された、10 nM の E7107 で 6 時間にわたって処置した後の SF3B1^{WT} CLL 細胞試料及びネオモルフィック SF3B1 変異体 CLL 細胞試料におけるスプライスバリエーションのレベルを示すグラフのセットである。データは、平均値として示されている (n = 3)。

【発明を実施するための形態】

【0022】

[048]ある特定の態様では、本発明の方法は、細胞におけるスプライスバリエーションの量を測定し、それにより、患者がネオモルフィック SF3B1 変異を有するがんを有するかどうかを決定するためのアッセイを提供する。一部の実施形態では、測定されるスプライスバリエーションの少なくとも 1 つは、SF3B1 タンパク質におけるネオモルフィック変異に関連する異常スプライスバリエーションである。追加的な態様では、細胞における変異体ネオモルフ SF3B1 タンパク質を調整する化合物の能力を評価するために、細胞におけるスプライスバリエーションの測定を使用することができる。

【0023】

[049]本発明の理解の助けとなるように、最初に特定の用語を定義する。追加的な定義が本出願全体を通して提供される。

【0024】

[050]本明細書で使用される場合、「変異体 SF3B1 タンパク質」という用語は、配列番号 1200 に記載されているヒト野生型 SF3B1 タンパク質 (GenBank 受託番号 NP_036565、Version NP_036565.2) (S. Bonnal、L. Vigevani、及び J. Valcarcel、*The spliceosome as a target of novel antitumour drugs*、Nat. Rev. Drug Discov. 11: 847-59 [2012]) とアミノ酸配列が異なる SF3B1 タンパク質を包含する。ある特定の変異体 SF3B1 タンパク質は、「ネオモルフィック」変異体であり、これは、異常スプライスバリエーションの差別的な発現に関連する変異体 SF3B1 タンパク質を指す。ある特定の実施形態では、ネオモルフィック SF3B1 変異体は、K700E、K666N、R625C、G742D、R625H、E622D、H662Q、K666T、K666E、K666R、G740E、Y623C、T663I、K741N、N626Y、T663P、H662R、G740V、D781E、又は R625L を含む。他の実施形態では、ネオモルフィック SF3B1 変異体は、E622D、E622K、E622Q、E622V、Y623C、Y623H、Y623S、R625C、R625G、R625H、R625L、R625P、R625S、N626D、N626H、N626I、N626S、N626Y、H662D、H662L、H662Q、H662R、H662Y、T663I、T663P、K666E、K666M、K666N、K666Q、K666R、K666S、K666T、K700E、V701A、V701F、V701I、I704F、I704N、I704S、I704V、G740E、G740K、G740R、G740V、K741N、K741Q、K741T、G742D、D781E、D781G、又は D781N を含む。ある特定の SF3B1 変異は、K700R を含め、異常スプライスバリエーションの発現に関連しない。

【0025】

[051]「スプライスバリエーション」という用語は、本明細書で使用される場合、遺伝子内の 2 つのエクソン配列の間又はイントロン - エクソン境界のいずれかのジャンクションにまたがる核酸配列を含み、ジャンクションは、選択的にスプライシングされ得る。代替スプライシングとしては、代替 3' スプライスサイトセレクション (「3'ss」)、代替 5' スプライスサイトセレクション (「5'ss」)、ディファレンシャルエクソン包含 (exon inclusion、エクソンインクルージョン)、エクソン読み飛ばし (exonskipping、エクソンスキッピング)、及びイントロン保持 (intron retention、イントロンリテンション) が挙げられる (図 1)。所与の遺伝子位置に関連するある特定のスプライスバリエーションを野生型、又は「標準」バリエーションと称することができる。これらのスプライスバリエーション

アントは、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異タンパク質を含有しない細胞において最も豊富に発現する。標準スプライスバリエーションとは異なり、細胞におけるネオモルフィック S F 3 B 1 変異タンパク質の存在に主に関連する追加的なスプライスバリエーションを「異常」スプライスバリエーションと称することができる。異常スプライスバリエーションは、或いは、「正常でない」又は「非標準」スプライスバリエーションと称することができる。ある特定の状況では、野生型又は非ネオモルフィック S F 3 B 1 タンパク質を有する細胞は、少量又は検出されない量の異常スプライスバリエーションを有し、一方、ネオモルフィック S F 3 B 1 タンパク質を有する細胞の異常スプライスバリエーションのレベルは、野生型 S F 3 B 1 細胞における低レベル又は検出されないレベルと比較して上昇している。一部の場合では、異常スプライスバリエーションは、野生型 S F 3 B 1 細胞にも存在するが、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異体

10

を有する細胞において差次的に発現するスプライスバリエーションであり、それにより、後者の細胞の異常スプライスバリエーションのレベルは、野生型 S F 3 B 1 細胞におけるレベルと比較して上昇している又は低下している。異なる型の、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異体

20

を含有する細胞、例えば、異なる型のがん細胞などは、ある特定の異常スプライスバリエーションの発現のレベルが異なり得る。さらに、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異体を含有する 1 つの細胞型に存在するある特定の異常スプライスバリエーションは、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異体を含有する他の細胞型には存在しない場合がある。一部の場合では、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異タンパク質を有する患者は、ネオモルフィック S F 3 B 1 対立遺伝子の対立遺伝子頻度が低いことに起因して、異常スプライスバリエーションを発現しない可能性がある、又は異常スプライスバリエーションをより低いレベルで発現する可能性がある。ある特定の

30

がん細胞などの種々の型のネオモルフィック S F 3 B 1 変異体を含有する細胞に関連する異常スプライスバリエーションの同一性及び相対的発現レベルは、本明細書において提示される説明及び実施例から明らかになるであろう。

【 0 0 2 6 】

[052] 「評価すること (e v a l u a t i n g) 」という用語は、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異に関連する疾患を治療する化合物の能力を決定することを包含する。一部の

40

実施例では、「評価すること」とは、化合物によりネオモルフィック S F 3 B 1 タンパク質に関連する異常スプライシング事象が調節されるかどうか、又は調節の程度を決定することを含む。S F 3 B 1 タンパク質の活性の調節は、ネオモルフィック S F 3 B 1 タンパク質に関連する異常スプライスバリエーション発現の上方制御又は下方制御を包含し得る。さらに、「評価すること」とは、ネオモルフィック S F 3 B 1 タンパク質に関連するスプライスバリエーションの発現を調節する化合物を用いて首尾よく治療することができる患者を区別することを含む。

【 0 0 2 7 】

[053] 「1つの (a)」、「1つの (a n)」又は「その (t h e)」という単語の使用は、特許請求の範囲又は本明細書において「含む (c o m p r i s i n g)」という用語と併せて使用される場合、「1つの (o n e)」を意味し得るが、「1つ又は複数の (o n e o r m o r e)」、「少なくとも1つの (a t l e a s t o n e)」、及び「1つ又は2つ以上の (o n e o r m o r e t h a n o n e)」の意味とも一致する。「又は (o r)」とは、代替物が相互排他的である場合など、代替物のみを指すことが明示されていなければ、「及び/又は (a n d / o r)」を意味するものと包括的に読み取られるべきである。

50

【 0 0 2 8 】

スプライスバリエーション

[054] 本発明のスプライスバリエーションは表 1 に列挙されている。表 1 には、各標準 (「 W T 」) 及び異常 (「 A b . 」) スプライスジャンクションの遺伝子位置並びに配列が提示されている。表に列挙されている各配列は、スプライスジャンクションの 3 ' 側及び 5 ' 側のそれぞれから 20 ヌクレオチドを含有する (すなわち、スプライスジャンクションが列挙されているヌクレオチド配列の midpoint になる) 。「 A v g W T % 」及び「 A v g A b . % 」の列には、それぞれ、共有されるスプライス部位を利用する全てのスプライス

バリアントの総計数に対して表される標準 (WT) スプライスバリアント又は異常スプライスバリアントの平均百分率計数が提示されており、この計数は、実施例 1 に記載されている通り決定したものである。「Log₂ 倍率変化」の列には、標準コホートの百分率計数と異常コホートの百分率計数の間で観察された倍率変化の log₂ が提示されている (実施例 1 を参照されたい)。「FDR Q 値」の列には、統計的有意性の評価基準として、Bioconductor's limma パッケージにおいて定義されているモデレート t 検定 (moderated t-test) (<http://www.bioconductor.org> において入手可能である) を使用して決定された p 値から Benjamini-Hochberg 手順を使用して算出された q 値が提示されている (実施例 1 を参照されたい)。「事象」の列には、異常スプライスバリアントの性質が示されており、「3'ss」は、代替 3' スプライスサイトセレクションを示し、「5'ss」は、代替 5' スプライスサイトセレクションを示し、「exon incl.」は、ディファレンシャルエクソンインクルージョンを示し、「exon skip」は、エクソンスキッピングを示す。「型」の列は、異常スプライスバリアントを同定した試料のがんの型を指し、「Br.」は乳がんを示し、「CLL」は慢性リンパ球性白血病を示し、「Mel.」は黒色腫を示す。

【0029】

【表 1】

表 1.

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
1	chr2: 109102364- 109102954	chr2: 109102364- 109102966	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATT TACCCCCAGATA CAGCT (1)	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATA CAGCTGGCTGA AATAAC (2)	0	56	5.83	6.30E-07	3'ss	Br.
2	chr16: 708344- 708509	chr16: 708344- 708524	CGGGCCGCATC ATCCGGGAGAG CACTGTGTTCCA GCTGCC (3)	CGGGCCGCATC ATCCGGGAGCT GCCCGGTGTCC ACCCTGA (4)	0	51	5.70	2.38E-07	3'ss	Br.
3	chr3: 50380021- 50380348	chr3: 50380000- 50380348	CTGGAGCCGGC GGGAAGGAGTG TGCTGGTTCCTC TCCCA (5)	CTGGAGCCGGC GGGAAGGAGGC AAGCTGCAGCA GTTTCGAG (6)	0	51	5.70	2.19E-07	3'ss	Br.
4	chr19: 57908542- 57909780	chr19: 57908542- 57909797	GGCCCTTTTGT CTCACTAGCATT TCTGTTCTGACA GGTT (7)	GGCCCTTTTGT CTCACTAGGTTT TTGGCATGGAG CTGAG (8)	0	48	5.61	2.32E-06	3'ss	Br.
5	chr2: 97285513- 97297048	chr2: 97285499- 97297048	TGGGAGGAGCA TGTCACAGAGT TTCCCTTATAGG ACTGG (9)	TGGGAGGAGCA TGTCACAGGA CTGGCTGGACA ATGGCCC (10)	0	47	5.58	7.79E-07	3'ss	Br.
6	chr19: 23545541- 23556543	chr19: 23545527- 23556543	GATGGTGGATG AACCACAGTTT TTTTTTTCAGG TATAT (11)	GATGGTGGATG AACCACAGGT ATATGTCCTCAT TTTCT (12)	0	46	5.55	1.10E-05	3'ss	Br.
7	chr10: 99214556- 99215395	chr10: 99214556- 99215416	TACCTCTGGTTC CTGTGCAGTCTT CGCCCTCTTTT CTTA (13)	TACCTCTGGTTC CTGTGCAGTTCT GTGGCACTTGC CCTGG (14)	0	46	5.55	3.63E-09	3'ss	Br.
8	chr18: 683395- 685920	chr18: 683380- 685920	TTGGACCGGAA AAGACTTTGAGT CTCTTTTGCAG ATGAT (15)	TTGGACCGGAA AAGACTTTGATG ATGGATGCCAA CCAGCG (16)	0	44	5.49	4.30E-09	3'ss	Br.
9	chr17: 40714237- 40714373	chr17: 40714237- 40714629	ACCCAAGCCTT GAGGTTTCATT CCCCCTCCAG GATTTC (17)	ACCCAAGCCTT GAGGTTTCAGC CTGGGCAGCAT GGCCGTA (18)	0	44	5.49	1.50E-07	エクソン ン包含	Br.
10	chr5: 139815842- 139818078	chr5: 139815842- 139818045	AGCATTGCTAGA AGCAGCAGCTT TTGCAGATCCTG AGGTA (19)	AGCATTGCTAGA AGCAGCAGGAA TTGGCAATTGT CAACT (20)	0	41	5.39	4.86E-09	3'ss	Br.
11	chr1: 245246990- 245288006	chr1: 245246990- 245250546	CAAGTATATGAC TGAAGAAGATC CTGAATCCAGC AAAC (21)	CAAGTATATGAC TGAAGAAGGTG AGCCTTTTCTC AAGAG (22)	0	39	5.32	1.31E-10	3'ss	Br.
12	chr3: 9960293- 9962150	chr3: 9960293- 9962174	TGCAGTTTGGTC AGTCTGTGCCTT CCTCACCCCTCT CCTC (23)	TGCAGTTTGGTC AGTCTGTGGGC TCTGTGGTATAT GACTG (24)	0	36	5.21	9.63E-09	3'ss	Br.
13	chr1: 101458310- 101460665	chr1: 101458296- 101460665	TCTTTGAAAAAT CTAATCAATTTT CTGCCTATAGG GGAAG (25)	TCTTTGAAAAAT CTAATCAAGGG AAGGAAGATCTA TGAAC (26)	0	29	4.91	3.27E-07	3'ss	Br.
14	chr7: 94157562- 94162500	chr7: 94157562- 94162516	GTATCAAAGTGT GGACTGAGATT GTCTTCCTTTAG GATT (27)	GTATCAAAGTGT GGACTGAGGAT TCCATTGCAAAG CCACA (28)	0	28	4.86	5.02E-05	3'ss	Br.
15	chr20: 62701988- 62703210	chr20: 62701988- 62703222	AGAACTGCACC TACACACAGCC CTGTTACAGGT GCAGAC (29)	AGAACTGCACC TACACACAGGT GCAGACCCGCA GCTCTGA (30)	0	27	4.81	1.50E-07	3'ss	Br.
16	chr17: 71198039- 71199162	chr17: 71198039- 71199138	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAATCA TTACTTCTAGAT GATGC (31)	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAAGTT TTGATTCATGGA TTCAC (32)	0	25	4.70	9.63E-06	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
17	chr17: 7131030- 7131295	chr17: 7131102- 7131295	CTATTTCACTCT CCCCCGAACCT ATCCAGGTTCTCT CCTCC (33)	CTATTTCACTCT CCCCCGAAATG AGCCCATCCAG CCAATT (34)	0	25	4.70	5.99E-08	3'ss	Br.
18	chr20: 35282126- 35284762	chr20: 35282104- 35284762	TTTGACAGGGAAT GGGCTACATCC CCTTGTTCTCT GTTAC (35)	TTTGACAGGGAAT GGGCTACATAC CATCTGCCAGC ATGACT (36)	0	25	4.70	2.72E-07	3'ss	Br.
19	chr2: 232196609- 232209660	chr2: 232196609- 232209660	TGACCCACGGAG TACCTGGGGCC CTTTTTCTCTTT CCTTC (37)	TGACCCACGGAG TACCTGGGGAT CATGACCAACA CGGGGAA (38)	0	25	4.70	1.61E-06	3'ss	Br.
20	chr17: 62574712- 62576906	chr17: 62574694- 62576906	AGACCTACCAG AAGGCTATGTGT TTATTAATTTTAC AGAA (39)	AGACCTACCAG AAGGCTATGAA CAGAGGACAAC GCAACAA (40)	0	24	4.64	7.16E-06	3'ss	Br.
21	chr12: 105601825- 105601935	chr12: 105601807- 105601935	ATTGGGACTCGC TAGCAATGATGT CTGTTTATTTTT AGAG (41)	ATTGGGACTCGC TAGCAATGAGC ATGACCTCTCAA TGGCA (42)	0	23	4.58	8.14E-08	3'ss	Br.
22	chr12: 53836517- 53837270	chr12: 53836517- 53837174	CATGTGGAATC CCAATGCCGGC CCCTGTCTCTCT CCCCA (43)	CATGTGGAATC CCAATGCCGGG CAGCCAGGGCC AAATCCA (44)	0	22	4.52	1.87E-04	3'ss	Br.
23	chr22: 19044699- 19050714	chr22: 19044675- 19050714	CTGGGAGGTGG CATTCAAAGCCC CACCTTTGTCT CCCCA (45)	CTGGGAGGTGG CATTCAAAGGCT CTTCAGAGGTG TTCTCTG (46)	0	22	4.52	2.76E-08	3'ss	Br.
24	chr11: 71939542- 71939690	chr11: 71939542- 71939770	GGATGACCGGG ATGCCTCAGTCA CTTTACAGCTGC ATCGT (47)	GGATGACCGGG ATGCCTCAGAT GGGGAGGATGA GAAGCCC (48)	0	21	4.46	4.61E-08	3'ss	Br.
25	chr20: 34144042- 34144725	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGC TCCCTCCAC CCCAGGT (49)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGGACAA ATCAGTT (50)	0	21	4.46	2.63E-08	3'ss	Br.
26	chr6: 31919381- 31919565	chr6: 31919381- 31919551	AGAGAAGTCGT TTCATTCAAGTC AGCTAAGACAC AAGCAG (51)	AGAGAAGTCGT TTCATTCAAGTT GGTGAATCAG CTGGGG (52)	2	64	4.44	2.91E-10	3'ss	Br.
27	chr1: 179835004- 179846373	chr1: 179834989- 179846373	TCACTCAAACAG TAAACGAGTTTT ATCATTTACAGG TATG (53)	TCACTCAAACAG TAAACGAGGTAT GTGACGCATT CCAGA (54)	0	20	4.39	9.99E-07	3'ss	Br.
28	chr1: 52880319- 52880412	chr1: 52880319- 52880433	CGATCTCCAAA AGGAGAAGTCT GACCACTCTTTT CTACA (55)	CGATCTCCAAA AGGAGAAGCCC CTCCCTCGCC GAGAAA (56)	0	20	4.39	1.35E-09	3'ss	Br.
29	chr8: 38095145- 38095624	chr8: 38095145- 38095606	TTATTTTACACA ATCCAAAGCCA GTTGCAGGGTC TGATGA (57)	TTATTTTACACA ATCCAAAGCTTA TGGTGATTACC AGCC (58)	0	20	4.39	1.49E-09	3'ss	Br.
30	chr19: 14031735- 14034130	chr19: 14031735- 14034145	TGCCTGTGGAC ATCACCAAGCCT CGTCTCCTCCCA GGTGCC (59)	TGCCTGTGGAC ATCACCAAGGT GCCGCTGCC CTGTCAA (60)	0	19	4.32	2.37E-05	3'ss	Br.
31	chr14: 74358911- 74360478	chr14: 74358911- 74360499	AGTTAGAATCCA AACCAGAGTGT GTCTTTTCTCCC CCCA (61)	AGTTAGAATCCA AACCAGAGCTC CTGGTACAGTT GTTCA (62)	0	18	4.25	1.65E-10	3'ss	Br.
32	chr19: 45314603- 45315482	chr19: 45314603- 45315419	ATATGCTGGAAT GGTTCCTTGTA CAATGCACGAC ACCCG (63)	ATATGCTGGAAT GGTTCCTTACC GACCGCTCGGG AGCTCG (64)	0	18	4.25	8.07E-08	3'ss	Br.
33	chr1: 212515622- 212519131	chr1: 212515622- 212519144	ATCAGAAATCG TACAACAGGTTT CTTTTAAAGCTC CTGG (65)	ATCAGAAATCG TACAACAGCTCC TGGAGCTTTTGG ATAG (66)	0	18	4.25	4.25E-08	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
34	chr9: 125759640- 125760854	chr9: 125759640- 125760875	AAATGAAGAAAC TCCTAAAGCCTC TCTCTTTCTTTG TTTA (67)	AAATGAAGAAAC TCCTAAAGATAA AGTCCTGTTTAT GACC (68)	0	18	4.25	1.31E-10	3'ss	Br.
35	chr11: 4104212- 4104471	chr11: 4104212- 4104492	CATAAAATTCTA ACAGCTAATTCT CTTCTCTGTGTC TTCA (69)	CATAAAATTCTA ACAGCTAAGCA AGCACTGAGCG AGGTGA (70)	0	17	4.17	1.35E-06	3'ss	Br.
36	chr12: 113346629- 113348840	chr12: 113346629- 113348855	GCCTGCCTTTG ATGCCCTGGATT TTGCCGGAACA GGTCAG (71)	GCCTGCCTTTG ATGCCCTGGGT CAGTTGACTGG CGGCTAT (72)	0	17	4.17	3.58E-07	3'ss	Br.
37	chr17: 78188582- 78188831	chr17: 78188564- 78188831	CCAAGCTGGTG TGCGCACAGGC CTCTCTCCCGC CCAGGC (73)	CCAAGCTGGTG TGCGCACAGGC ATCATCGGGA GAAGCAC (74)	0	17	4.17	4.19E-04	3'ss	Br.
38	chr20: 45354963- 45355453	chr20: 45354963- 45355502	CTCCTTTGGGTT TGGGCCAGGCC CCAGGTCACAC CACAGC (75)	CTCCTTTGGGTT TGGGCCAGTGA CCTGGCTTGTC CTCAGC (76)	0	17	4.17	2.67E-07	3'ss	Br.
39	chr12: 116413154- 116413319	chr12: 116413118- 116413319	AATATTGCTTTA CCAAACAGGGA CCCCTTCCCCTT CCCCA (77)	AATATTGCTTTA CCAAACAGGTC ACGGAGGAGTA AAGTAT (78)	0	16	4.09	2.79E-07	3'ss	Br.
40	chr14: 71059726- 71060012	chr14: 71059705- 71060012	CAGTTATAAACT CTAGAGTGAGTT TATTTTCTTTTA CAA (79)	CAGTTATAAACT CTAGAGTGCTTA CTGCAGTGCAT GGTAT (80)	0	16	4.09	4.46E-07	3'ss	Br.
41	chr16: 30012851- 30016688	chr16: 30012851- 30016541	GCCTGCCCCGG AACTCAAGATG TTCAGCGATGC AGGTAG (81)	GCCTGCCCCGG AACTCAAGATG GCGGTGGGACC CCCCGA (82)	0	15	4.00	7.77E-06	3'ss	Br.
42	chr17: 57148329- 57153007	chr17: 57148308- 57153007	TTCAGGAGGTG GAGCACCAGAT AATTTTTTCT CACACA (83)	TTCAGGAGGTG GAGCACCAGTT GCGGTCTTGTA GTAAGAG (84)	0	15	4.00	3.26E-05	3'ss	Br.
43	chr16: 1402307- 1411686	chr16: 1402307- 1411743	GGATCCTTCAC CCGTGTCTGTCT TTGCAGACAGG TTCTGT (85)	GGATCCTTCAC CCGTGTCTGGA CCCCTGCATCT CTTCCGA (86)	0	14	3.91	3.01E-07	3'ss	Br.
44	chr3: 196792335- 196792578	chr3: 196792319- 196792578	ATTTGGATCCTG TGTTCTCTTTT TTTCTGTAAAG ATAC (87)	ATTTGGATCCTG TGTTCTCATAC AACTAGACCAAA ACGA (88)	0	14	3.91	8.71E-07	3'ss	Br.
45	chr14: 75356052- 75356580	chr14: 75356052- 75356599	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCC TTTGATTGTCTT TTCAGC (89)	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCT GTTGGAGACAC AGTTGCA (90)	0	13	3.81	1.55E-05	3'ss	Br.
46	chr18: 33605641- 33606862	chr18: 33573263- 33606862	AGAAAGAGCAT AAATTGGAATA TTGGACATGGG CGTATC (91)	AGAAAGAGCAT AAATTGGAAGA GTACAAGCGCA AGCTAGC (92)	0	13	3.81	9.84E-07	3'ss	Br.
47	chr1: 226036315- 226036597	chr1: 226036255- 226036597	TCAGCCCTCTG AACTACAAAGGT GTTTGTTCACAG AGATC (93)	TCAGCCCTCTG AACTACAAAACA GAAGAGCCTGC AAGTGA (94)	0	13	3.81	6.10E-07	3'ss	Br.
48	chr6: 10723474- 10724788	chr6: 10723474- 10724802	CCGGGGCCTTC GTGAGACCGCT TGTTTTCTGCAG GTGCAG (95)	CCGGGGCCTTC GTGAGACCGGT GCAGGCCTGGG GTAGTCT (96)	3	51	3.70	1.35E-09	3'ss	Br.
49	chr2: 132288400- 132289210	chr2: 132288400- 132289236	CAAGTCCATCTC TAATTCAGGGTC TGACTTGCAGC CAACT (97)	CAAGTCCATCTC TAATTCAGGCAA GGCCAGGCCCC AGCCC (98)	0	12	3.70	5.71E-03	3'ss	Br.
50	chr2: 170669034- 170671986	chr2: 170669016- 170671986	CAAGATAGATAT TATAGCAGGTG GCTTTTGTTTTA CAGAA (99)	CAAGATAGATAT TATAGCAGAACT TCGATATGACCT GCCA (100)	0	12	3.70	4.26E-06	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
51	chr15: 59209219- 59224554	chr15: 59209198- 59224554	GAAACCACTAA AGGCAAAGCCC ATTTTCCTTCTT TCGCA (101)	GAAACCACTAA AGGCAAAGGTA AAAAACATGAAG CAGAT (102)	1	24	3.64	4.30E-09	3'ss	Br.
52	chr11: 57100545- 57100908	chr11: 57100623- 57100908	GGGGACAGTGA AATTTGGTGGCA AGAATGAGGTG ACACTG (103)	GGGGACAGTGA AATTTGGTGGG CAGCTGCTTTCC TTTGAC (104)	0	11	3.58	5.99E-08	3'ss	Br.
53	chr1: 35871069- 35873587	chr1: 35871069- 35873608	CTCAGAGCCAG GCTGTAGAGAT GTTTTCTACCTT TCCACA (105)	CTCAGAGCCAG GCTGTAGAGTC CGCTCTATCAAG CTGAAG (106)	0	11	3.58	3.15E-07	3'ss	Br.
54	chr2: 220044485- 220044888	chr2: 220044485- 220044831	GAGGAGCCACA CTCTGACAGATA CCTGGCTGAGA GCTGGC (107)	GAGGAGCCACA CTCTGACAGTG AGGGTGCGGGG TCAGGCG (108)	0	11	3.58	2.22E-07	3'ss	Br.
55	chr5: 150411955- 150413168	chr5: 150411944- 150413168	ACTCGCGCCTC TTCCATCTGTTT TGTCGACGCCG GAATAC (109)	ACTCGCGCCTC TTCCATCTGCCG GAATACACCTG GCGTCT (110)	0	11	3.58	7.04E-07	3'ss	Br.
56	chrX: 47059013- 47059808	chrX: 47059013- 47060292	ACTTCCTTAGTG GTTTCCAGGTG CCAGGGCACTG CAGCT (111)	ACTTCCTTAGTG GTTTCCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (112)	0	11	3.58	7.37E-07	3'ss	Br.
57	chrX: 47059943- 47060292	chrX: 47059013- 47060292	GTCTTGAGAAIT GGAAGCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (113)	ACTTCCTTAGTG GTTTCCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (112)	0	11	3.58	6.70E-06	5'ss	Br.
58	chr20: 330007- 330259	chr20: 330007- 330281	TCCAGAGCCCA CAGTCCCAGCT GCACCTTACCT GCTCCCC (114)	TCCAGAGCCCA CAGTCCCAGGG GTCCATGATGC CGAGCTG (115)	2	34	3.54	4.87E-09	3'ss	Br.
59	chr18: 224200- 224923	chr18: 224179- 224923	CCAAGTTTTGTG AAAGAAAGTGTA TGTTTTGTTCAC GACA (116)	CCAAGTTTTGTG AAAGAAAGAAC TCAGATACCAAA CCTA (117)	1	22	3.52	1.96E-05	3'ss	Br.
60	chr11: 47195466- 47196565	chr11: 47195391- 47196565	TCTTCACAGAAC ACACTCAAGTG CTTGAGGTCTT GGTGC (118)	TCTTCACAGAAC ACACTCAACCC CCTGCCTGGGA TGCGCC (119)	0	10	3.46	2.99E-08	3'ss	Br.
61	chr12: 56604352- 56606779	chr12: 56604352- 56607741	GAGAAGCTCAC GATTACCAGGC ACCTCATTGTGA ACATGC (120)	TCTTGAGGAG CCAGTACAGGC ACCTCATTGTGA ACATGC (121)	0	10	3.46	4.11E-02	エクソン ン包含	Br.
62	chr14: 23237380- 23238985	chr14: 23237380- 23238999	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATTTT GTATTTTCCAGG TACAG (122)	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATGTA CAGTCITTGCCC GCTGC (123)	0	10	3.46	3.25E-08	3'ss	Br.
63	chr17: 34942628- 34943454	chr17: 34942628- 34943426	TACTGAAATGTG ATGAACATATCC AGGTAATCGAG AGACC (124)	TACTGAAATGTG ATGAACATATCC AGAAGCTTGGA AGCTG (125)	0	10	3.46	2.49E-05	3'ss	Br.
64	chr1: 145581564- 145583935	chr1: 145581564- 145583914	GAATCTCTTATC ATTGATGGTTCC TGTTTCAATTGT GATG (126)	GAATCTCTTATC ATTGATGGTTTA TTTATGGAGATT CTTA (127)	0	10	3.46	2.93E-06	3'ss	Br.
65	chr5: 869519- 870587	chr5: 865696- 870587	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGTTT CTTTCAGGGCC TGCCAT (128)	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (129)	1	20	3.39	6.76E-06	3'ss	Br.
66	chr12: 107378993- 107380746	chr12: 107379003- 107380746	CTTGGAGCTGA CGCCGACGGGG AACTGACAAGAT CACATT (130)	CTTGGAGCTGA CGCCGACGGTT TATTGACGGGA ACTGACA (131)	7	79	3.32	1.30E-08	3'ss	Br.
67	chr7: 8261028- 8267267	chr7: 8261028- 8268230	TCCAGCCTGGG CGACAGAAGTC TTGTCTCAAGAA GAAAC (132)	CTATCAAAAGAG GATATGTTTCTT GTCTCAAGAA AAAAC (133)	1	19	3.32	4.35E-08	エクソン ン包含	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
68	chr10: 5497081- 5498027	chr10: 5497081- 5498049	TGCGGAGCAAG AGTGGACATCG TTTGTTTCCCAT TTCTCC (134)	TGCGGAGCAAG AGTGGACATAAA CTTTACATTTTC CTGTT (135)	0	9	3.32	1.37E-04	3'ss	Br.
69	chr11: 64900740- 64900940	chr11: 64900723- 64900940	AGTCCAGCCCC AGCATGGCACC TCTCCCCACTCC TAGGTC (136)	AGTCCAGCCCC AGCATGGCAGT CCTGTACATCCA GGCCTT (137)	0	9	3.32	4.66E-07	3'ss	Br.
70	chr19: 5595521- 5598803	chr19: 5595508- 5598803	CAAGCAGGTCC AAAGAGAGATTT TGGTAAACAGA GCTCCA (138)	CAAGCAGGTCC AAAGAGAGAAG CTCCAAGAGTC AGGATCG (139)	0	9	3.32	1.49E-09	3'ss	Br.
71	chr22: 39064137- 39066874	chr22: 39064137- 39066888	CTCTCTCCAACC TGCAATTCATC TCGCCACAGT TGGAT (140)	CTCTCTCCAACC TGCAATTCATTTGG ATCGATCAACCC GGGA (141)	0	9	3.32	8.58E-06	3'ss	Br.
72	chr9: 125023777- 125026993	chr9: 125023787- 125026993	CACCACGCCGA GGCCACGAGAC ATTGATGGAAG CAGAAAC (142)	CACCACGCCGA GGCCACGAGTA TTTCATAGACAT TGATGG (143)	2	28	3.27	2.13E-08	3'ss	Br.
73	chr15: 25207356- 25212175	chr15: 25207356- 25213078	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT AGTGACTTGTCA GGAGGA (144)	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	1	18	3.25	5.94E-09	エクソン ン包含	Br.
74	chr9: 35813153- 35813262	chr9: 35813142- 35813262	GGGAGATGGAT ACCGACTTGCT CAATTTCAAGTGA TCAACG (146)	GGGAGATGGAT ACCGACTTGTG ATCAACGATGG GAAGCTG (147)	3	35	3.17	6.19E-08	3'ss	Br.
75	chr6: 31602334- 31602574	chr6: 31602334- 31602529	AGGATGTGGCT GGCAGAGAAAT GTCATCAGGTC CCTGCAG (148)	AGGATGTGGCT GGCAGAGAAAT GAGTCAGTCTG ACAGTGG (149)	1	17	3.17	5.18E-06	3'ss	Br.
76	chr11: 125442465- 125445146	chr11: 125442465- 125445158	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGACC TTTTCTATAGGG AATCAA (150)	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGAGG AATCAAAGACTC CATCTG (151)	0	8	3.17	6.00E-04	3'ss	Br.
77	chr13: 113915073- 113917776	chr13: 113915073- 113917800	AGCTGAAATTC CAGTAAAGGGG GGTTTTATTCTT CTTTT (152)	AGCTGAAATTC CAGTAAAGCCT GGAGATTGAAA AAGAG (153)	0	8	3.17	1.20E-06	3'ss	Br.
78	chr16: 14966186- 14968874	chr16: 14966186- 14968892	GATGTCACGTG GACTATCAAGG GCCGTCCTTCTT CTAGGT (154)	GATGTCACGTG GACTATCAAGTC TTCCATCGACAG TGAAC (155)	0	8	3.17	4.76E-02	3'ss	Br.
79	chr2: 178096758- 178097119	chr2: 178096736- 178097119	TATCCATTCTG AGTTACAGTATA AACTTCCTTCTC ATGC (156)	TATCCATTCTG AGTTACAGTGTG TTAATATTGAAA ATGA (157)	0	8	3.17	2.22E-07	3'ss	Br.
80	chrX: 153699660- 153699819	chrX: 153699660- 153699830	TACAAGAGCTG GGTGGAGAGGG TCCAACAGGT ATTATCG (158)	TACAAGAGCTG GGTGGAGAGGT ATTATCGAGACA TTGCAA (159)	0	8	3.17	2.14E-05	3'ss	Br.
81	chr19: 9728842- 9730107	chr19: 9728855- 9730107	AGCCATTATTT GTCCCGTGGGA ACCAATCTGCC CTTTTG (160)	AGCCATTATTT GTCCCGTGGGT TTTTTCCAGGG AACCA (161)	3	31	3.00	7.42E-06	3'ss	Br.
82	chr1: 185056772- 185060696	chr1: 185056772- 185060710	AGTTACAACGAA CACCTCAGTGA CTCTTTTACAGG AGGCA (162)	AGTTACAACGAA CACCTCAGGAG GCAATAACAGAT GGCTT (163)	2	23	3.00	8.51E-06	3'ss	Br.
83	chr15: 25212299- 25213078	chr15: 25207356- 25213078	TCACACAGGATA ATTGAAAGTGT CAGTTGTACCC GAGGC (164)	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	1	15	3.00	3.25E-08	エクソン ン包含	Br.
84	chr11: 62648919- 62649352	chr11: 62648919- 62649364	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGCC CCCATTTCAGGT CTGAAG (165)	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGGT CTGAAGGGGCG TCTCGAT (166)	0	7	3.00	1.28E-08	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
85	chr11: 64877395- 64877934	chr11: 64877395- 64877953	CCACCGCCATC GACGTGCAGTA CCTCTTTTACC ACCAGG (167)	CCACCGCCATC GACGTGCAGGT GGGGCTCCTGT ACGAAGA (168)	0	7	3.00	4.87E-09	3'ss	Br.
86	chr19: 41084118- 41084353	chr19: 41084118- 41084367	CTATGGGCTCA CTCCTCTGGTC CTCCTGTTGCA GTTGCTC (169)	CTATGGGCTCA CTCCTCTGGTTC GTCGCCTGCAG CTTCGA (170)	0	7	3.00	1.24E-03	3'ss	Br.
87	chr1: 35917392- 35919157	chr1: 35917377- 35919157	TATCTCTGGGAA AAAACACATTTC TTTTTTTGCAGG GGAC (171)	TATCTCTGGGAA AAAACACAGGG ACCTGATGGGG TGCAGC (172)	0	7	3.00	3.66E-06	3'ss	Br.
88	chr22: 50966161- 50966940	chr22: 50966146- 50966940	TCATCCAGAGC CCAGAGCAGGG GATGTCTGACC AGATGCA (173)	TCATCCAGAGC CCAGAGCAGAT GCAAGTGCTGC TGGACCA (174)	0	7	3.00	1.95E-06	3'ss	Br.
89	chr9: 139837449- 139837800	chr9: 139837395- 139837800	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGGC CCCCGCCCGC GACCTGG (175)	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGATC TGGAGCAACGA CCTGAC (176)	0	7	3.00	8.14E-08	3'ss	Br.
90	chr1: 3548881- 3549961	chr1: 3548902- 3549961	CCCAGGCTCAG AGAGTAAATTCT CCTTACAGACAC TGAAA (177)	CCCAGGCTCAG AGAGTAAATATG AGATCGCCTCT GTCCCA (178)	4	38	2.96	2.79E-08	3'ss	Br.
91	chr19: 55776746- 55777253	chr19: 55776757- 55777253	GTGCTTGGAGC CCTGTGCAGAC TTTCCGCAGGG TGTGCGC (179)	GTGCTTGGAGC CCTGTGCAGCC TGGTGACAGAC TTTCCGC (180)	3	29	2.91	3.56E-07	3'ss	Br.
92	chr1: 39332671- 39338689	chr1: 39333282- 39338689	GCTGGACACGC TGACCAAGGCA TCACTTAGGAG CTGCTAC (181)	GCTGGACACGC TGACCAAGGTG TTGGTAGCCTTA TATGAA (182)	1	14	2.91	2.38E-07	エクソン読み飛ばし	Br.
93	chr2: 27260570- 27260682	chr2: 27260570- 27261013	CCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCCTGTTGACA GCTGCCT (183)	CCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCTGAGCAGCC TGACTGA (184)	1	14	2.91	1.82E-07	エクソン包含	Br.
94	chr2: 233599948- 233600472	chr2: 233599948- 233612324	CTGAACCTTGG GCCTGAATGAT GTGTTTGGACC CCGAATA (185)	CTGAACCTTGG GCCTGAATGGC TCCGAGCTCTG TCCAGTG (186)	3	28	2.86	7.09E-06	3'ss	Br.
95	chr11: 3697619- 3697738	chr11: 3697606- 3697738	AGATCGCCTGG CTCAGTCAGTTT TTCTCTCTAGAC ATGGC (187)	AGATCGCCTGG CTCAGTCAGAC ATGGCCAAACG TGTAGCC (188)	0	6	2.81	4.87E-09	3'ss	Br.
96	chr11: 68363686- 68367788	chr11: 68363686- 68367808	GGAGGTGGACC TGAGTGAACAAT TTCTCCCTCTT TTTAG (189)	GGAGGTGGACC TGAGTGAACCA CCCAACTGGTC AGCTAAC (190)	0	6	2.81	1.25E-06	3'ss	Br.
97	chr12: 72315234- 72316743	chr12: 72315234- 72316762	TACAGATGGTAA AATGCAAGTTTG ATTTTTCATATC CAGG (191)	TACAGATGGTAA AATGCAAGGAAT TGCCACAAGCA GTCTG (192)	0	6	2.81	8.19E-07	3'ss	Br.
98	chr16: 685022- 685280	chr16: 684956- 685280	CCCTGCTCATCA CCTACGGGTCT GTCCCAGGCTC TCTGGG (193)	CCCTGCTCATCA CCTACGGGCC TATGCCATCAAT GGGAA (194)	0	6	2.81	5.11E-07	3'ss	Br.
99	chr1: 155630724- 155631097	chr1: 155630704- 155631097	GGCTCCCATTCT GGTTAAAGAGT GTTCTCATTTCC AATAG (195)	GGCTCCCATTCT GGTTAAAGGCC AGTCTGCCATC CATCCA (196)	0	6	2.81	3.43E-04	3'ss	Br.
100	chr1: 47108988- 47110832	chr1: 47108973- 47110832	CTGCACTTATAA ATATTCAGTGTT CCACCTTGCAAG ACCG (197)	CTGCACTTATAA ATATTCAGACCC GAGGGGAAGCT GCAGC (198)	0	6	2.81	1.50E-06	3'ss	Br.
101	chr22: 36627480- 36629198	chr22: 36627512- 36629198	CGCTGGCACCA TGAACCCAGTAT TTCCAGGACCA AGTGAG (199)	CGCTGGCACCA TGAACCCAGAG AGCAGTATCTTT ATTGAG (200)	0	6	2.81	1.29E-02	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
102	chr6: 31919565- 31919651	chr6: 31919381- 31919651	CCCTAGTCTGAT TCCTTTAGGTTG GTGTAATCAGCT GGGG (201)	AGAGAAGTCGT TTCATTCAAGTT GGTGTATCAG CTGGGG (52)	0	6	2.81	6.01E-04	5'ss	Br.
103	chr1: 19480448- 19481411	chr1: 19480433- 19481411	TTCCCCATCAAC ATCAAAAGTTTT GTTGTCTGCAGT TCCA (202)	TTCCCCATCAAC ATCAAAAGTTCC AATGGTGGCAG TAAGA (203)	3	26	2.75	6.26E-07	3'ss	Br.
104	chr11: 67161081- 67161193	chr11: 67161081- 67161161	CCAGCTGCATT GCAAGTTCGGA CTGTGAGTCCC TGCAGGC (204)	CCAGCTGCATT GCAAGTTCGGG GTGCGGAAGAC TCACAAC (205)	4	32	2.72	6.93E-04	3'ss	Br.
105	chr12: 120934019- 120934204	chr12: 120934019- 120934218	GGCCAGCCCC TTCTCCACGGC CTTGCCCACTA GGTAACC (206)	GGCCAGCCCC TTCTCCACGGTA ACCATGTGCGA CCGAAA (207)	6	41	2.58	1.26E-09	3'ss	Br.
106	chr14: 75348719- 75352288	chr14: 75349327- 75352288	CGCTCTCGCC TTCCAGAAGGG GTCTCCTTATGC CAGGGA (208)	AGGGAGACGTT CCCTGCCTGGG GTCTCCTTATGC CAGGGA (209)	2	17	2.58	1.96E-05	エクソン読み飛ばし	Br.
107	chr1: 23398690- 23399766	chr1: 23398690- 23399784	TTGGAAGCGAA TCCCCCAAGTC CTTTGTTCTTTT GCAGTG (210)	TTGGAAGCGAA TCCCCCAAGTG ATGTATATCTCT CATCAA (211)	1	11	2.58	1.14E-07	3'ss	Br.
108	chr11: 44957237- 44958353	chr11: 44957213- 44958353	CTACGGCGGTG CCCTCCTCACC CCCTTTTCATCC CCCCCC (212)	CTACGGCGGTG CCCTCCTCAGC ATCTCCCTGATC ATGTGG (213)	0	5	2.58	1.09E-07	3'ss	Br.
109	chr12: 57494682- 57496072	chr12: 57493873- 57496072	CCTGGTCGAG TTCAACAAGATG AGGAATCTGAT GCTCAG (214)	CCTGGTCGAG TTCAACAAGGA GATCCTGCTGG GCCGTGG (215)	0	5	2.58	9.89E-04	エクソン包含	Br.
110	chr16: 15129410- 15129852	chr16: 15129410- 15129872	CACCAAGCAGA GGCTTCCAGTC TGCTGCCCCTTT CTGTAG (216)	CACCAAGCAGA GGCTTCCAGGC CAGAAGCCTTTT AAAAGG (217)	0	5	2.58	1.04E-07	3'ss	Br.
111	chr17: 41164294- 41164946	chr17: 41164294- 41165063	GGGACTCCCC AAAGACAAGCTT TTCTTTCAGTAA ATGTA (218)	GGGACTCCCC AAAGACAAGGT CCCATTTCAGT GCCCCA (219)	0	5	2.58	9.75E-05	3'ss	Br.
112	chr17: 61511981- 61512446	chr17: 61511955- 61512446	GCACTGCTGTT CAACCTCGGCT TCTCCCTTCCTC TCACCC (220)	GCACTGCTGTT CAACCTCGGGG GCAAGTATAGC GCATTG (221)	0	5	2.58	1.25E-05	3'ss	Br.
113	chr19: 2247021- 2247564	chr19: 2247021- 2247592	ACGAGACCATT GCCTTCAAGGA GCCCTCTCTGT CCCCCGC (222)	ACGAGACCATT GCCTTCAAGGT GCCGAGCAGAG AGATCGA (223)	0	5	2.58	1.71E-05	3'ss	Br.
114	chr21: 38570326- 38572514	chr21: 38570326- 38572532	AAGATGTCCCT GTGAGGATTGT GTGTTTGTTC ACAGGC (224)	AAGATGTCCCT GTGAGGATTGC ACTGGGTGCAA GTTCTG (225)	0	5	2.58	5.11E-07	3'ss	Br.
115	chr6: 31919381- 31919551	chr6: 31919381- 31919651	AGAGAAGTCGT TTCATTCAATCT GATTCCTTTAGG TCAGC (226)	AGAGAAGTCGT TTCATTCAAGTT GGTGTATCAG CTGGGG (52)	0	5	2.58	2.67E-07	3'ss	Br.
116	chrX: 48751114- 48751182	chrX: 48751100- 48751182	AGCCAGCAGT TCCGAAATGTCT CCCTTCTCCAG CGCCCC (227)	AGCCAGCAGT TCCGAAATGCG CCCCATTCTCT GGAGGAC (228)	0	5	2.58	5.15E-07	3'ss	Br.
117	chr17: 40714505- 40714629	chr17: 40714237- 40714629	CCCTCCCCCGG CTCCTGTGCGC CTGGGCAGCAT GGCCGTA (229)	ACCCAAGCCTT GAGGTTTCAGC CTGGGCAGCAT GGCCGTA (18)	2	16	2.50	3.35E-04	エクソン包含	Br.
118	chr15: 25213229- 25219533	chr15: 25213229- 25219457	TGATTCCAAGCA AAAACAGCCTT CCCCTAGGTCTT CAGA (230)	TGATTCCAAGCA AAAACAGGCT CCATCTACTCTT TGAAG (231)	1	10	2.46	1.54E-06	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
119	chr2: 132288400- 132289224	chr2: 132288400- 132289236	CAAGTCCATCTC TAATTCAAGCAA CTCTCAAGGCA AGGCC (232)	CAAGTCCATCTC TAATTCAAGCAA GGCCAGGCCCC AGCCC (98)	2	15	2.42	6.24E-03	3'ss	Br.
120	chr7: 8267481- 8268230	chr7: 8261028- 8268230	CTATCAAAAGAG GATATGTTTCTT TTAGGAGGCCA AGGCA (233)	CTATCAAAAGAG GATATGTTTCTT GTCTCAAGAAG AAAAC (133)	2	15	2.42	9.00E-05	エクソン ン包含	Br.
121	chr3: 148759467- 148759952	chr3: 148759455- 148759952	GTCTTCCAATGG CCCCCTCAGCCT TTTCTCTAGGAA ATGAT (234)	GTCTTCCAATGG CCCCCTCAGGAA ATGATACACCTG AAGAA (235)	7	41	2.39	2.38E-07	3'ss	Br.
122	chr8: 144873910- 144874045	chr8: 144873610- 144874045	GCACCTCCCCG GGACGCCTGCC CTTGCTCTGAAA GAAGTT (236)	GCACCTCCCCG GGACGCCTGTG ACCGGACTTTG CTGAGGA (237)	4	25	2.38	3.96E-02	エクソン ン包含	Br.
123	chr17: 3828735- 3831533	chr17: 3828735- 3831956	TGGACCCGAGA CCACACCGGAA GAAATGAGCCA GAAGTA (238)	GTCCCGGAACC ACATGCACGAA GAAATGAGCCA GAAGTA (239)	1	9	2.32	5.71E-03	エクソン ン包含	Br.
124	chr11: 66040546- 66043274	chr11: 66039931- 66043274	TCTGTGTTCCCA TCGCACAGGAA TCCTACGCCAA CGTGAA (240)	TGTATGACGTCA CTGACCAAGAA TCCTACGCCAA CGTGAA (241)	0	4	2.32	2.08E-03	5'ss	Br.
125	chr12: 15272132- 15273996	chr12: 15264351- 15273996	GGAATATGATCC CACCTCGTACT TCTCAAAGAGG ATGGC (242)	GGAATATGATCC CACCTCGAAT CAACCTACCGA CACCAA (243)	0	4	2.32	6.10E-04	3'ss	Br.
126	chr16: 313774- 313996	chr16: 313774- 314014	GAAGTGGACCC GACAGACAGTG TCCCTCCCTC CCCAGAT (244)	GAAGTGGACCC GACAGACAGAT CCTGTTTCTGGA CCTTGG (245)	0	4	2.32	1.02E-06	3'ss	Br.
127	chr19: 44116292- 44118380	chr19: 44112259- 44118380	TGATGAAGACCT TTCCCCAGATCT CTTAGGTGAAG ACATG (246)	TGATGAAGACCT TTCCCCAGGCC CCGAGCATTCC TCTGAT (247)	0	4	2.32	1.48E-03	3'ss	Br.
128	chr1: 228335400- 228336058	chr1: 228335400- 228336071	CCAGGCCGACA TGGAGAGCAGC CCCACCCACAG GCAAGGA (248)	CCAGGCCGACA TGGAGAGCAGC AAGGAGCCCGG CCTGTTT (249)	0	4	2.32	4.27E-07	3'ss	Br.
129	chr20: 34144042- 34144761	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGTT CTCTGTGACCA GACATGA (250)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGGACAA ATCAGTT (50)	0	4	2.32	5.15E-07	3'ss	Br.
130	chr2: 198267783- 198268308	chr2: 198267759- 198268308	TTGTCCTATATG TGCATAAGCTTC TTCTCTTTCTC TTTT (251)	TTGTCCTATATG TGCATAAGATCC TCGTGGTCATTG AACC (252)	0	4	2.32	2.38E-03	3'ss	Br.
131	chr3: 47969840- 47981988	chr3: 47969840- 48019354	AGGGATGGCCA GTGGTAGTGGG TCTCCAAGTAA TTCTT (253)	AGAAGGGAGCG ATACTACAGGGT CTCCAAGTAA TCCTT (254)	0	4	2.32	8.01E-04	5'ss	Br.
132	chr4: 38907482- 38910197	chr4: 38907482- 38910212	CCAAATGTGGTTC AAAACACATTAT CTCATCTGCAG GGTAA (255)	CCAAATGTGGTTC AAAACACAGGTA AAAGTGTCTTAA CTGG (256)	0	4	2.32	1.00E-05	3'ss	Br.
133	chr7: 94227316- 94228086	chr7: 94218044- 94228086	CCATTGATGCAA ACGCAGCAATG GAGTTTCGCTC CTGTTG (257)	CCATTGATGCAA ACGCAGCAGAA CTTGCCACATCA GACTC (258)	0	4	2.32	7.45E-03	エクソン ン包含	Br.
134	chr8: 17873340- 17882869	chr8: 17872349- 17882869	GCTGCATCTGG AGGTCCTGGGA AGCAGAATCTG GTAATAT (259)	CAGTGTAGTGA ATGACTATGAAG CAGAATCTGGTA ATAT (260)	0	4	2.32	6.84E-03	5'ss	Br.
135	chr17: 73518592- 73519333	chr17: 73518292- 73519333	ACAAGGACACA GAAACAAGCC TTCCACACAG GCCCTGC (261)	ACAAGGACACA GAAACAAGCT GGAGCACCCT GCACCTC (262)	10	53	2.30	5.76E-06	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
136	chr16: 47495337- 47497792	chr16: 47495337- 47497809	AGCTCGGACCA AGCGCTCAGTTT TAAATTTGCTAT AGCTT (263)	AGCTCGGACCA AGCGCTCAGCT TAGCCTGCGAC GCTTATG (264)	9	48	2.29	1.29E-03	3'ss	Br.
137	chr6: 91269953- 91271340	chr6: 91269933- 91271340	AGGGGGCTCTT TATATAATGTTT GTGCCTTTCTTT CGCAG (265)	AGGGGGCTCTT TATATAATGTGC TGCATGGTGCT GAACCA (266)	6	32	2.24	3.39E-03	3'ss	Br.
138	chr15: 41130464- 41130740	chr15: 41128480- 41130740	GCCCCCAACTG AGAAGCTGGGC TGGAGTGCTGT GGCACA (267)	GCCCCCAACTG AGAAGCTGGTG CCCTTGGTGTG GTGGAAG (268)	2	13	2.22	4.76E-03	エクソン ン包含	Br.
139	chr17: 2276080- 2276246	chr17: 2275782- 2276246	GAACGAGATCT CATCCCCACTAAC TACAAAGAGCT GGAGCT (269)	AGTATCAGAAG GACAAAAAGAA CTACAAAGAGCT GGAGCT (270)	4	21	2.14	6.40E-03	5'ss	Br.
140	chr17: 4885470- 4886051	chr17: 4885455- 4886051	TGAAGGTCCAG GGCATGGAGCC TGTCTCCTGGC AGTGTCT (271)	TGAAGGTCCAG GGCATGGAGTG TCTCTATGGCTG CTACGT (272)	8	35	2.00	4.45E-02	3'ss	Br.
141	chr16: 1728357- 1733509	chr16: 1728357- 1735439	GGCGGCCGCG CCGGCTCCAGG AAATGGCAACT GCTGACAG (273)	GGCGGCCGCG CCGGCTCCAGG GCCATGAAGCC CCCAGGAG (274)	2	11	2.00	3.29E-02	エクソン ン包含	Br.
142	chr11: 2993509- 2997253	chr11: 2993473- 2997253	CCTTCCAGCTAC ATCGAAACGCAT GAGGATGTTGT ATTTC (275)	CCTTCCAGCTAC ATCGAAACTTTA CCTAAAGCAGTA AAAA (276)	1	7	2.00	1.25E-04	3'ss	Br.
143	chr10: 69583150- 69595149	chr10: 69583150- 69597691	CTTTTCTCTCT TTTTATAGTTG AACAAATCCTGG CAGA (277)	GATGTGATGAA CTATCTTCGGTT GAACAAATCCTG GCAGA (278)	0	3	2.00	2.72E-03	5'ss	Br.
144	chr11: 66053068- 66053171	chr11: 66053007- 66053171	GCACTGGGCAT TCAGAAAAGTCT CTCTTCTCACC CCTGC (279)	GCACTGGGCAT TCAGAAAAGGTT CTCCCCGAGG TGCTGG (280)	0	3	2.00	1.28E-07	3'ss	Br.
145	chr11: 77090454- 77090938	chr11: 77090433- 77090938	CTGTACAGGG GAGTTTACGTCT TGCAATGTCTCT TTACA (281)	CTGTACAGGG GAGTTTACGGG AATGCCAGAGC AGTGGGC (282)	0	3	2.00	2.18E-03	3'ss	Br.
146	chr12: 57032980- 57033763	chr12: 57033091- 57033763	GGGTGCAAAAG ATCCTGCAGCC ATTCCAGGTTGC TGAGGT (283)	GGGTGCAAAAG ATCCTGCAGGA CTACAAATCCCT CCAGGA (284)	0	3	2.00	2.66E-07	3'ss	Br.
147	chr12: 58109976- 58110164	chr12: 58109976- 58110194	GGCACCCCAAA AGATGGCAGAT CAGTCTCTCCT GTTCTC (285)	GGCACCCCAAA AGATGGCAGGT GCGAGCCCGAC CAAGGAT (286)	0	3	2.00	9.82E-07	3'ss	Br.
148	chr17: 16344444- 16344670	chr17: 16344444- 16344681	GCATCTCAGCC CAAGAGAAAGTT CTTTGCAGTTA TATTC (287)	GCATCTCAGCC CAAGAGAAAGGT TATATCCAGA GGATGT (288)	0	3	2.00	2.72E-07	3'ss	Br.
149	chr1: 154246074- 154246225	chr1: 154246074- 154246249	CTTGCCTTCCCA TCCTCCTGCAAA CACCTGCCACC TTTCT (289)	CTTGCCTTCCCA TCCTCCTGAACT TCCAGGTCTG AGTCA (290)	0	3	2.00	2.32E-04	3'ss	Br.
150	chr1: 32096333- 32098095	chr1: 32096443- 32098095	CTACACAGAGC TGCAGCAAGGT GTGCACCCAGC TGCAGGT (291)	CTACACAGAGC TGCAGCAAGCT CTGTCCCAATG GGCTAC (292)	0	3	2.00	8.14E-08	3'ss	Br.
151	chr2: 101622533- 101635459	chr2: 101622533- 101622811	ACCTGTTACCAC TTTCAAAATTTT TGTGCTAAACAG TGTT (293)	ACCTGTTACCAC TTTCAAAATCT ACAGACAGTCA ATGTG (294)	0	3	2.00	1.17E-04	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
152	chr2: 26437445- 26437921	chr2: 26437430- 26437921	AGACAAGGGAT TGGTGGAAACA TTTTATTTTACA GAATTG (295)	AGACAAGGGAT TGGTGGAAAAAT TGACAGCGTAT GCCATG (296)	0	3	2.00	3.82E-06	3'ss	Br.
153	chr3: 101401353- 101401614	chr3: 101401336- 101401614	CAACGAGAACA AGCTATCAGTTA CTTTTACCCAC AGGGC (297)	CAACGAGAACA AGCTATCAGGG CTGCTAAGGAA GCAAAAA (298)	0	3	2.00	2.29E-07	3'ss	Br.
154	chr5: 177576859- 177577888	chr5: 177576839- 177577888	TCTATATCCCCT CTAAGACGCAC TTCTTTCCCTC TGTAG (299)	TCTATATCCCCT CTAAGACGGAC CTGGGTGCAGC CGCAGG (300)	0	3	2.00	1.27E-06	3'ss	Br.
155	chr6: 31506716- 31506923	chr6: 31506632- 31506923	TGGAGCCAGTT ACTGGGCAGGT GTGTTTTGTGA CAGTCA (301)	TGGAGCCAGTT ACTGGGCAGGT GTCTGTACTGGT GATGTG (302)	0	3	2.00	9.28E-04	3'ss	Br.
156	chrX: 129771378- 129790554	chrX: 129771384- 129790554	AAAAGAACTGA GGAATCAGTATC ACAGGCAGAAAG CTCTG (303)	AAAAGAACTGA GGAATCAGCCT TAGTATCACAGG CAGAA (304)	13	54	1.97	1.08E-05	3'ss	Br.
157	chrX: 135758876- 135761693	chrX: 135760115- 135761693	CAGCACTAGGT TATAAAGAGGA GTCTAGTAAAG CCCTAA (305)	CAGCACTAGGT TATAAAGAGAG GATGTCTTATAT CTTAAA (306)	7	30	1.95	8.04E-04	エクソン読み飛ばし	Br.
158	chr6: 31936315- 31936399	chr6: 31936315- 31936462	GCCCCCGTTTT CCTGCCAGCC CTTGTCCTCAGT GCACCC (307)	GCCCCCGTTTT CCTGCCAGTA CCTGAAGCTGC GGGAGCG (308)	4	18	1.93	9.28E-05	3'ss	Br.
159	chr2: 97757449- 97760437	chr2: 97757449- 97757599	GCCGCCGCCGC CGCCGCCAGGC TCTGATGCTGGT GTCTGG (309)	CACCTTATGAAG TATAGCAGGCT CTGATGCTGGT GTCTGG (310)	10	40	1.90	4.22E-03	5'ss	Br.
160	chr19: 6731065- 6731209	chr19: 6731122- 6731209	AGTGGCAGTGG CTGTACCAGCC CACAGGAAACA ACCCGTA (311)	AGTGGCAGTGG CTGTACCAGCT CTTGGTGGAGG GCTCCAC (312)	6	25	1.89	2.97E-03	3'ss	Br.
161	chr16: 54954250- 54957496	chr16: 54954322- 54957496	GAGATTCTGAA GATAAGGAGTT CTCTGTAGGAT GCCACT (313)	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGT AAAACCTGTTTA GAAATT (314)	4	16	1.77	5.02E-05	3'ss	Br.
162	chr2: 27260760- 27261013	chr2: 27260570- 27261013	CCAAGAGACAG CACATTGAGCTC CTGAGCAGCCT GACTGA (315)	CCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCTGAGCAGCC TGAAGTA (184)	4	16	1.77	3.39E-06	エクソン包含	Br.
163	chr10: 75290593- 75294357	chr10: 75290593- 75296026	TCAGAGCAGTC GGGACACAGGA CACCTGACTGAT AGTGAA (316)	CTACGACAGTG AAGATTGAGGA CACCTGACTGAT AGTGAA (317)	10	35	1.71	1.55E-02	5'ss	Br.
164	chr1: 155278867- 155279833	chr1: 155278867- 155279854	CTGTTGTGTCC GTTTTGAAGAGC CCTTTGCTCCTC CCTCA (318)	CTGTTGTGTCC GTTTTGAAGAAT GAACGGAGACC AGAATT (319)	19	63	1.68	5.06E-05	3'ss	Br.
165	chr16: 630972- 632882	chr16: 632309- 632882	CCGGCCCTACA GGCTGGCGGAT AAACCCACTGC CCTACAG (320)	CCCTCCGCCTC CTGATGCAGATA AACCCACTGCC CTACAG (321)	6	21	1.65	3.26E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
166	chr16: 54954239- 54957496	chr16: 54954322- 54957496	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGA TGCCACTGGAA ATGTTGA (322)	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGT AAAACCTGTTTA GAAATT (314)	18	57	1.61	6.30E-07	3'ss	Br.
167	chr14: 39734625- 39746137	chr14: 39736726- 39746137	TGAAAAGTCCA GAGGAAGAGGT TGTGGCAGCAC TGCTGA (323)	TCCTGGAGGAG CTACGCAGGGT TGTGGCAGCAC TGCTGA (324)	15	47	1.58	1.41E-02	5'ss	Br.
168	chr13: 21157158- 21165105	chr13: 21164006- 21165105	GTCATGGCAGA AGACCTCCATC CAAGACATCTCT GGCATC (325)	CTATAGCTACTG GATATGGGTCC AAGACATCTCTG GCATC (326)	10	32	1.58	1.25E-02	エクソン読み飛ばし	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
169	chr17: 45229302- 45232037	chr17: 45229284- 45232037	CCGGAGCCCCT TCAAAAAAGACT TTTCGTGTTTA CAGTC (327)	CCGGAGCCCCT TCAAAAAAGTCT GTTGCCAGAAT CGGCCA (328)	5	17	1.58	4.45E-02	3'ss	Br.
170	chr16: 47484364- 47485306	chr16: 47462809- 47485306	CCACAGATACTA TTAGGAGGCCA TACCACCCTGAA CGCGC (329)	CCACAGATACTA TTAGGAGGGAA TTTATCATGGCA TCCAG (330)	3	11	1.58	1.99E-02	3'ss	Br.
171	chr12: 57493873- 57494628	chr12: 57493873- 57496072	TGTTCAAGTTCC CAAAGCAGGAG ATCCTGCTGGG CCGTGG (331)	CCTGGTCGCAG TTCAACAAGGA GATCCTGCTGG GCCGTGG (215)	1	5	1.58	1.50E-04	エクソン ン包含	Br.
172	chr16: 56403209- 56419830	chr16: 56403239- 56419830	ACTCCCAGCTC AATGCAATGGTT CCATACCATCTG TACT (332)	ACTCCCAGCTC AATGCAATGGCT CATCAGATTCAA GAGAT (333)	0	2	1.58	6.10E-05	3'ss	Br.
173	chr17: 80013701- 80013861	chr17: 80013701- 80013876	ATCACTGTGACT TCCCTGAGGTC TCTGCTCCTCAG CTGCT (334)	ATCACTGTGACT TCCCTGAGCTG CTGTCCCCCAG CAACGT (335)	0	2	1.58	4.98E-05	3'ss	Br.
174	chr18: 51729496- 51731367	chr18: 51715381- 51731367	ATCCTCTCAATC AAAATAAGTTTG TGTGCACITTTT TGCT (336)	ATCCTCTCAATC AAAATAAGGGTA AACCAGACTTGA ATAC (337)	0	2	1.58	4.76E-02	3'ss	Br.
175	chr1: 145109684- 145112354	chr1: 145109684- 145112372	CTATTCCTTTAT TGAATTTGTTTT CTTCATCATTCT AGAT (338)	CTATTCCTTTAT TGAATTTGATAC TTTCATTGAGAA AACC (339)	0	2	1.58	5.34E-04	3'ss	Br.
176	chr2: 242274627- 242275373	chr2: 242274627- 242275389	AGTCATACCTG GAGCAGCAGTT TGTTTCTTTTCT AGAAAA (340)	AGTCATACCTG GAGCAGCAGAA AAAATTGAAAGA ACTGTC (341)	0	2	1.58	3.46E-03	3'ss	Br.
177	chr3: 49395199- 49395459	chr3: 49395180- 49395459	GCAACCACTTT GGGCATCAGCT GCCCTTCTCTCC TGTAGG (342)	GCAACCACTTT GGGCATCAGGA GAACGCCAAGA ACGAAGA (343)	0	2	1.58	1.37E-04	3'ss	Br.
178	chr4: 152022314- 152024139	chr4: 152022314- 152024022	CCATGGTCAAAA AATGGCAGCAC CAACAGGTCCG CCAAAT (344)	CCATGGTCAAAA AATGGCAGACA ATGATTGAAGCT CACGT (345)	0	2	1.58	3.60E-05	3'ss	Br.
179	chr5: 1323984- 1325865	chr5: 1324928- 1325865	GCCTGATGCCC GAATTTCAAGC CATGAAGTACTT GTCATA (346)	GCCTGATGCCC GAATTTCAAGTT GGCACTTACAG CGAATC (347)	0	2	1.58	1.29E-02	エクソン 読み飛ばし	Br.
180	chr5: 132439718- 132439902	chr5: 132439718- 132439924	AGATTGAAGCTA AAATTAAGTTTT CTGTCTTACCCA TTCC (348)	AGATTGAAGCTA AAATTAAGGAGC TGACAAGTACTT GTAG (349)	0	2	1.58	6.18E-06	3'ss	Br.
181	chr5: 44813384- 44814996	chr5: 44813384- 44815014	AGCACAAGCTAT GTATCAAGCATA ACTTTCTTCTAC AGGA (350)	AGCACAAGCTAT GTATCAAGGATT CTGGAGTGAAG CAGAT (351)	0	2	1.58	5.76E-06	3'ss	Br.
182	chr6: 52546712- 52548863	chr6: 52546712- 52548875	AGATGTAAAAGT GTCAGTGTTTTG GTTTTCAAGTTAC AGCT (352)	AGATGTAAAAGT GTCAGTGTTTAC AGCTTTCTTCTC GGCT (353)	0	2	1.58	5.43E-04	3'ss	Br.
183	chr7: 94218044- 94227241	chr7: 94218044- 94228086	CTGCAGCTCC GCCTCCCAGGA ACTTGCCACATC AGACTC (354)	CCATTGATGCAA ACGCAGCAGAA CTTGCCACATCA GACTC (258)	0	2	1.58	8.78E-03	エクソン ン包含	Br.
184	chr15: 59373483- 59376300	chr15: 59373483- 59376327	AGGATGATGCA GCATCCAACTG GTCTTTTGTGT TCTGTG (355)	AGGATGATGCA GCATCCAAACGC GGGCACATGAA CGCCCC (356)	10	28	1.40	1.70E-03	3'ss	Br.
185	chr1: 153925126- 153925280	chr1: 153925111- 153925280	TGGTGAAATGG ACCCCAAAGTCT TTCTCTTCAAG TACCT (357)	TGGTGAAATGG ACCCCAAAGTA CCTGCTATTGAG GAGAAC (358)	12	33	1.39	1.25E-03	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
186	chr1: 151739775- 151742647	chr1: 151740709- 151742647	AGCTTAAAGAAC TGTATTCGTTTG ACTGCAACCCCT GGAGT (359)	GATCAAGGCAA CCGGGAAAGTT TGAAGCAACC CTGGAGT (360)	9	25	1.38	3.31E-02	エクソン 飛ばし	Br.
187	chr19: 47342877- 47349249	chr19: 47342835- 47349249	AACACACCAACT TTGTGGAGGTC CTGGCAATCTC CGTTGC (361)	AACACACCAACT TTGTGGAGTTCC GGAACCTTAAGA TCAT (362)	1	4	1.32	8.52E-04	3'ss	Br.
188	chr15: 75631685- 75632305	chr15: 75632219- 75632305	GCGGGTCTGCA GCCTACGCAAA CTGAAGCAGGC CCAGACC (363)	GTTCCAGGTCC TCCTGGCAGAA CTGAAGCAGGC CCAGACC (364)	5	13	1.22	5.55E-04	エクソン 読み飛ばし	Br.
189	chr1: 212459633- 212506838	chr1: 212502673- 212506838	CCCCTGCCCC AGCTCAAAGATC AGTGCTAACATC TTCCG (365)	ATTCTGATATAG TAAAAATGATCA GTGCTAACATCT TCCG (366)	5	13	1.22	1.52E-02	エクソン 読み飛ばし	Br.
190	chr22: 30976673- 30976998	chr22: 30976688- 30976998	ATGAGTTTCCCA CCGATGGGGAG GAAGACCCGAG GAAGGA (367)	ATGAGTTTCCCA CCGATGGGGAG ATGTCAGCGCA GGAGGA (368)	2	6	1.22	1.59E-03	3'ss	Br.
191	chr7: 80535232- 80545994	chr7: 80458061- 80545994	AGTTTATTTAAC ATTGATGAGCC TACCTTGTAACA TGCT (369)	AGTTTATTTAAC ATTGATGAACT TCGAGAAACCA AGACC (370)	2	6	1.22	3.40E-02	エクソン 包含	Br.
192	chr8: 145153766- 145153768	chr8: 145153691- 145153768	CCACCTAGCAG CCACCAGAGAC CAGAGGTGGCA CAGGCAG (371)	CCACCTAGCAG CCACCAGAGGT TACAAGGGGAG AGTGGCC (372)	2	6	1.22	1.17E-03	イント ロン保 持	Br.
193	chr9: 96285645- 96289436	chr9: 96278551- 96289436	TCCAGGATCCT GAGGCATGGCC ATATCAGCGGG AACAAGA (373)	GGCAGCGGAGG GGCGACAAACC ATATCAGCGGG AACAAGA (374)	2	6	1.22	8.61E-03	エクソン 包含	Br.
194	chr2: 106781255- 106782511	chr2: 106781240- 106782511	GGCAACTTCGTT AATATGAGCTTT CTACTCAACAG GTCTA (375)	GGCAACTTCGTT AATATGAGGTCT ATCCAGGAAAT GGTG (376)	20	47	1.19	5.26E-03	3'ss	Br.
195	chr19: 7976215- 7976299	chr19: 7976215- 7976320	GGAGCCTGGGC ATCTCGTTGCC TGCCCGTCTCC CTCCCA (377)	GGAGCCTGGGC ATCTCGTTGGTG GAGCTGGCAAC AGGACA (378)	6	15	1.19	1.98E-02	3'ss	Br.
196	chr11: 9161795- 9163486	chr11: 9161401- 9163486	CTGGTGTGCTT GGGAGCCAGGG TTATCATGAAGA TTAAAT (379)	CTGGTGTGCTT GGGAGCCAGAG ATCACCTCCTAC ACCACT (380)	3	8	1.17	4.87E-02	エクソン 包含	Br.
197	chr1: 160252899- 160254844	chr1: 160253429- 160254844	ATTGGAGGAGC TTCTGGAAAGAT GCCCTCTTCGC TTCCCA (381)	ATTGGAGGAGC TTCTGGAAAGTG CTCTTGATGATT TCGAT (382)	10	23	1.13	3.12E-03	エクソン 読み飛ばし	Br.
198	chr19: 16641724- 16643408	chr19: 16641691- 16643408	AATGACGTGCT GCACCACTGGG CCCTGACGCGC GGAAAGT (383)	AATGACGTGCT GCACCACTGCC AGCGCAAGCAG GCCCGGG (384)	7	16	1.09	1.69E-02	3'ss	Br.
199	chr3: 39141945- 39142237	chr3: 39141994- 39142237	GCCTGGGGTGG AGAGGGCAGCC CCCCAGCTACC ACAAGAA (385)	GCCTGGGGTGG AGAGGGCAGTC TGGGATGTGGC ATTGGCT (386)	9	20	1.07	3.01E-02	エクソン 読み飛ばし	Br.
200	chr2: 230657846- 230659894	chr2: 230657861- 230659894	GGAAATGGGAC AGGAGGCAGAG GATCACAGGCT TTAAAT (387)	GGAAATGGGAC AGGAGGCAGCT TTTCTCTCAACA GAGGAT (388)	11	24	1.06	3.05E-03	3'ss	Br.
201	chr10: 123718925- 123719872	chr10: 123719110- 123719872	AGACCGACTGC CAGTAATAGGA GATTGTGAAGA CCTTTGA (389)	AGACCGACTGC CAGTAATAGAG CCTGTTAGTATT AATGAA (390)	5	11	1.00	2.09E-02	エクソン 読み飛ばし	Br.
202	chr1: 44064584- 44067741	chr1: 44064584- 44069086	TCATGCTAGCC GAGGCCAGTG GCGGCCAGAGG AGTCCGA (391)	TCATGCTAGCC GAGGCCAGGA AACCACATCAG CGGCCT (392)	5	11	1.00	3.31E-02	エクソン 包含	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
203	chr1: 11131045- 11132143	chr1: 11131030- 11132143	GAAGGCAGCTG AGCAAACAGTTC TCTCCCTTGCAG CTGCC (393)	GAAGGCAGCTG AGCAAACAGCT GCCCGGGAACA GGCAAAG (394)	4	9	1.00	1.37E-03	3'ss	Br.
204	chr6: 109690220- 109697276	chr6: 109691670- 109697276	GCCAAACAGCCA ATTCTACAGGTA CAACAAATAACA CTGTG (395)	GCCAAACAGCCA ATTCTACAGCTA AACCCACAGTTC AGCCC (396)	3	7	1.00	6.32E-03	エクソン読み飛ばし	Br.
205	chr17: 37873733- 37879571	chr17: 37873733- 37876039	CCCATCAACTG CACCCACTCCC CTCTGACGTCC ATCATCT (397)	CCCATCAACTG CACCCACTCCT GTGTGGACCTG GATGACA (398)	2	5	1.00	4.46E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
206	chr17: 5250220- 5253766	chr17: 5250220- 5253745	GCGGAAAGAAT TGCAATGAAGAG CGACAACAACA CAACCAG (399)	GCGGAAAGAAT TGCAATGAAGTTT GCCATCTCTTG GAGCAA (400)	2	5	1.00	4.49E-02	3'ss	Br.
207	chr1: 27260910- 27267947	chr1: 27250657- 27267947	TGTGGGAATTAC AATTTCAAGCTTA TCACACAGACTT TCAG (401)	AAGAAGGGATG GCAGAGAAAGCT TATCACACAGAC TTTCAG (402)	2	5	1.00	7.58E-03	エクソン包含	Br.
208	chr5: 176759270- 176761284	chr5: 176759247- 176761284	CTTCTCAAGTC GCCCAAAGCTC CCCCGTTTCTTC TCCCC (403)	CTTCTCAAGTC GCCCAAAGACA ACGTGGACGAC CCCACG (404)	1	3	1.00	1.35E-02	3'ss	Br.
209	chr7: 44619227- 44621047	chr7: 44620838- 44621047	TCTTCGCTGGT GGCAAACGTAT CGTGAAGAGCG CTTCCG (405)	TCTTCGCTGGT GGCAAACGTGCG GGTGCATCTCG ACATCCA (406)	1	3	1.00	8.43E-03	エクソン読み飛ばし	Br.
210	chr1: 165619201- 165620230	chr1: 165619201- 165620250	GCAAGAAGTAC AAAGTGGAGTAT GTGCTTTGTTGT GACAG (407)	GCAAGAAGTAC AAAGTGGAGTAT CCTATCATGTAC AGCAC (408)	0	1	1.00	9.69E-03	3'ss	Br.
211	chr3: 42826828- 42827519	chr3: 42826812- 42827519	TGTAGGAGCAA TGACTGTTGCAT TCTTTTCTTTA GGTAT (409)	TGTAGGAGCAA TGACTGTTGGTA TGGGCTATTCCA TGTAT (410)	0	1	1.00	2.54E-04	3'ss	Br.
212	chr8: 117738411- 117746515	chr8: 117738411- 117767904	CCTTCTGGATC CCCCTAAGGTG GTATTAAGATA ATCAA (411)	AAGTGCAGATA GATGGCCTTGT GGTATTAAGAT AATCAA (412)	0	1	1.00	5.33E-04	エクソン包含	Br.
213	chrX: 54835809- 54836550	chrX: 54835809- 54836154	CAGGTCTAACTC GCTTCCAGGCC CCAGCAGATGA ACCTGA (413)	CAGGTCTAACTC GCTTCCAGGCT GAAGCTTCAGA AAAGGA (414)	0	1	1.00	1.53E-02	3'ss	Br.
214	chr16: 30012361- 30016541	chr16: 30012851- 30016541	CCTCCCCATAC CTGAGCTCGAT GGCGGTGGGAC CCCCGA (415)	GCCTGCCCCGG AAACTCAAGATG GCGGTGGGACC CCCCGA (82)	10	20	0.93	3.40E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
215	chr6: 43006222- 43006303	chr6: 43006210- 43006303	GCAAAAGGATAT ACCAGGAGCAT TTATTTCAAGGG TCCTC (416)	GCAAAAGGATAT ACCAGGAGGGG TCCTCAAGATTC GAGAT (417)	10	20	0.93	2.78E-02	3'ss	Br.
216	chr8: 135517140- 135518098	chr8: 135517140- 135520045	CACTCCAATTTA TAGATTCTGATT CTTCATCATGGT GTGA (418)	CACTCCAATTTA TAGATTCTTTCT TAAACACTTCCA GTAA (419)	9	18	0.93	1.40E-02	エクソン包含	Br.
217	chr7: 99943591- 99947339	chr7: 99943591- 99947421	TGAGAGTCTTCA GTTACTAGTTTG TCTTCTCTAGAT CCAG (420)	TGAGAGTCTTCA GTTACTAGAGG CGGATTTCCCT GACTGA (421)	45	85	0.90	3.07E-04	3'ss	Br.
218	chr12: 111085013- 111085015	chr12: 111082934- 111085015	TTAACAGCATT TGTTTTGCGATT CCTGCCAGCTC CCAGG (422)	CCCAGTCATTCA ACAGGAAGGAT TCCTGCCAGCT CCCAGG (423)	10	19	0.86	1.21E-02	イントロン保持	Br.
219	chr4: 141300346- 141302115	chr4: 141300346- 141300722	GATGAATGCTG ACATGGATGATC TCTCTGCAAGA GTAGAT (424)	GATGAATGCTG ACATGGATGCA GTTGATGCTGAA AATCAA (425)	4	8	0.85	2.40E-02	エクソン読み飛ばし	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
220	chr10: 114905856- 114910741	chr10: 114905856- 114910756	GTCAATGCTTCC ATGTCCAGCTTT CTGTCTTCTAGG TTCC (426)	GTCAATGCTTCC ATGTCCAGGTTT CCTCCCCATATG GTCC (427)	18	33	0.84	3.71E-02	3'ss	Br.
221	chr16: 30767593- 30767675	chr16: 30767593- 30767687	TATGGCAAGGA GGTCGACCTTC TCTTTCCAGCT GGGCCT (428)	TATGGCAAGGA GGTCGACCTCT GGGCCTGTGGG GTGATCT (429)	7	13	0.81	2.25E-02	3'ss	Br.
222	chr3: 128890351- 128890476	chr3: 128890381- 128890476	TGGTTTTACCTC GGATAGAGACA TTTGTATCGCT GTGGT (430)	TGGTTTTACCTC GGATAGAGGTT TCCAGTTTGT CCTCG (431)	7	13	0.81	5.98E-03	3'ss	Br.
223	chr1: 155278756- 155279833	chr1: 155278756- 155279854	GAATCCGTATCT GGGAACAGAGC CCTTTGCTCCTC CCTCA (432)	GAATCCGTATCT GGGAACAGAAT GAACGGAGACC AGAATT (433)	34	60	0.80	2.74E-04	3'ss	Br.
224	chr20: 264722- 270899	chr20: 264722- 270199	TCCAGGAGTTC CAGGTTCCGTG TTTCACTTCAAG CCCACT (434)	TTTGAAGTGGT CCAACCAAGTGT TCACTTCAAGCC CACT (435)	22	39	0.80	1.59E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
225	chr1: 53370762- 53373539	chr1: 53372283- 53373539	GGGCCTGATGA ATGACATCGCTT CCTCGGCAGTC ATGGGA (436)	GGGCCTGATGA ATGACATCGCA GCCTTCCCTGC ACCCACC (437)	30	52	0.77	2.84E-03	エクソン読み飛ばし	Br.
226	chr4: 5815889- 5825343	chr4: 5815889- 5819937	AGCCCCAGGAT GCCTCGCAGCT CTCGGAAGAAC TGGTGT (438)	AGCCCCAGGAT GCCTCGCAGAC GTGCCTTCTGC CATGATT (439)	16	28	0.77	1.45E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
227	chr20: 47741142- 47752369	chr20: 47741124- 47752369	ACTTGCCTGTGA ATTTTCGAGTCTT TCCCTCTGAAAC AGGT (440)	ACTTGCCTGTGA ATTTTCGAGGTG GCCCGGGAGAG TGGCCC (441)	15	26	0.75	1.83E-03	3'ss	Br.
228	chrX: 48933637- 48934088	chrX: 48933604- 48934088	TACCCGGGACA ACCCCAAGGCC GCCACCCAC CCCCAT (442)	TACCCGGGACA ACCCCAAGGGG CTCTGTGACCTC TGCCCC (443)	2	4	0.74	4.57E-02	3'ss	Br.
229	chr1: 67890660- 67890765	chr1: 67890642- 67890765	CATAGTGGAAG TGATAGATCTTC TTTTTACATT CAGTG (444)	CATAGTGGAAG TGATAGATCTGG CCTGAAGCACG AGGACA (445)	39	64	0.70	4.20E-07	3'ss	Br.
230	chr1: 156705701- 156706410	chr1: 156705701- 156706423	GCTGTACCTTCA GGAACAGGCC TTTCTCCAGGT TTCCA (446)	GCTGTACCTTCA GGAACAGGTT TCCATGCTGAG CTCCTG (447)	18	29	0.66	2.84E-03	3'ss	Br.
231	chr10: 101507147- 101514285	chr10: 101507147- 101510125	TAAAGCGACTCA TTGAGCAGGAG GTGGTATAACA GACAGA (448)	TAAAGCGACTCA TTGAGCAGGCA AAAGGCAGGAT TGTGGT (449)	29	46	0.65	1.78E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
232	chr12: 117595889- 117603289	chr12: 117595888- 117603289	TGGGAATCTGG CCAGAGAAGTC TTTCTGTCTTGT TTTGAA (450)	TGGGAATCTGG CCAGAGAAGGT GCTTGACATCCT CCAGCA (451)	31	49	0.64	3.09E-04	3'ss	Br.
233	chr2: 114472772- 114476730	chr2: 114475427- 114476730	AGAAAAACATCGA ATTGAGAGCTTG ATAATGGAACTA TACA (452)	AGAAAAACATCGA ATTGAGAGAGTT CCAGAAGACAG CGAAC (453)	8	13	0.64	2.66E-02	エクソン読み飛ばし	Br.
234	chr11: 504996- 507112	chr11: 504996- 506608	CGTCCGCCAGT CGTCCCGAGGC ATGAAGAACTCT TGA CTG (454)	AGCCGGGCGTT GGGGGAAAGGC ATGAAGAACTCT TGA CTG (455)	34	53	0.63	1.78E-02	5'ss	Br.
235	chrX: 123224814- 123227867	chrX: 123224614- 123227867	ACTAATCTTCAG CATGCCATTCTG GCGTGGCACAA GCCTAA (456)	CAAACACCTCTT GATTATAATCGG CGTGGCACAAAG CCTAA (457)	14	22	0.62	2.22E-04	エクソン包含	Br.
236	chr9: 140622981- 140637822	chr9: 140622981- 140637843	CACCACAAAATC ACAGACAGCTT GCTTGCCTTTTG TTTTA (458)	CACCACAAAATC ACAGACAGCAG CTGCAGTATCTC GGAAG (459)	37	57	0.61	6.00E-04	3'ss	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
237	chr2: 152324660- 152325154	chr2: 152325065- 152325154	CTCCTACTACAC AATCTAAGATTT CAGAAATGGCC AAAGA (460)	AGAGCTCAAAG AAGTGTTTAATT TCAGAAATGGC CAAAGA (461)	34	52	0.60	2.66E-02	エクソン 飛ばし	Br.
238	chr12: 95660408- 95663814	chr12: 95660408- 95663826	ATTTCCAGAGGA TTTACACTTTTG CTTGACAGGGT CAGTG (462)	ATTTCCAGAGGA TTTACACTGGTC AGTGCTGCTTG CCCAT (463)	49	74	0.58	1.10E-04	3'ss	Br.
239	chr7: 44880611- 44887567	chr7: 44880611- 44882875	GAGTCGGCGCC GAGAACATGTTT CCTGTGGGCCG CATCCA (464)	CACAGAGAGCT GGGCTACAGTT TCCTGTGGGCC GCATCCA (465)	5	8	0.58	4.45E-02	エクソン 読み 飛ばし	Br.
240	chr10: 75554088- 75554298	chr10: 75554088- 75554313	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGTGG TTTCTCCACAG GTTCC (466)	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGGTT CCCGGCCCCCA AGTCGC (467)	46	68	0.55	4.09E-04	3'ss	Br.
241	chrX: 123224614- 123224703	chrX: 123224614- 123227867	CAACACCTCTT GATTATAACACG CAGGTAACATG GATGT (468)	CAACACCTCTT GATTATAATCGG CGTGGCACAAG CCTAA (467)	14	21	0.55	2.21E-02	エクソン 包含	Br.
242	chr2: 86398468- 86400772	chr2: 86398435- 86400772	TACTCCAGCTTC AGCAACAGCAC CTACAGAAGCG GCTCAA (469)	TACTCCAGCTTC AGCAACAGCAG GTGATACCTGT CGGTC (470)	30	44	0.54	8.18E-03	3'ss	Br.
243	chr17: 47882807- 47888837	chr17: 47886570- 47888837	TCTCAGCTGAC GAATGCAAGGC ACCAACGGAGA GACAGCT (471)	GGCATGCAACC AGGCACCAAGC ACCAACGGAGA GACAGCT (472)	13	19	0.51	4.21E-03	エクソン 読み 飛ばし	Br.
244	chr1: 109743522- 109745534	chr1: 109743522- 109745565	TCAAATCATTTA CCTCCAAGCAG CCAGCTCCTGT CACCAT (473)	TCAAATCATTTA CCTCCAAGAGG ACTCCTGATGG ATTGA (474)	9	13	0.49	3.77E-02	3'ss	Br.
245	chr11: 502249- 504823	chr11: 502181- 504823	AGCAAAAAGGG GTGTCTCAGAA CTCCGGCCTGT GAAACT (475)	AGCAAAAAGGG GTGTCTCAGGC CACTCTTCACCT CCACCA (476)	35	49	0.47	2.40E-02	3'ss	Br.
246	chr6: 31611971- 31612083	chr6: 31611971- 31612301	TGTTGCCTCCG CGGCCGCAGGA CAGCAGGTGCC AGGCTTC (477)	TGGTCATGGCC AAACCCTGGGA CAGCAGGTGCC AGGCTTC (478)	44	60	0.44	5.91E-04	エクソン 包含	Br.
247	chr20: 30310151- 30310420	chr20: 30310133- 30310420	TGCCTAAGGCG GATTTGAATCTC TTTCTCTCCCT CAGAA (479)	TGCCTAAGGCG GATTTGAATAAT CTTATCTTGCT TTGGA (480)	63	84	0.41	4.16E-05	3'ss	Br.
248	chr6: 31612191- 31612301	chr6: 31611971- 31612301	TGGTCATGGCC AAACCCTGGGC TCCACCCTCATC CAGCTG (481)	TGGTCATGGCC AAACCCTGGGA CAGCAGGTGCC AGGCTTC (478)	51	68	0.41	4.27E-03	エクソン 包含	Br.
249	chr10: 34649187- 34661425	chr10: 34649187- 34663801	TGCAGATTCCAA AAGAAACGAAA GCAGAAGATGA GGATAT (482)	CCTTCCACCCAA GGGAACTGAAA GCAGAAGATGA GGATAT (483)	49	63	0.36	4.56E-02	エクソン 包含	Br.
250	chr4: 860289- 860743	chr4: 860322- 860743	AGGAGGGCCCC CTGCCGCTGGC AACAACCTCCA GCCCTGC (484)	AGGAGGGCCCC CTGCCGCTGCT GACCCCTTTGG CCCGCTT (485)	43	54	0.32	1.35E-02	3'ss	Br.
251	chr8: 99054946- 99057170	chr8: 99055003- 99057170	AACAACCTGCCC AGCTTTGAGTG GCAATAATATTG AACTGG (486)	AACAACCTGCCC AGCTTTGAGGA AATCTGAAATAG AGTACT (487)	3	4	0.32	4.44E-02	3'ss	Br.
252	chr8: 48694815- 48694938	chr8: 48691654- 48694938	GTTGTGCCCAT GACCTCCAGGT TAGGATTAATTG AGTGGC (488)	GTTGTGCCCAT GACCTCCAGTG ATCCCAGGGCA CCGCCGT (489)	66	81	0.29	4.37E-02	エクソン 包含	Br.
253	chr20: 57470739- 57473995	chr20: 57470739- 57478585	GTTAATGGGTTT AATGGAGAGGG CGGCGAAGAGG ACCCGC (490)	GTTAATGGGTTT AATGGAGATGA GAAGGCAACCA AAGTGC (491)	57	68	0.25	2.24E-02	エクソン 包含	Br.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log2 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
254	chr20: 57474040- 57478585	chr20: 57470739- 57478585	GCAAGGAGCAA CAGCGATGGTG AGAAGGCAACC AAAGTGC (492)	GTTAATGGGTTT AATGGAGATGA GAAGGCAACCA AAGTGC (491)	59	69	0.22	4.34E-03	エクソン ン包含	Br.
255	chr19: 17339118- 17339611	chr19: 17339118- 17339617	AGTTTGAGATGA AGCGAATGGAT CCTGGCTTCCT GGACAA (493)	AGTTTGAGATGA AGCGAATGCTC CCCCTACCAGG GGTCGC (494)	79	91	0.20	2.28E-02	エクソン ン包含	Br.
256	chrX: 2209644- 2326785	chrX: 2310515- 2326785	AGAAACCTTGAA CGACAAAGTGG AATTTTATACT GTGAC (495)	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA CGTGAGTCTTG CTGTGT (496)	84	95	0.18	4.29E-02	エクソン ン読み 飛ばし	Br.
257	chrY: 2159644- 2276785	chrY: 2260515- 2276785	AGAAACCTTGAA CGACAAAGTGG AATTTTATACT GTGAC (495)	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA CGTGAGTCTTG CTGTGT (496)	84	95	0.18	4.29E-02	エクソン ン読み 飛ばし	Br.
258	chr11: 67815439- 67815553	chr11: 67815439- 67816345	ACCCCTTTGGC ATCGATCCTGC CCTTTCCTCAGC ACAAGA (497)	ACCCCTTTGGC ATCGATCCTATT TGGAGCCTGGC TGCCAA (498)	0	60	5.93	5.12E-05	3'ss	CLL
259	chr2: 97285513- 97297048	chr2: 97285499- 97297048	TGGGAGGAGCA TGTCACAGAGT TTCCCTTATAGG ACTGG (9)	TGGGAGGAGCA TGTCACAGGA CTGGCTGGACA ATGGCCC (10)	0	59	5.91	7.08E-07	3'ss	CLL
260	chr10: 93244412- 93244921	chr10: 93244412- 93244936	TAAAGTGTGGC TTTACTTAATTT ATCTTTACAGAT ACT (499)	TAAAGTGTGGC TTTACTTAATAC TGCAACAATTT AGTT (500)	0	51	5.70	5.10E-07	3'ss	CLL
261	chr21: 47970657- 47971529	chr21: 47970657- 47971546	ACCTCGTCAGA AACAACCAGAG TTCCCCGTTTC TAGAGG (501)	ACCTCGTCAGA AACAACCAGAG GTTGGACCAGC CTCAATG (502)	0	48	5.61	2.38E-05	3'ss	CLL
262	chr22: 50966161- 50966940	chr22: 50966146- 50966940	TCATCCAGAGC CCAGAGCAGGG GATGTCTGACC AGATGCA (173)	TCATCCAGAGC CCAGAGCAGAT GCAAGTGCTGC TGGACCA (174)	0	48	5.61	3.58E-03	3'ss	CLL
263	chr13: 26970491- 26971275	chr13: 26970491- 26971289	AAAGATTTCAGA AGAAATACTATT TCTCTTCAGGT ATAC (503)	AAAGATTTCAGA AGAAATACGTAT ACCAACTGCAG CCTTA (504)	0	39	5.32	1.50E-02	3'ss	CLL
264	chr5: 865696- 869359	chr5: 865696- 870587	CCAAAAGAGGG GATAATGAGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (505)	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (129)	0	39	5.32	4.28E-05	エクソン ン包含	CLL
265	chr22: 39064137- 39066874	chr22: 39064137- 39066888	CTCTCTCCAACC TGCAATCTCATC TCGCCACAGT TGGAT (140)	CTCTCTCCAACC TGCAATCTTTGG ATCGATCAACCC GGGA (141)	0	38	5.29	4.92E-04	3'ss	CLL
266	chr10: 89519557- 89527429	chr10: 89516679- 89527429	TCATCTTGAAAA ATGAAAATTCCT ATTTTACAGCTG AGGA (506)	TCATCTTGAAAA ATGAAAATGTGG ATAGGCATGTA GACCT (507)	0	34	5.13	3.62E-05	3'ss	CLL
267	chr20: 35282126- 35284762	chr20: 35282104- 35284762	TTTGAGGGGAAT GGGCTACATCC CCTTGGTTCTCT GTTAC (35)	TTTGAGGGGAAT GGGCTACATAC CATCTGCCAGC ATGACT (36)	0	34	5.13	3.01E-05	3'ss	CLL
268	chr10: 102276734- 102286155	chr10: 102276717- 102286155	ACCTGTCTACC AGCCTGTGTTTT CTGCCACCTAC AGGAT (508)	ACCTGTCTACC AGCCTGTGGAT AGACCATGAAG CTGAAG (509)	1	64	5.02	4.28E-05	3'ss	CLL
269	chr14: 75356052- 75356580	chr14: 75356052- 75356599	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCC TTTGATTGTCTT TTCAGC (89)	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCT GTTGGAGACAC AGTTGCA (90)	1	62	4.98	8.04E-09	3'ss	CLL
270	chr19: 16264018- 16265147	chr19: 16264018- 16265208	TGACACAGCCC TGCAGGCAGGG TCCGTGCAGGA CCTTTCC (510)	TGACACAGCCC TGCAGGCAGAA GGATCCCGCAA ACGTGGA (511)	1	59	4.91	4.19E-04	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
271	chr7: 102074108- 102076648	chr7: 102074108- 102076671	GCGGGGCGAG GGCAGCTCCGC GTTTCTCTGAAT TCTCCCC (512)	GCGGGGCGAG GGCAGCTCCGC GAAGGAACGTC CCAGGGAT (513)	1	59	4.91	8.04E-09	3'ss	CLL
272	chr1: 101458310- 101460665	chr1: 101458296- 101460665	TCTTTGGAAAT CTAATCAATTTT CTGCCTATAGG GGAAG (25)	TCTTTGGAAAT CTAATCAAGGG AAGGAAGATCTA TGAAC (26)	0	29	4.91	3.49E-03	3'ss	CLL
273	chr7: 99954506- 99955849	chr7: 99954506- 99955842	CCACCTCACCAT CACCCAGGGCA GCCCTCCACA GGGCCC (514)	CCACCTCACCAT CACCCAGGGCC TCAGGCAGCCC CTCCAC (515)	0	29	4.91	1.26E-02	3'ss	CLL
274	chr19: 23545541- 23556543	chr19: 23545527- 23556543	GATGGTGGATG AACCCACAGTTT TTTTTTTCAGG TATAT (11)	GATGGTGGATG AACCCACAGGT ATATGTCCTCAT TTTCCT (12)	1	57	4.86	7.10E-04	3'ss	CLL
275	chr3: 108403188- 108405274	chr3: 108403188- 108405291	GCCAACTAGTA GCCCCCTGCT CTCTGCCTCTTA CAGATG (516)	GCCAACTAGTA GCCCCCTGAT GACTGGCATAG CCTGGGC (517)	1	56	4.83	2.18E-05	3'ss	CLL
276	chr17: 71198039- 71199162	chr17: 71198039- 71199138	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAATCA TTACTTCTAGAT GATGC (31)	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAAGTT TTGATTCATGGA TTCAC (32)	0	27	4.81	1.14E-04	3'ss	CLL
277	chr8: 41040823- 41046743	chr8: 41040823- 41046767	AACCGGGGGAG CGAGGCACGTT TCTTTCCCCACC TTTCTA (518)	AACCGGGGGAG CGAGGCACGGA GTGTACCTCACA GCCTTC (519)	0	27	4.81	8.95E-03	3'ss	CLL
278	chr11: 62376298- 62376433	chr11: 62376277- 62376433	CACACAGACTG CGTTCGATGAG TGTCTTCCCCCT GCCTTA (520)	CACACAGACTG CGTTCGATGCC TTGCTGTTCCAC CTGATG (521)	1	54	4.78	3.38E-06	3'ss	CLL
279	chr14: 74358911- 74360478	chr14: 74358911- 74360499	AGTTAGAATCCA AACCAGAGTGTT GTCTTTTCTCCC CCCA (61)	AGTTAGAATCCA AACCAGAGCTC CTGGTACAGTTT GTTCA (62)	0	26	4.75	9.14E-07	3'ss	CLL
280	chr11: 4104212- 4104471	chr11: 4104212- 4104492	CATAAAATTCTA ACAGCTAATCT CTTTCCTCTGTC TTCA (69)	CATAAAATTCTA ACAGCTAAGCA AGCACTGAGCG AGGTGA (70)	2	79	4.74	1.89E-06	3'ss	CLL
281	chr17: 62574712- 62576906	chr17: 62574694- 62576906	AGACCTACCAG AAGGCTATGTGT TTATTAATTTTAC AGAA (39)	AGACCTACCAG AAGGCTATGAA CAGAGGACAAC GCAACAA (40)	0	25	4.70	1.18E-02	3'ss	CLL
282	chr7: 76943820- 76950041	chr7: 76943806- 76950041	GTTTTTACCTCT GCCTCCTGATCT CTCATCCTAGGT TTTC (522)	GTTTTTACCTCT GCCTCCTGGTTT TCATACTCTGCA CACC (523)	1	49	4.64	1.80E-08	3'ss	CLL
283	chr20: 62701988- 62703210	chr20: 62701988- 62703222	AGAACTGCACC TACACACAGCC CTGTTACAGGT GCAGAC (29)	AGAACTGCACC TACACACAGGT GCAGACCCGCA GCTCTGA (30)	0	24	4.64	3.30E-05	3'ss	CLL
284	chr3: 129284872- 129285369	chr3: 129284860- 129285369	CACTGCTGGGA GAGTGGAAGTT GCTTCCACAGAT TCCTGA (524)	CACTGCTGGGA GAGTGGAAGAT TCCTGAGAGCT GCCGGCC (525)	0	24	4.64	1.42E-07	3'ss	CLL
285	chr11: 33080641- 33083060	chr11: 33080641- 33083075	GATTTTGGAGA GGCAACCAACT TTGTTTTTCA GATTCC (526)	GATTTTGGAGA GGCAACCAAAAT CCCTGGACTTT GTCACC (527)	0	23	4.58	1.27E-04	3'ss	CLL
286	chr1: 179835004- 179846373	chr1: 179834989- 179846373	TCACTCAAACAG TAAACGAGTTT ATCATTTACAGG TATG (53)	TCACTCAAACAG TAAACGAGGTAT GTGACGCATT CCAGA (54)	0	23	4.58	1.48E-03	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
287	chr2: 23977668- 23980287	chr2: 23977644- 23980287	TGCAGAACTGG ATAAAGAAGGT ATTTTTTTGTCT CAATT (528)	TGCAGAACTGG ATAAAGAAGGT GCTTCTAAAGTA AAGAAA (529)	0	23	4.58	2.35E-02	3'ss	CLL
288	chr5: 1579622- 1585098	chr5: 1581810- 1585098	ACTCTTATGCAG TCCCCATGAGG TTATGCTTATGT TTCTC (530)	ACTCTTATGCAG TCCCCATGAGG AGATCCTAGTCT CACCA (531)	0	23	4.58	4.37E-03	3'ss	CLL
289	chr6: 30884736- 30884871	chr6: 30884736- 30884881	AGTGTTTTACCA TGGATGTTGTCA TTCCAGGGCTC CTCAG (532)	AGTGTTTTACCA TGGATGTTGGC TCCTCAGTGGC TGTGAC (533)	0	23	4.58	2.41E-04	3'ss	CLL
290	chr6: 49416664- 49419178	chr6: 49416640- 49419178	TTTATGATGCTG CTTTAAAGTTTT GTTAATGTTTTT CTTT (534)	TTTATGATGCTG CTTTAAAGCTCA TTAATGAAATTG AAGA (535)	0	23	4.58	1.66E-02	3'ss	CLL
291	chr8: 61741365- 61742868	chr8: 61741365- 61742880	ATCTAAAAACAG AAGAGCAGGTC CTTTTTAGGTG CAAAA (536)	ATCTAAAAACAG AAGAGCAGGTG CAAAAACCTCAA GCTAT (537)	0	23	4.58	3.15E-03	3'ss	CLL
292	chr2: 109102364- 109102954	chr2: 109102364- 109102966	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATT TACCCCCAGATA CAGCT (1)	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATA CAGCTGGCTGA AATAAC (2)	2	68	4.52	3.76E-08	3'ss	CLL
293	chr15: 72859518- 72862504	chr15: 72859518- 72862517	GGATTGCAGCC AACACAAAGTTT CTCTTCATAGGA ATGTC (538)	GGATTGCAGCC AACACAAAGGA ATGTCCCAATG CCATGT (539)	0	22	4.52	5.30E-05	3'ss	CLL
294	chr5: 109181707- 109183328	chr5: 109181707- 109183357	GGTTTCGAGTTT GAATAGTGTGTT GCTTGTGTTGTT GTTT (540)	GGTTTCGAGTTT GAATAGTGGTC AGATTGAAGTTA TCATG (541)	0	22	4.52	1.57E-02	3'ss	CLL
295	chr9: 125759640- 125760854	chr9: 125759640- 125760875	AAATGAAGAAAC TCCTAAAGCCTC TCTCTTCTTTG TTTA (67)	AAATGAAGAAAC TCCTAAAGATAA AGTCTGTGTTAT GACC (68)	0	22	4.52	5.36E-04	3'ss	CLL
296	chr11: 71939542- 71939690	chr11: 71939542- 71939770	GGATGACCGGG ATGCCTCAGTCA CTTTACAGCTGC ATCGT (47)	GGATGACCGGG ATGCCTCAGAT GGGGAGGATGA GAAGCCC (48)	2	65	4.46	7.66E-06	3'ss	CLL
297	chr11: 64877395- 64877934	chr11: 64877395- 64877953	CCACCGCCATC GACGTGCAGTA CCTCTTTTACC ACCAGG (167)	CCACCGCCATC GACGTGCAGGT GGGGCTCCTGT ACGAAGA (168)	2	65	4.46	2.31E-08	3'ss	CLL
298	chr19: 14031735- 14034130	chr19: 14031735- 14034145	TGCCTGTGGAC ATCACCAAGCCT CGTCTCCCA GGTGCC (59)	TGCCTGTGGAC ATCACCAAGGT GCCGCTGCC CTGTCAA (60)	0	21	4.46	1.50E-04	3'ss	CLL
299	chr11: 64676597- 64676742	chr11: 64676622- 64676742	CGCAAGTACTTC CTGCCCATCC AGCAGCACACA GTGGGA (542)	CGCAAGTACTTC CTGCCCAAGGT AGTGGTGAAGT TGAACC (543)	0	20	4.39	2.24E-03	3'ss	CLL
300	chr22: 24210086- 24210667	chr22: 24204389- 24210667	TTCATAACAAAC CAGTAAATCACA TTCAGGAATTCA CCAA (544)	TCATCAATGCCC CGACCTTGAC ATTGAGGAATTC ACCAA (545)	0	20	4.39	1.08E-04	5'ss	CLL
301	chr2: 24207701- 24222524	chr2: 24207701- 24222541	AAATTTAACATT ACTCATAGTTTT TGCTGTTTTACA GAGT (546)	AAATTTAACATT ACTCATAGAGTA AGCCATATCAA GACT (547)	0	20	4.39	2.96E-02	3'ss	CLL
302	chr11: 64119858- 64120198	chr11: 64119858- 64120215	CACCGGGAGCT GCAGGGCCGCC CCTTGTCATCC CAGGCA (548)	CACCGGGAGCT GCAGGGCCGGC ACGAGCAGCTG CAGGCC (549)	2	59	4.32	8.17E-07	3'ss	CLL
303	chr11: 68363686- 68367788	chr11: 68363686- 68367808	GGAGGTGGACC TGAGTGAACAAT TTCTCCCTCTT TTTAG (189)	GGAGGTGGACC TGAGTGAACCA CCCAACTGGTC AGCTAAC (190)	0	19	4.32	5.52E-04	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
304	chr11: 984190- 984644	chr11: 981299- 984644	ATTGGACACAG AGATGGGATAT CGTGACGTCTG CATCCAC (550)	CTGTCTCTAGG CTAAGCAGAATC GTGACGTCTGC ATCCAC (551)	0	19	4.32	5.03E-04	5'ss	CLL
305	chr17: 43522984- 43527983	chr17: 43523029- 43527983	GGGACCTCACC AAGCGCCCGCC CCTCATCAACCT GCAGAT (552)	GGGACCTCACC AAGCGCCCGAT CTGCAGGCAGG CCCTGAA (553)	0	19	4.32	5.14E-03	3'ss	CLL
306	chr9: 139837449- 139837800	chr9: 139837395- 139837800	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGGC CCCCGCCCGCG GACCTGG (175)	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGATC TGGAGCAACGA CCTGAC (176)	2	57	4.27	1.96E-04	3'ss	CLL
307	chr4: 56874548- 56875878	chr4: 56874548- 56875900	GAGTGTGAATC ATCTGTGAATTT CACATCACTCAT TTAAC (554)	GAGTGTGAATC ATCTGTGAACCA GCTGAAAGAAA CATTGG (555)	2	56	4.25	3.01E-02	3'ss	CLL
308	chr5: 139815842- 139818078	chr5: 139815842- 139818045	AGCATTGCTAGA AGCAGCAGCTT TTGCAGATCCTG AGGTA (19)	AGCATTGCTAGA AGCAGCAGGAA TTGGCAAAATGT CAACT (20)	1	37	4.25	3.83E-05	3'ss	CLL
309	chr22: 24204389- 24209938	chr22: 24204389- 24210667	TCATCAATGCCC CGACCTTGGTT CATGAACACATT GAGGT (556)	TCATCAATGCCC CGACCTTGAC ATTGAGGAATTC ACCAA (545)	0	18	4.25	3.60E-04	3'ss	CLL
310	chr3: 38038678- 38038959	chr3: 38038678- 38038973	GCATTTCTGAGA AGGCTCGGGTC CTCTCCCGCAG GGGCTG (557)	GCATTTCTGAGA AGGCTCGGGGG CTGGCTTTGAC CTACAG (558)	0	18	4.25	3.30E-03	3'ss	CLL
311	chr6: 109767078- 109767338	chr6: 109767065- 109767338	GCCAGTCCAGA GCCCTCAAGTT CTTCTCTCAGC TCTTGT (559)	GCCAGTCCAGA GCCCTCAAGCT CTTGTGGCCAT GGAGAAG (560)	1	36	4.21	6.38E-07	3'ss	CLL
312	chr1: 16803042- 16803424	chr1: 16802999- 16803424	TGGCCGAGGCG CTGACCAAGAC CTTACTCAGGG GATCCTC (561)	TGGCCGAGGCG CTGACCAAGGC TGAGGGCAGAG GAGGCCT (562)	2	54	4.20	1.35E-04	3'ss	CLL
313	chr2: 103348888- 103353104	chr2: 103348888- 103353104	TCTACTTGGTGG GCTTCTTGCAAT TATTTGTTTTA GGAT (563)	TCTACTTGGTGG GCTTCTTGCAAT TGTTGGTGTC GCAT (564)	3	72	4.19	1.68E-06	3'ss	CLL
314	chr14: 78203438- 78205120	chr14: 78203418- 78205120	GCTCCTGCTCA GTATATCCGTTT TTATCTGCTTTC TTCAG (565)	GCTCCTGCTCA GTATATCCGATA CACACCATCTCA GCAAG (566)	0	17	4.17	3.99E-04	3'ss	CLL
315	chr3: 122152652- 122156016	chr3: 122152635- 122156016	GAAATAGGGCA CAGATCCAGTTT TTCTTTAATTTA GACT (567)	GAAATAGGGCA CAGATCCAGAC TGTGATAGATGC CAACAT (568)	0	17	4.17	7.71E-03	3'ss	CLL
316	chr18: 33724997- 33725896	chr18: 33724997- 33725910	GCAACCTGTGTT TTACAAAGGTTT TATTTTTAGAT GGTG (569)	GCAACCTGTGTT TTACAAAGATGG TGTCTACAGCA GCCA (570)	1	33	4.09	3.11E-03	3'ss	CLL
317	chr7: 94157562- 94162500	chr7: 94157562- 94162516	GTATCAAAGTGT GGACTGAGATTT GTCTTCCTTTAG GATT (27)	GTATCAAAGTGT GGACTGAGGAT TCCATTGCAAG CCACA (28)	1	33	4.09	4.37E-04	3'ss	CLL
318	chr4: 39868635- 39871013	chr4: 39868617- 39871013	CCCCTGAAGTA CTAGCAAAGCAT GTAAATATTTTA TAGGT (571)	CCCCTGAAGTA CTAGCAAAGGT ACAGGCAATTAA ACTTCT (572)	0	16	4.09	1.12E-04	3'ss	CLL
319	chr10: 99502921- 99504468	chr10: 99502921- 99504485	GTTCTCACTTT GAATGAGGTGT TTTTGATTCTGC AGGTG (573)	GTTCTCACTTT GAATGAGGGTG CATGGTACTCA GTAGGT (574)	1	31	4.00	1.17E-04	3'ss	CLL
320	chr1: 226036315- 226036597	chr1: 226036255- 226036597	TCAGCCCTCTG AACTACAAAGGT GTTTGTTCACAG AGATC (93)	TCAGCCCTCTG AACTACAAAACA GAAGAGCCTGC AAGTGA (94)	0	15	4.00	6.99E-03	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
321	chr20: 31983014- 31984566	chr20: 31982922- 31984566	TCTTGGGAAGGC AGAGAAAAGATA TTTCTAGAGCAT TTGGG (575)	TCTTGGGAAGGC AGAGAAAAGTCT ACCTCGAGACC TATGGC (576)	0	15	4.00	4.25E-03	3'ss	CLL
322	chr2: 64456774- 64456978	chr2: 64456774- 64478252	AACCCGGAGAG AAAAGGGAGTTT GTTTTAGGTCA GAGTC (577)	AACCCGGAGAG AAAAGGGAGCA ACTGATGTTGCC ATGCAG (578)	0	15	4.00	5.64E-03	3'ss	CLL
323	chr11: 92887382- 92895871	chr11: 92887443- 92895871	AATCTTCCCCAA GATGTATGTTCT ATGTTCCAGCA GAGAT (579)	AATCTTCCCCAA GATGTATGGTTA TATCAATCAGTG AAAA (580)	1	30	3.95	7.37E-04	3'ss	CLL
324	chr18: 43459192- 43460039	chr18: 43459179- 43460039	CTCTCTTGTGTCAG ACAAGCAGTTGT CTCTTCCAGGTA ATGG (581)	CTCTCTTGTGTCAG ACAAGCAGGTA ATGGAGACTATA CAGTG (582)	1	30	3.95	2.23E-02	3'ss	CLL
325	chr5: 138724290- 138725368	chr5: 138724274- 138725368	GCAGAGCTGTG GCTTACCAGTC CCTCCTTGTTC AGATGT (583)	GCAGAGCTGTG GCTTACCAGAT GTGGCAAAATCT GGCAAA (584)	1	30	3.95	1.23E-03	3'ss	CLL
326	chr17: 58163509- 58165557	chr17: 58163487- 58165557	TGCAGGAGACC GGCTTTTGGGT CCCCTTCTTATA CCCCTC (585)	TGCAGGAGACC GGCTTTTGGATA CTGCTAATCAGT CCTAG (586)	1	29	3.91	7.83E-03	3'ss	CLL
327	chr1: 185056772- 185060696	chr1: 185056772- 185060710	AGTTACAACGAA CACCTCAGTGA CTCTTTTACAGG AGGCA (162)	AGTTACAACGAA CACCTCAGGAG GCAATAACAGAT GGCTT (163)	1	29	3.91	2.95E-05	3'ss	CLL
328	chr10: 99219232- 99219415	chr10: 99219283- 99219415	TCTTGCCAGAG CTGCCACGCT CTCCACCTCA GCTGCCT (587)	TCTTGCCAGAG CTGCCACGCT TCTTTCCTTGCT GCTGGA (588)	0	14	3.91	5.04E-05	3'ss	CLL
329	chr4: 152022314- 152024139	chr4: 152022314- 152024022	CCATGGTCAAAA AATGGCAGCAC CAACAGGTCCG CCAAAT (344)	CCATGGTCAAAA AATGGCAGACA ATGATTGAAGCT CACGT (345)	0	14	3.91	4.36E-02	3'ss	CLL
330	chr1: 212515622- 212519131	chr1: 212515622- 212519144	ATCAGAAATTGCG TACAACAGGTTT CTTTAAAGCTC CTGG (65)	ATCAGAAATTGCG TACAACAGCTCC TGGAGCTTTTGG ATAG (66)	3	57	3.86	4.89E-06	3'ss	CLL
331	chr1: 156552962- 156553113	chr1: 156552962- 156553129	GCAGGCTGCCC GGGACTCTGGC TCTCTTCTCTC AGGGGA (589)	GCAGGCTGCCC GGGACTCTGGG GACATGAAGGG ACAGTGG (590)	4	69	3.81	2.04E-07	3'ss	CLL
332	chr6: 109767165- 109767338	chr6: 109767065- 109767338	GCCAGTCCAGA GCCCTCAAGTC TTTACCAGACTT GCAGGG (591)	GCCAGTCCAGA GCCCTCAAGCT CTTGCGCCAT GGAGAAG (560)	2	41	3.81	4.40E-03	3'ss	CLL
333	chr20: 34144042- 34144725	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGC TCCCTCCAC CCCAGGT (49)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGGACAA ATCAGTT (50)	5	81	3.77	1.48E-08	3'ss	CLL
334	chr17: 7131030- 7131295	chr17: 7131102- 7131295	CTATTTCACTCT CCCCGAACT ATCCAGGTTCT CCTCC (33)	CTATTTCACTCT CCCCGAAATG AGCCCATCCAG CCAATT (34)	1	25	3.70	2.79E-05	3'ss	CLL
335	chr6: 110085185- 110086201	chr6: 110085185- 110086215	TTCCCACTGGTC GCCTGCAGGTA TTTCTCTTAGA CTGGC (592)	TTCCCACTGGTC GCCTGCAGACT GGCATCCTTCG AACCAG (593)	1	25	3.70	3.91E-03	3'ss	CLL
336	chr7: 889240- 889468	chr7: 889240- 889559	TGTAATGGGG AAGCGCTGTTT CTACAGACTGC CATTGC (594)	TGTAATGGGG AAGCGCTGTGC GACGACTGTAA GGGCAAG (595)	1	25	3.70	2.18E-05	3'ss	CLL
337	chr12: 112915534- 112915638	chr12: 112915534- 112915660	TCAATGCAAATA TCATCATGGATT TTCTTCTAAAT TTCT (596)	TCAATGCAAATA TCATCATGCCTG AATTTGAAACCA AGTG (597)	0	12	3.70	1.92E-03	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
338	chr14: 56100059- 56101230	chr14: 56100059- 56101243	ACAAATCAACTG GAAAGCAATTAC TGTTTTCAGGCA GTCT (598)	ACAAATCAACTG GAAAGCAAGCA GTCTGCAGAAC TAAATA (599)	0	12	3.70	1.38E-03	3'ss	CLL
339	chr17: 2266428- 2266727	chr17: 2266428- 2266758	CAAGCGCCCA GCCCTGGGGC TGGAGGCTGAG CCCCGGC (600)	CAAGCGCCCA GCCCTGGGGAT CCGGAAACGGC ACTCAAG (601)	0	12	3.70	2.10E-02	3'ss	CLL
340	chr19: 16264018- 16265158	chr19: 16264018- 16265208	TGACACAGCCC TGCAGGCAGGA CCTTCCCCCTC CCTAGT (602)	TGACACAGCCC TGCAGGCAGAA GGATCCCGCAA ACGTGGA (511)	0	12	3.70	4.53E-05	3'ss	CLL
341	chr1: 186324917- 186325417	chr1: 186324900- 186325417	AGTTGCCATTCC ATTACATGTCTT TACTTTCCTGAA GCTT (603)	AGTTGCCATTCC ATTACATGCTTC AAGCTTAGATGA TGTT (604)	0	12	3.70	4.52E-03	3'ss	CLL
342	chr3: 56649300- 56649931	chr3: 56649300- 56649949	ACTGATTAAAA TCTTGGTGGTG ATTCTCTTTGC CAGTT (605)	ACTGATTAAAA TCTTGGTGTGA TACAATACAAAT GGAA (606)	4	62	3.66	9.33E-05	3'ss	CLL
343	chr6: 10723474- 10724788	chr6: 10723474- 10724802	CCGGGGCCTTC GTGAGACCGCT TGTTTCTGCAG GTGCAG (95)	CCGGGGCCTTC GTGAGACCGGT GCAGGCCTGGG GTAGTCT (96)	4	58	3.56	3.53E-06	3'ss	CLL
344	chr3: 184587316- 184588487	chr3: 184587316- 184588503	AGGCTATTGTTG CAGACCGGGCT GTTTTCTTACA GATGG (607)	AGGCTATTGTTG CAGACCGGATG GTAGAAATCCTA TTCCA (608)	1	22	3.52	2.36E-03	3'ss	CLL
345	chr4: 3124663- 3125976	chr4: 3124663- 3127275	CCTTCAAGAAA ACAAAAAGTCG CTTTTCCAGTG GCGGT (609)	CCTTCAAGAAA ACAAAAAGGCA AAGTGCTCTTAG GAGAA (610)	1	22	3.52	1.60E-02	3'ss	CLL
346	chr9: 123933826- 123935634	chr9: 123933826- 123935520	ACACGGAGCTC AAGAAACAGTTT CTTCCAGAACTA CCAGC (611)	ACACGGAGCTC AAGAAACAGAT GGCAAACCAAA AAGATT (612)	2	33	3.50	1.45E-05	3'ss	CLL
347	chr19: 5595521- 5598803	chr19: 5595508- 5598803	CAAGCAGGTCC AAAGAGAGATT TGGTAAACAGA GCTCCA (138)	CAAGCAGGTCC AAAGAGAGAAG CTCCAAGAGTC AGGATCG (139)	6	76	3.46	9.28E-05	3'ss	CLL
348	chr5: 78608321- 78610192	chr5: 78608321- 78610079	GACTTCGAACAT TTAAACAGTGTG TTACAGGTAGAA GAGA (613)	GACTTCGAACAT TTAAACAGAGGT ATCCTGGGCAA GTCAT (614)	4	54	3.46	7.66E-03	3'ss	CLL
349	chr2: 231050873- 231065600	chr2: 231050859- 231065600	ACCACGAAGGG TCACACAAGTCT ATTGGTCCAG GGGCAG (615)	ACCACGAAGGG TCACACAAGGG GCAGCCTCACC TGGGCAT (616)	2	32	3.46	1.25E-02	3'ss	CLL
350	chr1: 52880319- 52880412	chr1: 52880319- 52880433	CGATCTCCCAAA AGGAGAAGTCT GACCACTCTTT CTACA (55)	CGATCTCCCAAA AGGAGAAGCCC CTCCCCTCGCC GAGAAA (56)	1	21	3.46	1.57E-05	3'ss	CLL
351	chr2: 69015785- 69034404	chr2: 69015088- 69034404	TTAACAAACACG TGAATCTACAGT GTTTGGCCAGC GCTTG (617)	TGCTGGCACAC CCTGTGGAGCA GTGTTTGGCCA GCGCTTG (618)	0	10	3.46	8.22E-03	5'ss	CLL
352	chr5: 156915521- 156916109	chr5: 156915497- 156916109	CGCCCCAGGGC AAGCGAAAGGT GTTCTTGACTT GTGCGT (619)	CGCCCCAGGGC AAGCGAAAGGT GATCAACACTCC GGAAT (620)	0	10	3.46	1.97E-03	3'ss	CLL
353	chr9: 115934002- 115935732	chr9: 115933986- 115935732	TGGTACAACTTC AGGAAAAGTCT GTTTGTGTTGCA GTGTT (621)	TGGTACAACTTC AGGAAAAGTGT TAGCCCTCCAG GCCCA (622)	0	10	3.46	6.70E-03	3'ss	CLL
354	chr14: 50808004- 50808849	chr14: 50807950- 50808849	TGGATTTGCTCG GCTTTTGATTT GATTCCAGCCTT CCGC (623)	TGGATTTGCTCG GCTTTTGACTGG ACCGAGTGACT ACTAT (624)	1	20	3.39	1.52E-04	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
355	chr18: 9133520- 9136361	chr18: 9133508- 9136361	GATGAGGACCC CCACATAGGTTT CCAAACCAGGA TGGCCA (625)	GATGAGGACCC CCACATAGGGA TGGCCATAGCA GCCACAA (626)	5	61	3.37	3.06E-06	3'ss	CLL
356	chr10: 99214556- 99215395	chr10: 99214556- 99215416	TACCTCTGGTTC CTGTGCAGTCTT CGCCCCCTCTTT CTTA (13)	TACCTCTGGTTC CTGTGCAGTCTT GTGGCACTTGC CCTGG (14)	3	39	3.32	2.21E-05	3'ss	CLL
357	chr2: 225670231- 225670842	chr2: 225670246- 225670842	TGTTTTAAATTC CATAGCAGCTAT TTCTACAGTAAA CCAT (627)	TGTTTTAAATTC CATAGCAGCATT TTCATCAATAGC TATT (628)	2	29	3.32	8.44E-06	3'ss	CLL
358	chrX: 153323986- 153357641	chrX: 153298008- 153357641	GCTGGGATGTT AGGGCTCAGCC TGTCGTCCAG GACCCAG (629)	GCTGGGATGTT AGGGCTCAGGG AAGAAAAGTCA GAAGACC (630)	1	19	3.32	2.06E-02	3'ss	CLL
359	chr16: 72139523- 72139882	chr16: 72139523- 72139903	CTGGTTATTGCA AATTAAGGTCT TTGCCGTCCCC TCCTA (631)	CTGGTTATTGCA AATTAAGGTCT TCAACCCAGG ATTGG (632)	0	9	3.32	6.10E-05	3'ss	CLL
360	chr5: 869519- 870587	chr5: 865696- 870587	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGTTT CTTTCAGGGCC TGCCAT (128)	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (129)	4	48	3.29	1.01E-06	エクソン ン包含	CLL
361	chrX: 70516897- 70517210	chrX: 70516897- 70517226	GGTCATGCTAAT GAGACAGGTCT GTTGTTTTTTTA GATTT (633)	GGTCATGCTAAT GAGACAGGATT TGATGAGCGCG CAAGAA (634)	8	82	3.21	5.22E-07	3'ss	CLL
362	chr16: 47347747- 47399698	chr16: 47347734- 47399698	GTCAGCATTTGC AGACTTTGTTTC TTTTGGCAGATG GAGA (635)	GTCAGCATTTGC AGACTTTGATGG AGATGGACACA TGGAT (636)	2	26	3.17	7.43E-04	3'ss	CLL
363	chr5: 138725125- 138725368	chr5: 138724274- 138725368	GCAGAGCTGTG GCTTACCAGACT TCTCCCTTTCCA GGCCC (637)	GCAGAGCTGTG GCTTACCAGAT GTGGCAAAATCT GGCAA (584)	2	26	3.17	1.17E-03	3'ss	CLL
364	chr11: 62648919- 62649352	chr11: 62648919- 62649364	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGCC CCCATTTCAGGT CTGAAG (165)	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGGT CTGAAGGGGCG TCTCGAT (166)	0	8	3.17	6.70E-03	3'ss	CLL
365	chr11: 64002365- 64002911	chr11: 64002365- 64002929	TGCAGCTGGCC CCCGCCAGGT CTTTCTCTCCC ACAGGC (638)	TGCAGCTGGCC CCCGCCAGGC CCCTGTCTCCC AGCCTGA (639)	0	8	3.17	2.22E-02	3'ss	CLL
366	chr14: 31169464- 31171484	chr14: 31169464- 31171501	CACAGCAAGCA CCTTCTGAGTTC TTTTCTTATTCA GGCT (640)	CACAGCAAGCA CCTTCTGAGGC TGATTTGGAGCA ATATAA (641)	0	8	3.17	3.01E-05	3'ss	CLL
367	chr1: 186300728- 186301326	chr1: 186300713- 186301326	TCACACCTGTAG GAACTGAGTGT ATTATGATACAG GAAGA (642)	TCACACCTGTAG GAACTGAGGAA GAAGTTATGGC AGAAGA (643)	0	8	3.17	9.33E-05	3'ss	CLL
368	chr5: 169101449- 169108733	chr5: 169101449- 169108747	AAAATTGACTAT GGCAACAATTTT TGCTTTACAGAA TCCT (644)	AAAATTGACTAT GGCAACAAAAT CCTTGAGCTTGA TTGA (645)	0	8	3.17	7.30E-03	3'ss	CLL
369	chr9: 123933826- 123935644	chr9: 123933826- 123935520	ACACGGAGCTC AAGAAACAGAA CTACCAGCAGA TCTAGAA (646)	ACACGGAGCTC AAGAAACAGAT GGCAAACCAAA AAGATTT (612)	0	8	3.17	5.42E-04	3'ss	CLL
370	chr10: 112058568- 112060304	chr10: 112058548- 112060304	GGGAGGAAAAG TAATTAATGTTT TTGTTTTCTTTT TTAG (647)	GGGAGGAAAAG TAATTAATGGAA GTTATAGAACTA ACCAA (648)	5	52	3.14	1.27E-03	3'ss	CLL
371	chr3: 196792335- 196792578	chr3: 196792319- 196792578	ATTGGATCCTG TGTTCTCTTTT TTTCTGTAAAG ATAC (87)	ATTGGATCCTG TGTTCTCTATAC AACTAGACCAAA ACGA (88)	4	43	3.14	1.46E-04	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
372	chr12: 105601825- 105601935	chr12: 105601807- 105601935	ATTGGACTCGC TAGCAATGATGT CTGTTTATTTT AGAG (41)	ATTGGACTCGC TAGCAATGAGC ATGACCTCTCAA TGGCA (42)	3	34	3.13	1.20E-04	3'ss	CLL
373	chr19: 41084118- 41084353	chr19: 41084118- 41084367	CTATGGGCTCA CTCCTCTGGTC CTCCTGTTGCA GTTCTGTC (169)	CTATGGGCTCA CTCCTCTGGTTC GTCGCCTGCAG CTTCGA (170)	7	67	3.09	2.90E-04	3'ss	CLL
374	chr11: 125442465- 125445146	chr11: 125442465- 125445158	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGACC TTTTCTATAGG AATCAA (150)	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGAGG AATCAAAGACTC CATCTG (151)	1	16	3.09	4.69E-03	3'ss	CLL
375	chr12: 110437589- 110449795	chr12: 110437589- 110449809	AGAAGGAGCTG CAGGGCCAGTG TTTCCTTACAG AATGTG (649)	AGAAGGAGCTG CAGGGCCAGAA TGTGGAGGCTG TGGACCC (650)	1	16	3.09	2.88E-03	3'ss	CLL
376	chr8: 126051218- 126052036	chr8: 126051201- 126052036	GCTCTGGAGAA TCTCAATAAGGT TTTTCTTCTTT AGGGC (651)	GCTCTGGAGAA TCTCAATAAGGC TCTCCTAGCAGA CATTG (652)	4	41	3.07	6.90E-07	3'ss	CLL
377	chr3: 42674315- 42675109	chr3: 42674315- 42675071	CATGCAATGAAC CCAAAAGTTG ATTCCAGTGCTA AAAGG (653)	CATGCAATGAAC CCAAAAGTCA CTCTGAGAGGA GTGATA (654)	2	24	3.06	7.00E-06	3'ss	CLL
378	chr5: 139941307- 139941428	chr5: 139941286- 139941428	TGCTTCCGGAA CAGTGACAGCC CCATCTCTGCC CCTGCTA (655)	TGCTTCCGGAA CAGTGACAGGG ACTTCGCTTTT TGGCAA (656)	6	57	3.05	3.26E-05	3'ss	CLL
379	chr12: 64199184- 64202434	chr12: 64199184- 64202454	TGGGTTTCAGC AAGAGAACATTG TTTTCTGATTT CTAG (657)	TGGGTTTCAGC AAGAGAACT GGCAGCCTCAG GAAACAA (658)	0	7	3.00	4.31E-03	3'ss	CLL
380	chr18: 47311742- 47313660	chr18: 47311721- 47313660	AGGACATGGAT TTGGTAGAGTG CTCTAATTTT TTTTAA (659)	AGGACATGGAT TTGGTAGAGGT GAATGAAGCTT TGCTCC (660)	0	7	3.00	4.13E-03	3'ss	CLL
381	chr19: 15491444- 15507960	chr19: 15491423- 15507960	ATCACAAACCG AACCGCAGGCT CCTTCTGCCCT GCCGCA (661)	ATCACAAACCG AACCGCAGGCT CATGATGGAGC AGTCCAA (662)	0	7	3.00	2.46E-02	3'ss	CLL
382	chr1: 46068037- 46070588	chr1: 46068037- 46070607	CAGGAAGCAGC TAGTCTTTATG TTTATTCTCTT GTAGA (663)	CAGGAAGCAGC TAGTCTTTAGG TAAGAAGTATGG AGAGA (664)	0	7	3.00	7.09E-04	3'ss	CLL
383	chr21: 45452053- 45452682	chr21: 45452053- 45452672	GAACCAATGGA ATGAGAAAGGC ACAGGCGTTTT GCAAAGG (665)	GAACCAATGGA ATGAGAAAGGT CCTATGGCCGG GCTCCGA (666)	0	7	3.00	1.40E-02	3'ss	CLL
384	chr2: 160673561- 160676236	chr2: 160673543- 160676236	TGCTTGTAATA TGAAATGGTGCT TTTAATTATTATA GTT (667)	TGCTTGTAATA TGAAATGGTTGA CTACAAAGAAGA ATAT (668)	0	7	3.00	1.13E-02	3'ss	CLL
385	chr5: 150411955- 150413168	chr5: 150411944- 150413168	ACTCGCGCCTC TTCCATCTGTTT TGTGCGAGCCG GAATAC (109)	ACTCGCGCCTC TTCCATCTGCCG GAATACACCTG GCGTCT (110)	0	7	3.00	4.59E-02	3'ss	CLL
386	chr7: 99954506- 99955853	chr7: 99954506- 99955842	CCACCTCACCAT CACCCAGGCC CTCCACAGGGC CCCTCT (669)	CCACCTCACCAT CACCCAGGCC TCAGGCAGCCC CTCCAC (515)	0	7	3.00	2.08E-02	3'ss	CLL
387	chr4: 995351- 995438	chr4: 995351- 995466	CGTCTCCATGA CCATGCAAGGT GTAGACGCAGT GCTCCCC (670)	CGTCTCCATGA CCATGCAAGGC TTCCTGAACCTAC TACGAT (671)	6	54	2.97	7.33E-05	3'ss	CLL
388	chr15: 75131104- 75131350	chr15: 75131086- 75131350	AGGAGGCAATT AAGGCAAGGC CCTTCCCTGCT ACAGGT (672)	AGGAGGCAATT AAGGCAAGGT GGGGCAGTACG TGTCCG (673)	8	68	2.94	1.81E-04	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
389	chrX: 153699660- 153699819	chrX: 153699660- 153699830	TACAAGAGCTG GGTGGAGAGGG TCCCAACAGGT ATTATCG (158)	TACAAGAGCTG GGTGGAGAGGT ATTATCGAGACA TTGCAA (159)	2	22	2.94	1.26E-04	3'ss	CLL
390	chr9: 125023777- 125026993	chr9: 125023787- 125026993	CACCCACGCCGA GGCCACGAGAC ATTGATGGAAG CAGAAAC (142)	CACCCACGCCGA GGCCACGAGTA TTTCATAGACAT TGATGG (143)	5	43	2.87	3.76E-08	3'ss	CLL
391	chr14: 23242937- 23243141	chr14: 23242925- 23243141	TTACCTCCGAAG GATCGTGGTTCT CTTTGTAGGGTC TGCC (674)	TTACCTCCGAAG GATCGTGGGGT CTGCCACAAGG TACCTC (675)	10	79	2.86	3.40E-05	3'ss	CLL
392	chr11: 67376193- 67376896	chr11: 67376193- 67376922	AATAAGCCCTCA GATGGCAGCCT GTCTGACCTGT GGGCC (676)	AATAAGCCCTCA GATGGCAGGCC CAAGTATCTGGT GGTGA (677)	0	6	2.81	1.66E-02	3'ss	CLL
393	chr16: 56403209- 56419830	chr16: 56403239- 56419830	ACTCCAGCTC AATGCAATGGT CCATACCATCTG GACT (332)	ACTCCAGCTC AATGCAATGGCT CATCAGATTCAA GAGAT (333)	0	6	2.81	1.49E-02	3'ss	CLL
394	chr17: 43316432- 43317875	chr17: 43316432- 43317842	GCCTGGACCTG TACTTGGAGGT GCAGATCCAGG CGTACCT (678)	GCCTGGACCTG TACTTGGAGAG GCTTCGGCTCA CCGAGAG (679)	0	6	2.81	4.26E-02	3'ss	CLL
395	chr21: 47655360- 47656742	chr21: 47655340- 47656742	CTGTAACCTACTA GCCCCACAGTTT CTTTTTTATTCA AATAG (680)	CTGTAACCTACTA GCCCCACAGAGT GACATGATGAG GGAGCA (681)	0	6	2.81	3.47E-04	3'ss	CLL
396	chr3: 71019345- 71019886	chr3: 71015207- 71019886	CTCTCAATGCAG CTTTACAGTTT CCTGCAGATTGT TCAA (682)	CTCTCAATGCAG CTTTACAGGCTT CAATGGCTGAG AATAG (683)	0	6	2.81	1.49E-03	3'ss	CLL
397	chr9: 95007367- 95009658	chr9: 95007353- 95009658	GGAGCAGTTCC AGAAGACTGCT GCTTCTCCATAG GGACCA (684)	GGAGCAGTTCC AGAAGACTGGG ACCATTTGTTGT GAAGGC (685)	0	6	2.81	4.44E-03	3'ss	CLL
398	chrX: 48340103- 48340769	chrX: 48340103- 48340796	CCTGCTGGACC ATTCTTACGTTG TCTCCCCCTGTT CCTAA (686)	CCTGCTGGACC ATTCTTACGATT TCAACAGCTG GATGGT (687)	0	6	2.81	1.25E-02	3'ss	CLL
399	chr20: 36631195- 36634598	chr20: 36631178- 36634598	GGATTTTGATAA TGAAGAAGTTGT GCTCTTTTCCA GAGG (688)	GGATTTTGATAA TGAAGAAGAGG AACAGTCAGTC CCTCCC (689)	7	53	2.75	1.01E-03	3'ss	CLL
400	chr4: 995351- 995433	chr4: 995351- 995466	CGTCTCCATGA CCATGCAAGGG CAGGTGTAGAC GCAGTGC (690)	CGTCTCCATGA CCATGCAAGGC TTCTGAACTAC TACGAT (671)	3	26	2.75	5.89E-04	3'ss	CLL
401	chr15: 25213229- 25219533	chr15: 25213229- 25219457	TGATTCCAAGCA AAAACCAGCCTT CCCCTAGGTCTT CAGA (230)	TGATTCCAAGCA AAAACCAGGCT CCATCTACTCTT TGAAG (231)	2	19	2.74	3.63E-05	3'ss	CLL
402	chr18: 47811617- 47812118	chr18: 47811721- 47812118	AGTGCCAGCTG CGGGCCCGGCT CTCACCAGTGA CGCCCTC (691)	AGTGCCAGCTG CGGGCCCGGGA ATCGTACAAGTA CTTCCC (692)	2	19	2.74	1.04E-03	エクソン読み飛ばし	CLL
403	chr18: 66356291- 66358531	chr18: 66355002- 66358531	AACCTACTTTGT TTATGATGCTTT TATTTTAGATTC AGAG (693)	AACCTACTTTGT TTATGATGAGTA TGAAGATGGTG ATCTG (694)	2	19	2.74	1.46E-04	3'ss	CLL
404	chr21: 37416267- 37417879	chr21: 37416254- 37417879	ATCATAGCCAC ATGTCCAGTTT TCTTTCTAGGTA AAAG (695)	ATCATAGCCAC ATGTCCAGGTAA AAGCAGCGTTTA ATGA (696)	3	25	2.70	2.17E-02	3'ss	CLL
405	chrX: 118923962- 118925536	chrX: 118923974- 118925536	TGACTCCGCTG CTCGCCATGAC TTTCAGGATTAA GCGATT (697)	TGACTCCGCTG CTCGCCATGTCT TCTCACAAGACT TTCAG (698)	1	12	2.70	2.07E-02	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
406	chr1: 100606070- 100606400	chr1: 100606070- 100606522	CCAAGCACCTG AAACAGCAGTTT GCAGGCTTCTAT TTTAG (699)	CCAAGCACCTG AAACAGCAGAT GCTGAAAAGTT CACTTC (700)	7	50	2.67	1.87E-03	3'ss	CLL
407	chr12: 113346629- 113348840	chr12: 113346629- 113348855	GCCTGCCTTTG ATGCCCTGGATT TTGCCGAACA GGTCAG (71)	GCCTGCCTTTG ATGCCCTGGGT CAGTTGACTGG CGGCTAT (72)	13	88	2.67	1.74E-07	3'ss	CLL
408	chr7: 149547427- 149549949	chr7: 149547427- 149556510	CGAGCTGTTGG CATCCTTGGTTT CTTGCCACAG GAGAAG (701)	CGAGCTGTTGG CATCCTTGGGA CCTGCCGCTGC CAAGCCA (702)	7	49	2.64	2.27E-05	3'ss	CLL
409	chr11: 126142974- 126143210	chr11: 126142974- 126143230	GCTTTCTACGGA ACATCAATGAGC TTCTGTCTGCAC ACAG (703)	GCTTTCTACGGA ACATCAATGAGT ACCTGCCGTA GTCGA (704)	3	24	2.64	1.08E-04	3'ss	CLL
410	chr8: 38095145- 38095624	chr8: 38095145- 38095606	TTATTTTACACA ATCCAAAGCCA GTTGCAGGGTC TGATGA (57)	TTATTTTACACA ATCCAAAGCTTA TGGTGATTACC AGCC (58)	3	24	2.64	2.89E-05	3'ss	CLL
411	chr12: 62783294- 62783413	chr12: 62783294- 62783384	CAGGAATACCT GCAGATAAGATT TCACAGAATATT CGTA (705)	CAGGAATACCT GCAGATAAGAT GATAGTTACTGA TATATA (706)	1	11	2.58	2.06E-06	3'ss	CLL
412	chr17: 18007203- 18007857	chr17: 18007203- 18007936	CTACACCAAGAA GAGAGGACCTC TTCCCTCGCGC AGAATC (707)	CTACACCAAGAA GAGAGGACAGA GGCCAGACTTC ACAGAC (708)	1	11	2.58	2.56E-03	3'ss	CLL
413	chr17: 73486839- 73487110	chr17: 73486839- 73487129	CGGAGGCTGTC TCCTCTCAGACT TCCTCTCTCCCA CCAGG (709)	CGGAGGCTGTC TCCTCTCAGGAA ATGCTCGCTG CATTTC (710)	1	11	2.58	4.39E-03	3'ss	CLL
414	chr11: 68331900- 68334466	chr11: 68331900- 68334481	TCCTGCTGGAG CCACCCAAGCT TTTTCTTCTCA GAAAAG (711)	TCCTGCTGGAG CCACCCAAGAA AAGTGTGATGAA GACCAC (712)	0	5	2.58	5.77E-03	3'ss	CLL
415	chr13: 113915073- 113917776	chr13: 113915073- 113917800	AGCTGAAATTC CAGTAAAGGGG GGTTTTATTCTT CTTT (152)	AGCTGAAATTC CAGTAAAGCCT GGAGATTGAAA AAGAG (153)	0	5	2.58	3.85E-02	3'ss	CLL
416	chr13: 20656270- 20656905	chr13: 20656270- 20656920	ACCAAGCATACT TCCAGATGTTCT CTCTATTTAAGG GTCA (713)	ACCAAGCATACT TCCAGATGGGT CAATATTCTCTC GAGTT (714)	0	5	2.58	1.04E-02	3'ss	CLL
417	chr19: 36231397- 36231924	chr19: 36230989- 36231924	CGGGCCGCCCC CCTGCCCGGTG TTCTTCTGGCA GTGCAA (715)	CGGGCCGCCCC CCTGCCCGGAG GCCGGTCCCTG CCAAGGG (716)	0	5	2.58	1.76E-03	3'ss	CLL
418	chr20: 34144042- 34144761	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGTT CTCTGTACCA GACATGA (250)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGGACAA ATCAGTT (50)	0	5	2.58	3.36E-03	3'ss	CLL
419	chr21: 38570326- 38572514	chr21: 38570326- 38572532	AAGATGTCCCT GTGAGGATTGT GTGTTTGTTC ACAGGC (224)	AAGATGTCCCT GTGAGGATTGC ACTGGGTGCAA GTTCTG (225)	0	5	2.58	3.03E-02	3'ss	CLL
420	chr6: 32095539- 32095893	chr6: 32095527- 32095893	GGAGGACTGGG GTCTGCAGACA TTTCTTGCAAC AGCACC (717)	GGAGGACTGGG GTCTGCAGAAC AGCACCTGTAT TCTGGC (718)	0	5	2.58	2.97E-03	3'ss	CLL
421	chr7: 44795898- 44796008	chr7: 44795898- 44796023	CTGCCCCCTGC GCCACACGGCC TCTTTCCTGCA GTGATG (719)	CTGCCCCCTGC GCCACACGGTG ATGGTTCATTG CATATG (720)	0	5	2.58	7.48E-03	3'ss	CLL
422	chr7: 889240- 889477	chr7: 889240- 889559	TGTAAATGGGG AAGCGCTGTAC TGCCATTGCTAT GCACGG (721)	TGTAAATGGGG AAGCGCTGTGC GACGACTGTAA GGGCAAG (595)	0	5	2.58	2.68E-02	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
423	chr12: 120934019- 120934204	chr12: 120934019- 120934218	GGCCAGCCCC TTCTCCACGGC CTTGCCCACTA GGTAACC (206)	GGCCAGCCCC TTCTCCACGGTA ACCATGTGCGA CCGAAA (207)	10	62	2.52	1.37E-08	3'ss	CLL
424	chr9: 93641235- 93648124	chr9: 93641235- 93650030	CTGATGAAAACT ACTACAAGCAG ACACCTTACAG GCCAGG (722)	CTGATGAAAACT ACTACAAGGCC CAGACCCATGG AAAGTG (723)	11	66	2.48	1.51E-04	3'ss	CLL
425	chr17: 57079102- 57089688	chr17: 57079075- 57089688	TTCAGCTGCCCC CTGAAGAAGAA ACATGTTCTCCT TCCTTC (724)	TTCAGCTGCCCC CTGAAGAAGGA ATGAGTAGCGA CAGTGAC (725)	8	49	2.47	1.42E-05	3'ss	CLL
426	chr15: 59209219- 59224554	chr15: 59209198- 59224554	GAAACCAACTAA AGGCAAAAGCCC ATTTTCCTTCTT TCGCA (101)	GAAACCAACTAA AGGCAAAAGGTA AAAAACATGAAG CAGAT (102)	3	21	2.46	9.18E-03	3'ss	CLL
427	chr7: 99752804- 99752884	chr7: 99752787- 99752884	TCCCGAAGCCA CCTCATGAGCC TCTGCCTTCCCC CAGGTC (726)	TCCCGAAGCCA CCTCATGAGGT CGGGCAGTGTG ATGGAGC (727)	3	21	2.46	4.67E-04	3'ss	CLL
428	chr8: 145624052- 145624168	chr8: 145624028- 145624168	CCCCGGTGCGT AAGGAGGAGCC TGCCCCCTTT GGCCCTG (728)	CCCCGGTGCGT AAGGAGGAGGA GGACAATCCCA AGGGGGA (729)	1	10	2.46	2.22E-02	3'ss	CLL
429	chr9: 123932094- 123935634	chr9: 123932094- 123935520	AGCTGGAGAAA AACCTTCTTTTT CTTCCAGAACTA CCAGC (730)	AGCTGGAGAAA AACCTTCTTTATG GCAAAACCAAAAA GATTT (731)	1	10	2.46	3.34E-04	3'ss	CLL
430	chr15: 77327904- 77328151	chr15: 77327904- 77328142	TTCGTTGGCAG CTTCTGCTGAGA CCCTGACCCCC ACCCCC (732)	TTCGTTGGCAG CTTCTGCTGCGT CCACAGAGACC CTGACC (733)	6	37	2.44	2.59E-04	3'ss	CLL
431	chr19: 55776746- 55777253	chr19: 55776757- 55777253	GTGCTTGGAGC CCTGTGCAGAC TTTCCGCAGGG TGTGCGC (179)	GTGCTTGGAGC CCTGTGCAGCC TGGTGACAGAC TTTCCGC (180)	5	31	2.42	4.69E-03	3'ss	CLL
432	chr4: 184577127- 184580081	chr4: 184577114- 184580081	GTGCCAACGAG GACCAGGAGTT CTTTATTTTCTA TGGAAC (734)	GTGCCAACGAG GACCAGGAGAT GGAAGTAGAAG CATTACG (735)	10	57	2.40	1.64E-03	3'ss	CLL
433	chr16: 67692735- 67692830	chr16: 67692719- 67692830	CCTCACGATGC AAGGCCACGAG TTATGTCCAC AGGGAG (736)	CCTCACGATGC AAGGCCACGGG AGAAGCTGTGT ACACTGT (737)	7	40	2.36	8.53E-04	3'ss	CLL
434	chr6: 91269953- 91271340	chr6: 91269933- 91271340	AGGGGGCTCTT TATATAATGTTT GTGCCTTTCTTT CGCAG (265)	AGGGGGCTCTT TATATAATGTGC TGATGGTGCT GAACCA (266)	14	75	2.34	3.51E-06	3'ss	CLL
435	chr15: 25212299- 25213078	chr15: 25207356- 25213078	TCACACAGGATA ATTTGAAAGTGT CAGTTGTACCC GAGGC (164)	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	2	14	2.32	4.92E-03	エクソン ン包含	CLL
436	chr9: 93648256- 93650030	chr9: 93641235- 93650030	AAAAATAAGGCC TTTCCCAGGCC CAGACCCATGG AAAGTG (738)	CTGATGAAAACT ACTACAAGGCC CAGACCCATGG AAAGTG (723)	1	9	2.32	3.99E-03	5'ss	CLL
437	chr14: 34998676- 35002649	chr14: 34998681- 35002649	CGAGGATGAAG ACAGAGCAGGT GACCAAGAAAA AAAAGAA (739)	CGAGGATGAAG ACAGAGCAGTA CAGGTGACCAA GAAAAAA (740)	0	4	2.32	4.50E-03	3'ss	CLL
438	chr2: 26437445- 26437921	chr2: 26437430- 26437921	AGACAAGGGAT TGGTGGAACA TTTTATTTTACA GAATTG (295)	AGACAAGGGAT TGGTGGAATAAT TGACAGCGTAT GCCATG (296)	0	4	2.32	1.21E-02	3'ss	CLL
439	chrX: 129771378- 129790554	chrX: 129771384- 129790554	AAAAGAACTGA GGAATCAGTATC ACAGGCAGAAG CTCTG (303)	AAAAGAACTGA GGAATCAGCCT TAGTATCACAGG CAGAA (304)	16	82	2.29	2.84E-08	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
440	chr1: 19480448- 19481411	chr1: 19480433- 19481411	TTCCCCATCAAC ATCAAAAGTTTT GTTGTCTGCAGT TCCA (202)	TTCCCCATCAAC ATCAAAAGTTCC AATGGTGGCAG TAAGA (203)	5	28	2.27	4.85E-06	3'ss	CLL
441	chr3: 141896447- 141900302	chr3: 141896418- 141900302	AAAATGGGCTC AGCAGTTAGGG TTTTTTGTGTTT GTTTG (741)	AAAATGGGCTC AGCAGTTAGAC CTTTTCACAGAT GCTGCT (742)	10	52	2.27	1.39E-04	3'ss	CLL
442	chr1: 156553242- 156553591	chr1: 156553242- 156553588	AAGCACTGGCC CAGTGTGAGGA GCCAGATTCTGT GCGAGA (743)	AAGCACTGGCC CAGTGTGAGAA GGAGCCAGATT CTGTGCG (744)	4	22	2.20	2.08E-02	3'ss	CLL
443	chr19: 9728842- 9730107	chr19: 9728855- 9730107	AGCCATTATTT GTCCCGTGGGA ACCAATCTGCC CTTTTG (160)	AGCCATTATTT GTCCCGTGGGT TTTTTCCAGGG AACCA (161)	11	53	2.17	2.14E-08	3'ss	CLL
444	chr15: 91448953- 91449151	chr15: 91448953- 91449074	CCACTCTCACAA TGACCCAGGAG GACCCCGGCG GCGCTT (745)	CCACTCTCACAA TGACCCAGGCT GGATCAAGACC TTTGAC (746)	1	8	2.17	1.41E-02	3'ss	CLL
445	chr1: 23398690- 23399766	chr1: 23398690- 23399784	TTGGAAGCGAA TCCCCAAGTC CTTTGTTCTTTT GCAGTG (210)	TTGGAAGCGAA TCCCCAAGTG ATGTATATCTCT CATCAA (211)	1	8	2.17	4.59E-02	3'ss	CLL
446	chr2: 64457092- 64478252	chr2: 64456774- 64478252	CCTTTACTTGGG GCTCTCAGCAA CTGATGTTGCCA TGCAAG (747)	AACCCGGAGAG AAAAGGGAGCA ACTGATGTTGCC ATGCAG (578)	1	8	2.17	4.13E-02	5'ss	CLL
447	chr14: 23237380- 23238985	chr14: 23237380- 23238999	GTGGGGGGCCCA TTGCTGCATTTT GTATTTTCCAGG TACAG (122)	GTGGGGGGCCCA TTGCTGCATGTA CAGTCTTTGCC GCTGC (123)	16	75	2.16	9.79E-09	3'ss	CLL
448	chr15: 74326871- 74327483	chr15: 74326871- 74327512	ACTCAGATGCC GAAAACTCGCC CTCAGTCTGAG GTTCTGT (748)	ACTCAGATGCC GAAAACTCGTG CATGGAGCCCA TGGAGAC (749)	14	65	2.14	1.32E-05	3'ss	CLL
449	chr10: 89516679- 89519457	chr10: 89516679- 89527429	GCCTACTCTTAA CCATTAGGGTG GATAGGCATGT AGACCT (750)	TCATCTTGAAAA ATGAAAATGTGG ATAGGCATGTA GACCT (507)	7	34	2.13	4.92E-03	エクソン 包含	CLL
450	chr20: 33703761- 33706400	chr20: 33703736- 33706400	TGGAGTGCGGA TTTGCAACACTT GCTTCCTTCTCC CACAT (751)	TGGAGTGCGGA TTTGCAACAATC AAAGATCTGCG AGACCA (752)	2	12	2.12	4.37E-03	3'ss	CLL
451	chr12: 105514375- 105514866	chr12: 105514375- 105514878	CAACTGGAGTT CATTTTCAGGTT TTTTGACAGACT ATGTA (753)	CAACTGGAGTT CATTTTCAGACT ATGTATGAGCAC TTGGG (754)	12	53	2.05	3.67E-06	3'ss	CLL
452	chr1: 155237988- 155238083	chr1: 155237937- 155238083	CAATGTGTTGAC CATCGCAGTCC CCCTACAGCCC TGTTCA (755)	CAATGTGTTGAC CATCGCAGCCT CTCCTGCCAACT TACAG (756)	14	61	2.05	1.87E-03	3'ss	CLL
453	chr15: 89870310- 89870397	chr15: 89870294- 89870397	CAGCTGCTCTC AGGAGAGAGTG GACTGGCTCTG TAGGTAC (757)	CAGCTGCTCTC AGGAGAGAGGT ACAAAGAAGAC CCCTGGC (758)	16	67	2.00	7.47E-04	3'ss	CLL
454	chr3: 141272782- 141274647	chr3: 141272782- 141274681	TCTCTAGTGGG CCCTTCTAGTTC TACAAGGTAAAA CTCTA (759)	TCTCTAGTGGG CCCTTCTAGGAA TGACCAAAAGAA GACAA (760)	8	35	2.00	7.53E-03	3'ss	CLL
455	chr1: 202122978- 202123313	chr1: 202122963- 202123313	AGCTCCGAGAG GGCAAGGAGCT CCCTCCCTCCTA GAAATG (761)	AGCTCCGAGAG GGCAAGGAGAA ATGTGTCCACTA CTGGCC (762)	2	11	2.00	6.28E-03	3'ss	CLL
456	chrX: 47315813- 47326808	chrX: 47315797- 47326808	GACGTGGCAGC TCATGTGAGCAT TGTGTCGTTACA GGCTT (763)	GACGTGGCAGC TCATGTGAGGC TTCAGTGTCAAT TGAGGA (764)	19	73	1.89	1.20E-04	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
457	chr6: 25975158- 25983391	chr6: 25973513- 25983391	AAGGAAGAACA AGACTTTGTTTA GTGTGACTCTG GATCCA (765)	AATGTTAAGGAG TCATCAAGTTAG TGTGACTCTGG ATCCA (766)	2	10	1.87	4.93E-04	エクソン包含	CLL
458	chr11: 10876665- 10877690	chr11: 10876633- 10877690	AGGAGAACACC TTATTTTCAGCTT TTATTTTATGT GATAA (767)	AGGAGAACACC TTATTTTCAGAAA AGGTGTACCATA CCTGA (768)	15	55	1.81	1.53E-04	3'ss	CLL
459	chr9: 93641235- 93648127	chr9: 93641235- 93650030	CTGATGAAACT ACTACAAGACAC CTTACAGGCCA GGAGA (769)	CTGATGAAACT ACTACAAGGCC CAGACCATGG AAAGTG (723)	12	43	1.76	4.16E-05	3'ss	CLL
460	chr8: 145313817- 145314126	chr8: 145313817- 145314142	GGGGCCACCAG GTTGGCCAGCG GCCCCCTTTCC CAGGGCC (770)	GGGGCCACCAG GTTGGCCAGGG CCATGGCTGAG CACGCAG (771)	21	72	1.73	2.11E-05	3'ss	CLL
461	chr7: 98579583- 98580862	chr7: 98579583- 98580886	TGCACACGCCT CTCCTACAGAGT CTCTTATGCTGG TCCCA (772)	TGCACACGCCT CTCCTACAGGC AGCCCAAGAAA TCATCGA (773)	4	15	1.68	2.26E-02	3'ss	CLL
462	chr22: 50660983- 50662569	chr22: 50661021- 50662569	GAGCTGGAGAG GAAGGCGAGAG GCAGCTCGTCG GGAGCAG (774)	GAGCTGGAGAG GAAGGCGAGGC AGGCACTGGTC GACCACT (775)	14	46	1.65	2.74E-04	3'ss	CLL
463	chr6: 31936315- 31936399	chr6: 31936315- 31936462	GCCCCGTTTT CCTGCCAGCC CTTGTCCTCAGT GCACCC (307)	GCCCCGTTTT CCTGCCAGTA CCTGAAGCTGC GGGAGCG (308)	17	55	1.64	1.17E-04	3'ss	CLL
464	chr7: 64139714- 64150776	chr7: 64139714- 64144464	CCGCTCTGCC TTCGGATAGGT CTGGCCCCACC CTGGAGT (776)	CCGCTCTGCC TTCGGATAGGA AAGGTTGAAAG AGCCAAC (777)	8	26	1.58	3.53E-03	3'ss	CLL
465	chr12: 51174021- 51189680	chr12: 51174021- 51189691	TTTCTCATATTG CTCAACAGTTCT TTTTTAGGTATC ATCT (778)	TTTCTCATATTG CTCAACAGGTAT CATCTTTATCAG AAAG (779)	5	17	1.58	4.42E-03	3'ss	CLL
466	chr11: 126144916- 126144918	chr11: 126144916- 126145221	AGTGGCTTTGG CGTCTTATGGA GGCTTGCTTGC AGAGGGG (780)	AGTGGCTTTGG CGTCTTATGGG ATGGAGGACGA AGGTTGG (781)	15	46	1.55	1.99E-03	イントロン保持	CLL
467	chr1: 67890660- 67890765	chr1: 67890642- 67890765	CATAGTGAAG TGATAGATCTTC TTTTTACATTA CAGTG (444)	CATAGTGAAG TGATAGATCTGG CCTGAAGCACG AGGACA (445)	20	60	1.54	6.97E-06	3'ss	CLL
468	chr1: 157771381- 157771704	chr1: 157771367- 157771704	GGTGACACTCA ACTTCACAGGTC TCTCCCTCTAGT GCCTA (782)	GGTGACACTCA ACTTCACAGTGC CTACTGGGGCC AGAAGC (783)	22	65	1.52	1.10E-05	3'ss	CLL
469	chr2: 106781255- 106782511	chr2: 106781240- 106782511	GGCAACTTCGTT AATATGAGCTTT CTACTCAACAG GTCTA (375)	GGCAACTTCGTT AATATGAGGTCT ATCCAGGAAAAT GGTG (376)	27	76	1.46	7.08E-07	3'ss	CLL
470	chr14: 75348719- 75352288	chr14: 75349327- 75352288	CGCTCTCGCC TTCCAGAAGGG GTCTCCTTATGC CAGGGA (208)	AGGGAGACGTT CCCTGCCTGGG GTCTCCTTATGC CAGGGA (209)	19	54	1.46	2.09E-04	エクソン読み飛ばし	CLL
471	chr2: 153551136- 153571063	chr2: 153551136- 153572508	TTTCCATTGGGC CAATCAAGATGC CTGGAATGATGT CGTC (784)	GAGGGCCACCA ATGGGACAAAT GCCTGGAATGA TGTCGTC (785)	3	10	1.46	4.35E-02	エクソン包含	CLL
472	chrX: 118759359- 118763280	chrX: 118759342- 118763280	AGAGACAAAGA GAAGAAAAACTC TTACTGTTTTAC AGTTA (786)	AGAGACAAAGA GAAGAAAAATTA ACTCTGCTGTTT GCTGC (787)	33	92	1.45	4.85E-06	3'ss	CLL
473	chr17: 27238402- 27239499	chr17: 27238255- 27239499	CTCACCAGCGC CATCGTCAGCT CTAGGAGTTCC AGAGCCT (788)	CTCACCAGCGC CATCGTCAGAT GGCAAGGTCAG CCCCGCG (789)	5	15	1.42	1.43E-03	エクソン包含	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
474	chr12: 50821692- 50822699	chr12: 50821692- 50822717	ATCAGGTGCTC ATCCTGAGGTG TCTGTCTTTAAT ACAGGT (790)	ATCAGGTGCTC ATCCTGAGGGT AATGCAGAGCT CTCAGAA (791)	11	30	1.37	9.13E-04	3'ss	CLL
475	chr6: 43152643- 43153228	chr6: 43152643- 43153193	TCTGGCAGCCC ACGATGCTGCA AGATGGCATCG AGCAGCA (792)	TCTGGCAGCCC ACGATGCTGGG AGTCGGGCTCA CGTCCTT (793)	17	45	1.35	1.98E-04	3'ss	CLL
476	chr3: 3186394- 3188099	chr3: 3186394- 3188113	AGAATTTTAAGA TACTTCAGATTT TGTCTTGTAGGT TTTA (794)	AGAATTTTAAGA TACTTCAGGTTT TATGGGAGAATT GTAG (795)	11	29	1.32	1.64E-03	3'ss	CLL
477	chr7: 64139714- 64150765	chr7: 64139714- 64144464	CCGCCTCTGCC TTCGGATAGGC TTTATTTAGGTC TGGCCC (796)	CCGCCTCTGCC TTCGGATAGGA AAGGTTGAAAG AGCCAAC (777)	1	4	1.32	2.43E-02	3'ss	CLL
478	chr3: 56606456- 56626997	chr3: 56605330- 56626997	GAGCTAGTCAG ACTTTAGAGGAA ACAGTACTGCT GGAGCA (797)	AAATTCTTGACC AATCTAGGGAAA CAGTACTGCTG GAGCA (798)	15	38	1.29	1.66E-02	エクソン ン包含	CLL
479	chr22: 24043032- 24047615	chr22: 24037704- 24047615	CTTCATCTGTGG ATAAGCAGGTC ATGTCCTCCAG GTTTCT (799)	CTTCATCTGTGG ATAAGCAGTGC AGGCCAAGGCC CCCTGC (800)	25	61	1.25	5.02E-06	3'ss	CLL
480	chr17: 45229302- 45232037	chr17: 45229284- 45232037	CCGGAGCCCTT TCAAAAAGACT TTTCGTGTTTTA CAGTC (327)	CCGGAGCCCTT TCAAAAAGTCT GTTGCCAGAAT CGGCCA (328)	8	20	1.22	1.07E-02	3'ss	CLL
481	chr1: 62149218- 62152463	chr1: 62149218- 62160368	AGTATGGGATAT TTTAAAAGATTG TTGGACCTTCAG ATGG (801)	TCATTCTTATTT CAATGCAGATTG TTGGACCTTCAG ATGG (802)	8	20	1.22	2.03E-02	エクソン ン包含	CLL
482	chr22: 24037704- 24042912	chr22: 24037704- 24047615	CITTCATCTGTGC ATGAACAGTGC AGGCCAAGGCC CCCTGC (803)	CITTCATCTGTGG ATAAGCAGTGC AGGCCAAGGCC CCCTGC (800)	31	73	1.21	1.26E-05	エクソン ン包含	CLL
483	chr7: 104844232- 104909252	chr7: 104844232- 105029094	AAGTCGTCTCT TCAGAAAGGCC GGAGCCTCAAC AGAAAG (804)	AGAGAGAAACA TCCGAAAAGC CGGAGCCTCAA CAGAAAG (805)	18	42	1.18	2.78E-02	エクソン ン包含	CLL
484	chr2: 85779690- 85780061	chr2: 85779104- 85780061	TGGGCTACCTTA ACCCTGGGGTA TTTACACAGAGT CGGCG (806)	TGGGCTACCTTA ACCCTGGGGAT TTTTGACCCTCG TGTGG (807)	23	53	1.17	3.28E-02	エクソン ン包含	CLL
485	chr1: 52902647- 52903891	chr1: 52902635- 52903891	GAATGCCCTAA AAGGAAAAGTTT ACTGTTTAGACT AAAGA (808)	GAATGCCCTAA AAGGAAAAGAC TAAAGAAAGAAAG ACAGTG (809)	10	23	1.13	4.92E-03	3'ss	CLL
486	chr3: 179065598- 179066635	chr3: 179065598- 179066632	TGATAGTTGGA GCGGAGACTCA TAATGGCAGAA CCTGTTT (810)	TGATAGTTGGA GCGGAGACTTA GCATAATGGCA GAACCTG (811)	11	25	1.12	3.47E-03	3'ss	CLL
487	chr1: 62152593- 62160368	chr1: 62149218- 62160368	TCATTCTTATTT CAATGCAGAGA CAGGTCCTTGC TCTGTT (812)	TCATTCTTATTT CAATGCAGATTG TTGGACCTTCAG ATGG (802)	5	12	1.12	3.19E-02	エクソン ン包含	CLL
488	chr19: 53935281- 53936832	chr19: 53935281- 53945048	TGACGGTGCCA CCGCGCGCTT TTCTCCCTTAGA TGCCCTT (813)	TGACGGTGCCA CCGCGCGCAG AGGAGTCTGCA ATGCCGA (814)	30	65	1.09	4.13E-02	エクソン ン包含	CLL
489	chr19: 19414656- 19416657	chr19: 19414721- 19416657	GACGTGGCTGG AGATCAAAGTTT CACCCCAAGAG GGAGCC (815)	GACGTGGCTGG AGATCAAAGAG AGAGTGTGCCT ATTGACT (816)	42	85	1.00	4.02E-05	3'ss	CLL
490	chrX: 47103949- 47104083	chrX: 47103949- 47104080	GGACGATGGGG ATGAGAAAGAT GACGAGGAGGA TAAAGAT (817)	GGACGATGGGA ATGAGAAAGAA GATGACGAGGA GGATAAA (818)	3	7	1.00	8.68E-03	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
491	chr5: 1579599- 1585098	chr5: 1581810- 1585098	ACTCTTATGCAG TCCCCATGGAC TGACCATCAAG ACACC (819)	ACTCTTATGCAG TCCCCATGAGG AGATCCTAGTCT CACCA (531)	24	48	0.97	7.63E-03	3'ss	CLL
492	chr17: 73587327- 73587681	chr17: 73587327- 73587696	GACCCATGCAT CCTCCTGTGCT CCTCCACTGC AGTGGGC (820)	GACCCATGCAT CCTCCTGTGTG GGCACAGTGGC TCAGGGA (821)	47	93	0.97	2.22E-02	3'ss	CLL
493	chr18: 224200- 224923	chr18: 224179- 224923	CCAAGTTTTGTG AAAGAAAGTGTA TGTTTTGTTTAC GACA (116)	CCAAGTTTTGTG AAAGAAAGAACA TCAGATACCAAA CCTA (117)	38	75	0.96	7.90E-03	3'ss	CLL
494	chr16: 57473207- 57474683	chr16: 57473246- 57474683	CATCAAGCAGC TGTTGCAATGTT TAGTCCAGGA AGCACC (822)	CATCAAGCAGC TGTTGCAATCTG CCCACAAAGAAT CCAGC (823)	10	20	0.93	2.86E-02	3'ss	CLL
495	chr7: 99943591- 99947339	chr7: 99943591- 99947421	TGAGAGTCTTCA GTTACTAGTTTG TCTTTCCTAGAT CCAG (420)	TGAGAGTCTTCA GTTACTAGAGG CGGATTTCCCT GACTGA (421)	45	86	0.92	7.69E-08	3'ss	CLL
496	chr12: 47599928- 47600293	chr12: 47599852- 47600293	CAATCATTGACA ATATTATGACCC TGATGTGATG GATCA (824)	CAATCATTGACA ATATTATGGAAC TGACTCAGCGC AAGAA (825)	29	54	0.87	3.27E-02	3'ss	CLL
497	chr9: 140633231- 140637822	chr9: 140633231- 140637843	GGGACACTGTG CCGAATGAACCT GCTTGCCCTTTTG TTTTA (826)	GGGACACTGTG CCGAATGAACA GCTGCAGTATCT CGGAAG (827)	43	72	0.73	1.74E-02	3'ss	CLL
498	chr19: 17654242- 17657494	chr19: 17654440- 17657494	TCAGGGGGCGC GTGCTGAAGGA GCTGCCTGAGT TCGAGGG (828)	TCGAGCCAGGC TGCAAAAAGGA GCTGCCTGAGT TCGAGGG (829)	10	17	0.71	2.37E-02	エクソン読み飛ばし	CLL
499	chr6: 29691704- 29691949	chr6: 29691704- 29691966	CTACAACCAGA GCGAGGCTGGG TCTCACACCCTC CAGGA (830)	CTACAACCAGA GCGAGGCTGGG AATGAATGGCT GCGACAT (831)	57	92	0.68	2.50E-03	3'ss	CLL
500	chr20: 30310151- 30310420	chr20: 30310133- 30310420	TGCCTAAGGCG GATTGAATCTC TTTCTCTCCCT CAGAA (479)	TGCCTAAGGCG GATTGAATAAT CTTATCTTGGCT TTGGA (480)	54	87	0.68	4.59E-02	3'ss	CLL
501	chr4: 17806394- 17806729	chr4: 17806379- 17806729	TCCAACAAGCA CCTCTGAAGTCT TCTCATTACAG GTAA (832)	TCCAACAAGCA CCTCTGAAGTT AAGGCTACCTTT CCAGA (833)	55	87	0.65	1.64E-04	3'ss	CLL
502	chr9: 140622981- 140637822	chr9: 140622981- 140637843	CACCACAAAATC ACAGACAGCTT GCTTGCCCTTTTG TTTTA (458)	CACCACAAAATC ACAGACAGCAG CTGCAGTATCTC GGAAG (459)	41	65	0.65	4.07E-03	3'ss	CLL
503	chr1: 155278756- 155279833	chr1: 155278756- 155279854	GAATCCGTATCT GGGAACAGAGC CCTTTGCTCCTC CCTCA (432)	GAATCCGTATCT GGGAACAGAAT GAACGGAGACC AGAATT (433)	45	70	0.63	4.59E-02	3'ss	CLL
504	chr17: 40690773- 40692967	chr17: 40690773- 40695045	GTTCCCGAGGC TGTCACCAGGG TGTTCCCTCAG GTCAATG (834)	GTTCCCGAGGC TGTCACCAGTG GATACTGAGGC TGTGTGG (835)	60	90	0.58	8.49E-05	3'ss	CLL
505	chr12: 95660408- 95663814	chr12: 95660408- 95663826	ATTTCCAGAGGA TTTACACTTTTG CTTGACAGGGT CAGTG (462)	ATTTCCAGAGGA TTTACACTGGTC AGTGCTGCTTG CCCAT (463)	51	76	0.57	1.45E-05	3'ss	CLL
506	chr3: 133371473- 133372188	chr3: 133371458- 133372188	CCAGATCAACA CAATTGATAGTC GTACTCTTTCAG ATGTC (836)	CCAGATCAACA CAATTGATAATG TCAGCAATATTT CCAAC (837)	44	65	0.55	2.77E-02	3'ss	CLL
507	chr19: 7075116- 7075665	chr19: 7075116- 7075686	CGTCCTGCCCC CAACTGCCGCT CTGTCTCCCTG TTCCCA (838)	CGTCCTGCCCC CAACTGCCGCC TCTCAGCGAGA AGGACAC (839)	67	94	0.48	2.30E-02	3'ss	CLL

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
508	chr10: 75554088- 75554298	chr10: 75554088- 75554313	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGTGG TTTCTCCACAG GTTCC (466)	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGGTT CCCGGCCCCCA AGTCGC (467)	53	74	0.47	2.22E-03	3'ss	CLL
509	chr19: 11558433- 11558507	chr19: 11558433- 11558537	TGCAGGGGGAG CAGCCCAAGGA GGCCCCACCGC CACTGTC (840)	TGCAGGGGGAG CAGCCCAAGCC GGCCAGCCCTG CTGAGGA (841)	48	66	0.45	6.62E-03	3'ss	CLL
510	chr1: 52902650- 52903891	chr1: 52902635- 52903891	GAAGGAAAGCA GTTTACTGTTTA GACTAA (842)	GAAGGAAAGAC TAAAGAAGAAAG ACAGTG (809)	55	74	0.42	8.74E-03	3'ss	CLL
511	chr17: 40693224- 40695045	chr17: 40690773- 40695045	CTATGAGGCCA TGACTGCAGTG GATACTGAGGC TGTGTGG (843)	GTTCCCGAGGC TGTCACCACTG GATACTGAGGC TGTGTGG (835)	68	87	0.35	1.45E-03	エクソン ン包含	CLL
512	chr5: 139865317- 139866542	chr5: 139865317- 139866590	CTTCTCAAGATC AGTCTCAGGTG CCACGTGTGCC AACGCA (844)	CTTCTCAAGATC AGTCTCAGGAA CCTGACAGAAC TTCACA (845)	70	86	0.29	2.73E-02	3'ss	CLL
513	chr6: 127636041- 127637594	chr6: 127636041- 127648146	ACCTTAACAAGA TTTATGAGACTT CCTTTAATAAGT GTTG (846)	AATCACTAGGAA CTCCAGAGACTT CCTTTAATAAGT GTTG (847)	58	71	0.29	1.38E-02	エクソン ン包含	CLL
514	chr4: 54266006- 54280781	chr4: 54266006- 54292038	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGAA ACAGCACTTCTT CTCAGT (848)	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGGA GATTACCTGGG GCAATTG (849)	60	72	0.26	4.54E-02	エクソン ン包含	CLL
515	chr9: 130566979- 130569251	chr9: 130566979- 130569270	CTGAAGACGGG ATTCTTTAGCTC TCCCACTGCTG TGCAGG (850)	CTGAAGACGGG ATTCTTTAGGTT CGGGAGCGGAT CCGCAT (851)	87	92	0.08	2.80E-02	3'ss	CLL
516	chr17: 72759659- 72763074	chr17: 72760785- 72763074	ATCTCAGGAGC ACCTGAATGGT CCCCTGCCTGT GCCCTTC (852)	CCCACCCCTTC ACCCTGCAGGT CCCCTGCCTGT GCCCTTC (853)	93	98	0.07	4.18E-03	5'ss	CLL
517	chr2: 109102364- 109102954	chr2: 109102364- 109102966	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATT TACCCACAGATA CAGCT (1)	AGCAAGTAGAA GTCTATAAAATA CAGCTGGCTGA AATAAC (2)	0	72	6.19	1.51E-10	3'ss	Mel.
518	chr19: 57908542- 57909780	chr19: 57908542- 57909797	GGCCCTTTTGTG CTCACTAGCATT TCTGTTCTGACA GGTT (7)	GGCCCTTTTGTG CTCACTAGGTTT TTGGCATGGAG CTGAG (8)	0	72	6.19	7.67E-09	3'ss	Mel.
519	chr2: 232196609- 232209660	chr2: 232196609- 232209686	TGACCCAGGAG TACCTGGGGCC CTTTTTCTCTTT CCTTC (37)	TGACCCAGGAG TACCTGGGGAT CATGACCAACA CGGGGAA (38)	0	59	5.91	1.12E-08	3'ss	Mel.
520	chr1: 245246990- 245288006	chr1: 245246990- 245250546	CAAGTATATGAC TGAAGAAGATC CTGAATTCCAGC AAAAC (21)	CAAGTATATGAC TGAAGAAGGTG AGCCTTTTCTC AAGAG (22)	0	56	5.83	3.98E-05	3'ss	Mel.
521	chr11: 65635911- 65635980	chr11: 65635892- 65635980	GGCCACACGCC TCTGCCAAGCC CCTCTCCCTG GCACAGA (854)	GGCCACACGCC TCTGCCAAGAC ATTGATGAGTG GAGTCT (855)	0	54	5.78	1.58E-06	3'ss	Mel.
522	chr3: 9960293- 9962150	chr3: 9960293- 9962174	TGCAGTTTGGTC AGTCTGTGCTT CCTCACCCCTCT CCTC (23)	TGCAGTTTGGTC AGTCTGTGGGC TCTGTGGTATAT GACTG (24)	0	49	5.64	5.19E-07	3'ss	Mel.
523	chr3: 48457878- 48459319	chr3: 48457860- 48459319	GAGTACGAGGT CTCCAGCAGCC TGCCCTGTGCC TACAGCC (856)	GAGTACGAGGT CTCCAGCAGCC TCGTGTGCATCA CCGGGG (857)	0	48	5.61	2.52E-15	3'ss	Mel.
524	chr10: 99214556- 99215395	chr10: 99214556- 99215416	TACCTCTGGTTC CTGTGCAGTCTT CGCCCTCTTTT CTTA (13)	TACCTCTGGTTC CTGTGCAGTCTT GTGGCACTTGC CCTGG (14)	0	47	5.58	5.54E-06	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
525	chr1: 101458310- 101460665	chr1: 101458296- 101460665	TCTTTGGAAAAAT CTAATCAATTTT CTGCCTATAGG GGAAG (25)	TCTTTGGAAAAAT CTAATCAAGGG AAGGAAGATCTA TGAAC (26)	0	45	5.52	3.06E-06	3'ss	Mel.
526	chr9: 90582559- 90584108	chr9: 90582574- 90584108	AGCGCATCGCA GCTTCCAAGTAC TTCTTCACAGCT CCCCCT (858)	AGCGCATCGCA GCTTCCAAGGC TCTCCTCCATCA GTACTT (859)	0	45	5.52	1.42E-03	3'ss	Mel.
527	chr1: 179835004- 179846373	chr1: 179834989- 179846373	TCACTCAAACAG TAAACGAGTTTT ATCATTTACAGG TATG (53)	TCACTCAAACAG TAAACGAGGTAT GTGACGCATT CCAGA (54)	0	44	5.49	1.90E-07	3'ss	Mel.
528	chr14: 74358911- 74360478	chr14: 74358911- 74360499	AGTTAGAATCCA AACCAGAGTGTT GTCTTTTCTCCC CCCCA (61)	AGTTAGAATCCA AACCAGAGCTC CTGGTACAGTTT GTTCA (62)	0	41	5.39	4.30E-08	3'ss	Mel.
529	chr11: 117167925- 117186250	chr11: 117167677- 117186250	TGGGCAGCCCC CCGCAGACGTT GGTTTTTCAGCA GACCTG (860)	TGGGCAGCCCC CCGCAGACGCT CAACATCCTGGT GGATAC (861)	0	39	5.32	2.61E-02	3'ss	Mel.
530	chr20: 62701988- 62703210	chr20: 62701988- 62703222	AGAACTGCACC TACACACAGCC CTGTTACAGGT GCAGAC (29)	AGAACTGCACC TACACACAGGT GCAGACCCGCA GCTCTGA (30)	0	36	5.21	6.58E-07	3'ss	Mel.
531	chr18: 33605641- 33606862	chr18: 33573263- 33606862	AGAAAGAGCAT AAATTGGAAATA TTGGACATGGG CGTATC (91)	AGAAAGAGCAT AAATTGGAAAGA GTACAAGCGCA AGCTAGC (92)	0	33	5.09	6.82E-09	3'ss	Mel.
532	chr3: 52283338- 52283671	chr3: 52283338- 52283685	AACCAAGAGGA CCCACACAGGA TGGTCTTCACAG GTTCTC (862)	AACCAAGAGGA CCCACACAGGT TCTCAAAGCTG GCCAGA (863)	0	32	5.04	1.83E-02	3'ss	Mel.
533	chr9: 125759640- 125760854	chr9: 125759640- 125760875	AAATGAAGAAAC TCCTAAAGCCTC TCTCTTCTTTG TTTA (67)	AAATGAAGAAAC TCCTAAAGATAA AGTCTGTATT GACC (68)	0	32	5.04	6.82E-09	3'ss	Mel.
534	chr12: 116413154- 116413319	chr12: 116413118- 116413319	AATATTGCTTTA CCAAACAGGGA CCCCCTCCCCTT CCCCA (77)	AATATTGCTTTA CCAAACAGGTC ACGGAGGAGTA AAGTAT (78)	0	31	5.00	9.14E-06	3'ss	Mel.
535	chr18: 683395- 685920	chr18: 683380- 685920	TTGGACCGGAA AAGACTTTGAGT CTCTTTTGCAG ATGAT (15)	TTGGACCGGAA AAGACTTTGATG ATGGATGCCAA CCAGCG (16)	1	62	4.98	1.13E-06	3'ss	Mel.
536	chr1: 212515622- 212519131	chr1: 212515622- 212519144	ATCAGAAATTCG TACAACAGGTTT CTTTTAAAGCTC CTGG (65)	ATCAGAAATTCG TACAACAGCTCC TGGAGCTTTT ATAG (66)	0	29	4.91	8.06E-03	3'ss	Mel.
537	chr1: 35871069- 35873587	chr1: 35871069- 35873608	CTCAGAGCCAG GCTGTAGAGAT GTTTCTACCTT TCCACA (105)	CTCAGAGCCAG GCTGTAGAGTC CGCTCTATCAAG CTGAAG (106)	0	29	4.91	3.06E-05	3'ss	Mel.
538	chrX: 47059943- 47060292	chrX: 47059013- 47060292	GTCTTGAGAAAT GGAAGCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (113)	ACTTCCTTAGTG GTTTCCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (112)	0	29	4.91	1.16E-06	5'ss	Mel.
539	chr2: 24207701- 24222524	chr2: 24207701- 24222541	AAATTTAACATT ACTCATAGTTTT TGCTGTTTTACA GAGT (546)	AAATTTAACATT ACTCATAGAGTA AGCCATATCAA GACT (547)	0	28	4.86	3.75E-06	3'ss	Mel.
540	chr5: 869519- 870587	chr5: 865696- 870587	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGTT CTTTCAGGGCC TGCCAT (128)	CTCCATGCTCA GCTCTCTGGGG AAGGTGAAGAA GGAGCTG (129)	0	28	4.86	8.03E-04	3'ss	Mel.
541	chr20: 34144042- 34144725	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGC TCCCTCCCAC CCCAGT (49)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGGACAA ATCAGTT (50)	0	27	4.81	4.86E-06	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
542	chr2: 97285513- 97297048	chr2: 97285499- 97297048	TGGGAGGAGCA TGTCACAGAGT TTCCCTTATAGG ACTGG (9)	TGGGAGGAGCA TGTCACAGGA CTGGCTGGACA ATGGCCC (10)	0	27	4.81	1.72E-04	3'ss	Mel.
543	chr19: 9728842- 9730107	chr19: 9728855- 9730107	AGCCATTATTT GTCCCGTGGGA ACCAATCTGCC CTTTTG (160)	AGCCATTATTT GTCCCGTGGGT TTTTTCCAGGG AACCA (161)	1	54	4.78	1.18E-09	3'ss	Mel.
544	chr15: 49420970- 49421673	chr15: 49420957- 49421673	ATATTCTTTTA TTTCTAAGTCTT TTGTCTTAGGAG TTAA (864)	ATATTCTTTTA TTTCTAAGGAGT TAAACATAGATG TAGC (865)	0	25	4.70	3.65E-06	3'ss	Mel.
545	chr12: 105601825- 105601935	chr12: 105601807- 105601935	ATTGGGACTCGC TAGCAATGATGT CTGTTTATTTT AGAG (41)	ATTGGGACTCGC TAGCAATGAGC ATGACCTCTCAA TGGCA (42)	1	49	4.64	6.42E-06	3'ss	Mel.
546	chr14: 75356052- 75356580	chr14: 75356052- 75356599	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCC TTTGATTGTCTT TTCAGC (89)	AGATGTCAGGT GGGAGAAAGCT GTTGGAGACAC AGTTGCA (90)	0	24	4.64	2.35E-03	3'ss	Mel.
547	chr11: 4104212- 4104471	chr11: 4104212- 4104492	CATAAAATTCTA ACAGCTAATTCT CTTTCCTCTGTC TTCA (69)	CATAAAATTCTA ACAGCTAAGCA AGCACTGAGCG AGGTGA (70)	0	23	4.58	4.56E-05	3'ss	Mel.
548	chr15: 59209219- 59224554	chr15: 59209198- 59224554	GAAACCAACTAA AGGCAAGCCCT ATTTTCCTTCTT TCGCA (101)	GAAACCAACTAA AGGCAAGGTA AAAAACATGAAG CAGAT (102)	0	23	4.58	2.75E-04	3'ss	Mel.
549	chr22: 19044699- 19050714	chr22: 19044675- 19050714	CTGGGAGGTGG CATTCAAAGCCC CACCTTTTGCT CCCCA (45)	CTGGGAGGTGG CATTCAAAGGCT CTTCAGAGGTG TTCTCG (46)	0	23	4.58	1.03E-06	3'ss	Mel.
550	chr3: 129284872- 129285369	chr3: 129284860- 129285369	CACTGCTGGGA GAGTGGAAGTT GCTTCCACAGAT TCCTGA (524)	CACTGCTGGGA GAGTGGAAGAT TCCTGAGAGCT GCCGGCC (525)	0	23	4.58	5.29E-10	3'ss	Mel.
551	chr9: 138903859- 138905044	chr9: 138903870- 138905044	GGTCCTGAACG CTGTGAAATAAC TTGCCCCCAG CTTCAA (866)	GGTCCTGAACG CTGTGAAATTGT ACTGTCAGAACT TCGCC (867)	0	23	4.58	1.89E-04	3'ss	Mel.
552	chr6: 35255622- 35258029	chr6: 35255622- 35258042	TGGAGCAGTAT GCCAGCAAGAC TTTTCCCCCAGG TTCTTC (868)	TGGAGCAGTAT GCCAGCAAGGT TCTTCATGACAG CCAGAT (869)	0	22	4.52	8.93E-03	3'ss	Mel.
553	chr8: 28625893- 28627405	chr8: 28625839- 28627405	TCGTGCAGACC CTGGAGAAGAT CTCACAGATGT GCAGTCT (870)	TCGTGCAGACC CTGGAGAAGCA TGGCTTCAGTG ATATTAA (871)	0	22	4.52	3.21E-11	3'ss	Mel.
554	chr6: 10723474- 10724788	chr6: 10723474- 10724802	CCGGGGCCTTC GTGAGACCGCT TGTTTTCTGCAG GTGCAG (95)	CCGGGGCCTTC GTGAGACCGGT GCAGGCCTGGG GTAGTCT (96)	2	67	4.50	2.74E-12	3'ss	Mel.
555	chr4: 184577127- 184580081	chr4: 184577114- 184580081	GTGCCAACGAG GACCAGGAGTT CTTTATTTTACA TGGAAC (734)	GTGCCAACGAG GACCAGGAGAT GGAAGTGAAG CATTACG (735)	2	65	4.46	9.90E-07	3'ss	Mel.
556	chr22: 39064137- 39066874	chr22: 39064137- 39066888	CTCTCTCCAACC TGCAATTCTCATC TCGCCACAGT TGGAT (140)	CTCTCTCCAACC TGCAATTCTTTGG ATCGATCAACCC GGGA (141)	0	21	4.46	4.84E-04	3'ss	Mel.
557	chr9: 37501841- 37503015	chr9: 37501841- 37503039	TTGAAGCTCAGT GAGAAAAGTTCT TCTGTTTATGTC TTCC (872)	TTGAAGCTCAGT GAGAAAAGGAT GATGGAGATAG CCAAG (873)	0	21	4.46	3.30E-03	3'ss	Mel.
558	chr14: 71059726- 71060012	chr14: 71059705- 71060012	CAGTTATAAACT CTAGAGTGAGTT TATTTTCTTTTA CAA (79)	CAGTTATAAACT CTAGAGTGCTTA CTGCAGTGCAT GGTAT (80)	0	20	4.39	2.55E-03	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
559	chr17: 71198039- 71199162	chr17: 71198039- 71199138	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAATCA TTACTTCTAGAT GATGC (31)	GGAGCAGTGCA GTTGTGAAAGTT TTGATTCATGGA TTCAC (32)	0	20	4.39	2.74E-12	3'ss	Mel.
560	chr9: 35608506- 35608842	chr9: 35608506- 35608858	CGCCCTGACAC ACAATCAGGACT TCTCTATCTACA GGCTC (874)	CGCCCTGACAC ACAATCAGGGC TCTGTTGCAAGA GGGGGT (875)	0	20	4.39	1.26E-04	3'ss	Mel.
561	chrX: 47059013- 47059808	chrX: 47059013- 47060292	ACTTCCTTAGTG GTTTCCAGGTTG CCAGGGCACTG CAGCT (111)	ACTTCCTTAGTG GTTTCCAGGTG GTGGTGCTCAC CAACAC (112)	0	20	4.39	2.32E-03	3'ss	Mel.
562	chr12: 107378993- 107380746	chr12: 107379003- 107380746	CTTGGAGCTGA CGCCGACGGGG AACTGACAAGAT CACATT (130)	CTTGGAGCTGA CGCCGACGGTT TATTGCAGGGA ACTGACA (131)	4	96	4.28	5.10E-13	3'ss	Mel.
563	chr10: 133782836- 133784141	chr10: 133782073- 133784141	TTGCTGGCCAT CGGATTGGGCC CTTCGTTTCAGG ATGGAT (876)	TTGCTGGCCAT CGGATTGGGGA TCTATATTGGAA GGCGTC (877)	0	18	4.25	1.13E-14	3'ss	Mel.
564	chr11: 64877395- 64877934	chr11: 64877395- 64877953	CCACCGCCATC GACGTGCAGTA CCTCTTTTACC ACCAGG (167)	CCACCGCCATC GACGTGCAGGT GGGGCTCCTGT ACGAAGA (168)	0	18	4.25	6.04E-04	3'ss	Mel.
565	chr21: 37416267- 37417879	chr21: 37416254- 37417879	ATCATAGCCAC ATGTCCAGTTTT TCTTTCTAGGTA AAAG (695)	ATCATAGCCAC ATGTCCAGGTAA AAGCAGCGTTTA ATGA (696)	1	35	4.17	1.72E-04	3'ss	Mel.
566	chr15: 25213229- 25219533	chr15: 25213229- 25219457	TGATTCCAAGCA AAAACCCAGCCTT CCCCTAGTCTT CAGA (230)	TGATTCCAAGCA AAAACCCAGGCT CCATCTACTCTT TGAAG (231)	1	34	4.13	1.03E-06	3'ss	Mel.
567	chr17: 34942628- 34943454	chr17: 34942628- 34943426	TACTGAAATGTG ATGAACATATCC AGGTAATCGAG AGACC (124)	TACTGAAATGTG ATGAACATATCC AGAAGCTTGA AGCTG (125)	0	16	4.09	5.46E-04	3'ss	Mel.
568	chr2: 219610954- 219611752	chr2: 219610954- 219611725	CCATTGAGAG CATCAGAAGATT GGGAGGAAGGA CCGGCT (878)	CCATTGAGAG CATCAGAAGCTA AACCATTTCCTTA GGCTC (879)	0	16	4.09	2.25E-03	3'ss	Mel.
569	chr10: 99219232- 99219415	chr10: 99219283- 99219415	TCTTGCCAGAG CTGCCACGCT CTCCACCTCA GCTGCCT (587)	TCTTGCCAGAG CTGCCACGCT TCTTTCCTTGCT GCTGGA (588)	0	15	4.00	9.94E-07	3'ss	Mel.
570	chr11: 3697619- 3697738	chr11: 3697606- 3697738	AGATCGCCTGG CTCAGTCAGTTT TTCTCTAGAC ATGGC (187)	AGATCGCCTGG CTCAGTCAGAC ATGGCCAAACG TGTAGCC (188)	0	15	4.00	9.65E-05	3'ss	Mel.
571	chr11: 62648919- 62649352	chr11: 62648919- 62649364	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGCC CCCATTTCAGGT CTGAAG (165)	CGGCGCGGGCA ACCTGGCGGGT CTGAAGGGGCG TCTCGAT (166)	0	15	4.00	4.00E-05	3'ss	Mel.
572	chr1: 113195986- 113196219	chr1: 113192091- 113196219	TCAGGAGCAGA GAGGAAAAGTG CATTGCCCCAGT ATAACA (880)	CTCAGGGAAGG GGCAGCACATG CATTGCCCCAGT ATAACA (881)	0	15	4.00	2.96E-02	5'ss	Mel.
573	chr1: 52880319- 52880412	chr1: 52880319- 52880433	CGATCTCCCAA AGGAGAAGTCT GACCACTCTTT CTACA (55)	CGATCTCCCAA AGGAGAAGCCC CTCCCCTCGCC GAGAAA (56)	0	15	4.00	5.55E-03	3'ss	Mel.
574	chr15: 25212299- 25213078	chr15: 25207356- 25213078	TCACACAGGATA ATTGAAAGTGT CAGTTGTACCC GAGGC (164)	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	1	30	3.95	6.03E-06	エクソン包含	Mel.
575	chr11: 64002365- 64002911	chr11: 64002365- 64002929	TGCAGCTGGCC CCCGCCCAGGT CTTTCTCTCCC ACAGGC (638)	TGCAGCTGGCC CCCGCCCAGGC CCCTGTCTCCC AGCCTGA (639)	0	14	3.91	1.39E-07	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
576	chr12: 113346629- 113348840	chr12: 113346629- 113348855	GCCTGCCTTTG ATGCCCTGGATT TTGCCCGAACA GGTCAG (71)	GCCTGCCTTTG ATGCCCTGGGT CAGTTGACTGG CGGCTAT (72)	0	14	3.91	1.83E-03	3'ss	Mel.
577	chr17: 78188582- 78188831	chr17: 78188564- 78188831	CCAAGCTGGTG TGCGCACAGGC CTCTCTTCCCGC CCAGGC (73)	CCAAGCTGGTG TGCGCACAGGC ATCATCGGGAA GAAGCAC (74)	0	14	3.91	1.08E-03	3'ss	Mel.
578	chr2: 85848702- 85850728	chr2: 85848702- 85850768	GTGTGGCAAGT ACTTTCAAGTAT CTGCCCTTCTAT TACAG (882)	GTGTGGCAAGT ACTTTCAAGGCC GGGGTTTGAAG TCTCAC (883)	0	14	3.91	1.45E-02	3'ss	Mel.
579	chr12: 29450133- 29460566	chr12: 29450133- 29460590	AAAATCATTGAT TCCCTTGAAATT CTCTTTACTCTA CCTT (884)	AAAATCATTGAT TCCCTTGAGTG GTTAGACGATG CTATTA (885)	0	13	3.81	1.44E-03	3'ss	Mel.
580	chr14: 23237380- 23238985	chr14: 23237380- 23238999	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATTTT GTATTTTCCAGG TACAG (122)	GTGGGGGGCCA TTGCTGCATGTA CAGTCTTTGCC GCTGC (123)	0	13	3.81	2.75E-04	3'ss	Mel.
581	chr22: 36627480- 36629198	chr22: 36627512- 36629198	CGCTGGCACC TGAACCCAGTAT TTCCAGGACCA AGTGAG (199)	CGCTGGCACC TGAACCCAGAG AGCAGTATCTTT ATTGAG (200)	0	13	3.81	5.09E-08	3'ss	Mel.
582	chr19: 14031735- 14034130	chr19: 14031735- 14034145	TGCCTGTGGAC ATCACCAAGCCT CGTCTCCCCA GGTGCC (59)	TGCCTGTGGAC ATCACCAAGGT GCCGCTGCC CTGTCAA (60)	0	12	3.70	4.53E-04	3'ss	Mel.
583	chr20: 35282126- 35284762	chr20: 35282104- 35284762	TTTGCAGGGAAT GGGCTACATCC CCTTGTTCTCT GTTAC (35)	TTTGCAGGGAAT GGGCTACATAC CATCTGCCAGC ATGACT (36)	0	12	3.70	9.65E-05	3'ss	Mel.
584	chr22: 19948812- 19950181	chr22: 19948812- 19950049	TGCTCAGAGGT GCTTTGAAGCC CATCCACAACCT GCTCAT (886)	TGCTCAGAGGT GCTTTGAAGATG CCGGAGGCC GCCTCT (887)	0	12	3.70	8.43E-07	3'ss	Mel.
585	chr2: 170669034- 170671986	chr2: 170669016- 170671986	CAAGATAGATAT TATAGCAGGTG GCTTTTGTTTTA CAGAA (99)	CAAGATAGATAT TATAGCAGAACT TCGATATGACCT GCCA (100)	0	12	3.70	3.94E-03	3'ss	Mel.
586	chr15: 25207356- 25212175	chr15: 25207356- 25213078	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT AGTGACTTGTA GGAGGA (144)	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	2	37	3.66	8.44E-08	エクソン ン包含	Mel.
587	chr11: 8704812- 8705536	chr11: 8704812- 8705552	CCACGGCCACG GCCGCATAGCT TTGTATTCTGC AGGCAA (888)	CCACGGCCACG GCCGCATAGGC AAGCACCGGAA GCACCCC (889)	4	60	3.61	3.80E-03	3'ss	Mel.
588	chr11: 11988666- 11989941	chr11: 11988645- 11989941	CATGCCGGGGC CAGAGGATGGC TCTTTCCACCTG TCTGCA (890)	CATGCCGGGGC CAGAGGATGCT CTGCACCCGGG ACAGTGA (891)	0	11	3.58	1.83E-02	3'ss	Mel.
589	chr16: 19838459- 19843229	chr16: 19838459- 19867808	GGCCAAGCAAG AACAAAAAGTAT TTTCTTCTAGGA TGGA (892)	GGCCAAGCAAG AACAAAAAGTGA AATGCAAAATGG AGGAC (893)	0	11	3.58	1.88E-02	3'ss	Mel.
590	chr1: 155630724- 155631097	chr1: 155630704- 155631097	GGCTCCCATTCT GGTTAAAGAGT GTTCTCATTTCC AATAG (195)	GGCTCCCATTCT GGTTAAAGGCC AGTCTGCCATC CATCCA (196)	0	11	3.58	2.42E-03	3'ss	Mel.
591	chr1: 219366593- 219383856	chr1: 219366593- 219383873	GAAGAACAGGA TATTAATAGTAT GTTTTTGT AGGAG (894)	GAAGAACAGGA TATTAATAGGAG GATTCTCTATGG GAGGA (895)	0	11	3.58	1.74E-02	3'ss	Mel.
592	chr19: 5595521- 5598803	chr19: 5595508- 5598803	CAAGCAGGTCC AAAGAGAGATT TGTTAAACAGA GCTCCA (138)	CAAGCAGGTCC AAAGAGAGAAG CTCCAAGAGTC AGGATCG (139)	0	10	3.46	2.28E-04	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
593	chr5: 462644- 464404	chr5: 462422- 464404	CAATTCAGTAGA TTCAACCCTCAAC ATCTGAATGAAT TGAT (896)	AGGTCTTCCTG GACCTGGAGCA ACATCTGAATGA ATTGAT (897)	0	10	3.46	2.42E-02	5'ss	Mel.
594	chr9: 35813153- 35813262	chr9: 35813142- 35813262	GGGAGATGGAT ACCGACTTGCT CAATTTCACTGA TCAACG (146)	GGGAGATGGAT ACCGACTTGCT ATCAACGATGG GAAGCTG (147)	3	41	3.39	1.97E-10	3'ss	Mel.
595	chr1: 205240383- 205240923	chr1: 205240383- 205240940	AGAGGGCACGG GACATCCAGCC CCTCTGCCCT GCAGGAG (898)	AGAGGGCACGG GACATCCAGGA GGCCGTGGAGT CCTGCCT (899)	2	29	3.32	1.42E-03	3'ss	Mel.
596	chr11: 125442465- 125445146	chr11: 125442465- 125445158	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGACC TTTTCTATAGGG AATCAA (150)	TTCTCCAGGAC CTTGCCAGAGG AATCAAAGACTC CATCTG (151)	0	9	3.32	6.24E-03	3'ss	Mel.
597	chr11: 71939542- 71939690	chr11: 71939542- 71939770	GGATGACCGGG ATGCCTCAGTCA CTTTACAGCTGC ATCGT (47)	GGATGACCGGG ATGCCTCAGAT GGGGAGGATGA GAAGCCC (48)	0	9	3.32	3.79E-04	3'ss	Mel.
598	chr16: 70292147- 70292882	chr16: 70292120- 70292882	AGATGATTGAG GCAGCCAAGCT CTTTTCTGTCTT CTTGGT (900)	AGATGATTGAG GCAGCCAAGGC CGTCTATACCCA GGATTG (901)	0	9	3.32	1.06E-02	3'ss	Mel.
599	chr2: 220044485- 220044888	chr2: 220044485- 220044831	GAGGAGCCACA CTCTGACAGATA CCTGGCTGAGA GCTGGC (107)	GAGGAGCCACA CTCTGACAGTG AGGGTGCGGGG TCAGGCG (108)	0	9	3.32	2.20E-02	3'ss	Mel.
600	chr3: 45043100- 45046767	chr3: 45043100- 45046782	GCTGCTCTCTC AATACAAGTGCT TCTGCTTCCAG GATAC (902)	GCTGCTCTCTC AATACAAGGATA CCAAGGGTTCG AGTTT (903)	0	9	3.32	2.87E-06	3'ss	Mel.
601	chr9: 101891382- 101894778	chr9: 101891382- 101894790	AATAGAACTTCC AACTACTGGCC CTTTTTCAGTAA AGTCA (904)	AATAGAACTTCC AACTACTGTAAA GTCATCACCTG GCCTT (905)	7	76	3.27	4.47E-08	3'ss	Mel.
602	chr17: 7131030- 7131295	chr17: 7131102- 7131295	CTATTTCACTCT CCCCGAACTC ATCCAGGTTCTC CTCC (33)	CTATTTCACTCT CCCCGAAATG AGCCATCCAG CCAATT (34)	2	27	3.22	1.02E-05	3'ss	Mel.
603	chr17: 79556145- 79563141	chr17: 79556130- 79563141	TGTTACTGCAGT GGCTACAGGTG TCTCTTGCAG GTGGT (906)	TGTTACTGCAGT GGCTACAGGTG GTCCTGACAAC CAAGTC (907)	1	17	3.17	2.33E-03	3'ss	Mel.
604	chr13: 45841511- 45857556	chr13: 45841511- 45857576	ACATCACAAGC AACCTGTGGGG TTTTGTTTTGTT TTAG (908)	ACATCACAAGC AACCTGTGGTG TACCTGAAGGA AATCTT (909)	0	8	3.17	1.95E-03	3'ss	Mel.
605	chr14: 105176525- 105177255	chr14: 105176525- 105177273	GGTGCTGGCTG CCTGCGAAACC CTGGCTGCCCC TGCAGGC (910)	GGTGCTGGCTG CCTGCGAAAGC CTGCTCACCAG CCGCCAG (911)	0	8	3.17	3.94E-03	3'ss	Mel.
606	chr16: 15129410- 15129852	chr16: 15129410- 15129872	CACCAAGCAGA GGCTTCCAGTC TGTCTGCCCTTT CTGTAG (216)	CACCAAGCAGA GGCTTCCAGGC CAGAAGCCTTTT AAAAGG (217)	0	8	3.17	7.87E-04	3'ss	Mel.
607	chr17: 17062316- 17064532	chr17: 17062316- 17064553	CCTCTCTGCTC GAGAAGGAGTG TGTGTCTTTTGG CCAACA (912)	CCTCTCTGCTC GAGAAGGAGCT GGAGCAGAGCC AGAAAGGA (913)	0	8	3.17	7.21E-08	3'ss	Mel.
608	chr19: 15491444- 15507960	chr19: 15491423- 15507960	ATCACAACCGG AACCGCAGGCT CCTTCTGCCCT GCCCCA (661)	ATCACAACCGG AACCGCAGGCT CATGATGGAGC AGTCAA (662)	0	8	3.17	1.45E-02	3'ss	Mel.
609	chr3: 112724877- 112727017	chr3: 112724851- 112727017	CTGGAAGCTCA AGGTACTAGATT TTTCTCTCTCT GTCTT (914)	CTGGAAGCTCA AGGTACTAGTTT GCCAAAGAAAC TAGAGT (915)	0	8	3.17	4.68E-04	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
610	chr1: 3548881- 3549961	chr1: 3548902- 3549961	CCCAGCTCAG AGAGTAAATTCT CCTTACAGACAC TGAAA (177)	CCCAGCTCAG AGAGTAAATATG AGATCGCCTCT GTCCCA (178)	4	41	3.07	3.31E-04	3'ss	Mel.
611	chr2: 178096758- 178097119	chr2: 178096736- 178097119	TATCCATTCTG AGTTACAGTATA AACTTCCTTCTC ATGC (156)	TATCCATTCTG AGTTACAGTGTG TTAATATTGAAA ATGA (157)	1	15	3.00	3.44E-05	3'ss	Mel.
612	chr11: 62554999- 62556481	chr11: 62554999- 62556494	CGGCGATGACT CGGACCCAGCT TCTCTCCACAG GGCTCCT (916)	CGGCGATGACT CGGACCCAGGG CTCCTTCAGTG GTAGATG (917)	0	7	3.00	2.48E-02	3'ss	Mel.
613	chr15: 41102168- 41102274	chr15: 41102168- 41102268	CCGCCAGGAGA ACAAGCCCATC CCCTCACAGGC AGAGATA (918)	CCGCCAGGAGA ACAAGCCCAAG TTAGTCCCCTCA CAGGCA (919)	0	7	3.00	9.38E-04	3'ss	Mel.
614	chr16: 48311390- 48330007	chr16: 48311390- 48329925	CAGCAGCAGCT CTGCTTGAGCTA CTGCCAACACC ACTGCT (920)	CAGCAGCAGCT CTGCTTGAGGT GTTGGATCCTG AACAAAA (921)	0	7	3.00	9.09E-03	3'ss	Mel.
615	chr2: 26437445- 26437921	chr2: 26437430- 26437921	AGACAAGGGAT TGGTGGAACA TTTTATTTTACA GAATTG (295)	AGACAAGGGAT TGGTGGAATAAT TGACAGCGTAT GCCATG (296)	0	7	3.00	6.35E-04	3'ss	Mel.
616	chr3: 48638222- 48638407	chr3: 48638273- 48638407	GCACTTATGGT GGTGGCGTGAG TTTCCAGACCTT CAGCAT (922)	GCACTTATGGT GGTGGCGTGCA CCTGTCCAGCC CACTGGC (923)	0	7	3.00	1.74E-07	3'ss	Mel.
617	chr19: 55776746- 55777253	chr19: 55776757- 55777253	GTGCTTGGAGC CCTGTGCAGAC TTTCCGAGGG TGTGCGC (179)	GTGCTTGGAGC CCTGTGCAGCC TGGTGACAGAC TTTCCGC (180)	4	35	2.85	1.91E-07	3'ss	Mel.
618	chr9: 119414072- 119488049	chr9: 119414072- 119449344	GTGGCTCCAGT ATCAGAAAGAG ACCACAGAGCT GGGCAGC (924)	GACCTGCTCAA GTTCACTCAAGA CCACAGAGCTG GGCAGC (925)	8	63	2.83	2.74E-02	5'ss	Mel.
619	chr10: 82264534- 82266954	chr10: 82264534- 82266983	TGTGGGCATGG AGCGAAAAGTG CTGCCCTGCTTT CTCTGT (926)	TGTGGGCATGG AGCGAAAAGGG TGTGCTGTCCG ACCTCAC (927)	0	6	2.81	8.27E-08	3'ss	Mel.
620	chr12: 56361953- 56362539	chr12: 56361953- 56362561	TTCTCTTCCCC TCATCAAGTCCT CTCTTTCTCCTT TGTC (928)	TTCTCTTCCCC TCATCAAGAGCT ATCTGTTCCAGC TGCT (929)	0	6	2.81	4.32E-06	3'ss	Mel.
621	chr19: 50149459- 50149761	chr19: 50149459- 50149782	GGGGCACTGAC ACGGCTACTAG CCTCTCTGGCC TCTTCCA (930)	GGGGCACTGAC ACGGCTACTGT GTTGGACATGG CCACGGA (931)	0	6	2.81	2.67E-02	3'ss	Mel.
622	chr20: 34144042- 34144761	chr20: 34144042- 34144743	ACATGAAGGTG GACGGAGAGTT CTCTGTGACCA GACATGA (250)	ACATGAAGGTG GACGGAGAGGT ACTGAGGACAA ATCAGTT (50)	0	6	2.81	1.25E-04	3'ss	Mel.
623	chrX: 118923962- 118925536	chrX: 118923974- 118925536	TGACTCCGCTG CTCGCCATGAC TTTCAGGATTAA GCGATT (697)	TGACTCCGCTG CTCGCCATGTCT TCTCACAAAGACT TTCAG (698)	0	6	2.81	1.80E-02	3'ss	Mel.
624	chr2: 27260570- 27260682	chr2: 27260570- 27261013	CCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCCTGTTGACA GCTGCCT (183)	CCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCTGAGCAGCC TGAAGA (184)	3	25	2.70	6.46E-06	エクソン包含	Mel.
625	chr2: 99225189- 99226105	chr2: 99225189- 99226218	AGGCTGTAGCA GGACTCCAGGG TTGGGAAGAAC ATGAAA (932)	AGGCTGTAGCA GGACTCCAGGA AGATGTTACCGA GTACTT (933)	1	12	2.70	2.24E-02	3'ss	Mel.
626	chr8: 133811106- 133811328	chr8: 133811106- 133816063	CCGAGGATGCT AAGGGGCAGTT TCTGTTCCAGGT GAAATC (934)	CCGAGGATGCT AAGGGGCAGGA TTGGATAGCTTT AGTCAA (935)	4	30	2.63	6.42E-03	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
627	chr21: 46935066- 46945730	chr21: 46936054- 46945730	GCCTCCCGGTC CGCAAGCAGAA TGAAGAACTGC ATGTGGC (936)	GCCTCCCGGTC CGCAAGCAGTT CCAGTTATACTC CGTGTA (937)	4	29	2.58	9.60E-04	3'ss	Mel.
628	chr17: 27210249- 27212874	chr17: 27210249- 27211242	TCGTAAACAGGG GTTGCACAGGT GAAGATCATGA CGGAGAA (938)	CTGTGACGGGT GTCGCCAGGT GAAGATCATGA CGGAGAA (939)	3	23	2.58	1.22E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
629	chr6: 112020873- 112021306	chr6: 112017659- 112021306	GTTTGGGGAAG TATGGATGGAG AAAGCTGATGG TTTGTGT (940)	GTTTGGGGAAG TATGGATGGGT ACCTGGAATGG AAACACA (941)	1	11	2.58	2.07E-05	エクソン包含	Mel.
630	chr6: 39854223- 39855261	chr6: 39851845- 39855261	TAACATATCCTT CTCAGCAGAAA GAGCTGGGCTC CACTGA (942)	CAGCCTACCAG AGGCACCAGAA AGAGCTGGGCT CACTGA (943)	1	11	2.58	4.06E-02	5'ss	Mel.
631	chr11: 64900740- 64900940	chr11: 64900723- 64900940	AGTCCAGCCCC AGCATGGCACC TCTCCCACTCC TAGGTC (136)	AGTCCAGCCCC AGCATGGCAGT CCTGTACATCCA GGCCTT (137)	0	5	2.58	9.35E-03	3'ss	Mel.
632	chr16: 1402307- 1411686	chr16: 1402307- 1411743	GGATCCTTCAC CCGTGTCTGTCT TTGCAGACAGG TTCTGT (85)	GGATCCTTCAC CCGTGTCTGGA CCCGTGCATCT CTTCCGA (86)	0	5	2.58	1.87E-03	3'ss	Mel.
633	chr17: 16344444- 16344670	chr17: 16344444- 16344681	GCATCTCAGCC CAAGAGAAGTTT CTTTGCAGTTA TATTTC (287)	GCATCTCAGCC CAAGAGAAGGT TATATTCCAGGA GGATGT (288)	0	5	2.58	1.16E-05	3'ss	Mel.
634	chr1: 32096333- 32098095	chr1: 32096443- 32098095	CTACACAGAGC TGCAGCAAGGT GTGCACCCAGC TGCAGGT (291)	CTACACAGAGC TGCAGCAAGCT CTGTCCCAATG GGCTAC (292)	0	5	2.58	2.48E-06	3'ss	Mel.
635	chr22: 19164146- 19164358	chr22: 19164206- 19164358	CCTGCGCAACT GGTACCGAGGC GCAGCCAGTGT CTTTGGA (944)	CCTGCGCAACT GGTACCGAGGG GACAACCCCAA CAAGCCC (945)	0	5	2.58	1.56E-04	3'ss	Mel.
636	chr3: 131181737- 131186934	chr3: 131181719- 131186934	ATAAAAATTGCT TAGTAAAGATTT TTGCCTTCTCTC AGGT (946)	ATAAAAATTGCT TAGTAAAGGTCA AAGATTCTAAAC TGCC (947)	0	5	2.58	2.28E-03	3'ss	Mel.
637	chr8: 98817692- 98827531	chr8: 98817692- 98827555	TGAGTTCATGGA TGATGCCAAAT TCTTTTAACTTT TCG (948)	TGAGTTCATGGA TGATGCCAAT GTGCATTGCCAT TGCG (949)	0	5	2.58	3.48E-02	3'ss	Mel.
638	chrX: 24091380- 24092454	chrX: 24091380- 24094838	AGAGTTGAAAAA CACTGGCGTCT CCTTTTCAGGAA TCACA (950)	AGAGTTGAAAAA CACTGGCGTTTA ATTGGTTGGGG TCAGA (951)	0	5	2.58	4.97E-03	3'ss	Mel.
639	chr12: 120934019- 120934204	chr12: 120934019- 120934218	GGCCAGCCCCC TTCTCCACGGC CTTGCCCACTA GGTAACC (206)	GGCCAGCCCCC TTCTCCACGGTA ACCATGTGCGA CCGAAA (207)	8	51	2.53	3.07E-09	3'ss	Mel.
640	chr9: 125023777- 125026993	chr9: 125023787- 125026993	CACCACGCCGA GGCCACGAGAC ATTGATGGAAG CAGAAAC (142)	CACCACGCCGA GGCCACGAGTA TTTCATAGACAT TGATGG (143)	3	21	2.46	2.87E-02	3'ss	Mel.
641	chr10: 74994698- 74999069	chr10: 74994698- 74994950	TGGGGCCACAA AGACAGATGCT GGATACACAGT ATCGTCG (952)	TGGGGCCACAA AGACAGATGAA ACCCCATGGCG ACTCTAG (953)	4	24	2.32	1.77E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
642	chr1: 154246074- 154246225	chr1: 154246074- 154246249	CTTGCCCTCCCA TCCTCCTGCAAA CACCTGCCACC TTTCT (289)	CTTGCCCTCCCA TCCTCCTGAAC TCCAGTCTCTG AGTCA (290)	1	9	2.32	1.49E-04	3'ss	Mel.
643	chr11: 57100545- 57100908	chr11: 57100623- 57100908	GGGGACAGTGA AATTTGGTGGCA AGAATGAGGTG ACACTG (103)	GGGGACAGTGA AATTTGGTGGG CAGCTGCTTTCC TTTGAC (104)	0	4	2.32	1.19E-05	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
644	chr16: 313774- 313996	chr16: 313774- 314014	GAAC TGGCACC GACAGACAGT TCCCCTCCCTC CCCAGAT (244)	GAAC TGGCACC GACAGACAGAT CCTGTTTCTGGA CCTTGG (245)	0	4	2.32	1.03E-03	3'ss	Mel.
645	chr17: 34147441- 34149625	chr17: 34147441- 34149643	AACATGGAATCA TCAGGAAGTTCT CCATTTCTATTT AGCC (954)	AACATGGAATCA TCAGGAAGCCA AGGTGGAAGAG CACCTT (955)	0	4	2.32	1.03E-03	3'ss	Mel.
646	chr1: 1480382- 1497319	chr1: 1480382- 1500152	CGTGCCTGTGT GTGCTCTTGCTA TACACAGAATG GGATTT (956)	CTTAGGAAAGA CAAAGAACTCTA TACACAGAATG GGATTT (957)	0	4	2.32	2.87E-02	5'ss	Mel.
647	chr22: 24108483- 24109560	chr22: 24108462- 24109560	CCCAGCCTGCT GTCCAGCAGCC TCTTGCAGTGA CCCCA (958)	CCCAGCCTGCT GTCCAGCAGGC CCCCACCCCG CTGCC (959)	0	4	2.32	3.33E-02	3'ss	Mel.
648	chr22: 44559810- 44564460	chr22: 44559810- 44564481	ACCCAAGGCTC GTCCTGAAGTTT CTCTGTTTCCTT CTGCA (960)	ACCCAAGGCTC GTCCTGAAGAC GTGGTTAACTTG GACCTC (961)	0	4	2.32	5.75E-03	3'ss	Mel.
649	chr5: 132439718- 132439902	chr5: 132439718- 132439924	AGATTGAAGCTA AAATTAAGTTTT CTGTCTTACCCA TTCC (348)	AGATTGAAGCTA AAATTAAGGAGC TGACAACTACTT GTAG (349)	0	4	2.32	1.38E-03	3'ss	Mel.
650	chr5: 175815974- 175816311	chr5: 175815974- 175816331	GAACCCGGTGG TACCCATAGTTG CTTTGTCCCTC CTCAG (962)	GAACCCGGTGG TACCCATAGGTT GCCTGGCCACG GCGGCC (963)	0	4	2.32	5.33E-04	3'ss	Mel.
651	chr7: 74131270- 74133179	chr7: 74131270- 74133197	AATGGAAGTAC CAGCAGAAGAA TTTTATTTTTTC AAGAT (964)	AATGGAAGTAC CAGCAGAAGAT TCTACTCAACAT GTCCCT (965)	0	4	2.32	7.50E-03	3'ss	Mel.
652	chr20: 57227143- 57234678	chr20: 57227143- 57242545	GGCAGCTGTTA GCCGAGCAAGA GCTGGACGAGG TATTGTG (966)	GGCAGCTGTTA GCCGAGCAACT TGCTGATGACC GTATGGC (967)	7	37	2.25	4.91E-02	エクソン ン包含	Mel.
653	chr16: 54954250- 54957496	chr16: 54954322- 54957496	GAGATTCTGAA GATAAGGAGTT CTCTGTAGGAT GCCACT (313)	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGT AAAACCTGTTTA GAAATT (314)	3	18	2.25	1.03E-03	3'ss	Mel.
654	chrX: 129771378- 129790554	chrX: 129771384- 129790554	AAAAGAACTGA GGAATCAGTATC ACAGGCAGAAG CTCTG (303)	AAAAGAACTGA GGAATCAGCCT TAGTATCACAGG CAGAA (304)	14	70	2.24	5.98E-06	3'ss	Mel.
655	chr13: 45911538- 45912794	chr13: 45911523- 45912794	GTTTAGAAATGG AAAAATGTTTTT TGCTTTTACAGT AACA (968)	GTTTAGAAATGG AAAAATGTTAAC AAATGTGCAAT TATT (969)	18	88	2.23	1.12E-04	3'ss	Mel.
656	chr2: 27260760- 27261013	chr2: 27260570- 27261013	CCAAGAGACAG CACATTAGCTC CTGAGCAGCCT GACTGA (315)	CCCCTGAGATG AAGAAAGAGCT CCTGAGCAGCC TGA (184)	5	27	2.22	4.64E-05	エクソン ン包含	Mel.
657	chr1: 23398690- 23399766	chr1: 23398690- 23399784	TTGGAAGCGAA TCCCCAAGTC CTTTGTTCTTTT GCAGTG (210)	TTGGAAGCGAA TCCCCAAGTG ATGTATATCTCT CATCAA (211)	1	8	2.17	6.85E-03	3'ss	Mel.
658	chr6: 31602334- 31602574	chr6: 31602334- 31602529	AGGATGTGGCT GGCACAGAAGT GTCATCAGGTC CCTGCAG (148)	AGGATGTGGCT GGCACAGAAAT GAGTCAGTCTG ACAGTGG (149)	1	8	2.17	2.70E-05	3'ss	Mel.
659	chr3: 16310782- 16312435	chr3: 16310782- 16312451	AAATCTCGTGA CTTCTAAGTTTT CTGTTTGCCCA GAAAG (970)	AAATCTCGTGA CTTCTAAGAAAG CGCCATGGCCT GTGCT (971)	7	33	2.09	4.05E-02	3'ss	Mel.
660	chr11: 68838888- 68839375	chr11: 68838888- 68839390	AGTTCCGGGGC TACCTGATGCCT TCCTCTTTCAG AAATC (972)	AGTTCCGGGGC TACCTGATGAA TCTCTCCAGACC TCGCT (973)	0	3	2.00	2.75E-02	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
661	chr12: 58109976- 58110164	chr12: 58109976- 58110194	GGCACCCCAAA AGATGGCAGAT CAGTCTCTCCCT GTTCTC (285)	GGCACCCCAAA AGATGGCAGGT GCGAGCCCGAC CAAGGAT (286)	0	3	2.00	1.12E-02	3'ss	Mel.
662	chr1: 32377442- 32381495	chr1: 32377427- 32381495	AAGAAGGAATC CACGTTCTAGTC ATTTCTTTTCAG GATTG (974)	AAGAAGGAATC CACGTTCTAGAT TGGCCATTGAT GATGG (975)	0	3	2.00	7.34E-03	3'ss	Mel.
663	chr22: 36627471- 36629198	chr22: 36627512- 36629198	CGCTGGCACCA TGAACCCAGGA CCAAGTGAGCA GAGAGAA (976)	CGCTGGCACCA TGAACCCAGAG AGCAGTATCTTT ATTGAG (200)	0	3	2.00	2.55E-02	3'ss	Mel.
664	chr3: 49395199- 49395459	chr3: 49395180- 49395459	GCAACCAAGTTT GGGCATCAGCT GCCCTTCTCTCC TGTAGG (342)	GCAACCAAGTTT GGGCATCAGGA GAACGCCAAGA ACGAAGA (343)	0	3	2.00	3.20E-03	3'ss	Mel.
665	chr6: 170844509- 170846321	chr6: 170844493- 170846321	AGCCCTGCTT GACAACCAAGTT CATGTCCCACC AGGTTG (977)	AGCCCTGCTT GACAACCAAGGT TGGTTTTAAGAA CATGCA (978)	0	3	2.00	4.68E-04	3'ss	Mel.
666	chr9: 139837449- 139837800	chr9: 139837395- 139837800	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGGC CCCCGCCCGCG GACCTGG (175)	CCAAGGACTGC ACTGTGAAGATC TGGAGCAACGA CCTGAC (176)	0	3	2.00	4.46E-02	3'ss	Mel.
667	chr10: 103904064- 103908128	chr10: 103904064- 103904776	TTGGCTGTAGG AAACTCAGGGT CCAGCTGTAGTT CCTCTG (979)	TTGGCTGTAGG AAACTCAGGCG GCGTTGACATTC CCCAGG (980)	8	34	1.96	2.70E-05	エクソン読み飛ばし	Mel.
668	chr17: 27212965- 27215962	chr17: 27211333- 27215962	TGTATCTCCGAC ACTCAGAGACT GTCTCTGGAGG TTATGA (981)	TGTATCTCCGAC ACTCAGAGGATT TCCCTAGAGATT ATGA (982)	6	26	1.95	3.79E-02	エクソン包含	Mel.
669	chrX: 15849691- 15863501	chrX: 15845495- 15863501	AGGCTGATCTA CTGCAGGAGCC ACGTCATGAATA TTTTAA (983)	AGGCTGATCTA CTGCAGGAGGA AGCTGAACCC CACGTAG (984)	2	10	1.87	5.30E-03	3'ss	Mel.
670	chr2: 230657846- 230659894	chr2: 230657861- 230659894	GGAATGGGAC AGGAGGCAGAG GATCACAGGCT TTAAAT (387)	GGAATGGGAC AGGAGGCAGCT TTTCTCTCAACA GAGGAT (388)	14	52	1.82	4.43E-06	3'ss	Mel.
671	chr5: 141694720- 141699308	chr5: 141694720- 141704408	GCTCAGCCCC TCCCCACAGGG CCCCTAGAAGC CTGTTT (985)	TGACCTGCAG CTCCTCAAAGG CCCCTAGAAGC CTGTTT (986)	5	20	1.81	2.74E-03	エクソン包含	Mel.
672	chr19: 3542975- 3544806	chr19: 3544730- 3544806	GCCGACCCGCC TGCGACGCTCT TTTCTTGCCTGG AGAAGA (987)	GCCGACCCGCC TGCGACGCTGG GACCGTGATGC CCGGCCC (988)	3	13	1.81	4.16E-03	3'ss	Mel.
673	chr3: 58417711- 58419494	chr3: 58419411- 58419494	TGCGGAGACCC CTTCGGGAGGT GACAGTTCGTG ATGCTAT (989)	TGCGGAGACCC CTTCGGGAGGT CTCCGGGCTGC TGAAGAG (990)	1	6	1.81	2.67E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
674	chr6: 108370622- 108370735	chr6: 108370622- 108372234	CTATCAGTAGGT TTTTAGAGATGA ACATCACTCGAA AACT (991)	GCATTGATGTG GAAGATGCAAT GAACATCACTC GAAAACT (992)	1	6	1.81	2.71E-03	エクソン包含	Mel.
675	chr6: 108370787- 108372234	chr6: 108370622- 108372234	GCATTGATGTG GAAGATGCAAT TTTTTCTCTGGC AGAAGA (993)	GCATTGATGTG GAAGATGCAAT GAACATCACTC GAAAACT (992)	1	6	1.81	1.84E-03	エクソン包含	Mel.
676	chr6: 166779550- 166780282	chr6: 166779594- 166780282	CAGTGGGCGGA TGACATTTGGTA CAGCCTCGGAA CTGGCT (994)	CAGTGGGCGGA TGACATTTGCC TCTGTTGCTATT CTTTG (995)	1	6	1.81	1.04E-02	3'ss	Mel.
677	chr7: 128033792- 128034331	chr7: 128033082- 128034331	GGTGTCCATGG CCTGCACTCCTA TACCTTTCTGCC GTGTA (996)	GGTGTCCATGG CCTGCACTCTTA CGAAAAGCGGC TGTA (997)	1	6	1.81	4.73E-02	エクソン包含	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
678	chr6: 136597127- 136599002	chr6: 136597646- 136599002	ACTGGGAAGTT CTTAAAAAGTCC CCCTCTACACAA GAATC (998)	ACTGGGAAGTT CTTAAAAAGGTT CACAGATGAAG AGTCTA (999)	10	37	1.79	1.30E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
679	chr16: 54954239- 54957496	chr16: 54954322- 54957496	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGA TGCCACTGGAA ATGTTGA (322)	GAGATTCTGAA GATAAGGAGGT AAAACCTGTTTA GAAATT (314)	20	69	1.74	1.28E-05	3'ss	Mel.
680	chr4: 17806394- 17812069	chr4: 17806394- 17806729	GCTGAGCGGGG CGACCCGAGTC TTCTATTACACA GGTTAA (1000)	TCCAACAAGCA CCTCTGAAGTCT TCTCATTACAG GTTAA (832)	20	69	1.74	4.13E-05	エクソン読み飛ばし	Mel.
681	chr19: 6731065- 6731209	chr19: 6731122- 6731209	AGTGGCAGTGG CTGTACCAGCC CACAGGAAACA ACCCGTA (311)	AGTGGCAGTGG CTGTACCAGCT CTTGGTGGAGG GCTCCAC (312)	8	29	1.74	8.03E-04	3'ss	Mel.
682	chr16: 28842393- 28843507	chr16: 28842393- 28843525	TGTTCCACCTCC TCCTGCACTGC CCCCCTTTCTTC CAGTG (1001)	TGTTCCACCTCC TCCTGCACTGG GCCGGATGTAT CCCCCG (1002)	6	22	1.72	2.96E-02	3'ss	Mel.
683	chr3: 50615004- 50617274	chr3: 50616357- 50617274	ACCCATGAGAAT GCTCAGAGCTA TGAAGACCCCG CGGCC (1003)	CTGGCCCCTGA GATCCGCAGCT ATGAAGACCCC GCGGCC (1004)	8	28	1.69	8.95E-03	エクソン読み飛ばし	Mel.
684	chr11: 772521- 774007	chr11: 773629- 774007	CAAGCTCGAGT CCATCGATGAA CCCATCTGCGC CGTCGGC (1005)	CAAGCTCGAGT CCATCGATGGT GCCCGGTACCA TGCCCTC (1006)	4	15	1.68	8.31E-03	エクソン読み飛ばし	Mel.
685	chr2: 220424219- 220427123	chr2: 220426730- 220427123	CTTCACTGTCAC CGTCACAGAAC CCCCAGTGCAG ATCATA (1007)	CTTCACTGTCAC CGTCACAGAGT CTTACCAAGTC AGGAC (1008)	9	30	1.63	2.25E-02	3'ss	Mel.
686	chr3: 148759467- 148759952	chr3: 148759455- 148759952	GTCTTCCAATGG CCCCTCAGCCT TTTCTCTAGGAA ATGAT (234)	GTCTTCCAATGG CCCCTCAGGAA ATGATACACCTG AAGAA (235)	10	33	1.63	1.04E-02	3'ss	Mel.
687	chr5: 34945908- 34949647	chr5: 34945908- 34950274	AGAAACAGAAA CCAGCACAGGA TGTACCTGGCA AAGATTC (1009)	AGAAACAGAAA CCAGCACAGAA TTATGATGACAA TTTCAA (1010)	5	17	1.58	1.55E-02	エクソン包含	Mel.
688	chr6: 158589427- 158613008	chr6: 158591570- 158613008	TTCTGCATCTGT GGGCCGAGTGA TCCTGCCATGAA GCAGT (1011)	AAAGGAGTGCT TATAGAATGTGA TCCTGCCATGAA GCAGT (1012)	2	8	1.58	1.45E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
689	chr14: 23495584- 23496953	chr14: 23495584- 23502576	AGGATCGGCAA CATGGCAAGGC CTCTACTACGTG GACAGT (1013)	CTGGGATAAGA GAGGCCCTGGC CTCTACTACGTG GACAGT (1014)	1	5	1.58	1.98E-02	エクソン包含	Mel.
690	chr6: 33669197- 33678471	chr6: 33669197- 33679325	GTTCAAGGACAC AATAAGCAGGTT GCAGAGCCTGA GGCCTG (1015)	GGGAGGGAGAG AATACCCAGGTT GCAGAGCCTGA GGCCTG (1016)	1	5	1.58	1.23E-02	エクソン包含	Mel.
691	chr10: 102286851- 102289136	chr10: 102286831- 102289136	TACCCGGATGA TGGCATGGGAA GTTCTTGCTGTC TTTCAG (1017)	TACCCGGATGA TGGCATGGGTT ATGGCGACTAC CCGAAGC (1018)	0	2	1.58	2.58E-04	3'ss	Mel.
692	chr11: 66333872- 66334716	chr11: 66333875- 66334716	GACATATGAGTC AAAGGAAGCCC GGTGGCGCCTG TCCGTC (1019)	GACATATGAGTC AAAGGAAGAAG CCCGTGGCGC CTGTCC (1020)	0	2	1.58	2.45E-02	3'ss	Mel.
693	chr11: 8705628- 8706243	chr11: 8705628- 8706264	CGGATCAACTTC GACAAATAGTG GTTGTTACCTCT TCCTA (1021)	CGGATCAACTTC GACAAATACCAC CCAGGCTACTTT GGGA (1022)	0	2	1.58	2.65E-03	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
694	chr12: 53421972- 53427574	chr12: 53421972- 53427589	TTATAGGCGTGA TGATAGAGTTTC ATTTAACCTTAGG TCCC (1023)	TTATAGGCGTGA TGATAGAGGTC CCCCCAAAGA CCCAA (1024)	0	2	1.58	1.03E-03	3'ss	Mel.
695	chr15: 25212387- 25213078	chr15: 25207356- 25213078	TGGAAATATTTC TAGACTTGGTGT CAGTTGTACCC GAGGC (1025)	GCCTCACTGAG CAACCAAGAGT GTCAGTTGTACC CGAGGC (145)	0	2	1.58	7.87E-03	エクソン包含	Mel.
696	chr1: 1480382- 1497338	chr1: 1480382- 1500152	TCGGCCCGAGAA GAACCCCGCCT ATACACAGAATG GGATTT (1026)	CTTAGGAAAGA CAAAGAACTCTA TACACAGAATG GGATTT (957)	0	2	1.58	4.66E-02	5'ss	Mel.
697	chr5: 177576859- 177577888	chr5: 177576839- 177577888	TCTATATCCCCT CTAAGACGCAC TTCTTTCCCCTC TGTA (299)	TCTATATCCCCT CTAAGACGGAC CTGGGTGCAGC CGCAGG (300)	0	2	1.58	1.26E-04	3'ss	Mel.
698	chr8: 42905945- 42911535	chr8: 42905945- 42906305	GCTGAAGGGAA AAGACACCAAAA CACAAACAGCA GAATGG (1027)	GCTGAAGGGAA AAGACACCAAGT GCCTGGCAGAG CAGTGG (1028)	0	2	1.58	4.68E-02	3'ss	Mel.
699	chr17: 2282497- 2282499	chr17: 2282497- 2282725	CATCATCAAGTT TTTCAATGACGA GCTGGTCCAGC CATCC (1029)	CATCATCAAGTT TTTCAATGAACG TGCTGAGCATC ACGAT (1030)	5	16	1.50	1.74E-04	イントロン保持	Mel.
700	chr8: 74601048- 74621266	chr8: 74601048- 74650518	GAGGGCCTGCT CATTCAAAGATG TTCTCAGTGCAG CTGAG (1031)	ACATGCTTCAAA TAAATCAGATGT TCTCAGTGCAG CTGAG (1032)	23	66	1.48	1.49E-03	エクソン包含	Mel.
701	chr10: 35495979- 35500583	chr10: 35495979- 35500181	CTGAGGCTAAT GAAAAACAGGG AAGCTGCCAAA GAATGTC (1033)	CTGAGGCTAAT GAAAAACAGGG AAGCTGCCCGG GAGTGTC (1034)	14	40	1.45	2.13E-02	3'ss	Mel.
702	chr3: 119180951- 119182182	chr3: 119180995- 119182182	CGGCTGGGACT CTTCCATGCGT GGCACTGGAAG CAGACTG (1035)	CGGCTGGGACT CTTCCATGCAGT TGAACTGGTTG ACAAC (1036)	12	34	1.43	1.81E-02	3'ss	Mel.
703	chr4: 169919436- 169923221	chr4: 169911479- 169923221	AGTGAATGTAGT TGCACCACTGA CAATACTTGAT GGAGT (1037)	AGTGAATGTAGT TGCACCAAGAT TTGTACACACAG ATATG (1038)	17	47	1.42	2.45E-02	エクソン包含	Mel.
704	chr17: 55074416- 55078215	chr17: 55075859- 55078215	ATTACACACAG CCACCTAGGCC AGGCTACCAAC GTCTTT (1039)	TGAGGATCAATC CTGGGGAGGCC AGGCTACCAAC GTCTTT (1040)	2	7	1.42	1.30E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
705	chrX: 2310515- 2326785	chrX: 2209644- 2326785	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA CGTGAGTCTTG CTGTGT (496)	AGAAACCTTGAA CGACAAAGTGG AATTTTATACT GTGAC (495)	7	20	1.39	3.40E-02	エクソン包含	Mel.
706	chrY: 2260515- 2276785	chrY: 2159644- 2276785	AGAAACCTTGAA CGACAAAGAGA CGTGAGTCTTG CTGTGT (496)	AGAAACCTTGAA CGACAAAGTGG AATTTTATACT GTGAC (495)	7	20	1.39	3.40E-02	エクソン包含	Mel.
707	chr5: 54456224- 54459882	chr5: 54456224- 54456821	TGGAAAAGTATA AAGGCAAAATTC TTCAAAGAAGGA ACCA (1041)	TGGAAAAGTATA AAGGCAAAAGTTT CACTAGTTGTAA ACGT (1042)	4	12	1.38	2.71E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
708	chr15: 76146828- 76161291	chr15: 76146828- 76152218	ATACTAAGAACA ACAATTTGAATG GGACAACAGAA GAAGT (1043)	ATACTAAGAACA ACAATTTGCTTC GTCAGCAATTGA AGTG (1044)	19	50	1.35	2.54E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
709	chr8: 38270113- 38271435	chr8: 38271322- 38271435	TGGCCTTGACC TCCAACCAGGT CCTGCACCCAG ACCTCAC (1045)	TGGCCTTGACC TCCAACCAGGA GTACCTGGACC TGTCCAT (1046)	7	19	1.32	3.77E-02	3'ss	Mel.
710	chr1: 11131045- 11132143	chr1: 11131030- 11132143	GAAGGCAGCTG AGCAACAGTTC TCTCCCTTGCA CTGCC (393)	GAAGGCAGCTG AGCAACAGCT GCCCGGGAACA GGCAAAG (394)	3	9	1.32	1.42E-02	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
711	chr11: 62556898- 62557357	chr11: 62556898- 62557072	TCCTTGAACACT ACAATTAGACCT CTTCTTGGGTGA ATTT (1047)	TCCTTGAACACT ACAATTAGCTGT TCTGAAGCCCA GAAAA (1048)	1	4	1.32	2.52E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
712	chr14: 69349309- 69350884	chr14: 69349772- 69350884	ACACCATTGAG GAGATCCAGGT GCGGCAGCTGG TGCCCTCG (1049)	ACACCATTGAG GAGATCCAGGG ACTGACCACAG CCCATGA (1050)	1	4	1.32	1.92E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
713	chr1: 155227125- 155227288	chr1: 155227177- 155227288	CCCATGTATAAG GCTTTCCGGAT GTGCTCTTTGTC CTCCA (1051)	CCCATGTATAAG GCTTTCCGGAG TGACAGTTCATT CAATT (1052)	1	4	1.32	2.77E-02	3'ss	Mel.
714	chr20: 25281520- 25281967	chr20: 25281520- 25282854	CTCCCACTGCT GTATATCCCGG AATTCCTGGGG AAGTCGG (1053)	GAGCTGCCACG GATACTGAGGG AATTCCTGGGG AAGTCGG (1054)	1	4	1.32	2.02E-02	エクソン包含	Mel.
715	chr7: 142962185- 142964709	chr7: 142962389- 142964709	GGATGCGCGTC TGGTCAAGGGC TGCAGAGAAGG CTGGTAT (1055)	AGCCGCGAGGC ATCCTGGCGGC TGCAGAGAAGG CTGGTAT (1056)	1	4	1.32	4.91E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
716	chr8: 74621397- 74650518	chr8: 74601048- 74650518	ACATGCTTCAAA TAAATCAGCTTC TCTCCAAGATAA AATG (1057)	ACATGCTTCAAA TAAATCAGATGT TCTCAGTGCAG CTGAG (1032)	24	61	1.31	1.74E-02	エクソン包含	Mel.
717	chr15: 49309825- 49319561	chr15: 49309825- 49311614	AACAAAGAAATA ATTACAGGATG AAGATGGGTTTC AAGA (1058)	CTGAGTCTTTAT ATTTTGAGGATG AAGATGGGTTTC AAGA (1059)	16	41	1.30	1.66E-03	エクソン読み飛ばし	Mel.
718	chrX: 148582568- 148583604	chrX: 148582568- 148584841	TAGCCACCACT GTGTGCCAGGG ATATCTTCTAAC CATACC (1060)	GGGAAAGTCT TTCACCTGCGG ATATCTTCTAAC CATACC (1061)	11	28	1.27	1.07E-02	エクソン包含	Mel.
719	chr12: 49918679- 49919860	chr12: 49918679- 49919726	CCTACCAGCCA CTTCGGGAGGT ATCAGAGTGCT CCATCTC (1062)	CCTACCAGCCA CTTCGGGAGGT ATTGCCAGGGA ACAGACG (1063)	4	11	1.26	2.42E-02	3'ss	Mel.
720	chr1: 46654652- 46655129	chr1: 46655029- 46655129	GTCCCGGCTTC CCCCTACTCGC CTGGCTCAGAA TCTAACC (1064)	GTCCCGGCTTC CCCCTACTCAGT GAAGAAGCCAC CCTCAG (1065)	4	11	1.26	2.67E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
721	chr3: 105397415- 105400567	chr3: 105400454- 105400567	CTTAAGCATATA TTTAAAGGGTGA AGATGCTTTTGA TGCC (1066)	CTTAAGCATATA TTTAAAGGGAGA TGTTTTGATTTC AGCC (1067)	28	68	1.25	2.24E-02	エクソン読み飛ばし	Mel.
722	chr3: 10023431- 10028190	chr3: 10019130- 10028190	CAGGAACAAGT ATCTGACAGAAA ATATCTTTCAGG CCTGG (1068)	CAGGAACAAGT ATCTGACAGTCA AGTCCTAATTG AAGCA (1069)	2	6	1.22	4.97E-02	エクソン包含	Mel.
723	chr4: 88898249- 88901544	chr4: 88898249- 88901197	GAAATTCTGAG GAAAAGCAGAA TGCTGTGTCCTC TGAAGA (1070)	GAAATTCTGAG GAAAAGCAGCT TTACAACAAATA CCCAGA (1071)	2	6	1.22	1.07E-02	3'ss	Mel.
724	chr7: 23313233- 23313672	chr7: 23313233- 23313683	ATCTCCCTCTTG GTGTACAAATTG TTTTTCAGAAAC ACAA (1072)	ATCTCCCTCTTG GTGTACAAAAA CACAAAGGAATA CAACC (1073)	2	6	1.22	1.94E-03	3'ss	Mel.
725	chr1: 214454770- 214488104	chr1: 214454770- 214478529	TGCGAGTACTG CTTCACCAGAAA GAAGATTGGCC CATGCA (1074)	TGCGAGTACTG CTTCACCAGGA AAGAAGGATTGT CCAAAT (1075)	6	15	1.19	3.00E-03	エクソン読み飛ばし	Mel.
726	chr15: 101826006- 101827112	chr15: 101826498- 101827112	TCCAGAAAGTG AAACTAAAATTT TAATCCAGGTG CTGGTT (1076)	TCCAGAAAGTG AAACTAAAAGAG CGTCAGGAAGC AGAGAA (1077)	15	35	1.17	2.02E-04	エクソン読み飛ばし	Mel.
727	chr15: 74326871- 74327483	chr15: 74326871- 74327512	ACTCAGATGCC GAAAACCTCGCC CTCAGTCTGAG GTTCTGT (748)	ACTCAGATGCC GAAAACCTCGTG CATGGAGCCCA TGGAGAC (749)	39	88	1.15	2.54E-04	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
728	chrX: 15706981- 15720904	chrX: 15706981- 15711085	AGATTCTACAGA TAAATCAGATTT CGGAAACTTCT GGCAG (1078)	AGATTCTACAGA TAAATCAGCTGC ACTTAGTGCAAT GGAA (1079)	17	39	1.15	2.23E-02	エクソン 飛ばし	Mel.
729	chr3: 183703166- 183705557	chr3: 183700795- 183705557	TGGCTGGCTTC AGTGGACCAAA TTTTCAGGATGG CTGTAT (1080)	TGGCTGGCTTC AGTGGACCAAGC CTTCATGGTGAA ACACCT (1081)	40	90	1.15	1.67E-02	エクソン 包含	Mel.
730	chr16: 684797- 685280	chr16: 684956- 685280	CCCTGCTCATCA CCTACGGGGAA CCCAGAATGGG GGCTTC (1082)	CCCTGCTCATCA CCTACGGGCC TATGCCATCAAT GGGAA (194)	19	40	1.04	9.38E-04	エクソン 飛ばし	Mel.
731	chrX: 123224614- 123224703	chrX: 123224614- 123227867	CAACACCTCTT GATTATAACACG CAGGTAACATG GATGT (468)	CAACACCTCTT GATTATAATCGG CGTGGCACAAG CCTAA (457)	11	23	1.00	2.44E-04	エクソン 包含	Mel.
732	chr20: 48700791- 48729643	chr20: 48700791- 48713208	GGCAGCCACCA CGGGCTCGGAC AATTTATGAAAA CCGAAT (1083)	TGATAATTGGGC CTCCAAGAACAA TTTATGAAAACC GAAT (1084)	10	21	1.00	2.87E-02	エクソン 飛ばし	Mel.
733	chr19: 617870- 618487	chr19: 617849- 618487	ACCGCCCTGCA CTGCTACAGGA GTCCTCCGCTC TGCCACA (1085)	ACCGCCCTGCA CTGCTACAGGA AGGGCCTGACC TTCGTCT (1086)	7	15	1.00	2.95E-02	3'ss	Mel.
734	chr1: 220242774- 220247308	chr1: 220242774- 220246191	TCACAATTATAG GGGAAGAGCTC GTGGTCTGGGT TGATCC (1087)	GTGCTATTAAAG AAGAAGATCTC GTGGTCTGGGT TGATCC (1088)	7	15	1.00	1.48E-02	エクソン 飛ばし	Mel.
735	chr1: 229431657- 229433266	chr1: 229431657- 229433228	CTCGTCTATGAT ATCACCAGATG CCCCAATGCTA GCGAGC (1089)	CTCGTCTATGAT ATCACCAGCCG AGAAACCTACAA TGCGC (1090)	6	13	1.00	3.26E-02	3'ss	Mel.
736	chr11: 57193182- 57193461	chr11: 57193143- 57193461	CAATGCCACAG GGCAGGCTGGA AGGCTGGGATG CATGGGA (1091)	CAATGCCACAG GGCAGGCTGAC TGCAAAAGCCCA GGATGAG (1092)	4	9	1.00	1.30E-02	3'ss	Mel.
737	chr11: 66105278- 66105713	chr11: 66105360- 66105713	TCAGAAGAGAA AATCGGATGAC AGGCGGACCCA CAGGCC (1093)	TCAGAAGAGAA AATCGGATGGA CCTTGACCCTG CTGTTC (1094)	3	7	1.00	3.02E-02	3'ss	Mel.
738	chr7: 44251203- 44251845	chr7: 44250723- 44251845	TGACTGCCGCT TTCTCTCAGGCC CGGAACAAAA CTCATG (1095)	CTAAAGCCTTCT ATAAACTGCC GGAAACAAAACT CATG (1096)	3	7	1.00	2.44E-02	エクソン 包含	Mel.
739	chr12: 57925889- 57926354	chr12: 57926098- 57926354	ATGCAGATACAC AAAGCAAGCCA TGCAGTTTGGTC AGCTC (1097)	ATGCAGATACAC AAAGCAAGGTG CACCAGCTATAT GAAAC (1098)	2	5	1.00	1.43E-02	エクソン 飛ばし	Mel.
740	chr4: 48853992- 48862741	chr4: 48859382- 48862741	TACTGATCATAT TGTCCTAAGTCAA AGTAAACAAGTA TGGA (1099)	AAGAGTGCCAA AAAAAGAAGTCA AAGTAAACAAGT ATGGA (1100)	2	5	1.00	2.55E-03	エクソン 飛ばし	Mel.
741	chr2: 27604588- 27604992	chr2: 27604672- 27604992	TGTCATCCATTG TGGAAGAGCCC CGAAACACAGC AGAGCT (1101)	TGTCATCCATTG TGGAAGAGCTG CTGGATCAGTG CCTGGC (1102)	1	3	1.00	2.77E-02	3'ss	Mel.
742	chr6: 133136363- 133137599	chr6: 133136227- 133137599	TACCGGAAACC TAGGAAAAGGC GCCAAGCCCAT CTTTGTG (1103)	GCTGCCAAAGC CTTAGACAAGC GCCAAGCCCAT CTTTGTG (1104)	1	3	1.00	4.97E-02	5'ss	Mel.
743	chr12: 57032980- 57033763	chr12: 57033091- 57033763	GGGTGCAAAAG ATCCTGCAGCC ATTCCAGGTTGC TGAGGT (283)	GGGTGCAAAAG ATCCTGCAGGA CTACAAATCCCT CCAGGA (284)	0	1	1.00	8.93E-03	3'ss	Mel.
744	chr14: 50044571- 50052667	chr14: 50050393- 50052667	AGGATATCGGTT TCATTAAGAAAG ACCTGAGCTGT CTTCC (1105)	AGGATATCGGTT TCATTAAGTTGG ACTAAATGCTCT TCCT (1106)	0	1	1.00	1.46E-02	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
745	chr16: 85833358- 85834789	chr16: 85833358- 85834810	GCGGCGGGCA GTGGCGGCAGG TGTACATTTT TCTTTCA (1107)	GCGGCGGGCA GTGGCGGCAGA ATGTTGGCTACC AGGGTAT (1108)	0	1	1.00	1.39E-02	3'ss	Mel.
746	chr19: 35647877- 35648323	chr19: 35646514- 35648323	TATCCAGCACTG ACCACATGGAC AGACGTTGAAA GATACC (1109)	CCTGATTCTCCC CACCAGAGGAC AGACGTTGAAA GATACC (1110)	0	1	1.00	3.56E-02	エクソン ン包含	Mel.
747	chr21: 27254101- 27264033	chr21: 27254082- 27264033	TTCATCATGGTG TGGTGGAGCTC TCCTCTTGT TCAGG (1111)	TTCATCATGGTG TGGTGGAGGTT GACGCCGCTGT CACCCC (1112)	0	1	1.00	1.84E-02	3'ss	Mel.
748	chr21: 46271557- 46275124	chr21: 46271542- 46275124	TGAAATCAGAAA AAAATATGTTT TTTTGTTTCAGG CCTG (1113)	TGAAATCAGAAA AAAATATGGCCT GTTTAAAGAAGA AAAC (1114)	0	1	1.00	3.04E-02	3'ss	Mel.
749	chr3: 101401353- 101401614	chr3: 101401336- 101401614	CAACGAGAACA AGCTATCAGTTA CTTTTACCCAC AGGGC (297)	CAACGAGAACA AGCTATCAGGG CTGCTAAGGAA GCAAAAA (298)	0	1	1.00	4.76E-04	3'ss	Mel.
750	chr4: 152022314- 152024139	chr4: 152022314- 152024022	CCATGGTCAAAA AATGGCAGCAC CAACAGGTCCG CCAAAT (344)	CCATGGTCAAAA AATGGCAGACA ATGATTGAAGCT CACGT (345)	0	1	1.00	4.92E-05	3'ss	Mel.
751	chr9: 86593213- 86593287	chr9: 86593194- 86593287	GCAAGGATATAT AATAACTGCTGC TTTATTTTCCA CAGA (1115)	GCAAGGATATAT AATAACTGATTG GTGTGCCGCTT TAATA (1116)	0	1	1.00	4.68E-04	3'ss	Mel.
752	chr4: 169911479- 169919352	chr4: 169911479- 169923221	GAAGTCAAG GCTTCAGAGGA TTTGTACACACA GATATG (1117)	AGTGAATGTAGT TGCACAGGAT TTGTACACACAG ATATG (1038)	27	54	0.97	4.49E-02	エクソン ン包含	Mel.
753	chrX: 102940188- 102942916	chrX: 102940188- 102941558	TTGGAGATCAG GACGCAAGGT CACCATCAGAAA AGCTAA (1118)	GATCTGGATTCT CGTTTCAGGTCA CCATCAGAAAA GCTAA (1119)	21	42	0.97	2.52E-02	5'ss	Mel.
754	chr5: 137503767- 137504910	chr5: 137504377- 137504910	TGGAAGAGGCT ACCTCTGGGGT CAATGAGAGTG AAATGGC (1120)	TGGAAGAGGCT ACCTCTGGGGT AACCCCGGGA CTTTGCC (1121)	13	26	0.95	2.18E-02	エクソン 読み飛ばし	Mel.
755	chr13: 114291015- 114294434	chr13: 114291015- 114292132	TCTGGAGCCAT ACGTGACAGTG ACCTGACCAAC GGTGCG (1122)	TCTGGAGCCAT ACGTGACAGAA ATGGCTCAGGG AACTGTT (1123)	11	22	0.94	4.45E-02	エクソン 読み飛ばし	Mel.
756	chr16: 57473207- 57474683	chr16: 57473246- 57474683	CATCAAGCAGC TGTTGCAATGTT TAGTCCAGGA AGCACC (822)	CATCAAGCAGC TGTTGCAATCTG CCCACAAAGAAT CCAGC (823)	11	22	0.94	4.68E-04	3'ss	Mel.
757	chr22: 31724845- 31731677	chr22: 31724910- 31731677	CTGCAGTATCTG TAACCGAGGTC TCCAGGCACCA GGAGCC (1124)	CTGCAGTATCTG TAACCGAGGTTT CTCCTCTGCCTC CTAC (1125)	28	52	0.87	1.79E-02	3'ss	Mel.
758	chrX: 123224814- 123227867	chrX: 123224614- 123227867	ACTAATCTTCAG CATGCCATTTCG GCGTGGCACA GCCTAA (456)	CAACACCTCTT GATTATAATCGG CGTGGCACAAG CCTAA (457)	14	26	0.85	1.55E-02	エクソン ン包含	Mel.
759	chr7: 5028808- 5036240	chr7: 5035213- 5036240	TGATTTCAAGTT TGAACAAGGGG TTGGCATCTGCA CATCC (1126)	TGATGAGACTC CAGACAGAGGG GTTGGCATCTG CACATCC (1127)	56	100	0.83	5.42E-03	エクソン 読み飛ばし	Mel.
760	chr8: 146076780- 146078756	chr8: 146076780- 146078377	AGCGAGCTCCT CAGCCTCAGGC ATCTGCATCTGG GACCGA (1128)	CCGGGATTGTC CGGCGCCAGGC ATCTGCATCTGG GACCGA (1129)	29	52	0.82	4.95E-02	5'ss	Mel.
761	chr5: 139909381- 139916922	chr5: 139909381- 139914946	AGTTTCTACTAG TCCAGTTGGTG ACTCTCCTATTC CATCT (1130)	AGTTTCTACTAG TCCAGTTGGGTT ACCATCCATTGA CCCA (1131)	7	13	0.81	3.69E-03	エクソン 読み飛ばし	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
762	chr1: 67890680- 67890765	chr1: 67890642- 67890765	CATAGTGAAG TGATAGATCTTC TTTTTACATT CAGTG (444)	CATAGTGAAG TGATAGATCTGG CCTGAAGCACG AGGACA (445)	42	69	0.70	1.02E-05	3'ss	Mel.
763	chr22: 42557364- 42564614	chr22: 42557364- 42565852	GGAAAGGACAG CAAGCACAGGT GAGACTGTGGA GATGAGA (1132)	TGAGGTGCCCT AAGCACAAAGT GAGACTGTGGA GATGAGA (1133)	40	65	0.69	3.49E-02	エクソン ン包含	Mel.
764	chr6: 30587766- 30592659	chr6: 30587766- 30590608	AGTTGCATGTTG ACTTTAGGGAGT CTGTGTGAAGC AGCAC (1134)	AGTTGCATGTTG ACTTTAGGAACG TGAAGCTCTTG GAGCA (1135)	4	7	0.68	3.75E-03	エクソン 読み飛ばし	Mel.
765	chr19: 2112966- 2113334	chr19: 2112930- 2113334	CCGCCCCCGTT CCATCCACGGG GGAGCTCAGTG TGAACAC (1136)	CCGCCCCCGTT CCATCCACGGG CGAGTGTGAGG ACGCCAA (1137)	41	65	0.65	1.89E-02	3'ss	Mel.
766	chr16: 89960266- 89961490	chr16: 89960266- 89961445	TGGAGCCGAAC AACATCGTGCTC AGCGATGCCTG CCGCTT (1138)	TGGAGCCGAAC AACATCGTGGTT CTGCTCCAGAC GAGCCC (1139)	8	13	0.64	4.20E-03	3'ss	Mel.
767	chr10: 75554088- 75554298	chr10: 75554088- 75554313	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGTGG TTTCTCCACAG GTTCC (466)	TGACGTTCTCTG TGCTCCAGGTT CCCGGCCCCCA AGTCGC (467)	47	73	0.62	1.42E-03	3'ss	Mel.
768	chr12: 6675490- 6675694	chr12: 6675502- 6675694	GCCTGGAAGGC TACCAAAGGA GCTGTCCAGAC AGCTGGT (1140)	GCCTGGAAGGC TACCAAAGGG ATCTCTGCAGG AGCTGTC (1141)	28	42	0.57	1.37E-03	3'ss	Mel.
769	chr11: 85693031- 85694908	chr11: 85693046- 85694908	TGTTATTGTAGA TTCTGGGGGTG GACTTCTCAAC CAACA (1142)	TGTTATTGTAGA TTCTGGGGGCT TTGATGAAGTAG GTGGA (1143)	37	55	0.56	4.34E-05	3'ss	Mel.
770	chr2: 55530288- 55535944	chr2: 55529208- 55535944	GGGGACCAAGA AAAGCAGCATG GTTGCACTGAAA AGACTG (1144)	GGGGACCAAGA AAAGCAGCACC ATGAATGACCTG GTGCAG (1145)	59	86	0.54	2.26E-02	エクソン ン包含	Mel.
771	chr12: 7043741- 7044712	chr12: 7043741- 7044709	CAAAAAAGACCA AACTGAGGAA CTCCCTCGGCC ACAGTC (1146)	CAAAAAAGACCA AACTGAGCAG GAATCCCTCG GCCACA (1147)	13	19	0.51	2.94E-02	3'ss	Mel.
772	chr1: 40209596- 40211085	chr1: 40209596- 40211046	CCAAAGCAGAG ACCCAGGAGGT GTACATGGACAT CAAGAT (1148)	CCAAAGCAGAG ACCCAGGAGGG AGAGCCCATTTG CTAAAAA (1149)	9	13	0.49	3.58E-02	3'ss	Mel.
773	chr4: 54266006- 54280781	chr4: 54266006- 54292038	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGAA ACAGCACTTCTT CTCAGT (848)	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGGA GATTACCTGGG GCAATTG (849)	63	86	0.44	9.76E-04	エクソン ン包含	Mel.
774	chr20: 30310151- 30310420	chr20: 30310133- 30310420	TGCCTAAGGCG GATTTGAATCTC TTTCTCTCCCTT CAGAA (479)	TGCCTAAGGCG GATTTGAATAAT CTTATCTTGGCT TTGGA (480)	61	83	0.44	3.34E-02	3'ss	Mel.
775	chr4: 54280889- 54292038	chr4: 54286006- 54292038	GCCGAATCACC TGATCTAAGGA GATTACCTGGG GCAATTG (1150)	ACTGGGCTTCC ACCGAGCAGGA GATTACCTGGG GCAATTG (849)	63	84	0.41	3.70E-03	エクソン ン包含	Mel.
776	chr1: 47024472- 47025905	chr1: 47024472- 47027149	ACGCCGCAAGT CCTCCAGAGGA ACAGCAGCACA ATGGACC (1151)	AGCACCCATGG GTGCAGGGGGA ACAGCAGCACA ATGGACC (1152)	66	87	0.39	2.24E-02	エクソン ン包含	Mel.
777	chr1: 150249040- 150252050	chr1: 150249040- 150252053	AACCACTAACAA CGGAACCTCAG AGTCCAGATCT GAACGA (1153)	AACCACTAACAA CGGAACCTAGT CCAGATCTGAA CGATGC (1154)	59	76	0.36	1.42E-02	3'ss	Mel.
778	chr20: 62577996- 62587612	chr20: 62577993- 62587612	GAGACCGCTG CGAGGACCGCA GCAATGCAGAG TCCCTGG (1155)	GAGACCGCTG CGAGGACCGCA ATGCAGAGTCC CTGGACA (1156)	70	90	0.36	3.80E-03	3'ss	Mel.

10

20

30

40

	異常ジャンクション	WT ジャンクション	異常配列(配列番号)	WT 配列(配列番号)	Avg WT %	Avg Ab. %	Log ₂ 倍率変化	FDR Q 値	事象	型
779	chr1: 211836994- 211840447	chr1: 211836970- 211840447	GTCTCTGGCAA GTAATCCAGAAC TTCTTAATCTTC CATCC (1157)	GTCTCTGGCAA GTAATCCAGTAA TTAAGAAGAAAG TTCAT (1158)	78	100	0.35	3.86E-02	3'ss	Mel.
780	chr3: 133305566- 133306002	chr3: 133305566- 133306739	AAGCATGTAGAA AGCCGGAACAG GTACTTAAATG AATGC (1159)	AAGCATGTAGAA AGCCGGAAGGA TAAAGAAATGGA GAAGA (1160)	44	56	0.34	4.73E-02	3'ss	Mel.
781	chr1: 47025949- 47027149	chr1: 47024472- 47027149	AGCACCCATGG GTGCAGGGGCA AGCTCCAGAAA AGGGACT (1161)	AGCACCCATGG GTGCAGGGGGA ACAGCAGCACA ATGGACC (1152)	69	87	0.33	4.36E-02	エクソン ン包含	Mel.
782	chr1: 17330906- 17331201	chr1: 17330906- 17331186	TCCACAAGAGC GAGGAGGCGAA GCGGGTGCTGC GGTATTA (1162)	AGGCGGTGAGT GTCGACACAGAA GCGGGTGCTGC GGTATTA (1163)	46	58	0.33	4.32E-02	5'ss	Mel.
783	chr1: 155917806- 155920089	chr1: 155917806- 155920059	TCCGCCCCACA GTCCACGAGAC TTTACCAGAATG CAGGAC (1164)	GGCGGAGACAT GGACCAGAGAC TTTACCAGAATG CAGGAC (1165)	74	91	0.29	8.93E-03	5'ss	Mel.
784	chr17: 38080478- 38083736	chr17: 38080473- 38083736	TTGATCTTCGGC CCCACACGAAAC AGCAGAGAGGG GCAGCA (1166)	TTGATCTTCGGC CCCACACGACAG AGAGGGGCAGC AGGATG (1167)	72	84	0.22	4.78E-02	3'ss	Mel.
785	chr2: 242590750- 242592926	chr2: 242590750- 242592721	GAAAACTTTCC AGCCATTGGGG GGACAGGCCCC ACCTCG (1168)	GAAAACTTTCC AGCCATTGGAG GTTGTCTGGGAC ATTICA (1169)	81	94	0.21	4.90E-02	3'ss	Mel.
786	chr9: 37422830- 37424841	chr9: 37422802- 37424841	GCGCTCGCCCG GGCGGCAGACT GTGAGGTGGAG CAGTGGG (1170)	CCGCAGGATAC CCGCCGAGGCT GTGAGGTGGAG CAGTGGG (1171)	76	86	0.18	2.12E-02	5'ss	Mel.
787	chr20: 32661672- 32663679	chr20: 32661441- 32663679	CGGGACGACTT CTACGACAGGC TCTTCGACTACC GGGGCC (1172)	GCAGCATCTGC CATATACAGGCT CTTCGACTACC GGGGCC (1173)	78	86	0.14	3.03E-02	エクソン ン包含	Mel.
788	chr3: 184084588- 184085964	chr3: 184084588- 184085900	ACTGAAGCAGC AACACGCCTCT CTGCGTACGTG TCCTATG (1174)	ACTGAAGCAGC AACACGCCTGC TGAGATTGAGA GCTGCTG (1175)	92	98	0.09	3.80E-03	3'ss	Mel.
789	chr19: 58817582- 58823531	chr19: 58817582- 58823562	CTGCCGGCGGA GAATATAAGGA GATGGACAAAC CGTGTGG (1176)	CTGCCGGCGGA GAATATAAGGTG TGTGTGACCAT GGAACG (1177)	93	99	0.09	7.19E-03	3'ss	Mel.
790	chr5: 179225591- 179225927	chr5: 179225576- 179225927	CAACCTCTAAGA CTGGAGCGGTT CTTCTCCGCAG TGGGA (1178)	CAACCTCTAAGA CTGGAGCGTGG GAACATCGAGC ACCCGG (1179)	97	99	0.03	2.75E-02	3'ss	Mel.

[055]ある特定のスプライスバリエーションは、2つ以上の疾患に関連し、したがって、表1中に2回以上現れる。特定の例では、2つ以上のがんの型に関連するスプライスバリエーションは、各疾患において異なる発現レベルを有し得、したがって、所与のスプライスバリエーションに関する発現データの2つ以上のセットが存在し得る。試験したがんの型全てにわたって差次的に発現するバリエーションを使用して、追加的ながんの型においてSF3B1ネオモルフィック変異を有する細胞を評価することができる。そのようなバリエーションは以下の表1の行に示されている(3つ組は、異なるがんの型において測定された同じスプライスジャンクションを表す): [13、272、525]、[27、286、527]、[

10

20

30

40

50

3 3、5 3 6、3 3 0]、[1 0 7、4 4 5、6 5 7]、[2 8、3 5 0、5 7 3]、[2 2 9、7 6 2、4 6 7]、[2 4 0、5 0 8、7 6 7]、[7、3 5 6、5 2 4]、[7 6、3 7 4、5 9 6]、[3 5、5 4 7、2 8 0]、[8 4、3 6 4、5 7 1]、[8 5、5 6 4、2 9 7]、[2 4、5 9 7、2 9 6]、[2 1、3 7 2、5 4 5]、[3 6、5 7 6、4 0 7]、[1 0 5、4 2 3、6 3 9]、[6 2、5 8 0、4 4 7]、[3 1、2 7 9、5 2 8]、[2 3 5、7 5 8、4 3 9]、[3 0 6、8 9、6 6 6]、[3 4、2 9 5、5 3 3]、[3 9 0、7 2、6 4 0]、[4 8、3 4 3、5 5 4]、[3 6 0、6 5、5 4 0]、[1 7 8、3 2 9、7 5 0]、[7 1、2 6 5、5 5 6]、[1 5、2 8 3、5 3 0]、[1 8、2 6 7、5 8 3]、[1 2 9、4 1 8、6 2 2]、[3 3 3、2 5、5 4 1]、[2 4 7、5 0 0、7 7 4]、[2 5 9、5、5 4 2]、[1 5 2、4 3 8、6 1 5]、[2 9 2、1、5 1 7]、[8 1、5 4 3、4 4 3]、[3 4 7、7 0、5 9 2]、[9 1、4 3 1、6 1 7]、[3 0、2 9 8、5 8 2]、[1 7、3 3 4、6 0 2]、[1 6、2 7 6、5 5 9]、[5 1、4 2 6、5 4 8]、[1 1 8、4 0 1、5 6 6]、[8 3、4 3 5、5 7 4]、及び[2 6 9、4 5、5 4 6]。ある特定の実施形態では、特定のがんの型に対して非特異的なバリエーションは、以下の表 1 の行から選択することができる：[1 3、2 7 2、5 2 5]、[2 7、2 8 6、5 2 7]、[3 3、5 3 6、3 3 0]、[1 0 7、4 4 5、6 5 7]、[2 8、3 5 0、5 7 3]、[2 4 0、5 0 8、7 6 7]、[7、3 5 6、5 2 4]、[8 4、3 6 4、5 7 1]、[2 4、5 9 7、2 9 6]、[2 1、3 7 2、5 4 5]、[1 0 5、4 2 3、6 3 9]、[6 2、5 8 0、4 4 7]、[3 1、2 7 9、5 2 8]、[2 3 5、7 5 8、4 3 9]、[3 0 6、8 9、6 6 6]、[3 4、2 9 5、5 3 3]、[3 9 0、7 2、6 4 0]、[3 6 0、6 5、5 4 0]、[1 7 8、3 2 9、7 5 0]、[7 1、2 6 5、5 5 6]、[1 5、2 8 3、5 3 0]、[1 8、2 6 7、5 8 3]、[2 4 7、5 0 0、7 7 4]、[1 5 2、4 3 8、6 1 5]、[2 9 2、1、5 1 7]、[8 1、5 4 3、4 4 3]、[9 1、4 3 1、6 1 7]、[3 0、2 9 8、5 8 2]、[1 6、2 7 6、5 5 9]、又は[5 1、4 2 6、5 4 8]。

【 0 0 3 0 】

[056]本発明のある特定の実施形態は、がんのマーカーとしてのスプライスバリエーションを提供する。ある特定の状況では、ネオモルフィック S F 3 B 1 タンパク質を有するがん細胞は、ネオモルフィック S F 3 B 1 タンパク質を有さない細胞と比較してある特定のスプライスバリエーションの差別的な発現を示す。したがって、1 種又は複数種のスプライスバリエーションの差別的な発現を使用して、患者がネオモルフィック S F 3 B 1 変異を有するがんを有するかどうかを決定することができる。ある特定の実施形態では、患者が変異体 S F 3 B 1 タンパク質を有するがん細胞を有することも決定される。これらの方法では、表 1 に列挙されているスプライスバリエーションのうちの 1 つ又は複数を測定して、患者がネオモルフィック S F 3 B 1 変異を有するがんを有するかどうかを決定することができる。ある特定の実施形態では、表 1 からの 1 種又は複数種の異常スプライスバリエーションを測定する。他の実施形態では、1 つ又は複数の標準スプライスバリエーションを測定する。時には、異常バリエーションと標準バリエーションの両方を測定する。

【 0 0 3 1 】

[057]一部の実施形態では、C L L を有する疑いがある患者において、表 1 の 2 6 0、2 6 2、2 6 3、2 6 5、2 6 6、2 6 7、2 7 2、2 7 3、2 7 5、2 7 6、2 7 7、2 7 9、2 8 1、2 8 2、2 8 6、2 8 7、2 8 8、2 9 0、2 9 4、2 9 5、2 9 6、2 9 8、2 9 9、3 0 1、3 0 2、3 0 4、3 0 5、3 0 6、3 0 8、3 1 0、3 1 2、3 1 3、3 1 5、3 1 6、3 1 8、3 2 0、3 2 1、3 2 2、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 2 6、3 2 7、3 2 8、3 2 9、3 3 0、3 3 1、3 3 5、3 3 7、3 3 9、3 4 2、3 4 6、3 4 8、3 4 9、3 5 0、3 5 2、3 5 3、3 5 4、3 5 5、3 5 6、3 5 7、3 5 8、3 6 2、3 6 3、3 6 5、3 6 6、3 6 8、3 6 9、3 7 0、3 7 2、3 7 5、3 7 7、3 7 8、3 7 9、3 8 0、3 8 1、3 8 2、3 8 3、3 8 4、3 8 7、3 8 8、3 8 9、3 9 0、3 9 1、3 9 2、3 9 3、3 9 4、3 9 7、3 9 8、4 0 0、4 0 2、

403、404、405、406、413、415、416、417、419、420、
 421、424、425、428、429、430、431、432、433、436、
 437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、
 447、448、449、450、451、452、454、455、456、458、
 459、460、461、462、464、465、468、469、471、472、
 473、474、475、476、477、478、480、481、483、484、
 485、486、487、488、490、491、494、496、497、498、
 500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、
 510、511、513、514、515、又は516行目から選択される1種又は複数
 種の異常スプライスバリエントを測定することができる。追加的な実施形態では、C L L 10
 を有する疑いがある患者を、表1に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのう
 ちの1つ又は複数の量を測定することによって同定することができる：259、269、
 270、271、274、278、280、282、292、296、297、302、
 306、330、331、333、343、347、355、360、361、371、
 373、376、378、390、391、407、408、423、424、425、
 433、434、439、443、447、448、451、452、453、458、
 459、460、462、463、466、467、468、469、470、472、
 479、482、又は489行目。追加的な実施形態では、C L L を有する疑いがある患
 者を、表1に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのうちの1つ又は複数の量
 を測定することによって同定することができる：282、292、296、302、30 20
 6、330、331、343、355、360、373、378、390、391、42
 3、424、425、433、434、439、443、447、448、451、45
 2、458、459、460、462、463、466、468、469、470、47
 2、479、482、又は489行目。さらに別の実施形態では、C L L を有する疑いがある患
 者を、表1に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのうちの1つ又は複
 数の量を測定することによって同定することができる：282、296、302、306
 、330、331、355、378、390、391、424、425、433、439
 、443、447、448、451、452、458、459、460、462、468
 、469、又は472行目。

【0032】

[058]他の実施形態では、乳がんを有する疑いがある患者において、表1の2、3、4
 、7、9、10、11、13、16、18、19、20、21、22、23、24、27
 、28、30、31、32、33、34、37、38、39、40、41、42、43、
 46、47、49、50、52、53、54、56、57、58、61、62、63、6
 4、66、67、68、71、72、75、77、78、79、80、81、82、84
 、87、88、89、90、91、92、94、95、97、98、99、100、10
 1、103、104、106、107、108、109、110、111、112、11
 3、114、116、117、119、120、121、122、123、124、12
 5、126、127、131、132、133、134、135、136、138、13
 9、140、141、142、143、144、146、147、150、152、15 40
 4、155、156、157、159、163、164、165、167、168、16
 9、170、171、172、173、174、175、176、177、178、17
 9、180、181、182、183、185、186、187、188、189、19
 0、191、192、193、194、195、196、197、198、199、20
 0、201、202、203、204、205、206、207、208、209、21
 0、211、212、213、214、215、216、217、218、219、22
 0、221、222、223、224、225、226、227、228、230、23
 1、232、233、235、236、237、238、239、240、241、24
 2、243、244、247、249、250、251、252、253、254、25
 5、256、又は257行目から選択される1種又は複数種の異常スプライスバリエント 50

を測定することができる。追加的な実施形態では、乳がんを有する疑いがある患者を、表 1 に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのうちの 1 つ又は複数の量を測定することによって同定することができる：7、8、9、10、26、48、66、105、121、135、136、又は166行目。追加的な実施形態では、乳がんを有する疑いがある患者を、表 1 に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのうちの 1 つ又は複数の量を測定することによって同定することができる：7、8、9、10、26、48、66、105、121、135、又は136行目。さらに別の実施形態では、乳がんを有する疑いがある患者を、表 1 に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのうちの 1 つ又は複数の量を測定することによって同定することができる：7、9、10、66、121、135、又は136行目。

10

【0033】

[059]さらなる実施形態では、黒色腫を有する疑いがある患者において、表 1 の 518、519、520、521、523、524、525、526、527、528、529、531、533、534、536、537、538、539、543、544、545、549、551、552、553、555、556、557、558、559、560、561、562、563、565、567、568、569、570、572、573、575、577、578、579、580、581、582、583、584、585、588、589、590、591、593、595、597、598、599、600、601、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、623、625、627、628、629、630、632、634、635、636、637、638、640、641、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、654、657、658、659、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、680、682、683、684、685、686、687、688、689、690、692、694、696、697、698、699、700、701、702、703、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、763、764、765、766、767、768、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、又は790行目から選択される 1 種又は複数種の異常スプライスバリエントを測定することができる。追加的な実施形態では、黒色腫を有する疑いがある患者を、表 1 に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのうちの 1 つ又は複数の量を測定することによって同定することができる：519、521、522、535、554、587、594、601、618、639、654、655、670、679、680、727、729、又は730行目。追加的な実施形態では、黒色腫を有する疑いがある患者を、表 1 に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのうちの 1 つ又は複数の量を測定することによって同定することができる：519、521、522、535、554、587、601、618、639、654、670、680、727、又は730行目。さらに別の実施形態では、黒色腫を有する疑いがある患者を、表 1 に列挙されている以下の異常スプライスバリエントのうちの 1 つ又は複数の量を測定することによって同定することができる：519、521、601、618、654、670、680、727、又は730行目。

20

30

40

【0034】

[060]一部の実施形態では、異常バリエントのうちの 1 つ又は複数は、表 1 の 21、31、51、81、118、279、372、401、426、443、528、543、

50

５４５、５４８又は５６６行目から選択される。ある特定の実施形態では、がんを有する疑いがある患者を、２１、３１、５１、８１、１１８、２７９、３７２、４０１、４２６、４４３、５２８、５４３、５４５、５４８又は５６６行目から選択される異常バリエーションのうちの１つ又は複数の量を測定することによって同定することができる。種々の実施形態では、がんは、例えば、ＣＬＬ、乳がん、又は黒色腫であり得る。

【００３５】

[061]追加的な方法は、がんに対する治療の有効性を、治療前又は治療中に患者から得た試料における１種又は複数種の異常スプライスバリエーションのレベルを測定することによって予測又はモニタリングするステップを含む。例えば、治療の経過にわたって１種又は複数種の異常スプライスバリエーションのレベルが低下することにより、治療が有効であることが示される。他の場合では、治療の経過にわたって１種又は複数種の異常スプライスバリエーションのレベルが低下しないこと又は上昇により、治療が有効ではなく、調整する、補足する、又は終結させるべきであることが示され得る。一部の実施形態では、スプライスバリエーションを使用して、個々の患者の治療効果を追跡し、調整する。

10

【００３６】

[062]本発明の実施形態は、がん患者を、患者試料における１つ又は複数の特定のスプライスバリエーションの存在若しくは非存在、又は、１つ又は複数の特定のスプライスバリエーションの、正常細胞試料におけるものと比較して上昇若しくは低下したレベルでの検出に基づいて異なるカテゴリーに層別化する方法も包含する。カテゴリーは、異なる予後カテゴリー、種々の再発率を有する患者のカテゴリー、治療にตอบสนองする患者及び治療にตอบสนองしない患者のカテゴリー、並びに特定の負の副作用を有する患者のカテゴリーなどであり得る。次いで、個々の患者が入るカテゴリーに応じて、それらの患者に対して最適な治療を選択することができる、又は特定の患者を臨床試験のために選択することができる。

20

【００３７】

[063]実施形態は、本明細書に開示されているスプライスバリエーションをマーカーとして使用することにより、ＳＦ３Ｂ１ネオモルフィック変異を有するがん性細胞を正常細胞と区別する方法も包含する。そのような方法は、例えば、がん性細胞の成長又は消失を評価するため、及び治療又は除去するがん性細胞を同定するために使用することができる。一部の実施形態では、がんの進行に対する治療の効果をモニタリングする目的で、抗がん治療の前後に、ネオモルフィックＳＦ３Ｂ１変異を有する細胞を有するがん性組織におけるスプライスバリエーションを測定する。

30

【００３８】

[064]追加的な実施形態では、がん細胞などの細胞にＳＦ３Ｂ１調節因子を投与することにより、スプライスバリエーションの差次的な発現を変化させることができる。したがって、１種又は複数種のスプライスバリエーションの発現の変化を使用して、ＳＦ３Ｂ１タンパク質に対するＳＦ３Ｂ１調節因子の効果を評価することができる。一実施形態では、ＣＬＬ細胞に対するＳＦ３Ｂ１調節因子の効果を、そのような細胞にＳＦ３Ｂ１調節因子を適用し、次いで、表１のスプライスバリエーションのうちの１つ又は複数を検出又は数量化することによって評価する。追加的な実施形態では、１種又は複数種のスプライスバリエーションは、表１の２５８～５１６行目から選択される。さらなる実施形態では、１種又は複数種のスプライスバリエーションは、表１の２６０、２６２、２６３、２６５、２６６、２６７、２７２、２７３、２７５、２７６、２７７、２７９、２８１、２８２、２８６、２８７、２８８、２９０、２９４、２９５、２９６、２９８、２９９、３０１、３０２、３０４、３０５、３０６、３０８、３１０、３１２、３１３、３１５、３１６、３１８、３２０、３２１、３２２、３２３、３２４、３２５、３２６、３２７、３２８、３２９、３３０、３３１、３３５、３３７、３３９、３４２、３４６、３４８、３４９、３５０、３５２、３５３、３５４、３５５、３５６、３５７、３５８、３６２、３６３、３６５、３６６、３６８、３６９、３７０、３７２、３７５、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９７、３９８、４００、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４１３、４

40

50

15、416、417、419、420、421、424、425、428、429、430、431、432、433、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、454、455、456、458、459、460、461、462、464、465、468、469、471、472、473、474、475、476、477、478、480、481、483、484、485、486、487、488、490、491、494、496、497、498、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、513、514、515、又は516行目から選択される。さらなる実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、259、269、270、271、274、278、280、282、292、296、297、302、306、330、331、333、343、347、355、360、361、371、373、376、378、390、391、407、408、423、424、425、433、434、439、443、447、448、451、452、453、458、459、460、462、463、466、467、468、469、470、472、479、482、又は489行目から選択される。追加的な実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の282、292、296、302、306、330、331、343、355、360、373、378、390、391、423、424、425、433、434、439、443、447、448、451、452、458、459、460、462、463、466、468、469、470、472、479、482、又は489行目から選択される。さらに別の実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の282、296、302、306、330、331、355、378、390、391、424、425、433、439、443、447、448、451、452、458、459、460、462、468、469、又は472行目から選択される。

【0039】

[065]ある特定の実施形態では、乳がん細胞に対するSF3B1調節因子の効果を、そのような細胞にSF3B1調節因子を適用し、次いで、表1のサプライズバリエーションのうちの1つ又は複数を検出又は数量化することによって評価する。追加的な実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の1～257行目から選択される。さらなる実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の2、3、4、7、9、10、11、13、16、18、19、20、21、22、23、24、27、28、30、31、32、33、34、37、38、39、40、41、42、43、46、47、49、50、52、53、54、56、57、58、61、62、63、64、66、67、68、71、72、75、77、78、79、80、81、82、84、87、88、89、90、91、92、94、95、97、98、99、100、101、103、104、106、107、108、109、110、111、112、113、114、116、117、119、120、121、122、123、124、125、126、127、131、132、133、134、135、136、138、139、140、141、142、143、144、146、147、150、152、154、155、156、157、159、163、164、165、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、230、231、232、233、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、247、249、250、251、252、253、254、255、256、又は257行目から選択される。追加的な実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の7、8、9、10、26、48、66、105、121、13

5、136、又は166行目から選択される。さらなる実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の7、8、9、10、26、48、66、105、121、135、又は136行目から選択される。さらに別の実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の7、9、10、66、121、135、又は136行目から選択される。

【0040】

[066]さらなる実施形態では、メラノーマ細胞に対するSF3B1調節因子の効果を、そのような細胞にSF3B1調節因子を適用し、次いで、表1のサプライズバリエーションのうちの1つ又は複数を検出又は数量化することによって評価する。追加的な実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の517~790行目から選択される。さらなる実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の518、519、520、521、523、524、525、526、527、528、529、531、533、534、536、537、538、539、543、544、545、549、551、552、553、555、556、557、558、559、560、561、562、563、565、567、568、569、570、572、573、575、577、578、579、580、581、582、583、584、585、588、589、590、591、593、595、597、598、599、600、601、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、623、625、627、628、629、630、632、634、635、636、637、638、640、641、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、654、657、658、659、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、680、682、683、684、685、686、687、688、689、690、692、694、696、697、698、699、700、701、702、703、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、763、764、765、766、767、768、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、又は790行目から選択される。さらに別の実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の519、521、522、535、554、587、594、601、618、639、654、655、670、679、680、727、729、又は730行目から選択される。追加的な実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の519、521、522、535、554、587、601、618、639、654、670、680、727、又は730行目から選択される。さらに別の実施形態では、1種又は複数種のサプライズバリエーションは、表1の519、521、601、618、654、670、680、727、又は730行目から選択される。

【0041】

[067]一部の実施形態では、がん細胞に対するSF3B1調節因子の効果を、そのような細胞にSF3B1調節因子を適用し、次いで、表1の21、31、51、81、118、279、372、401、426、443、528、543、545、548又は566行目から選択される異常バリエーションのうちの1つ又は複数を検出又は数量化することによって評価する。種々の実施形態では、がん細胞例えば、CLL細胞、乳がん細胞、又はメラノーマ細胞であり得る。

【0042】

10

20

30

40

50

[068] 1つの型のがん細胞に対するS F 3 B 1調節因子の効果を実証するために有用な特定のスプライスパリアントは、別の型のがん細胞に対する調節因子の効果を実証するためには有用でない場合がある。特定のがん細胞におけるそのような影響を明らかにするために適した異常スプライスパリアントは、本明細書において提示される説明及び実施例から明らかになるであろう。

【0043】

[069] 一部の実施形態では、ネオモルフィックS F 3 B 1タンパク質を有する細胞において上昇したレベルで存在する異常スプライスパリアントをマーカーとして使用する。他の実施形態では、ネオモルフィックS F 3 B 1タンパク質を有する細胞においてレベルが低下しているスプライスパリアントをマーカーとして使用する。一部の実施形態では、2種以上のスプライスパリアントを測定する。2種以上のスプライスパリアントを使用する場合、全てがレベルの上昇を有するものであってもよく、全てがレベルの低下を有するものであってもよく、レベルが上昇したスプライスパリアントとレベルが低下したスプライスパリアントの混合物を使用してもよい。本明細書に記載の方法のある特定の実施形態では、2種以上の異常スプライスパリアントを測定する。他の実施形態では、少なくとも1種の異常スプライスパリアント及び少なくとも1種の標準スプライスパリアントを測定する。一部の場合では、特定の遺伝子位置に関連する異常スプライスパリアントと標準スプライスパリアントの両方を測定する。別の状況では、測定される標準スプライスパリアントは、測定された異常スプライスパリアント（複数可）とは異なる遺伝子位置にある。

【0044】

[070] 細胞におけるスプライスパリアントについてのアッセイを実施する前に、細胞が変異体S F 3 B 1タンパク質を有するかどうかを決定することができる。ある特定の実施形態では、細胞がネオモルフィックS F 3 B 1変異タンパク質を有することが決定された場合に、スプライスパリアントについてのアッセイを実施する。

【0045】

試料

[071] 細胞試料は、種々の生物学的供給源から入手することができる。例示的な細胞試料としては、これだけに限定されないが、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、細胞小器官、生体液、血液試料、尿試料、皮膚試料などが挙げられる。血液試料は、全血、部分的に精製された血液、又は、全血若しくは部分的に精製された血液の画

【0046】

[072] ある特定の実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。細胞は、がん細胞、例えば、血液がん細胞又は固形腫瘍細胞であり得る。血液がんとしては、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫が挙げられる。固形腫瘍としては、腺癌などの癌腫が挙げられ、乳がん、肺がん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸部がん、又は腎がんから選択することができる。細胞試料は、患者から直接得ることもでき、例えば生体液又は組織試料に由来する培養細胞など、患者から得た細胞に由来するものであってもよい。試料は、対象から直接得た細胞又は患者から得た細胞に由来する細胞の凍結保存試料などの保管試料であり得る。

【0047】

[073] ある特定の実施形態では、細胞を、がんを有する疑いがある患者から得る。患者は、リンパ節腫大、肝腫大、又は脾腫、正常を上回る白血球数、再発性感染症、食欲の喪失又は早期満腹、正常でない挫傷、疲労、及び寝汗を含めた、CLLの1つ又は複数の一般的症状などのがんの徴候及び症状を示し得る。追加的な実施形態では、細胞は、変異体

S F 3 B 1 タンパク質を有する。

【 0 0 4 8 】

[074]本明細書に記載されている細胞試料は、本開示の方法のいずれにも使用することができる。

【 0 0 4 9 】

スプライスバリエーションの検出

[075]本明細書に記載の方法のある特定の実施形態は、スプライスバリエーションの検出又は数量化を伴う。核酸を検出及び数量化するための種々の方法が存在し、そのそれぞれを、記載されている実施形態におけるスプライスバリエーションの検出に適応させることができる。典型的な方法としては、核酸バーコーディング、ナノ粒子プローブ、in situ
ハイブリダイゼーション、マイクロアレイ、核酸シーケンシング、及びリアルタイムPCR (RT-PCR) を含めたPCRに基づく方法、などの、核酸を数量化するためのアッセイが挙げられる。

【 0 0 5 0 】

[076]ナノストリング (登録商標) アッセイ (NanoString Technologies) などのバーコーディング技術を利用する核酸アッセイを、例えば、米国特許第8,519,115号;米国特許第7,919,237号;及びKulkarni, M. M., 2011, 「Digital Multiplexed Gene Expression Analysis Using the NanoString nCounter System.」、Current Protocols in Molecular Biology, 94:25B.10.1-25B.10.17に記載の通り実施することができる。例示的なアッセイでは、プローブの対を使用して、目的の特定のスプライスバリエーションなどの目的の特定のヌクレオチド配列を検出する。プローブ対は、捕捉プローブ及びレポータープローブからなり、それぞれが、標的配列に対して特異的な約35~50塩基の長さの配列を含む。捕捉プローブは、3'末端に、デジタル検出のために標的mRNAを表面付着させるための分子ハンドルをもたらすビオチンなどの親和性標識を含み、レポータープローブは、5'末端に、ハイブリダイズしたmRNA標的配列の分子バーコーディングをもたらす独特の色コードを含む。捕捉プローブ及びレポータープローブ対を溶液中で標的mRNAとハイブリダイズさせ、過剰なプローブを除去した後、標的mRNA-プローブ複合体をエヌカウンター (nCounter) (商標) カートリッジ中に固定化する。デジタル分析機器によりカートリッジの表面の直接画像を取得して、特定のmRNAスプライスバリエーション配列に対応する色コードを検出する。特定のスプライスバリエーションについての色分けされたバーコードが検出される回数が、mRNAライブラリーにおける特定のスプライスバリエーションのレベルを反映する。スプライスバリエーションを検出するために、捕捉プローブ又はレポータープローブのいずれかが所与のスプライスバリエーションのエクソン-エクソンジャンクション又はイントロン-エクソンジャンクションにまたがり得る。他の実施形態では、捕捉プローブ及びレポータープローブの一方又は両方の標的配列は、エクソン-エクソンジャンクションの2つのエクソンの末端配列又はイントロン-エクソンジャンクションのイントロン及びエクソンの末端配列に対応し、したがって、一方のプローブはエクソン-エクソンジャンクション又はイントロン-エクソンジャンクションまで伸長するが、ジャンクションにまたがらず、他方のプローブは、ジャンクションの逆側から始まる配列に結合し、それぞれのエクソン又はイントロンまで伸長する。

【 0 0 5 1 】

[077]例示的なPCRに基づく方法では、特定のスプライスバリエーションを、スプライスバリエーションを含有する配列を特異的に増幅させることによって検出することができる。例えば、当該方法では、スプライスバリエーションの第1の部分とハイブリダイズするように特別に設計された第1のプライマーを使用することができ、ここで、スプライスバリエーションは、代替スプライシングが起こるエクソン-エクソンジャンクション又はイントロン-エクソンジャンクションにまたがる配列である。当該方法では、上流又は下流の位置にある

配列などの遺伝子の別の配列に対応する第1のプライマーのPCR伸長産物のセグメントとハイブリダイズする第2の対立プライマー（opposing primer）をさらに使用することができる。PCR検出法は、定量的（又はリアルタイム）PCRであり得る。定量的PCRの一部の実施形態では、増幅されたPCR産物を、核酸プローブを使用して検出し、ここで、プローブは、1つ又は複数の検出可能な標識を含有し得る。ある特定の定量的PCR法では、目的のスプライスバリエーションの量を、スプライスバリエーションのレベルを検出し、適切な内部標準と比較することによって決定する。

【0052】

[078]RNAスコープ（登録商標）（Advanced Cell Diagnostics）などのin situハイブリダイゼーションアッセイを使用してスプライスバリエーションを検出するための典型的な方法としては、Wang, Fら、「RNA scope: a novel in situ RNA analysis platform for formalin-fixed, paraffin-embedded tissues」、J. Mol. Diagn. 2012 Jan; 14(1): 22-9に記載されているものが挙げられる。所与のスプライスバリエーションを標的とし、固定し透過処理した細胞において標的RNAとハイブリダイズするプローブの対を設計することにより、RNAスコープ（登録商標）アッセイを使用してスプライスバリエーションを検出することができる。標的プローブを、標的配列とハイブリダイズするとプレアンプリファイア核酸（preamplifier nucleic acid）に対する結合性部位が創出される対としてハイブリダイズするように設計する。次に、プレアンプリファイア核酸は、アンプリファイア核酸（amplifier nucleic acid）に対する多数の結合性部位を有し、次に、アンプリファイア核酸は、発色分子又は蛍光分子を有する標識プローブに対する多数の結合性部位を含有する。一部の実施形態では、RNAスコープ（登録商標）標的プローブのうちの1つは、所与のスプライスバリエーションのエクソン-エクソンジャンクション又はイントロン-エクソンジャンクションにまたがる。他の実施形態では、標的プローブの標的配列は、エクソン-エクソンジャンクションの2つのエクソンの末端配列又はイントロン-エクソンジャンクションのイントロン及びエクソンの末端配列に対応し、したがって、標的プローブ対の一方のプローブはエクソン-エクソンジャンクション又はイントロン-エクソンジャンクションまで伸長するが、ジャンクションにはまたがらず、他方のプローブは、ジャンクションの逆側から始まる配列に結合し、それぞれのエクソン又はイントロンまで伸長する。

【0053】

[079]スマートフレア（SmartFlare）（商標）（Millipore）などのナノ粒子プローブを使用してスプライスバリエーションを検出するための典型的な方法としては、Seferosら、「Nano-flares: Probes for Transfection and mRNA Detection in Living Cells」、J. Am. Chem. Soc. 129(50): 15477-15479(2007)及びPrigodich, A E.ら、「Multiplexed Nanoflares: mRNA Detection in Live Cells」、Anal. Chem. 84(4): 2062-2066(2012)に記載されているものが挙げられる。(1)それぞれが検出される特定のスプライスバリエーションに相補的である及び(2)それぞれが相補的なフルオロフォア標識レポーター核酸とハイブリダイズするヌクレオチド認識配列を含む1種又は複数種の核酸を用いて改変した金ナノ粒子を生成することにより、スマートフレア（商標）検出プローブを使用してスプライスバリエーションを検出することができる。プローブが細胞に取り込まれると、標的スプライスバリエーション配列が1つ又は複数のヌクレオチド認識配列とハイブリダイズし、フルオロフォア標識レポーター核酸と置き換わり得る。次いで、フルオロフォアが金ナノ粒子表面の近傍にあることに起因してクエンチされたフルオロフォア標識レポーター核酸が金ナノ粒子から遊離し、次いで、ナノ粒子のクエンチ効果がなくなったら、フルオロフォアが検出され得る。一部の実施形態では、プローブのヌクレオチド認識配列は、所与のスプライスバリエーションのエクソン

- エクソンジャンクション又はイントロン - エクソンジャンクションにまたがる配列を認識する。一部の実施形態では、プローブのヌクレオチド認識配列は、ジャンクションで終結する配列及びジャンクションから1つ又は複数のヌクレオチド離れて終結する配列を含めた、スプライスバリエーションのエクソン - エクソンジャンクション又はイントロン - エクソンジャンクションの一方の側にのみある配列を認識する。

【0054】

[080] 核酸シーケンシングを使用してスプライスバリエーションを検出するための典型的な方法としては、Ren, Sら、「RNA - Seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings.」, Cell Res 22, 806 - 821, doi:10.1038/cr.2012.30 (2012); 及び van Dijkら、「Ten years of next-generation sequencing technology.」 Trends Genet 30 (9): 418 - 26 (2014) に記載されているRNAシーケンシング (RNA - Seq) が挙げられる。一部の実施形態では、次世代シーケンシング (NGS) 技術などのハイスループットなシーケンシングを使用してスプライスバリエーションを検出することができる。例えば、当該方法では、RNA - Seqに利用可能な市販のシーケンシングプラットフォーム、例えば、Illumina、SOLID、Ion Torrent、及びRoche 454などを使用することができる。一部の実施形態では、シーケンシング方法は、パイロシーケンシングを含み得る。例えば、試料をシーケンシング用酵素及びプライマーと混合し、一度に1つの標識されていないヌクレオチドの流れに曝露させ、それにより、相補DNA鎖の合成を可能にすることができる。ヌクレオチドが組み込まれると、ピロリン酸が放出され、それにより、光の放出が導かれ、それをリアルタイムでモニタリングする。一部の実施形態では、シーケンシング方法は、半導体シーケンシングを含み得る。例えば、ヌクレオチドの取り込み中にピロリン酸の代わりにプロトンを放出させ、イオンセンサーによってリアルタイムで検出することができる。一部の実施形態では、当該方法は、可逆的ターミネーターを用いたシーケンシングを含み得る。例えば、合成試薬は、プライマー、DNAポリメラーゼ、及び4つの異なるように標識された可逆的ターミネーターヌクレオチドを含み得る。ヌクレオチドが組み入れられた後、それを色によって同定し、塩基上の3'ターミネーター及びフルオロフォアを除去し、サイクルを繰り返す。一部の実施形態では、当該方法は、ライゲーションによるシーケンシングを含み得る。例えば、シーケンシングプライマーをアダプターとハイブリダイズさせることができ、プライマーの5'末端は、隣接する配列とハイブリダイズするオリゴヌクレオチドとのライゲーションに利用可能である。塩基4及び5が4色の標識のうちの1つによりコードされる八量体の混合物がプライマーとのライゲーションについて競合し得る。色の検出後、ライゲーションした八量体を5位と6位の間で切断して標識を除去することができ、サイクルを繰り返すことができる。それにより、第1のラウンドにおいて、当該プロセスにより、4位、5位、9位、10位、14位、15位などにおける可能性のある塩基の同一性を決定することができる。プロセスを、シーケンシングプライマーの第1の塩基に達するまで、3位、4位、8位、9位、13位、14位などを決定するために、より短いシーケンシングプライマーを使用して繰り返し、1塩基ずつオフセットすることができる。

【0055】

[081] 同じく遺伝子内の所与のエクソン - エクソンジャンクション又はイントロン - エクソンジャンクションのスプライスバリエーションをジャンクションの両側のヌクレオチド配列を同定することによって区別する他の核酸検出及び分析方法を利用して、本明細書に開示されているスプライスバリエーションを検出又は数量化することができる。例えば、エクソン - エクソンジャンクションのスプライスバリエーションは、1つのエクソンに結合するブラ

イマーが、その隣接するエクソンの配列に従って他方の側のジャンクションのエクソンまで伸長する、プライマー伸長法によって検出することができる。例えば、McCullough, R.M. ら、「High-throughput alternative splicing quantification by primer extension and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry」、Nucleic Acids Research、2005 Jun 20; 33(11): e99; 及びMilani, L. ら、「Detection of alternatively spliced transcripts in leukemia cell lines by minisequencing on microarrays」、Clin. Chem. 52: 202-211 (2006) を参照されたい。大規模なバリエーションの検出は、例えばJohnson, J.M. ら、「Genome-wide survey of human alternative pre-mRNA splicing with exon junction microarrays」、Science 302: 2141-2144 (2003); 及びModrek, B. ら、「Genome-wide detection of alternative splicing in expressed sequences of human genes」、Nucleic Acids Res 29: 2850-2859 (2001) に記載されている、エクソン-エクソンジャンクションプローブ又はイントロン-エクソンジャンクションプローブを有する発現マイクロアレイを使用して実施することができる。

【0056】

[082]種々の実施形態は、本発明のスプライスバリエーションを検出するための試薬を含む。一実施例では、試薬は、表1に列挙されている異常スプライスバリエーションのうちの1つ又は複数の量を測定するために設計されたナノストリング（登録商標）プローブを含む。バーコーディング（例えば、ナノストリング（登録商標））、ナノ粒子プローブ（例えば、スマートフレア（商標））、in situ ハイブリダイゼーション（例えば、RNA スコープ（登録商標））、マイクロアレイ、核酸シーケンシング、及びPCRに基づくアッセイなどの核酸数量化アッセイ用のプローブを上記の通り設計することができる。

【0057】

[083]核酸検出のためのこれらの典型的な方法又は他の方法では、異常スプライスバリエーションを、異常スプライスバリエーションには存在するが標準スプライスバリエーションには存在しない核酸配列を特異的に認識するプローブ、プライマー、又は他の試薬を使用して同定することができる。他の実施形態では、異常スプライスバリエーションを、それが存在するジャンクションの状況で異常スプライスバリエーションに特異的である配列を検出することによって同定する、すなわち、独特の配列が、標準スプライスバリエーションのスプライスジャンクションのいずれかの側に存在する配列に挟まれている。そのような場合では、その標的配列を特異的に認識するプローブ、プライマー、又は他の検出試薬の一部は、異常配列の長さ又は異常配列の一部に対応する長さを有し得る。他の実施形態では、その標的配列を特異的に認識するプローブ、プライマー、又は他の検出試薬の一部は、異常配列の長さ

と、スプライスジャンクションにおいて異常配列を挟む配列の一方又は両方に由来する選択された数のヌクレオチドの長さとを足したものに対応する長さを有し得る。一般に、プローブ又はプライマーは、非特異的な結合を低減するために十分な長さに設計すべきである。異常スプライスバリエーション又は標準スプライスバリエーションを検出するプローブ、プライマー、及び他の試薬は、核酸を検出するための種々の方法の技術的特徴及び形式に従って設計することができる。

【0058】

SF3B1 調節因子

[084]種々のSF3B1調節化合物が当技術分野で公知であり、本明細書に記載の方法に従って使用することができる。一部の実施形態では、SF3B1調節化合物は、ブラジ

エノライド又はプラジエノライド類似体である。「プラジエノライド類似体」とは、プラジエノライドとして公知の天然物のファミリーのメンバーと構造的に関連する化合物を指す。プラジエノライドは、細菌ストレプトマイセス・プラテンシス (*Streptomyces platensis*) において最初に同定された (Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu., 「Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Screening.」, The Journal of Antibiotics 2004, Vol. 57, No. 3)。これらの化合物のうちの1つであるプラジエノライドBは、SF3Bスプライソソームを標的として、スプライシングを阻害し、遺伝子発現のパターンを変化させる (Kotakeら, 「Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide」, Nature Chemical Biology 3: 570 - 575 [2007])。ある特定のプラジエノライドB類似体は、WO2002/060890; WO2004/011459; WO2004/011661; WO2004/050890; WO2005/052152; WO2006/009276; 及びWO2008/126918に記載されている。

【0059】

[085]どちらも「Process for Total Synthesis of Pladienolide B and Pladienolide D」という表題の米国特許第7,884,128号及び同第7,816,401号には、プラジエノライドB及びDを合成するための方法が記載されている。プラジエノライドB及びDの合成は、Kanadaら, 「Total Synthesis of the Potent Antitumor Macrolides Pladienolide B and D」, Angew. Chem. Int. Ed. 46: 4350 - 4355 (2007)に記載されている方法を使用して実施することもできる。「Novel Physiologically Active Substances」という表題の、Kanadaら, 米国特許第7,550,503号、及び国際公開第WO2003/099813 (WO'813)号には、プラジエノライドD (WO'813の11107D) からE7107 (WO'813の化合物45)を合成するための方法が記載されている。一部の実施形態では、SF3B1調節因子は、プラジエノライドBである。他の実施形態では、SF3B1調節因子は、プラジエノライドDである。さらなる実施形態では、SF3B1調節因子は、E7107である。

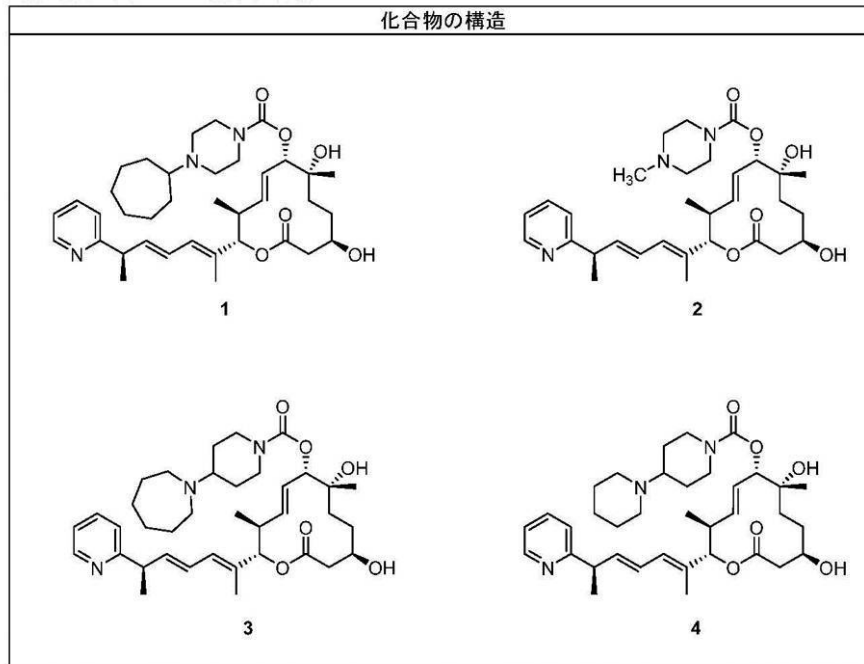
【0060】

[086]一部の実施形態では、SF3B1調節因子は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2015年5月13日出願の米国特許出願第14/710,687号に記載されている化合物である。一部の実施形態では、SF3B1調節化合物は、表2に記載されている式1~4のうちの1つを有する化合物である。

【0061】

【表 2】

表2.例示的なSF3B1調節化合物



10

20

[087]本明細書に記載の方法は、既知のSF3B1調節化合物及び新規のSF3B1調節化合物を評価するために使用することができる。

【0062】

治療方法

[088]本発明の種々の実施形態は、がんと診断された患者を、SF3B1調節因子を使用して治療することを含む。特定の例では、患者由来のがん細胞は、変異体SF3B1タンパク質を有することが決定されたものである。特定のSF3B1変異体として、E622D、E622K、E622Q、E622V、Y623C、Y623H、Y623S、R625C、R625G、R625H、R625L、R625P、R625S、N626D、N626H、N626I、N626S、N626Y、H662D、H662L、H662Q、H662R、H662Y、T663I、T663P、K666E、K666M、K666N、K666Q、K666R、K666S、K666T、K700E、V701A、V701F、V701I、I704F、I704N、I704S、I704V、G740E、G740K、G740R、G740V、K741N、K741Q、K741T、G742D、D781E、D781G、又はD781Nが挙げられる。ある特定の実施形態では、SF3B1変異体は、K700E、K666N、R625C、G742D、R625H、E622D、H662Q、K666T、K666E、K666R、G740E、Y623C、T663I、K741N、N626Y、T663P、H662R、G740V、D781E、又はR625Lから選択される。追加的な実施形態では、がん細胞は、表1から選択される1種又は複数種のスプライスバリエーションの量を測定するために試験されたものである。ネオモルフィックSF3B1変異に関連する特定のスプライスバリエーションが表1に示されており、又、上のスプライスバリエーションの節に記載されている。

30

40

【0063】

[089]ある特定の実施形態では、変異体SF3B1タンパク質を有することが決定されたがん患者を、2015年5月13日出願の米国特許出願第14/710,687号に記載されている通りSF3B1調節因子を用いて治療する。

【実施例】

【0064】

実施例1：SF3B1変異により、正常でないスプライシングが系列特異的に誘導され

50

る

[090]多数の腫瘍型にわたるSF3B1変異(「SF3B1^{MUT}」)に関連するスプライシングの変化を調査するために、RNA-Seq数量化及びディファレンシャルスプライシングパイプラインを開発し、それを使用して以下の試料からRNA-Seqプロファイルを解析した:

The Cancer Genome Atlas (TCGA; 16種のがんの型の全部で81名の患者に由来する)における全てのSF3B1^{MUT}試料、並びに、TCGAにおける乳がんコホート(20)及び黒色腫コホート(20)のそれぞれに由来する、40例の野生型SF3B1(SF3B1^{WT})試料、

Lymphoma/Myeloma Service in the Division of Hematology/Oncology at the New York Weill Cornell Medical Centerから入手した7例のSF3B1^{MUT} CLL患者試料及び7例のSF3B1^{WT} CLL患者試料。

【0065】

RNA-Seq数量化方法

[091]アノテートされていないスプライスバリエーションの発見を容易にするために、スプライスジャンクションをアラインメント(BAMファイル)から直接数量化した。内部で生成されたRNA-Seqデータに関して、読み取りをヒト参照ゲノムhg19(GRCh37)に対してMapSpliceによってアラインメントし、TCGA「RNASeq V2」パイプライン(https://cghub.ucsc.edu/docs/tcga/UNC_mRNAseq_summary.pdf参照)をエミュレートするTCGA GAF 2.1アイソフォーム及び遺伝子定義に対するRSEMによって数量化した。MapSpliceによって生成されたスプライスジャンクション計数を下流の処理に使用した。TCGA RNA-Seqデータに関しては、MapSpliceによって生成された包括的なスプライスジャンクション計数は利用不可能であり、その代わりに、TCGA「レベル3」スプライスジャンクションデータにより、参照トランスクリプトームに由来する所定のスプライスジャンクションセットのマッピングされた読み取り計数が報告される。内部で生成されたRNA-Seq試料と同等のゲノムワイドなスプライスジャンクション計数を再構築するために、未加工のRNA-Seqアラインメント(BAMファイル)をCGHub(<https://cghub.ucsc.edu/>)から入手し、潜在的なスプライスジャンクションにまたがる任意の読み取りを直接計数した。RSEMにより推定された遺伝子発現読み取り計数をTCGA RNA-Seq V2レベル3データマトリックスから直接集約した。

【0066】

[092]MapSpliceではエクソン-エクソンジャンクション計数のみがもたらされるので、イントロン-リテンションスプライスバリエーションを同定するためには各イントロン-エクソンジャンクションにまたがる読み取り計数の推定値が必要であった。各BAMファイルにおけるあらゆるスプライスジャンクションについて、3'及び5'イントロン-エクソンジャンクションのそれぞれにわたって少なくとも3bpのオーバーハングを有する読み取りを計数した。

【0067】

[093]BAMファイル内のスプライスされた読み取りの操作の全てについて、samtoolsの「pysam」伸長(Li, Hら、「The Sequence Alignment/Map format and SAMtools.」、Bioinformatics、2009年8月15日; 25(16): 2078-9)を使用する、カスタムPythonモジュール「splicedbam」(<https://github.com/h3biomed/splicedbam>で入手可能)を使用した。

【0068】

[094]一部の実施例では、スプライスジャンクションは、時々、シーケンシング及びアラインメントの誤差に起因して非常に低い計数を有した。したがって、SF3B1^{WT}

コホート又はSF3B1^{MUT}コホートのいずれかに由来する、平均で少なくとも合計10計数を有するスプライスジャンクションのみを下流の解析に含めた。

【0069】

ディファレンシャルスプライシング検出方法

[095]一方のコホートにおいても一方のコホートと比較してディファレンシャルスプライスバリエーションの使用を検出するために、遺伝子発現の変化及び所定の代替スプライシングモデルとは独立して、スプライスジャンクション計数を多数の可能性のあるジャンクションを有するスプライス部位におけるジャンクション使用の百分率に変換する、コンピュータによるディファレンシャルスプライシングパイプラインを開発した。ジャンクション使用の百分率は、1つのスプライスバリエーションの、同じスプライス部位を共有する他の全てのスプライスバリエーションと比較した出現の測定値である。例えば、代替3'スプライス部位を有するスプライスバリエーションは、5'スプライス部位を別のスプライスバリエーションと共有しなければならない。したがって、共有されるスプライス部位のそれぞれについて、各スプライスバリエーションの未加工の計数を、共有されるスプライス部位を利用する全てのスプライスバリエーションの総計数で割って比を導き出した。次いで、この比に100を掛けて百分率に変換した。各試料について、同じスプライス部位を共有するスプライスバリエーションの百分率の全ての合計は100と等しくなる。各スプライスバリエーションの未加工の計数を、スプライス部位を共有する全てのスプライスバリエーションに対する百分率に変換することは、それ自体が遺伝子発現の変化の影響を低減するための正規化である。標準ジャンクション及び異常ジャンクションについての百分率は表1にそれぞれ「Avg WT %」及び「Avg Ab. %」として列挙されている。これらの百分率の差異を、Bioconductor's limmaパッケージ(<http://www.bioconductor.org>で入手可能)において定義されているモデレートt検定を使用することによって統計的有意性について評価した。統計学的p値を、Benjamini-Hochberg手順を使用して補正してq値にし、表1に「FDR Q値」として列挙した。0.05以下のq値を満たすあらゆるスプライスバリエーションを統計的に有意であるとした。

【0070】

[096]未加工のジャンクション計数を百分率ジャンクション使用に変換することにより、一部の実施例、すなわち、スプライスバリエーションが生じる遺伝子が一方のコホートでは発現するが、もう一方のコホートでは発現が非常に低い又は全く発現しない場合では、ノイズが導入される可能性がある。これに取り組むために、追加的なフィルタリングステップを導入した。上記のq値の閾値を満たす、SF3B1^{MUT}試料において上方制御されたスプライスバリエーションのそれぞれについて、その対応する標準スプライスバリエーションは、SF3B1^{MUT}試料では下方制御されるはずであり、また、異常スプライスバリエーションであるとされる上方制御されたスプライスバリエーションについてのq値の閾値を満たすはずである。

【0071】

ネオモルフィックSF3B1^{MUT}患者試料における異常スプライスバリエーションの同定

[097]最初に、この枠組みを、The Cancer Genome Atlas (TCGA; ルミナルA型原発性乳がん: 7例のSF3B1^{K700E}及び20例のSF3B1^{WT}; 転移性黒色腫: 4例のSF3B1^{MUT}; 及び20例のSF3B1^{WT})並びに内部で生成された7例のSF3B1^{MUT}及び7例のSF3B1^{WT} CLL患者試料からの既知のSF3B1^{MUT}がん又は野生型対応物のサブセットに適用した。この解析により、626種の異常スプライスジャンクションがSF3B1^{MUT}においてSF3B1^{WT}と比較して有意に上方制御されることが明らかになった。異常スプライシング事象の大部分で代替3'ssが使用される(表1参照、「事象」の列)。

【0072】

[098]異常スプライシング事象のコンピュータによるスクリーニングにより、ネオモルフィックSF3B1^{MUT}試料において乳がん、黒色腫及びCLLにおける腫瘍特異的ス

プライシング事象のパターンが明らかになった(表1)。さらに、腫瘍非特異的事象(すなわち、少なくとも2つの腫瘍型において見いだされるプライシング事象)のセットが観察された。腫瘍特異的プライシング事象を伴う遺伝子の一部のプライスバリエーションが、mRNA発現がより高い遺伝子において生じ、これにより、観察された腫瘍特異的プライシングの一部が遺伝子発現の差異に起因することが示される(図2)。

【0073】

[099]がんの型にわたる全てのSF3B1バリエーションにおける異常プライシングの影響を特徴付けるために、TCGAにおける14種のがんの型からの残りの70名のSF3B1^{MUT}患者についてのRNA-Seqデータを数量化し、全部で136例の試料を使用して教師なしクラスタリング解析を行った。このクラスタリングにより、ネオモルフィックSF3B1変異体に関連するプライシング事象と野生型SF3B1又は非ネオモルフィックSF3B1変異体に関連するプライシング事象が分離された。例えば、乳がん(SF3B1^{K666E}、SF3B1^{N626D})、肺腺癌(SF3B1^{K741N}、SF3B1^{G740V})、及び膀胱がん(SF3B1^{R625C})患者試料におけるプライシング事象はSF3B1^{K700E}ネオモルフィック試料におけるプライシング事象と一緒にクラスタリングされ、一方、他のSF3B1変異体試料についてのプライシングプロファイルは同じ腫瘍型のSF3B1^{WT}試料のプライシングプロファイルと同様であったので、乳がん(SF3B1^{K666E}、SF3B1^{N626D})、肺腺癌(SF3B1^{K741N}、SF3B1^{G740V})、及び膀胱がん(SF3B1^{R625C})患者試料では、ネオモルフィックSF3B1変異体に関連するプライシングパターンが観察された。プライシングプロファイルがネオモルフィックSF3B1変異体のプライシングプロファイルと一緒にクラスタリングされたSF3B1変異体の一覧表が表3、1列目に提示されている。ネオモルフィックであることが予測される追加的なSF3B1変異が表3、2列目に列挙されている。表3に提示されている全ての変異の位置を示す概略図が図3に示されている。

【0074】

10

20

【表 3】

表 3.SF3B1 変異の選択

ネオモルフィック SF3B1 変異と一緒にクラスタリングされるスプライシングプロファイルを有する SF3B1 変異	予測されるネオモルフィック SF3B1 変異
K700E	K666Q
K666N	K666M
R625C	H662D
G742D	D781G
R625H	I704F
E622D	I704N
H662Q	V701F
K666T	R625P
K666E	R625G
K666R	N626D
G740E	H662Y
Y623C	N626S
T663I	G740R
K741N	N626I
N626Y	N626H
T663P	V701I
H662R	R625S
G740V	K741T
D781E	K741Q
R625L	I704V
	I704S
	E622V
	Y623S
	Y623H
	V701A
	K666S
	H662L
	G740K
	E622Q
	E622K
	D781N

実施例 2：細胞株における異常スプライスバリエーションの検証

[0100]細胞株モデルにおける異常スプライシングを、American Type Culture Collection [ATCC]又はRIKEN BioResource Centerから入手し、指示通り培養した内在性SF3B1ネオモルフィック変

10

20

30

40

50

異（膵臓腺癌Panc 05.04:SF3B1^{Q699H/K700E}二重変異体；転移性黒色腫Colo829:SF3B1^{P718L}；及び肺がんNCI-H358:SF3B1^{A745V}を有する細胞株のパネルについての、並びに、同じ腫瘍型（膵臓腺癌Panc 10.05、HPAF-II、MIAPaCa-2、Panc04.03、PK-59、肺がんNCI-H358、NCI-H1792、NCI-H1650、NCI-H1975、NCI-H1838）又は同じ患者の正常対照細胞（エプスタイン・バーウイルス[EBV]により形質転換したBリンパ芽球colo829BL）のいずれかに由来するいくつかのSF3B1^{WT}細胞株からのRNA-Seqプロファイルを集めることによって解析した。SF3B1^{K700E}（Nalm-6 SF3B1^{K700E}）又は同義の変異（Nalm-6 SF3B1^{K700K}）を発現するようにAAV媒介性相同性によって操作した同質遺伝子型プレB細胞株（Nalm-6）からもRNA-Seqプロファイルを集めた。Horizon Discoveryにおいて生成された同質遺伝子細胞株Nalm-6 SF3B1^{K700E}及びNalm-6 SF3B1^{K700K}を、選択のためにジェネテシ（0.7mg/ml、Life Technologies）の存在下で培養した。RNA-Seq解析は全て、実施例1において患者試料について記載されているものと同じパイプラインを使用して実施した。患者において同定された異常スプライスジャンクションを使用した細胞株の教師なしクラスタリングにより、Panc 05.04及びNalm-6 SF3B1^{K700E}と野生型及び他のSF3B1変異体細胞の明白な分離がもたらされた。

【0075】

[0101]異常スプライスパリアント及び標準スプライスパリアントを数量化するために、ナノストリング（登録商標）アッセイを展開し、同じ細胞パネルを使用して検証した。ナノストリング（登録商標）アッセイのために、ナノストリング（登録商標）プローブのカスタムパネルを使用したエヌカウンター（nCounter）（登録商標）（ナノストリングテクノロジー（NanoString Technologies）（登録商標））発現アッセイのための鋳型として、精製された全RNA750ngを使用した。65で終夜のハイブリダイゼーションのために試料の調製を推奨の通りセットアップした（ナノストリング（登録商標）Technologiesプロトコール番号C-0003-02）。翌日、試料を、高感度プロトコール（ナノストリング（登録商標）Technologiesプロトコール番号MAN-C0029-05）を使用して自動エヌカウンター（登録商標）アナリシスシステムプレップステーション（nCounter（登録商標）Analysis System Prep Station）によって処理し、その後、検出のために1150FOVを使用してエヌカウンター（商標）（登録商標）アナリシスシステムデジタルアナライザー（nCounter（登録商標）Analysis System Digital Analyzer）（プロトコール番号MAN-C0021-01）によって処理した。データをダウンロードし、品質管理測定基準及び正規化のために、エヌソルバー（nSolver）（商標）アナリシスソフトウェア（nSolver（登録商標）Analysis Software）（ナノストリングテクノロジー（登録商標））を使用して解析した。データを、まず、製造者によって提供された陽性アッセイ対照（ナノストリング（登録商標）陽性対照A~F[in vitroで転写されたRNA転写物を128fM、32fM、8fM、2fM、0.5fM、及び0.125fMの濃度で含有し、それぞれナノストリング（登録商標）レポーターコードセットプローブ（NanoString（登録商標）Reporter CodeSet probes）と予備混合されたもの]）を使用して、レーン毎の変動について正規化した。正規化因子が<0.3及び>3の試料はいずれもさらなる解析には考慮しなかった。この後、GAPDH、EEF1A1及びRPLP0の幾何平均を使用した含有量正規化を行った。全ての試料が推奨される0.1~10の正規化因子の範囲内であった。次いで、正規化された値のそれぞれを確認して、そのレーンについて記録されたバックグラウンドシグナルの平均よりも少なくとも2標準偏差高いことを確実にした。これを下回る値はいずれも検出限界を下回るものとした。これらの正規化された値はさらなるバイオインフォマ

10

20

30

40

50

ティクス及び統計解析のために取得した。

【0076】

[0102] RNA-Se q解析において観察された通り、Panc 05.04及び同質遺伝子型Na1m-6 SF3B1^{K700E}細胞株のみで異常スプライシングの明白な存在が示された(図4)。

【0077】

SF3B1変異体SF3B1^{Q699H}の分析

[0103] Panc 05.04細胞株は、ネオモルフィック変異SF3B1^{K700E}及び699位における追加的な変異(SF3B1^{Q699H})を有する。この第2の変異の機能的関連性を評価するために、ナノストリング(登録商標)によるRNAの分析のためにSF3B1^{Q699H}変異体SF3B1タンパク質及びSF3B1^{K700E}変異体SF3B1タンパク質を単独で又は組み合わせて293FT細胞において発現させた(図5)。変異体を293FT細胞において発現させるために、ゲートウェイ技術(Gateway technology)(Life Technologies)を使用して哺乳動物発現プラスミドを生成した。まず、HAタグmxSF3B1野生型(Yokoi, A target of the antitumor macrolide pladienolide. J. 278:4870-4880 [2011])をPCRによってpDONR221にクローニングし、次いで、部位特異的変異誘発キット(QuikChange II XL, Agilent)を使用して変異を導入した。LR反応を実施して、HAタグmxSF3B1野生型及び変異体の全てをpcDNA-DEST40(Life Technologies)にクローニングした。製造者の指示に従って培養した293FT細胞(Life Technologies)を6ウェル/プレートに播種し、Fugene(Roche)を使用して、生成したプラスミドでトランスフェクトした。pcDNA-DEST40-HA-mxSF3B1構築物当たり1µgのDNAを3連反復実験で生成した各一過性トランスフェクションに使用した。トランスフェクションの48時間後、細胞を収集して、それぞれウエスタンブロット及びナノストリング(登録商標)分析のためにタンパク質及びRNAを単離した。RIPA(Boston BioProducts)を用いて細胞を溶解させることによってタンパク質抽出物を調製した。タンパク質23µgをSDS-PAGEゲルにローディングし、SF3B1抗体(a-SAP 155, MBL)及び抗GAPDH(Sigma)を使用して同定した。Li-Corロバ抗マウス800CW及びLi-Corロバ抗ウサギ800CWを二次抗体として使用し、オデッセイイメージャー(Odyssey imager)(Li-Cor)によって検出した。RNAを細胞から単離し、MagMax for Microarray及びSuperscript VILLO II(Life Technologies)をそれぞれ製造者のマニュアルに従って使用して逆転写し、次いで、ナノストリング(登録商標)アッセイを用いて分析した。

【0078】

[0104] SF3B1^{K700E}及びSF3B1^{Q699H/K700E}の発現により、異常スプライシングが誘導されたが、SF3B1^{Q699H}単独で又はSF3B1^{A745V}又はSF3B1^{R1074H}(スプライソソーム阻害剤プラジエノライドBに対する抵抗性を付与する置換)では異常スプライシングは誘導されず(図6)、これにより、SF3B1^{Q699H}が非機能的置換であることが示される。

【0079】

[0105] これらのデータにより、Panc 05.04及びNa1m-6 SF3B1^{K700E}同質遺伝子細胞が、SF3B1ネオモルフィック変異の機能活性及びスプライシング阻害剤の活性をin vitro及びin vivoにおいて試験するための代表的なモデルであることが確認される。

【0080】

実施例3: ネオモルフィックSF3B1変異により、正常でないmRNAスプライシン

10

20

30

40

50

グが誘導される

[0106] S F 3 B 1^{M U T} がんにおいて見いだされるネオモルフィック変異の機能活性を、S F 3 B 1^{W T}、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異体、又は S F 3 B 1^{K 7 0 0 R} (S F 3 B 1^{W T} 患者と一緒にクラスタリングされる腎明細胞癌患者において観察される変異) を 2 9 3 F T 細胞において発現させ、ナノストリング (登録商標) によってスプライシング異常を決定することにより分析した。全ての構築物の発現をウエスタンブロットによって確認した (図 7)。試験した全ての S F 3 B 1 ネオモルフィック変異で患者試料において観察される代替スプライス部位の同じ使用が示されたが (図 8 の「M U T アイソフォーム」)、S F 3 B 1^{K 7 0 0 R} 及び S F 3 B 1^{W T} では異常スプライシングは示されなかった (図 8)。さらに、S F 3 B 1 構築物のいずれの発現によっても、全体的な遺伝子発現 (図 8 の「全遺伝子」) も標準スプライシングアイソフォーム (図 8 の「W T アイソフォーム」) も変化しなかった。これにより、患者試料の R N A - S e q 解析によって示されたのと同じく、ネオモルフィック S F 3 B 1 変異の存在と代替スプライシングの相関、並びに異なるネオモルフィック変異の類似した機能活性が示される。

10

【0081】

[0107] S F 3 B 1^{K 7 0 0 E} ネオモルフィック変異と異常スプライシングの相関を、P a n c 0 5 . 0 4 細胞株及び P a n c 1 0 . 0 5 細胞株 (それぞれネオモルフィック S F 3 B 1^{M U T} 細胞株及び S F 3 B 1^{W T} 細胞株; A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n [A T C C] 又は R I K E N B i o R e s o u r c e C e n t e r から入手し、指示通り培養したもの) においてネオモルフィック S F 3 B 1 変異体又は S F 3 B 1^{W T} 対立遺伝子を選択的にノックダウンさせるテトラサイクリン誘導性 s h R N A を使用して分析した。

20

【0082】

[0108] ノックダウン実験のために、s h R N A をコードするウイルスを、製造者の指示に従って培養した L e n t i X - 2 9 3 T 細胞 (C l o n t e c h) において調製した。誘導性 s h R N A を p L K O - i K D - H 1 p u r o ベクターの A g e I 及び E c o R I にクローニングした。ヘアピンの配列は、

s h R N A # 1 3 S F 3 B 1^{P A N} G C G A G A C A C A C T G G T A T T A A G (配列番号 1 1 8 0)、

s h R N A # 8 S F 3 B 1^{W T} T G T G G A T G A G C A G C A G A A A G T (配列番号 1 1 8 1)、及び

30

s h R N A # 9 6 S F 3 B 1^{M U T} G A T G A G C A G C A T G A A G T T C G G (配列番号 1 1 8 2)

であった。

【0083】

[0109] 細胞に、標的 p L K O - s h R N A プラスミド 2 . 4 μ g と、それに加えて p 8 . 9 1 (パッケージング) 2 . 4 μ g、及び V S V G (エンベロープ) 0 . 6 μ g を、T r a n s I T 試薬 (M i r u s) を使用してトランスフェクトした。ウイルスを使用して、P a n c 0 5 . 0 4 及び P a n c 1 0 . 0 5 に、ポリブレン (M i l l i p o r e) を使用したスピニンフェクションによって感染させた。感染の翌日、細胞を選択培地 (1 . 2 5 μ g / m l のピューロマイシン [L i f e T e c h n o l o g i e s]) で 7 日間培養して、s h R N A 発現細胞を選択した。選択された細胞をドキシサイクリン塩酸塩 (1 0 0 n g / m L ; S i g m a) の存在下又は不在下で培養して、s h R N A を誘導した。誘導後 4 日目に、タンパク質及び R N A のために細胞を回収した。さらに、細胞を、コロニー形成アッセイ及び C e l l T i t e r - G l o (登録商標) アッセイ (P r o m e g a) のために播種した。9 日目に、細胞を、ホルムアルデヒドを用いて固定し、クリスタルバイオレットを用いて染色した。

40

【0084】

[0110] ウエスタンブロットを使用して S F 3 B 1 ノックダウンを確認するために、R I P A (B o s t o n B i o P r o d u c t s) を用いて細胞を溶解させることによって

50

タンパク質抽出物を調製した。各試料に由来するタンパク質 20 ~ 25 μ g を SDS - PAGE によって分離し、ニトロセルロースメンブレン (i b l o t、Life Technologies) に転写した。メンブレンをまずオデッセイブロッキングバッファー (Odyssey Blocking Buffer) (Li - Cor) を用いてブロッキングし、次いで、SF3B1 抗体 (a - SAP 155、MBL) 及び抗 GAPDH (Sigma) と一緒にインキュベートした。Li - Cor ロバ抗マウス 800CW 及び Li - Cor ロバ抗ウサギ 800CW を二次抗体として使用し、オデッセイイメージャー (Li - Cor) によって検出した。

【0085】

[0111] 対立遺伝子特異的 qPCR によって SF3B1 ノックダウンを確認するために、RNA を細胞から単離し、MagMax for Microarray 及び SuperScript VIL0 II (Life Technologies) をそれぞれ製造者のマニュアルに従って使用して逆転写した。Viia7 (Life Technologies) を使用して qPCR を実施した。反応には cDNA 20 ~ 50 ng、Power SYBR green master mix (Life Technologies) 及びプライマー 300 nM を含めた。以下のプライマーを使用した：

SF3B1^{WT} : FW 5' - GACTTCCTTCTTTATTGCCCTTC (配列番号 1183) 及び RW 5' - AGCACTGATGGTCCGAACCTTTC (配列番号 1184)、

SF3B1^{MUT} : FW 5' - GTGTGCAAAAGCAAGAAGTCC (配列番号 1185) 及び RW 5' - GCACTGATGGTCCGAACCTTCA (配列番号 1186)、

SF3B1^{PAN} : FW 5' - GCTTGGCGGTGGGAAGAGAAATTG (配列番号 1187) 及び RW 5' - AACCAAGTCATACCACCCAAAGGTGTTG (配列番号 1188)、

- アクチン (内部標準) : FW 5' - GGCACCCAGCACAAATGAAGATCAAG (配列番号 1189) 及び RW 5' - ACTCGTCATACTCCTGCTTGCTGATC (配列番号 1190)。

【0086】

生物学的 3 連反復実験及び技術的 3 連反復実験を実施した。

【0087】

[0112] ウエスタンブロッティング及び対立遺伝子特異的 PCR のどちらによっても SF3B1 対立遺伝子のノックダウンが確認された (図 9 及び 10)。

【0088】

[0113] SF3B1 変異の発現と異常スプライシングの関連を決定するために、ドキシサイクリン誘導性ノックダウン後に細胞から単離した RNA をナノストリング (登録商標) によって分析した。Panc 05.04 では、ネオモルフィック SF3B1^{MUT} 対立遺伝子のノックダウン後に、異常スプライスバリエントが下方制御され、標準スプライスバリエントが上方制御されたが、SF3B1^{WT} 対立遺伝子の選択的枯渇では逆のことが観察され (図 11A)、これにより、ネオモルフィック SF3B1^{MUT} タンパク質が野生型スプライシング活性を有さないことが示される。Panc 10.05 細胞では、全 shRNA の発現により、全てのスプライスバリエントの制御、並びに SF3B1^{WT} の枯渇が誘導された (図 11B)。Panc 05.04 細胞では、SF3B1^{PAN} ノックダウンによりどちらの細胞株の成長及びコロニー形成も損なわれたが、ネオモルフィック SF3B1^{MUT} の選択的枯渇では、最小の影響が観察された (図 12 及び 13)。Panc 05.04 細胞において SF3B1^{WT} 対立遺伝子をノックダウンした場合には生存能力への部分的な影響が観察されたが、SF3B1^{PAN} ノックダウンではコロニー形成及び細胞増殖が妨げられ (図 12 及び 14)、これにより、SF3B1 の全阻害により、in vitro 及び in vivo における抗腫瘍活性が導かれることが示される。

【0089】

実施例4：ネオモルフィックSF3B1^{MUT}スプライシングの調節

スプライシングに対するE7107の全体的な影響

[0114] E7107は、U2 snRNP関連複合体SF3Bを標的とすることによってスプライシングを阻害する小分子化合物である (Kotake, Yら、「Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide.」、Nat Chem Biol 3、570-575、doi:10.1038/nchembio.2007.16 [2007])。以下の通り、基質Ad2 (Pellizzoni, L、Kataoka, N、Charroux, B & Dreyfuss, G、「A novel function for SMN, the spinal muscular atrophy disease gene product, in pre-mRNA splicing.」、Cell 95、615-624 [1998]) 及びFlagタグSF3B1^{WT}又はSF3B1^{K700E}を発現するNalm-6同質遺伝子細胞株又は293F細胞 (Life Technologies; 製造者の指示に従って培養したもの) からの核抽出物を使用したin vitroスプライシングアッセイ (IVS) において、スプライシングを阻害するE7107の能力が観察された。

【0090】

[0115] pFLAG-CMV-2-SF3B1プラスミドをトランスフェクトした293F細胞から、又は同質遺伝子型Nalm-6細胞 (SBH Sciences) から、核抽出物を調製した。mxSF3B1遺伝子をpFLAG-CMV2 (Sigma) にHindIII部位及びKpnI部位にクローニングすることによってプラスミドを生成し、変異mxSF3B1^{K700E}、mxSF3B1^{R1074H}及びmxSF3B1^{K700E-R1074H}を、同じ部位特異的変異誘発キットを使用して導入した。細胞ペレットを低張性緩衝液 (10 mMのHEPES、pH 7.9、1.5 mMのMgCl₂、10 mMのKCl、0.2 mMのPMSF、及び0.5 mMのDTT; Nalm-6細胞については、40 mMのKClを使用した) に再懸濁させた。懸濁液を合計5圧縮細胞量 (PCV) まで育てた。遠心分離後、上清を廃棄し、細胞を、低張性緩衝液を用いて3 PCVまで育て、氷上で10分インキュベートした。細胞を、ダウンス型ホモジナイザーを使用して溶解させ、次いで、遠心分離した。上清を廃棄し、ペレットを1/2圧縮核量 (PNV) の低塩濃度緩衝液 (20 mMのHEPES、pH 7.9、1.5 mMのMgCl₂、20 mMのKCl、0.2 mMのEDTA、25%グリセロール、0.2 mMのPMSF、0.5 mMのDTT) に再懸濁させ、その後、1/2 PNVの高塩濃度緩衝液 (1.4 MのKClを使用した以外は低塩緩衝液と同じ) に再懸濁させた。核を30分にわたって穏やかに混合した後、遠心分離した。次いで、上清 (核抽出物) を貯蔵緩衝液 (20 mMのHEPES、pH 7.9、100 mMのKCl、0.2 mMのEDTA、20%グリセロール、0.2 mMのPMSF、0.5 mMのDTT) 中に透析した。タンパク質濃度を、ナノドロップ (NanoDrop) 8000 UV-Vis分光光度計 (Thermo Scientific) を使用して決定した。

【0091】

[0116] in vitroスプライシング (IVS) 反応のために、Ad2由来の配列 (Pellizzoni, L、Kataoka, N、Charroux, B & Dreyfuss, G、「A novel function for SMN, the spinal muscular atrophy disease gene product, in pre-mRNA splicing.」、Cell 95、615-624 [1998]) をpGEM-3Zベクター (Promega) にEcoRI制限部位及びXbaI制限部位を使用してクローニングした。得られたpGEM-3Z-Ad2プラスミドを、XbaIを使用して直線化し、精製し、TE緩衝液に再懸濁し、in vitro転写反応においてDNA鋳型として使用した。Ad2 mRNA前駆体を、それぞれメガスクリプト (MEGAScript) T7及びメガクリア (Megaclear) キット (Invitrogen) を使用して生成し、精製した。核抽出物80 µg、20 UのRN

Asinリボヌクレアーゼ阻害剤 (Promega)、Ad2 mRNA前駆体10 ng、及び種々の濃度のE7107を使用してスプライシング反応液20 µLを調製した。15分間のブレインキュベーション後、活性化緩衝液(0.5 mMのATP、20 mMのクレアチンリン酸、1.6 mMのMgCl₂)を添加してスプライシングを開始させ、反応液を90分間インキュベートした。RNAを、RNeasy 96 Kit (Qiagen)からの改変プロトコルを使用して抽出した。スプライシング反応をBuffer RLT Plus (Qiagen) 350 µL中でクエンチし、1.5体積のエタノールを添加した。混合物をRNeasy 96プレートに移し、試料をキットプロトコルに記載されている通り処理した。RNAをdH₂Oで1/10に希釈した。RT-qPCR反応液10 µLを、TaqMan RNA-to-CT 1-step kit (Life Technologies)、RNA 8.5 µL、及びAd2 mRNAプライマー/プローブセット(FW 5' ACTCTCTTCCGCATCGCTGT (配列番号1191)、RW 5' CCGACGGGTTCGATCCAA (配列番号1192) 及びプローブ 5' CTGTTGGGCTCGCGGTG (配列番号1193)) 1 µLを使用して調製した。

【0092】

[0117] pSF3B1を評価するために、in vitroスプライシング反応液を上記の通り調製した。反応をクエンチするために、6×レムリバッファー (Laemmli Buffer) (Boston Bioproducts)を添加し、試料をSDS-PAGEゲル (Life Technologies)に供した。分離されたタンパク質をニトロセルロースメンブレンに転写し、次いで、ブロッキング緩衝液(50%オデッセイブロッキングバッファー (Odyssey Blocking Buffer) (Li-Cor Biosciences)及び50%TBST)を用いてブロッキングした。プロットを抗SF3B1抗体と一緒に終夜インキュベートし、TBSTで何回か洗浄した後、IRDye 680LTロバ - マウス - IgG抗体と一緒にインキュベートし、オデッセイCLxイメージングシステム (Odyssey CLx imaging system) (Li-Cor Biosciences)を使用して可視化した。

【0093】

[0118] E7107は、FlagタグSF3B1^{WT}又はSF3B1^{K700E}を発現するNalm-6細胞又は293F細胞のどちらに由来する核抽出物においてもスプライシングを阻害することができた(図15A及び15B)。

【0094】

E7107は、SF3B1^{WT}タンパク質及びSF3B1^{K700E}タンパク質の両方に結合する

[0119] SF3B1^{WT}タンパク質及びSF3B1^{K700E}タンパク質の両方に結合するE7107の能力を、一過性にトランスフェクトした293F細胞に由来する、抗Flag抗体で免疫沈降するFlagタグSF3B1タンパク質を使用した競合結合アッセイにおいて評価した。抗体のビーズへのバッチ固定化を、抗SF3B1抗体 (MBL International) 80 µgと抗マウスPVT SPAシンチレーションビーズ (PerkinElmer) 24 mgを30分インキュベートすることによって調製した。遠心分離後、抗体 - ビーズ混合物を、PhosSTOPホスファターゼ阻害剤カクテル (Roche) 及び完全なULTRAプロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche)を補充したPBSに再懸濁させた。核抽出物を、40 mgを総体積16 mLのPBS中にホスファターゼ及びプロテアーゼ阻害剤と一緒に希釈し、混合物を遠心分離することによって調製した。上清をきれいなチューブに移し、抗体 - ビーズ混合物を添加し、2時間インキュベートした。ビーズを遠心分離し、PBS+0.1%トリトンX-100 (Triton X-100)で2回洗浄し、PBS 4.8 mLを用いて再懸濁させた。スラリー及び種々の濃度のE7107を使用して結合反応液100 µLを調製した。室温で15分間のブレインキュベーション後、³H - プローブ分子 (Kotake, Yら、Splicing factor SF3b as a target of the antitumor

10

20

30

40

50

natural product pladienolide. Nat Chem Biol 3, 570-575, doi:10.1038/nchembio.2007.16 [2007]に記載されている) 1 nMを添加した。混合物を室温で15分インキュベートし、マイクロベータ2プレートカウンター(MicroBeta2 Plate Counter)(PerkinElmer)を使用して発光シグナルを読み取った。

【0095】

[0120]図16Aに示されている通り、E7107は、SF3B1^{WT}(IC₅₀: 13 nM)又はSF3B1^{K700E}(IC₅₀: 11 nM)のいずれに対する³Hプローブ分子の結合も同様に競合的に阻害することができた。

【0096】

正常スプライシング及び異常スプライシングに対するE7107及び他の化合物の効果
[0121]E7107を、in vitroでNaIm-6同質遺伝子細胞株においても、SF3B1^{WT}タンパク質及びSF3B1^{K700E}タンパク質によって誘導される正常スプライシング及び異常スプライシングを調節する能力について試験した。NaIm-6同質遺伝子細胞を漸増濃度のE7107で6時間処理し、RNAをqPCRによって分析した。図16Bに示されている通り、標準スプライシングが観察され、EIF4A1のmRNA前駆体の蓄積及び成熟mRNA SLC25A19の下方制御がどちらの細胞株においても観察された。さらに、COASY及びZDHH16の2つの正常にスプライシングされなかったアイソフォームの成熟mRNAの下方制御がNaIm-6 SF3B1^{K700E}において観察された(図16B)。

【0097】

[0122]正常スプライシング及び異常スプライシングに対するE7107のより広範な活性を調査するために、15 nMで2時間及び6時間処理したNaIm-6同質遺伝子細胞由来のRNAをナノストリング(登録商標)によって分析した。どちらの同質遺伝子細胞株においても2時間の時点ではスプライシングの部分的な阻害のみが観察され、遺伝子のレベルでは、WT関連アイソフォーム、及びMUT関連アイソフォーム発現が観察された。6時間の処理後、数量化した全てのアイソフォームについて明白な阻害が検出された(図17)。15 nMのE7107で6時間処理した同質遺伝子細胞株のRNA-Seq解析により、同様の結果が得られた(図18)。式1又は2を有する追加的な化合物の1つで処理した後の同質遺伝子細胞株における正常スプライシング及び異常スプライシングもRNA-Seqによって分析した。E7107と同様に、これらの追加的な化合物のそれぞれにより、WT関連RNAアイソフォーム及びMUT関連RNAアイソフォームの発現が阻害された(図19; 化合物は、垂直方向のグラフの対のそれぞれの上の式番号によって示される)。RNA-Seq解析のために、細胞を、E7107又は他の試験化合物で処理した後にPBSで洗浄し、RNAを、PureLink(Life Technology)を使用して、製造者のマニュアルに報告されている通り単離した。cDNAライブラリー調製、シーケンシング及び未加工の読み取りのフィルタリングをRen, Sら、「RNA-Seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splittings.」、Cell Res 22, 806-821, doi:10.1038/cr.2012.30(2012)に記載されている通り実施した。

【0098】

[0123]さらに、スプライシングを調節するE7107の能力を、ヒト腫瘍異種移植片を有するマウスにおいて試験した。NaIm-6同質遺伝子型異種移植マウスを、10×10⁶個のNaIm-6同質遺伝子細胞をCB17-SCIDマウスの側腹部の皮下に埋め込むことによって生成し、これらのマウスから、E7107(5 mg/kg)を単回静脈内(IV)投与した後の異なる時点で腫瘍を採取し、分析して化合物濃度及びスプライシング制御を決定した。RNAを、リボピュア(RiboPure)(商標)RNA精製キ

10

20

30

40

50

ット(アンピオン(Ambion)(登録商標))を使用して腫瘍から単離し、ナノスト
 リング(登録商標)アッセイ又はqPCRのために使用した。RNAをスーパースクリプ
 ト(SuperScript)(登録商標)VILLO(商標)cDNA合成キット(イン
 ビトロジェン(Invitrogen)(商標))の指示に従って逆転写し、cDNA 0
 .04 μ lをqPCRに使用した。mRNA前駆体EIF4A1及び成熟mRNA SLC
 24A19についてのqPCR並びに薬物動態評価をEskenz, F.A.ら、「P
 hase I pharmacokinetic及びpharmacodynamic
 study of the first-in-class spliceosome
 inhibitor E7107 in patients with advance
 d solid tumors.」、Clin Cancer Res 19、6296
 -6304、doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0485 (10
 2013)に記載されている通り実施した。ZDHHC16に対して使用したプライマー
 及びプローブは以下のものである: FW 5'-TCTTGTCTACCTCTGGTT
 CCT(配列番号1194)、RW 5'CCTTCTTGTGATGTGCTTT
 C(配列番号1195)及びプローブ 5' FAM CAGTCTTCGCCCTCTCT
 TTTCTTAG(配列番号1196)。COASYに対して使用したプライマー及びプ
 ローブは以下のものである: FW 5'-CGGTGGTGCAAGTGGAA(配列番
 号1197)、RW 5'-GCCCTTGGTGTCTCTCATTTCT(配列番号11
 98)及びプローブ 5'-FAM-CTTGAGGTTTCAATTTCCCCCTCC
 C(配列番号1199)。E7107は、in vitroで観察された通り、Nalm
 -6 SF3B1^{K700K}モデル及びNalm-6 SF3B1^{K700E}モデルのど
 ちらにおいても、同様の薬物濃度に達し、標準スプライシングを調節し(EIF4A1の
 mRNA前駆体の蓄積及び成熟mRNA SLC25A19の下方制御)、Nalm-6
 SF3B1^{K700E}細胞ではCOASY及びZDHHC16の正常でないスプライシ
 ングを下方制御した(図20)。標準スプライシング及び異常スプライシングmRNAア
 イソフォームは、E7107により、早ければ化合物投与の1時間後に下方制御され、発
 現は処理の直後に正常化し(図21)、これは、E7107薬物動態プロファイルと一致
 した。Panc 05.04ネオモルフィックSF3B1異種移植モデルにおいても同様の
 結果が観察された(図22)。これらの全てのデータから、E7107が、in vi
 tro及びin vivoにおいてSF3B1^{WT}タンパク質及びSF3B1^{K700E}
 タンパク質に結合し、阻害することが可能な全スプライシング調節因子であることが示さ
 れる。

【0099】

実施例5: E7107はSF3B1調節による抗腫瘍活性を有する

[0124] SF3B1調節因子E7107を、in vivoにおける抗腫瘍活性について
 、Nalm-6 SF3B1^{K700E}の皮下モデルにおけるE7107の影響を決定す
 ることによって試験した。10×10⁶個のNalm-6 SF3B1^{K700E}をCB
 17-SCIDマウスの側腹部の皮下に埋め込み、マウスに、E7107を3つの忍容性
 が良好である用量レベル(1.25、2.5及び5mg/kg)で1日1回、5日連続し
 て(QD×5)で静脈内投与した。この投薬後、動物を、以下のエンドポイントのいずれ
 かに達するまでモニタリングした: 1) 過剰な腫瘍体積が1週間に3回測定される(楕円
 式: (長さ×幅²)/2を使用することによって算出される腫瘍体積)、又は2) 麻痺又
 は過剰な体重減少などの任意の健康問題が発生する。部分退縮(PR)及び完全退縮(CR)
 は、3回連続した腫瘍測定値が出発体積のそれぞれ<50%及び<30%であると定
 義される。

【0100】

[0125] 1.25mg/kg群では、Nalm-6 SF3B1^{K700E}異種移植群の
 全ての動物(n=10)が完全退縮(CR)に達した。2.5mg/kg群では、Nalm
 -6 SF3B1^{K700E}群において9日目までに10/10のCRが観察された。
 5mg/kg群では、全てのNalm-6 SF3B1^{K700E}異種移植動物が早けれ
 50

ば処置の9日後にCRに達し、平均生存時間は250日を超えた(図23及び24)。これらのデータから、*in vivo*におけるSF3B1^{K700E}異種移植片でのSF3B1調節因子の抗腫瘍活性が実証される。

【0101】

[0126] *in vitro*においてCLL患者試料におけるスプライシングを阻害するE7107の能力を、E7107を10nMで用いて6時間にわたって処理した、E7107で処理した患者細胞の試料からRNAを単離し、RNA-Seq解析を実施することによって決定した。そうするために、細胞を、E7107で処理後にPBSで洗浄し、RNAを、PureLink (Life Technology) を製造者のマニュアルに報告されている通り使用して単離した。cDNAライブラリー調製、シーケンシング及び未加工の読み取りのフィルタリングをRen, Sら、*「RNA-Seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs及びaberrant alternative splicings.」*、Cell Res 22、806-821、doi:10.1038/cr.2012.30(2012)に記載されている通り実施した。図25に示されている通り、E7107により、SF3B1^{WT}患者試料及びネオモルフィックSF3B1^{MUT}患者試料における標準スプライシングアイソフォームの発現が阻害された。E7107により、ネオモルフィックSF3B1変異を有する全てのCLL患者試料における異常スプライシングを阻害することができた。

【0102】

[0127] 本明細書を考察し、本明細書に開示されている本発明を実行することにより、本発明の他の実施形態が当業者に明らかになるであろう。本明細書及び実施例は単に例示的なものと考え、本発明の真の範囲及び主旨は以下の特許請求の範囲によって示されるものとする。

【0103】

[001] 本出願は、その内容全体がこれによって参照により本明細書に組み込まれる、2015年9月1日出願の米国仮特許出願第62/212,876号に関する優先権の利益を主張するものである。

【0104】

[002] 本出願は、ASCII形式で電子的に提出され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる配列表を含有する。2014年5月16日に作成されたASCIIコピーは、名称12636.6-304__SL.txt、サイズ183キロバイトである。

【 図 1 】

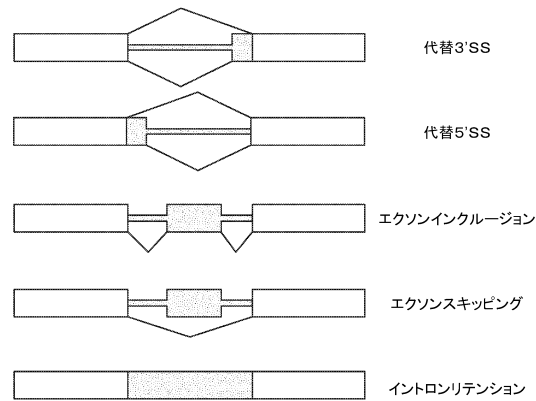


FIG. 1

【 図 2 】

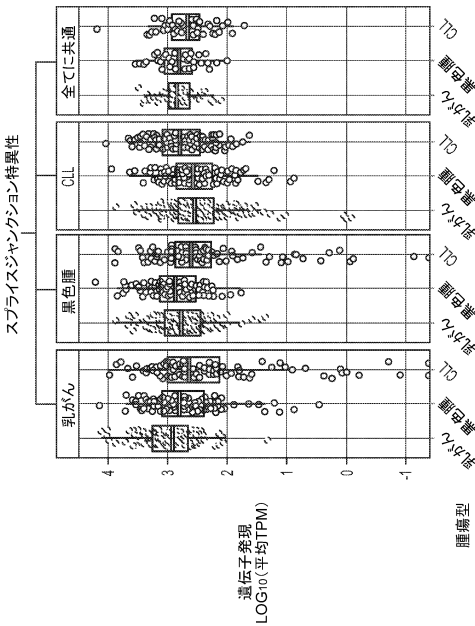


FIG. 2

【 図 3 】

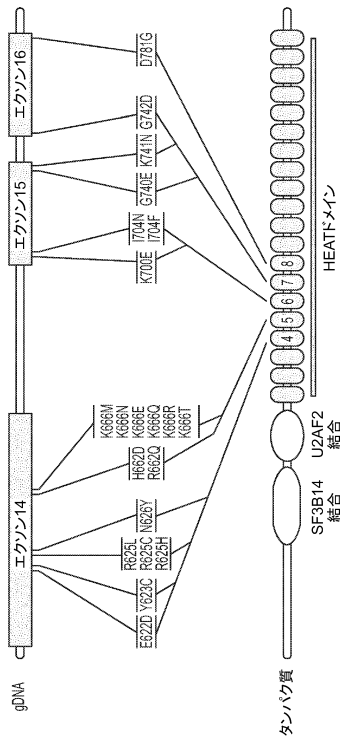


FIG. 3

【 図 4 】

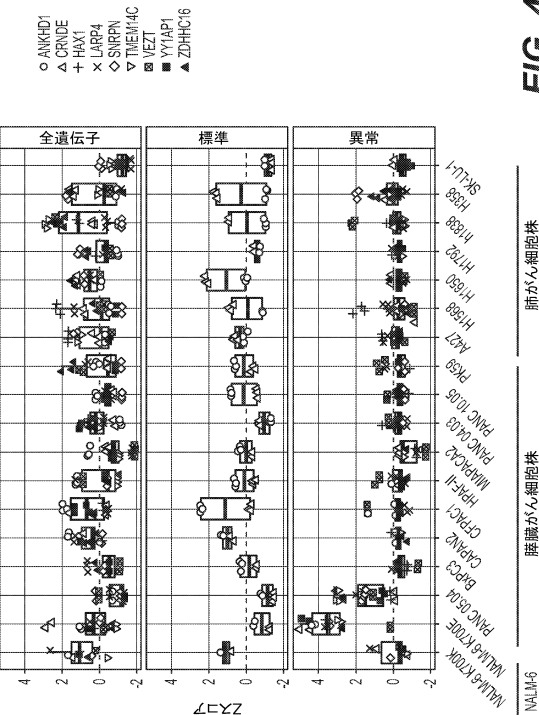


FIG. 4

【図 5】

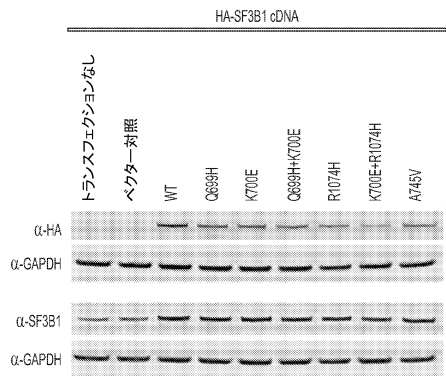


FIG. 5

【図 6】

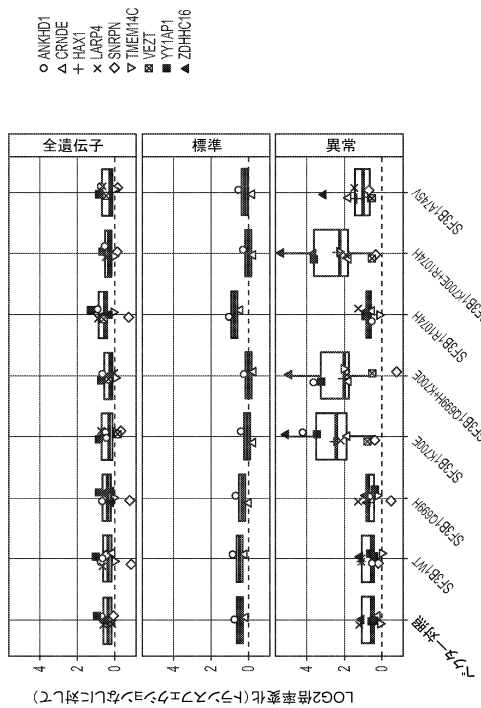


FIG. 6

【図 7】

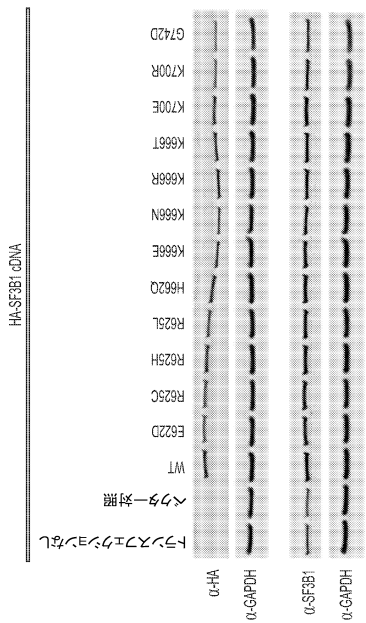


FIG. 7

【図 8】

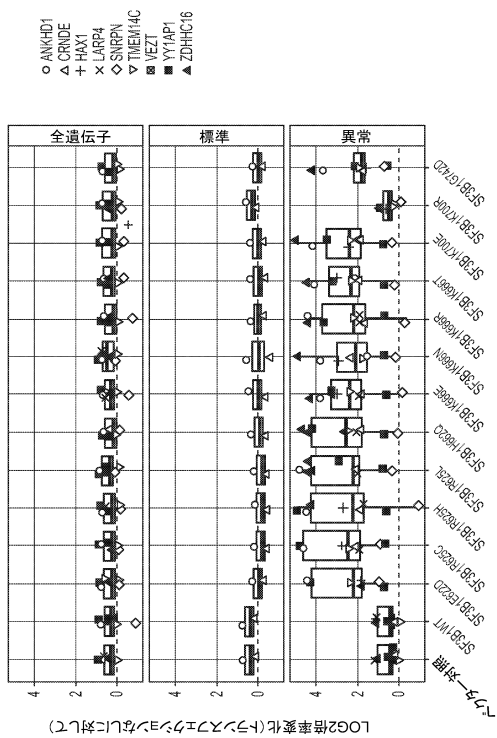


FIG. 8

【図 9 A】

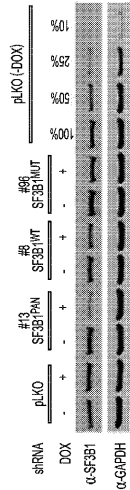


FIG. 9A

【図 9 B】

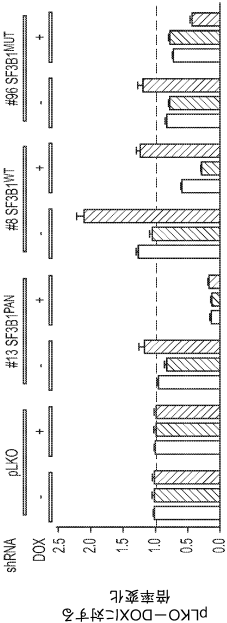


FIG. 9B

【図 10 A】

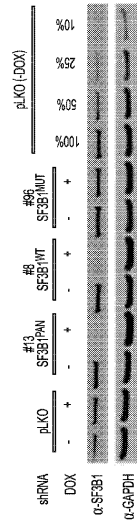


FIG. 10A

【図 10 B】

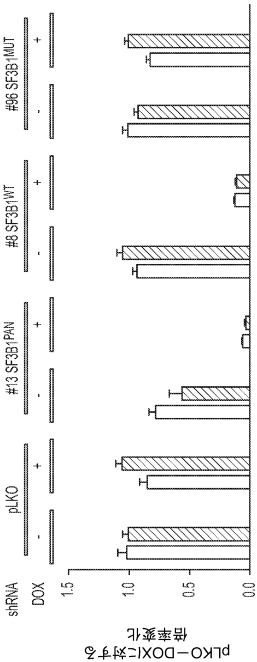
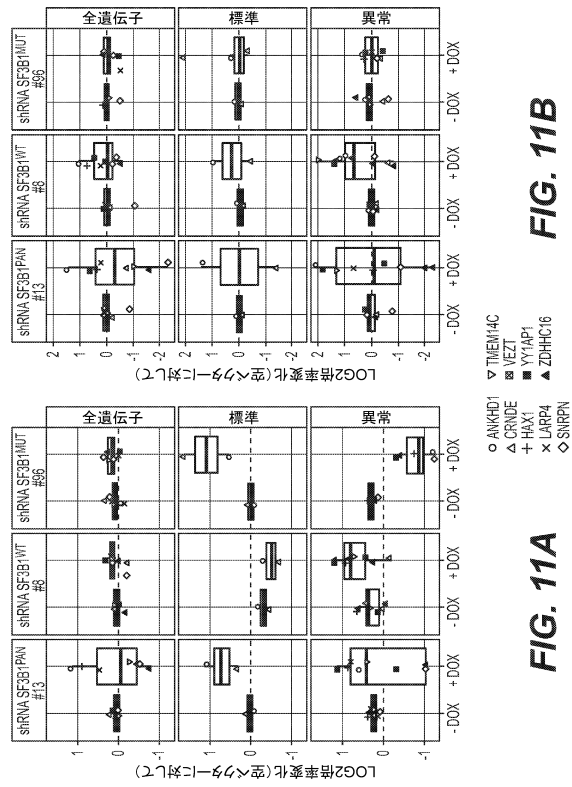
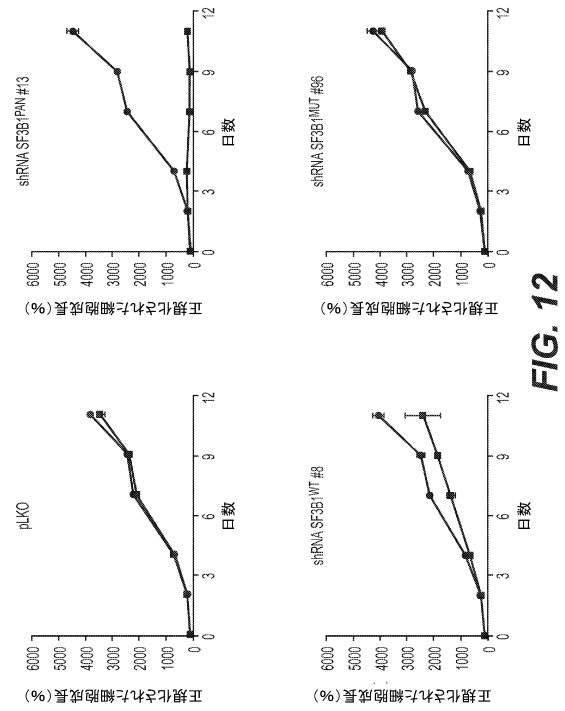


FIG. 10B

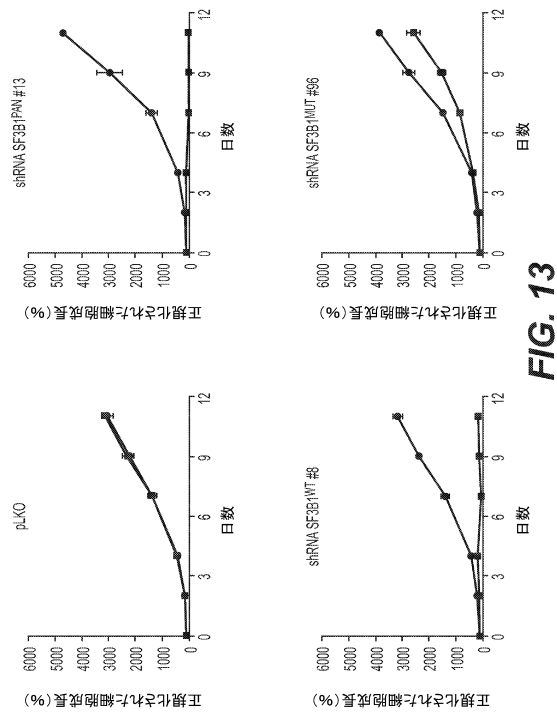
【図 1 1】



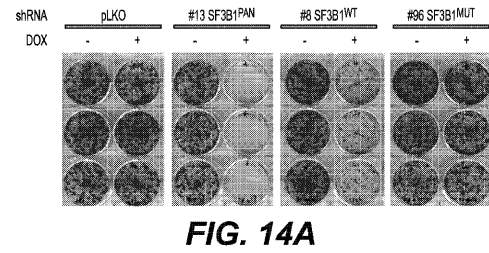
【図 1 2】



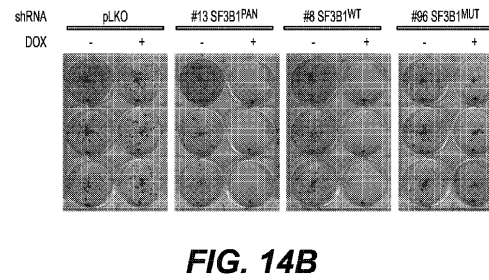
【図 1 3】



【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



【図 15】

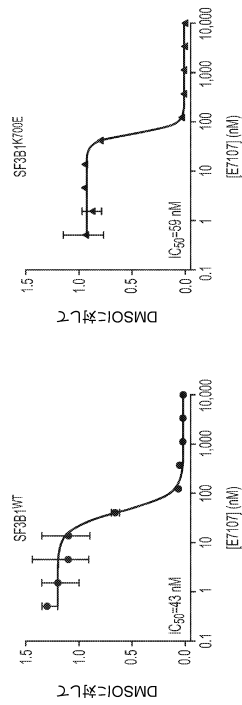


FIG. 15A

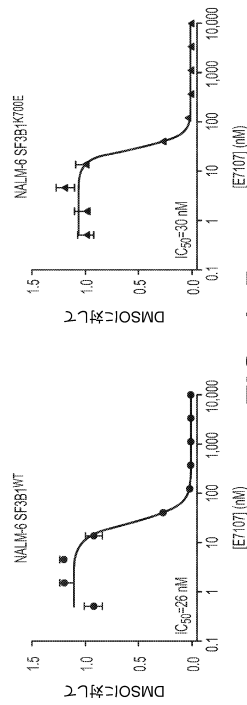


FIG. 15B

【図 16 A】

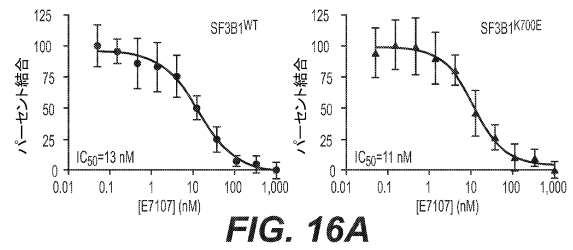


FIG. 16A

【図 16 B】

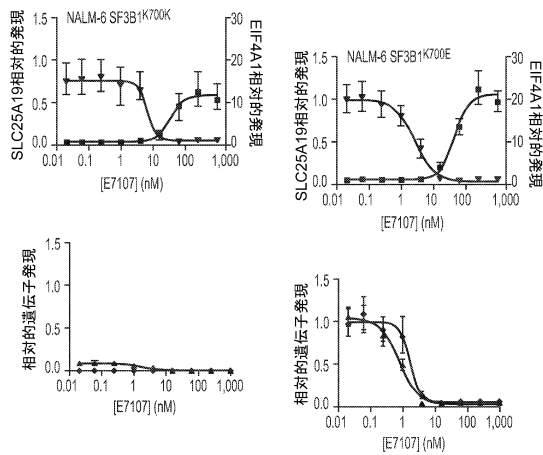


FIG. 16B

【図 17】

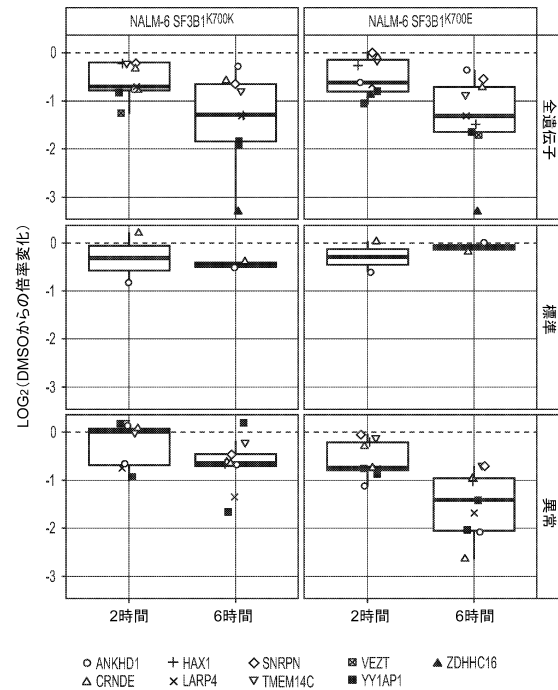
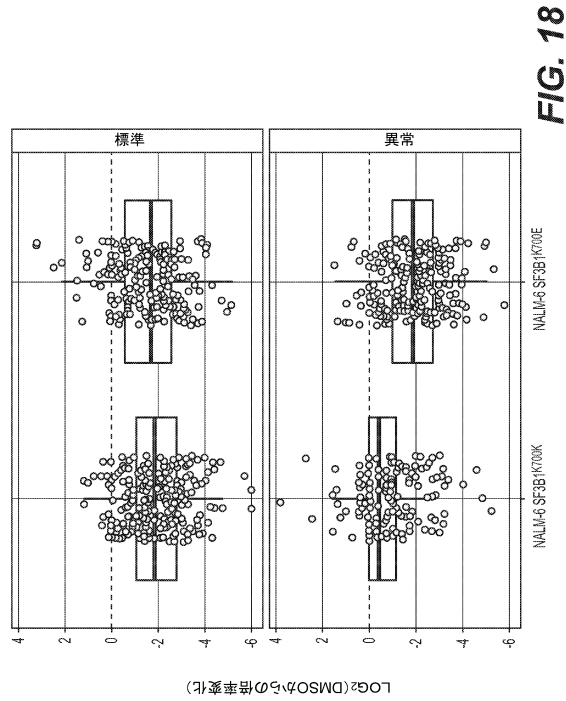
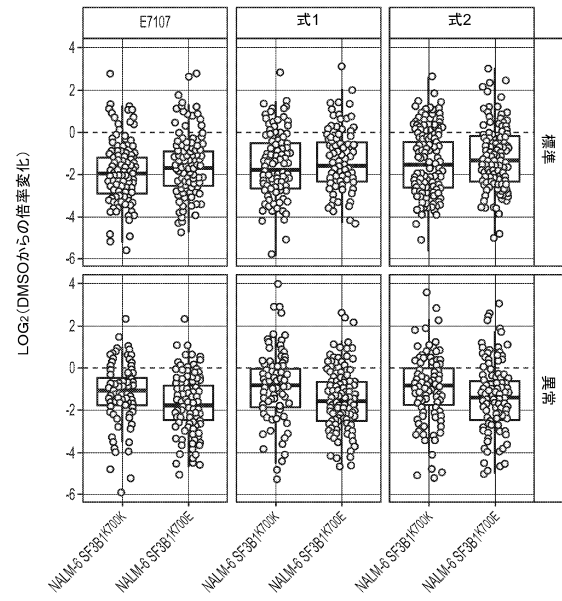


FIG. 17

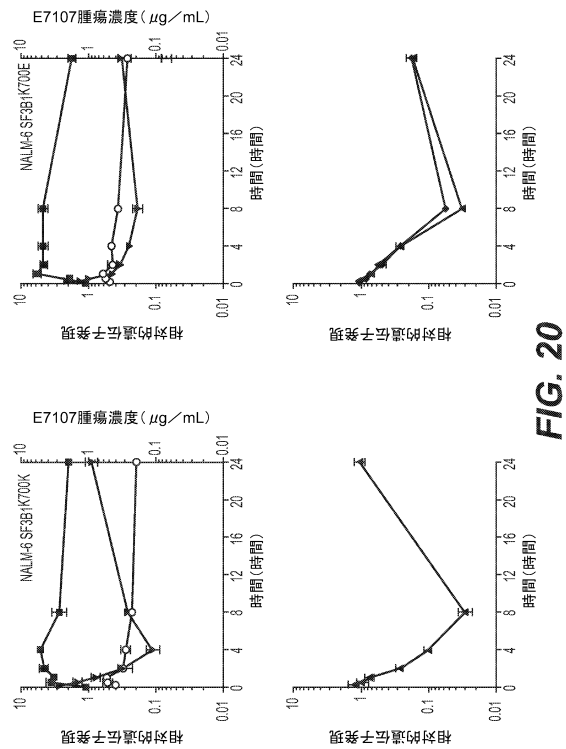
【図 18】



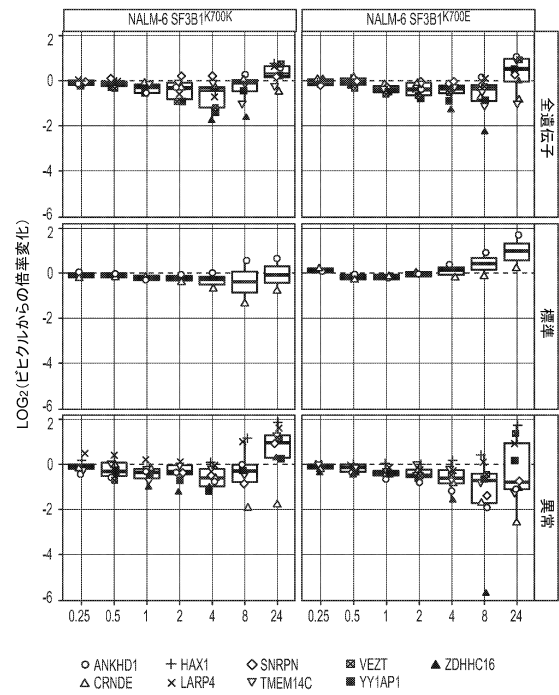
【図 19】



【図 20】



【図 21】



【図 2 2】

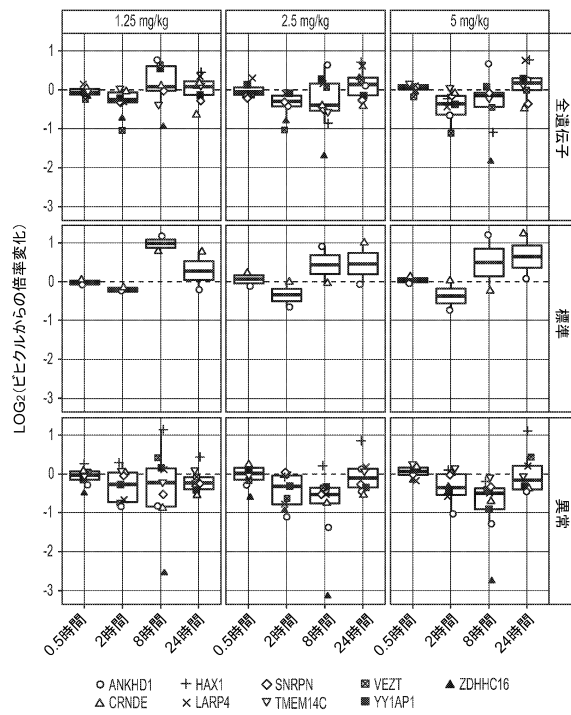


FIG. 22

【図 2 3】

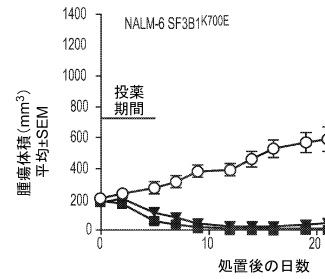


FIG. 23

【図 2 4】

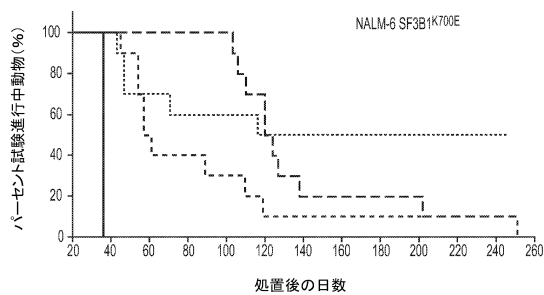


FIG. 24

【図 2 5】

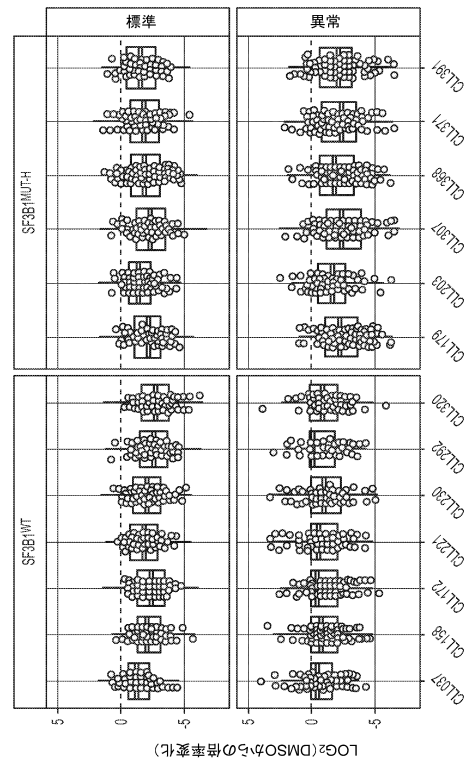


FIG. 25

【配列表】

0006876680000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 1 2 Q	1/6841	(2018.01)	C 1 2 Q	1/6841	Z
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 1 2 Q	1/6886	(2018.01)	C 1 2 Q	1/6886	Z
C 1 2 N	15/115	(2010.01)	C 1 2 N	15/115	Z
C 1 2 N	15/113	(2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z

(72)発明者 リム, キアン, ヒュ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, バーリントン, ファームズ ドライブ 135

(72)発明者 フィアラ, ジャコブ, ディー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, フランクリン, アンナ ロード 16

(72)発明者 ブオナミーチ, シルヴィア

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ボストン, トレモント ストリート 680, ア
パートメント 4

(72)発明者 水井 佳治

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ボストン, エマーソン プレイス 4, アパート
メント 306

(72)発明者 スミス, ピーター, ジー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, アーリントン, フランクリン ストリート 173
エー

(72)発明者 ズー, ピン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ボックスボロー, クーリッジ ファーム ロード
444

(72)発明者 パク, ユニス, サン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, アーリントン, ノウルズ ファーム ロード 4

(72)発明者 セイラー, マイケル, ダブリュー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, ウィンター ストリート 17
, アパートメント 16

(72)発明者 フェックス, マルコ, ピーター

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォルサム, レオナルド ストリート 13

審査官 西垣 歩美

(56)参考文献 特開2013-184887(JP,A)

国際公開第2011/129427(WO,A1)

Kenichi Yoshida, Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia, N
ATURE, 2011年, Vol.478, p.64-69Simon J. Furney, SF3B1 Mutations Are Associated with Alternative Splicing in Uveal Mela
noma, CANCER DISCOVERY, 2013年 7月16日, p.1122-1129

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 Q	1 / 0 0 - 3 / 0 0
C 1 2 N	1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0
A 6 1 K	4 5 / 0 0
A 6 1 P	3 5 / 0 0
A 6 1 P	3 5 / 0 2

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)